

(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
11 juin 2009 (11.06.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/071753 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/04 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61P 27/00* (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001270

(22) Date de dépôt international :
11 septembre 2008 (11.09.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0706434 13 septembre 2007 (13.09.2007) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **IPSEN PHARMA S.A.S.** [FR/FR]; 65, quai Georges Gorse, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : **HARNETT, Jérémiah** [FR/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif sur Yvette (FR).

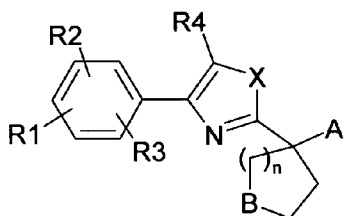
(84) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,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

Publiée :

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

(54) Title: CANNABINOID RECEPTOR LIGANDS

(54) Titre : DERIVES DE 4-PHENYL-L, 3-THIAZOLES ET DE 4-PHENYL-L, 3-OXAZOLES COMME LIGANDS DES RE-
CEPTEURS CANNABINOIDES



(I)

(57) Abstract: The subject of the present invention is novel 4-phenyl-1,3-azole derivatives of general formula (I) in which R1, R2, R3, R4, X, A, B and n are variable, in racemic or enantiomer form or any combinations of these forms. These compounds exhibit an affinity for cannabinoid receptors and are therefore capable of being used as medicaments for treating or preventing pathological states and diseases in which one or more of these receptors is (are) involved. The invention also concerns pharmaceutical compositions containing said products and the use thereof for the preparation of a medicament.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de 4-phenyl-1,3-azoles de formule générale (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, A, B, et n sont variables, sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes. Ces composés présentent une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes et sont donc susceptibles d'être utilisés comme médicaments pour traiter ou prévenir les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs de ces récepteurs sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

WO 2009/071753 A1

DERIVES DE 4-PHENYL-1,3-THIAZOLES ET DE 4-PHENYL-1,3-OXAZOLES COMME LIGANDS DES RECEPTEURS CANNABINOIDES

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de 4-phenyl-1,3-azoles. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs aux cannabinoïdes, en particulier les récepteurs CB2. Ils sont particulièrement intéressants
5 pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs aux cannabinoïdes sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

Les cannabinoïdes présents dans le cannabis Indien (*Cannabis sativa*) sont des
10 composants psychoactifs 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 des désordres gynécologiques. C'est en 1850 que les extraits de cannabis sont
15 reconnus et inclus dans la pharmacopée américaine.

Les cannabinoïdes sont connus pour avoir des effets sur le système nerveux central et / ou sur le système cardiovasculaire. Ces effets incluent des altérations de la mémoire, de l'euphorie et de la sédation. Les cannabinoïdes augmentent également la fréquence cardiaque et modifient la pression artérielle systémique. Les effets périphériques liés à
20 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.

Or, en dépit de l'ensemble de ces propriétés, l'utilisation thérapeutique des
25 cannabinoïdes est controversée pour ses effets psychoactifs (cause de dépendance) mais également pour ses effets secondaires multiples non encore complètement caractérisés.

De plus 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
30 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.

Aussi, afin de répondre aux exigences des industriels il est devenu nécessaire de trouver des composés capables de moduler sélectivement l'activité des récepteurs aux cannabinoïdes c'est-à-dire des produits sélectifs d'un sous-type de récepteur particulier.

5 Ainsi, Il y a un intérêt considérable pour des composés possédant une forte affinité sélective pour le récepteur CB2. En effet des composés modulant spécifiquement l'activité des récepteurs CB2, directement ou indirectement, peuvent produire des effets cliniquement utiles sans se fixer aux récepteurs CB1 et donc sans affecter le système nerveux central, fournissant ainsi une approche thérapeutique rationnelle pour une grande variété d'états pathologiques comme les désordres immunitaires, l'inflammation, 10 l'ostéoporose, l'ischémie rénale.

Le problème que se propose de résoudre l'invention est de fournir des produits possédant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes et plus particulièrement des produits sélectifs du sous-type de récepteur CB2.

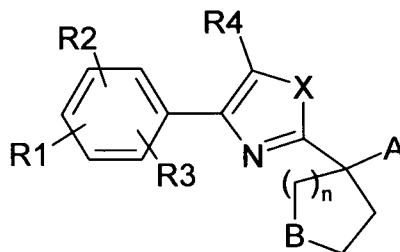
L'invention propose également l'utilisation des composés de formule générale (I) pour le 15 traitement et la prévention des états pathologiques et des maladies associées à l'activité des récepteurs cannabinoïdes comme, mais de manière non limitative, les désordres de prolifération cellulaire comme le cancer, les désordres immunitaires et les maladies autoimmunes, les maladies allergiques, l'inflammation, la douleur, les affections oculaires, les affections pulmonaires, l'ostéoporose, les désordres gastro-intestinaux, 20 les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires. Parmi ces maladies, on peut par exemple citer les maladies ou affections suivantes : les désordres du système immunitaire, notamment les maladies autoimmunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivités, syndrome de Sjögren, spondylarthrite ankylosante, arthrite rhumatoïde, arthrite réactionnelle, spondylarthrite 25 indifférenciée, maladie de Behcet, anémies autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, le rejet de greffe, les maladies affectant la lignée plasmocytaire ; les maladies allergiques : hypersensibilité retardée ou immédiate, rhinite allergique, dermatite de contact, conjonctivite allergique ; les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne : SIDA, méningites ; l'amylose, 30 les maladies affectant les lignées du système lympho-hématopoïétique ; les maladies chroniques du foie d'origine alcoolique, virale et toxique ainsi que stéato hépatites d'origine non alcoolique et le cancer primaire du foie ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel 35

syndrome), pancréatite ; l'ostéoporose ; la douleur : les douleurs chroniques de type inflammatoire, les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, asthme, fibrose, bronchite chronique, obstruction
5 chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic obstructive pulmonary disease), emphysème ; les maladies du système nerveux central et les maladies neurogénératives : syndrome de Tourette, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée, chorée de Huntington, épilepsie, psychoses, dépression, lésions de la moelle épinière ; la migraine, les vertiges, les vomissements, les nausées
10 en particulier celles consécutifs à une chimiothérapie ; les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artérosclérose, crise cardiaque, ischémie cardiaque ; l'ischémie rénale ; les cancers : les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cancéreuses, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine
15 embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwannomes) ; les maladies gastro-intestinales ; l'obésité ; le diabète.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront clairement à la lecture
20 de la description et des exemples donnés à titre purement illustratifs et non limitatifs qui vont suivre.

De manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence qu'il est possible d'utiliser les composés de formule générale (I) pour moduler l'activité de CB2.

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



25

(I)

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

A représente un radical -NR₅R₆, -CR₅R₆R₇, ou -OR₅ avec R₅, R₆, R₇ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

- 5 ou bien A représente -CR₅R₆R₇, avec R₅, R₆ et R₇ formant ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un cycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ;

B représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical méthylène ou un radical -NR₉- ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 10 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R₁, R₂, R₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R₁₁, -SR₁₁, haloalkyle, -N(R₉)₂, -OR₁₀ ;

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 15 R₁₀ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

R₁₁ représente un radical aryle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

étant entendu que quand A représente -NH₂, B ne représente pas un radical méthylène.

- 20 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 8 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, encore plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone. Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend par exemple les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et *tert*-butyle,
25 pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.

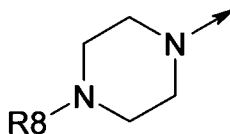
Par haloalkyle, on entend un radical alkyle tel que défini ci-dessus dont l'un au moins des atomes d'hydrogène est substitué par un atome d'halogène comme par exemple le radical -CF₃.

Par alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical –O-alkyle dans lequel le terme alkyle est tel que défini ci-dessus. Préférentiellement, le terme alkoxy représente un radical tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy et très préférentiellement le radical méthoxy.

- 5 Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical carbocyclique saturé comptant de 3 à 7 atomes de carbone tel que par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle.

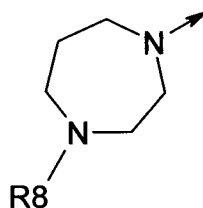
- 10 Par hétérocycloalkyle (ou hétérocyclique), on entend au sens de la présente invention un radical cyclique non aromatique comprenant de 4 à 7 atomes, ces atomes étant choisis parmi le carbone, l'azote, l'oxygène ou le soufre, ou une de leurs combinaisons comme par exemple les radicaux pipéridine, pyrrolidine, azétidine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine.

En particulier par pipérazine, on entend un radical



- 15 dans lequel R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

En particulier par homopipérazine, on entend un radical



dans lequel R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- 20 Par aryle, on entend un système carbocyclique insaturé comprenant au moins un cycle aromatique, de préférence un radical choisi parmi phényle, naphtyle et fluorényle et de manière très préférentielle, un radical phényle.

Préférentiellement, l'invention a pour objet un composé de formule générale (I) dans lequel R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, –CH₂R₁₁, –SR₁₁, haloalkyle, –N(R₉)₂, –OR₁₀; R₁₀

représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ; et R11 représente un radical phényle.

5 Très préférentiellement, l'invention a pour objet un composé de formule générale (I) dans lequel R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R11, -SR11, haloalkyle, -N(R9)₂, -OR10 ; R10 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou méthoxy ; et R11 représente un radical phényle.

10 De préférence, l'invention a pour objet un composé de formule générale (I) dans lequel X représente l'atome de soufre.

De préférence également, l'invention a pour objet un composé de formule générale (I) dans lequel X représente l'atome d'oxygène.

15 De préférence, le composé selon l'invention possède des radicaux R1, R2, R3 représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou -OR10.

De préférence, le composé selon l'invention possède des radicaux R1, R2, R3 qui représentent indépendamment un radical alkyle ou -OR10, dans lequel R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

20 De préférence, le composé selon l'invention possède un radical A qui représente un radical -NR5R6 dans lequel R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

25 De préférence, le composé selon l'invention possède un radical A qui représente -NR5R6 dans lequel R5 et R6 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle.

De préférence, le composé selon l'invention possède un radical B qui représente un atome d'oxygène ou de soufre.

De préférence également, le composé selon l'invention peut répondre à la formule générale (I) dans laquelle :

30 A représente indépendamment un radical -NR5R6, avec R5, R6, représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus;

B représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical méthylène, ou un radical -NR₉ ;

5 X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R₁, R₂, R₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -OR₁₀ ;

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

10 R₁₀ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

étant entendu que quand A représente -NH₂, B ne représente pas un radical méthylène.

15

De préférence également, le composé selon l'invention peut répondre à la formule générale (I) dans laquelle :

A représente un radical -NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

20 ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus;

B représente un atome d'oxygène, ou de soufre ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

25 R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R11, -SR11, haloalkyle, -N(R9)₂, -OR10 ;

R10 représente un atome d'hydrogène, alkyle, ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis
5 parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

R11 représente un radical aryle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière préférentielle, le composé selon l'invention peut répondre à la formule générale (I) dans laquelle :

10 A représente un radical -NR5R6, dans lequel R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

ou bien A représente -NR5R6, avec R5 et R6 formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ;

15 B représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou -OR10 ;

20 R10 représente un atome d'hydrogène, alkyle, ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés suivants ou
25 leur sels :

- {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amine

- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(dimethylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(dimethylamino) tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[3-(dimethylamino) tetrahydrofuran-3-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de {4-[4-(4-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} dimethylamine
- Chlorhydrate de (4-{4-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl} amine
- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro -2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl} dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(dimethylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de N,N-dimethyl-4-[4-(4-phenoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-amine
- 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(ethylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diethylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol

- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(methylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-piperidin-1-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- 5 • 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-morpholin-4-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-[4-(dimethylamino)-1-methylpiperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- 10 • Trifluoroacétate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(dimethylamino) piperidin-4-yl] -1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-5-methyl -1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- 15 • 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-methoxycyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-ethylcyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- Chlorhydrate de (4-{4-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- Chlorhydrate de {4-[4-(4-benzylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro -2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- 20 • Chlorhydrate de 2-chloro-6-(4-{2-[4-(dimethylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenoxy)benzonnitrile
- Chlorhydrate de (4-{4-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- 25 • Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-amine
- Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(phenylthio)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-amine
- Chlorhydrate du (4-{4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- 30 • Chlorhydrate du {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-2-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine

De manière plus préférentielle, le composé selon l'invention est choisi parmi les composés suivants ou leur sels :

- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine
- 5 • Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol
- 10 • Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}phénol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diéthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-piperidin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol

- 15 Les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les procédés décrits ci-dessous, bien entendu, ces procédés sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

20 Dans la description de ces procédés, le terme « température ambiante » indique une température comprise entre 20°C et 25°C ; les rendements des réactions sont indiqués en pourcentage molaire et la définition des radicaux est celle donnée précédemment.

Les différentes voies de synthèse sont envisagées et présentées ici en fonction de la nature du groupement A, qui peut être un atome d'azote substitué -NR₅R₆, un atome de carbone substitué -CR₅R₆R₇ ou un atome d'oxygène substitué -OR₅.

1/ Synthèse des composés où A représente -NR₅R₆ :

Ces composés sont obtenus selon une méthode présentée dans les schémas 1 à 4 ci-dessous.

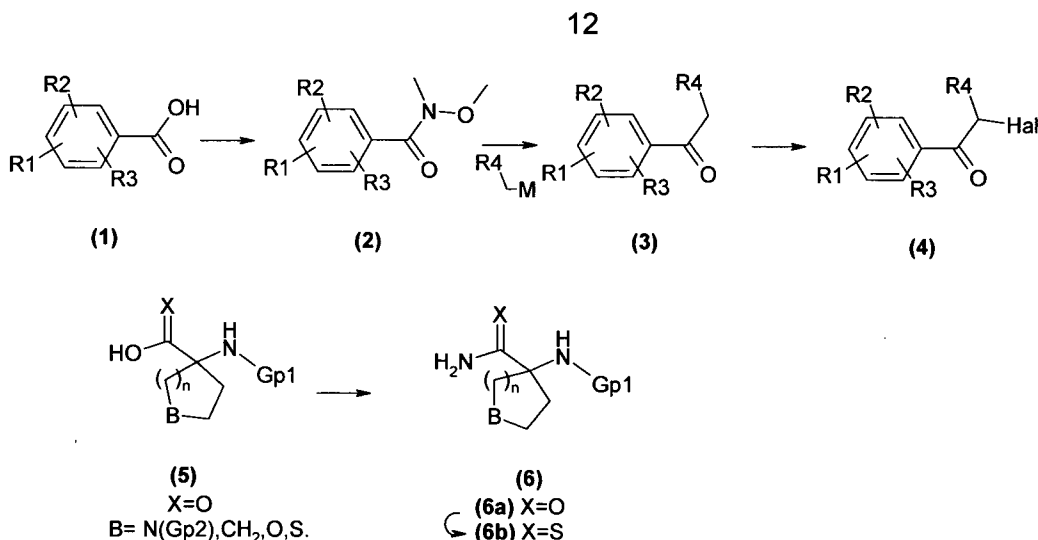


Schéma 1

- Selon le schéma 1, les dérivés cétoniques (3) sont convertis en α-halogénocétones correspondantes de formule générale (4) telle que par exemple les α-bromo-cétones par réaction avec un agent d'halogénéation tel que par exemple CuBr₂ dans l'acétate d'éthyle (*J. Org. Chem.* (1964), **29**, 3459), ou du brome (*J. Het. Chem.* (1988), **25**, 337), ou du N-bromosuccinimide (*J. Amer. Chem. Soc.* (1980), **102**, 2838) en présence d'acide acétique dans un solvant comme l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane. Les dérivés cétoniques (3) peuvent aussi être convertis en α-halogénocétones correspondantes de formule générale (4) par réaction avec d'autres agents d'halogénéation tels que HBr ou Br₂ dans de l'éther ou de l'acide acétique (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1996), **6**(3), 253-258 ; *J. Med. Chem.* (1988), **31**(10), 1910-1918) ou encore à l'aide d'une résine de bromation (*J. Macromol. Sci. Chem.* (1977), **A11**, (3) 507-514). Les cétones (3) non disponibles commercialement sont préparées à partir des acides carboxyliques (1) convertis en carboxamides de Weinreb (2), par réaction des acides carboxyliques de formule générale (1) avec le chlorhydrate de O,N-diméthylhydroxylamine en présence de EDC et HOBT. Puis les carboxamides de Weinreb (2) sont convertis en cétones de formule générale (3) par réaction avec des réactifs organométalliques R₄-CH₂-M, où M est un radical métallique et en particulier Li ou MgCl ou MgBr.
- Les composés de formule générale (6) comprenant les carboxamides (6a) et les thiocarboxamides (6b) sont préparés à partir des acides aminés (5) dont les fonctions amines sont protégées par des groupements protecteurs Gp1 et Gp2 tels que Boc, Fmoc, CBZ, Bn. Les acides aminés (5) sont traités par l'ammoniaque-HOBT (NH₃-HOBT, voir partie expérimentale) dans un solvant tel que le DMF en présence de BOP pour former les carboxamides (6a). Ces carboxamides (6a) réagissent avec (P₂S₅)₂ ou avec le réactif de Lawesson dans un solvant organique comme le dioxane ou le

benzène à une température de préférence comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange pour conduire aux thiocarboxamides de formule générale **(6b)**.

Selon le schéma 2 ci-dessous, les composés de formule générale **(8)** sont préparés à partir des composés de formule générale **(6)**. Les conditions diffèrent selon la nature du chainon X. Ainsi, les thiazoles de formule générale **(8)** où X représente S, sont préparés à partir des thiocarboxamides **(6b)**, traités avec les α -halogénocétone **(4)** dans un solvant organique comme l'acétone, l'éthanol ou le toluène à une température de préférence comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange pour conduire aux composés thiazoles de formule générale **(8)**. Les oxazoles de formule générale **(8)** où X représente O, sont préparés à partir des carboxamides **(6a)**. Ces carboxamides sont traités avec les α -halogénocétone **(4)** dans un solvant polaire comme par exemple dans le DMF chauffé sous micro-ondes à une température comprise entre 100°C et 150°C (équipement Biotage®), dans un tube scellé, pendant 45 à 90 minutes, pour conduire aux oxazoles de formule générale **(8)**.

Quand B représente un méthylène, un atome d'oxygène ou de soufre, (voir schéma 2) les composés de formule générale **(8)** sont déprotégés pour conduire aux amines correspondantes de formule générale **(9)** selon des méthodes connues de l'homme du métier. Gp1 peut être CBZ, Boc, Fmoc, Bn. Par exemple lorsque Gp1 est le groupement protecteur Fmoc, celui-ci est clivé par un excès de diméthylamine dans un solvant organique comme par exemple le tétrahydrofurane, à une température de réaction comprise entre la température ambiante et 55°C. Les amines substituées de formule générale **(10, 12, 13, 14, 15)** sont préparées à partir des composés **(9)** selon une des méthodes suivantes :

- i) Condensation avec des aldéhydes correspondants dans les conditions de Eschweiler-Clark (Harding, J. R.; Jones, J. R.; Lu, S-Y.; Wood, R. *Tetrahedron Letters* 2002, 43, 9487-9488 ; Torchy, S.; Barby, D. *J. Chem. Res.(S)* 2001, 292-293). Les amines primaires de formule générale **(9)**, de l'acide formique et les aldéhydes correspondants sont chauffés dans le DMSO sous micro-ondes à une température comprise entre 130 et 200°C (équipement Biotage®), dans un tube scellé, pendant 4 à 20 minutes pour former des amines secondaires **(10)** et/ou tertiaires **(12)** substituées par des groupements R5' et/ou R6', étant entendu que R5' et R6' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

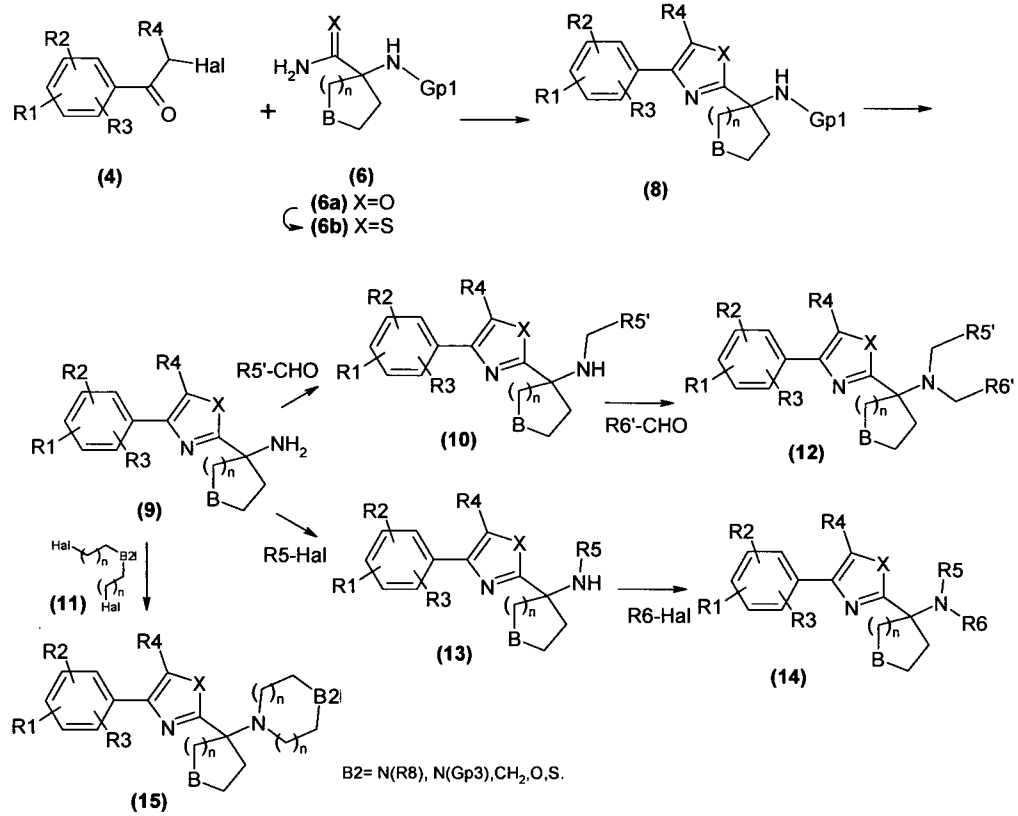
- ii) Condensation avec des aldéhydes correspondants en présence d'un agent réducteur (amination réductrice) comme le triacétoxyborohydrure de sodium ou le

borohydrure de sodium, dans un alcool aliphatique inférieur comme le méthanol et éventuellement en présence de tamis moléculaire, la température de réaction étant comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange, l'amination réductrice peut aussi être faite en chauffant sous micro-ondes (équipement Biotage®) pour former des amines secondaires **(10)** et/ou tertiaires **(12)** substituées par des groupements R5' et/ou R6', étant entendu que R5' et R6' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- **iii**) Les amines de formule générale **(13)** et **(14)** selon le schéma 2, sont préparées à partir des dérivés halogénés (R5-Hal et R6-Hal où Hal est un halogène) pour former des amines secondaires **(13)** et/ou tertiaires **(14)**.

- **iv**) Quand R5 et R6 pris ensemble forment un cycle de 4 à 7 chaînons, les amines de formule générale **(15)** sont préparées utilisant le dihalogénoalkyle **(11)** où B2 représente NR8, NGp3, O, S ou méthylène. Le dihalogénoalkyle **(11)** et les composés **(9)** réagissent dans un solvant polaire comme par exemple l'éthanol en présence d'une base telle que par exemple le bicarbonate de sodium, la triéthylamine, avec ou sans iodure de sodium, à une température de réaction comprise entre la température ambiante et celle du reflux du mélange. La réaction peut également être mise en oeuvre en chauffant sous micro-ondes (équipement Biotage®) à une température comprise entre 100°C et 200°C pendant 4 à 60 minutes pour réaliser les hétérocycliques de formule générale **(15)**. Lorsque B2 représente un atome d'azote protégé NGp3, les composés de formule générale **(15)** sont déprotégés pour conduire aux amines correspondantes de formule générale **(16)** selon des méthodes connues de l'homme du métier, Gp3 peut être CBZ, Boc, Fmoc ou Bn. Ensuite les composés **(16)** sont alkylés suivant la méthode **i**, **ii** ou **iii** pour conduire aux composés **(17)**.

15



Quand B2=N(Gp3) :

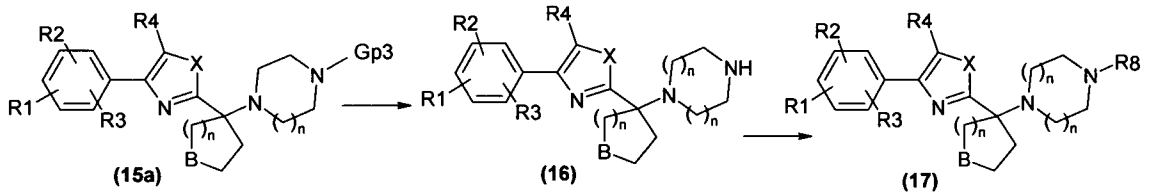


Schéma 2

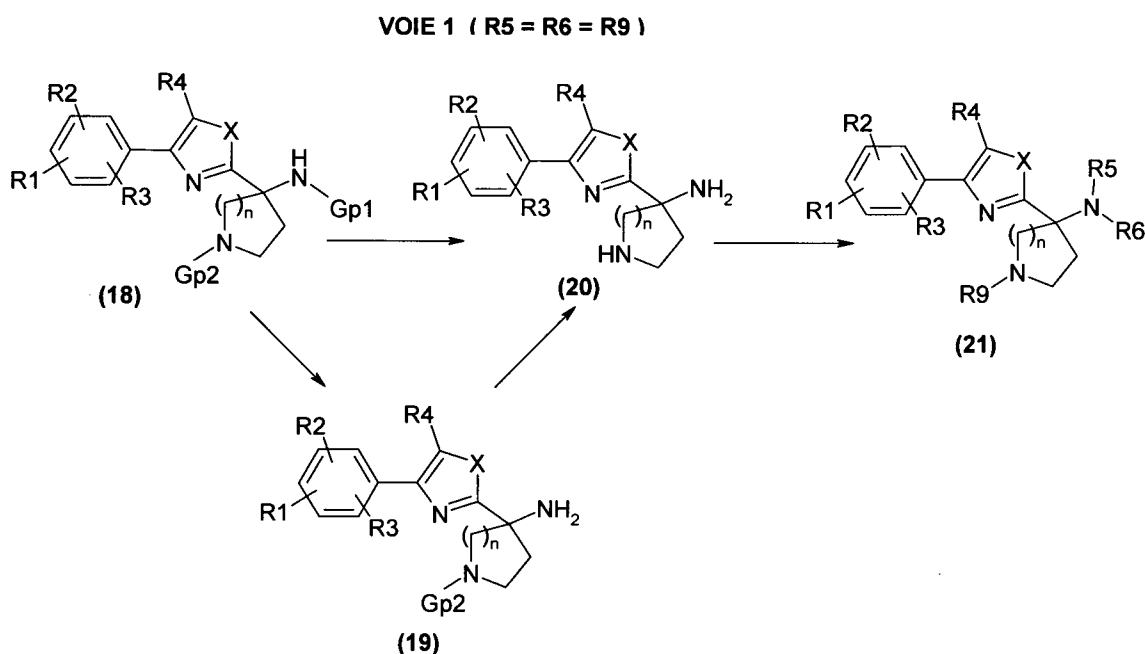
Dans le cas des azoles (18) quand B est un azote protégé NGp2, les groupements protecteurs (Gp1 et Gp2) peuvent être déprotégés sélectivement ou non-sélectivement dans des conditions connues de l'homme du métier pour conduire aux composés de formule générale (21) ; par la voie 1 si R5, R6 et R9 sont identiques (voir schéma 3), ou par les voies 2 ou 3 si R5, R6 et R9 ne sont pas identiques (voir schéma 4).

Voie 1 :

Dans les cas où A représente NR5R6, et R5, R6, et R9 sont identiques, Gp1 et Gp2 peuvent être choisis parmi CBZ, Boc, Fmoc ou Bn. Par exemple lorsque Gp1 et Gp2 sont les groupements protecteurs Fmoc, ceux-ci peuvent être déprotégés par un excès

de diméthylamine dans un solvant organique comme par exemple le tétrahydrofurane, à une température de réaction comprise entre la température ambiante et 55°C. Quand Gp1 et Gp2 sont des groupements protecteurs Boc ceux-ci sont déprotégés par HCl gazeux barbotant dans un solvant tel que par exemple l'acétate d'éthyle pour accéder aux amines (20).

Dans les cas où Gp1 n'est pas identique à Gp2, on peut déprotéger les fonctions amines sélectivement dans des conditions connues de l'homme du métier. Par exemple quand Gp1 représente un groupement Fmoc et Gp2 représente un groupement Boc, alors le groupement Fmoc est clivé pour libérer les amines (19) sous forme de bases libres dans des conditions basiques (par exemple de la diméthylamine dans le THF), ensuite le groupement Boc est clivé en milieu acide pour conduire aux amines (20) ou vice versa. Les amines (20) sont ensuite trialkylées par les méthodes i, ii ou iii pour former les composés de formule générale (21).



15

Schéma 3**Voies 2 et 3 :**

Dans les cas où A représente NR₅R₆, et R₅, R₆ et R₉ ne sont pas identiques (Schéma 4), les composés de formule générale (27) sont préparés selon les procédures décrites dans le schéma 4. Les groupements protecteurs Gp1 et Gp2 sont clivés sélectivement dans des conditions connues de l'homme du métier. Par exemple quand Gp1 représente un groupement Fmoc et Gp2 représente un groupement Boc, le groupement

20

Fmoc peut être clivé pour libérer les amines (19) sous forme de bases libres dans des conditions basiques (par exemple de la diméthylamine dans le THF), pour initier la voie 2, ou le groupement protecteur Gp2 peut être clivé sélectivement en milieu acide pour former les amines (22) afin d'initier la voie 3.

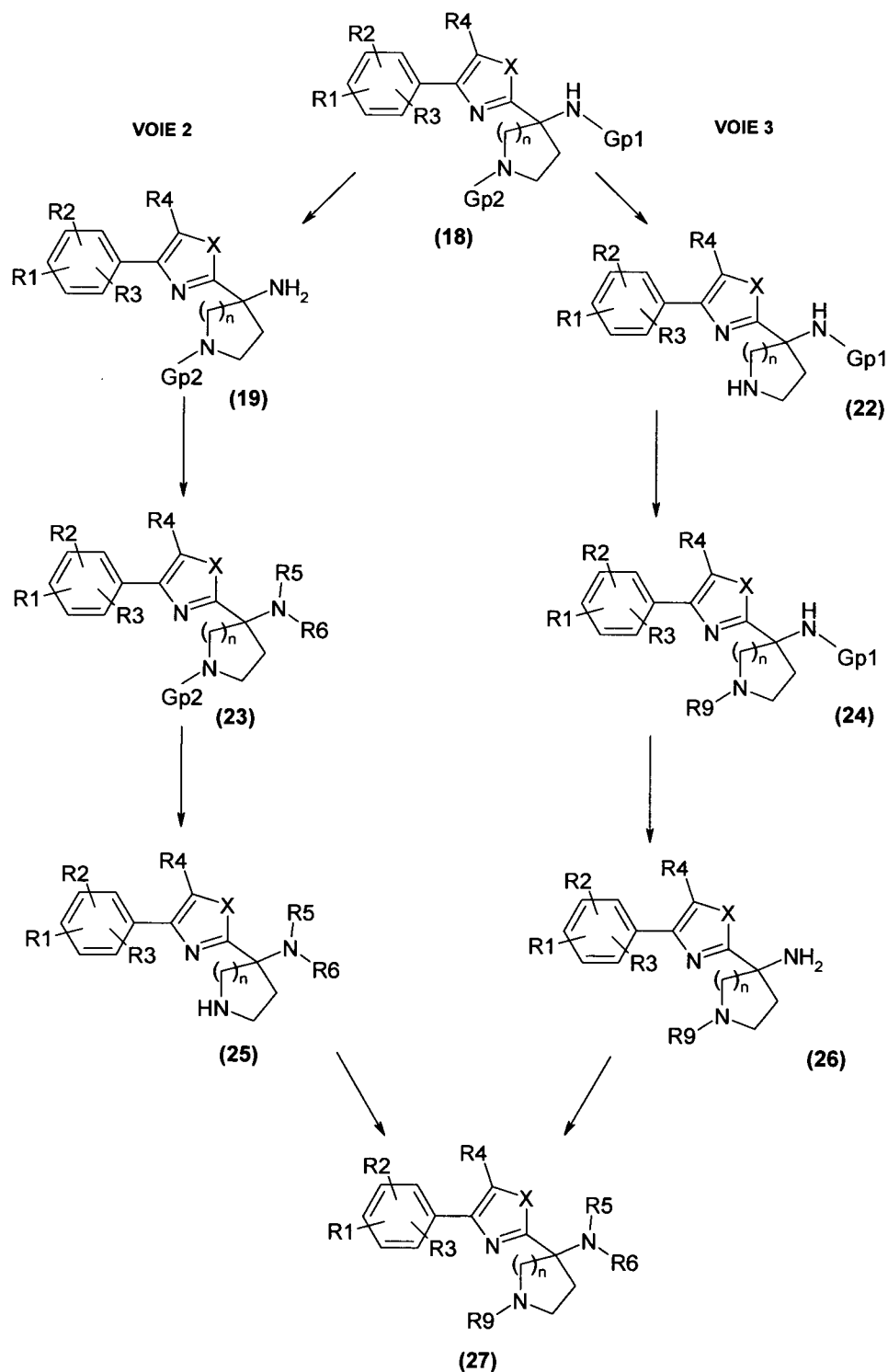


Schéma 4

Selon la voie 2 : Après la déprotection sélective des composés de formule générale (18), les amines primaires (19) sont alkylées par les méthodes i, ii, iii ou iv décrites précédemment pour former les composés (23). Ces composés (23) sont ensuite déprotégés pour libérer les amines secondaires (25) qui sont à leur tour alkylées suivant les méthodes i, ii ou iii pour conduire aux composés (27).

Selon la voie 3 : Après la déprotection sélective des composés de formule générale (18) les amines secondaires (22) sont alkylées par les méthodes i, ii ou iii pour former les composés de formule générale (24). Le groupement Gp1 des composés (24) est ensuite clivé pour former les amines primaires (26) qui sont à leur tour alkylées par les méthodes i, ii, iii ou iv pour conduire aux composés (27).

2/ Synthèse des composés où A représente -CR₅R₆R₇ :

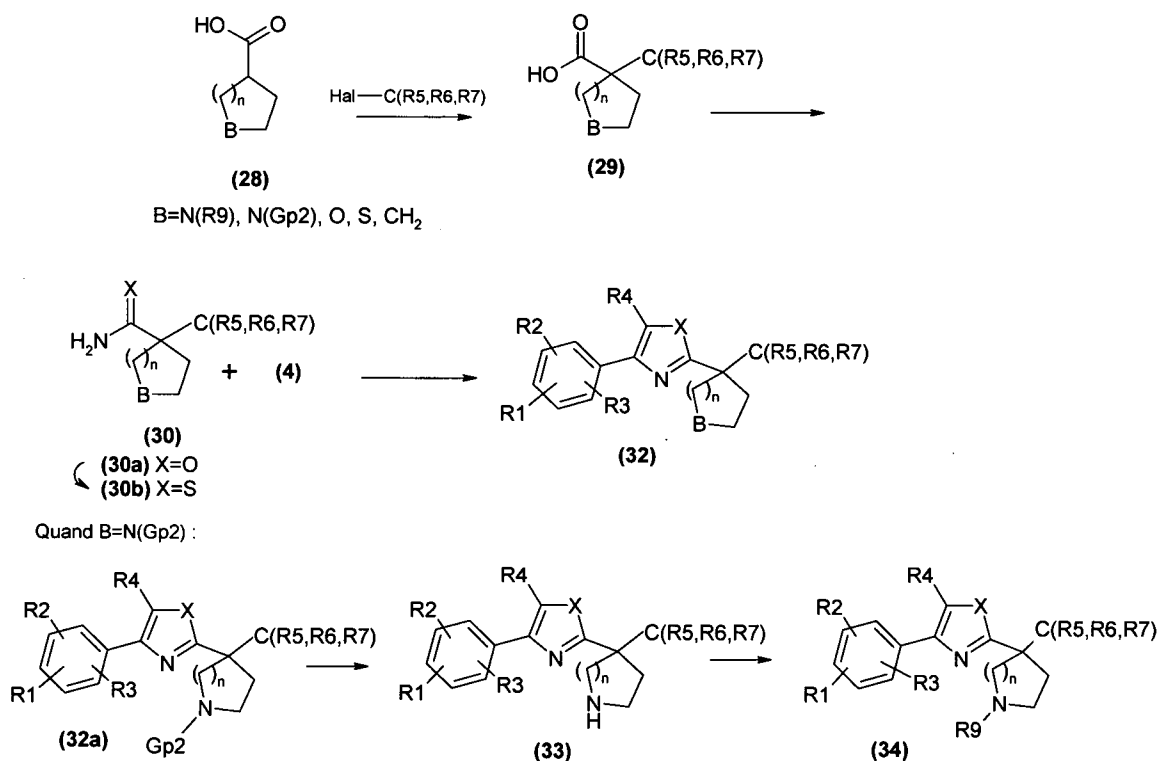


Schéma 5

Ces composés sont obtenus selon une méthode résumée dans le schéma 5 ci-dessus.

Les composés de formule générale (30), incluant les carboxamides (30a) où X représente O et les thiocarboxamides (30b) où X représente S sont préparés à partir des acides carboxyliques (28). Le dianion des acides carboxyliques (28) peut être préparé par traitement avec un excès de LDA (au moins deux eq.) à une température

comprise entre 0°C et -78°C dans le tétrahydrofurane. Ce dianion est mis en réaction avec les dérivés halogénés CR₅R₆R₇-Hal où Hal est un atome d'halogène pour produire les composés de formule générale (29), à partir desquels les composés de formule générale (30) incluant les carboxamides et les thiocarboxamides (30a) et (30b) sont préparés de la même façon que les composés de formule générale (6) dans le schéma 1. Les composés de formule générale (30) sont mis en réaction avec les dérivés halogénés de formule générale (4) de la même façon que dans le schéma 2 pour fournir les composés de formule générale (32).

Quand B est un atome d'azote protégé NGp₂, l'amine (32a) est déprotégée dans des conditions classiques connues de l'homme du métier, Gp₂ étant choisi parmi les groupements CBZ, Boc, Fmoc ou Bn. Par exemple, lorsque Gp₂ est le groupement protecteur Fmoc, celui-ci est déprotégé par un excès de diméthylamine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température de réaction comprise entre la température ambiante et 55°C pour fournir les composés (33). Ces composés de formule générale (33) peuvent être alkylés selon les procédures (i) ii) ou (iii) pour fournir les composés de formule générale (34).

3/ Synthèse des composés où A représente -OR₅ :

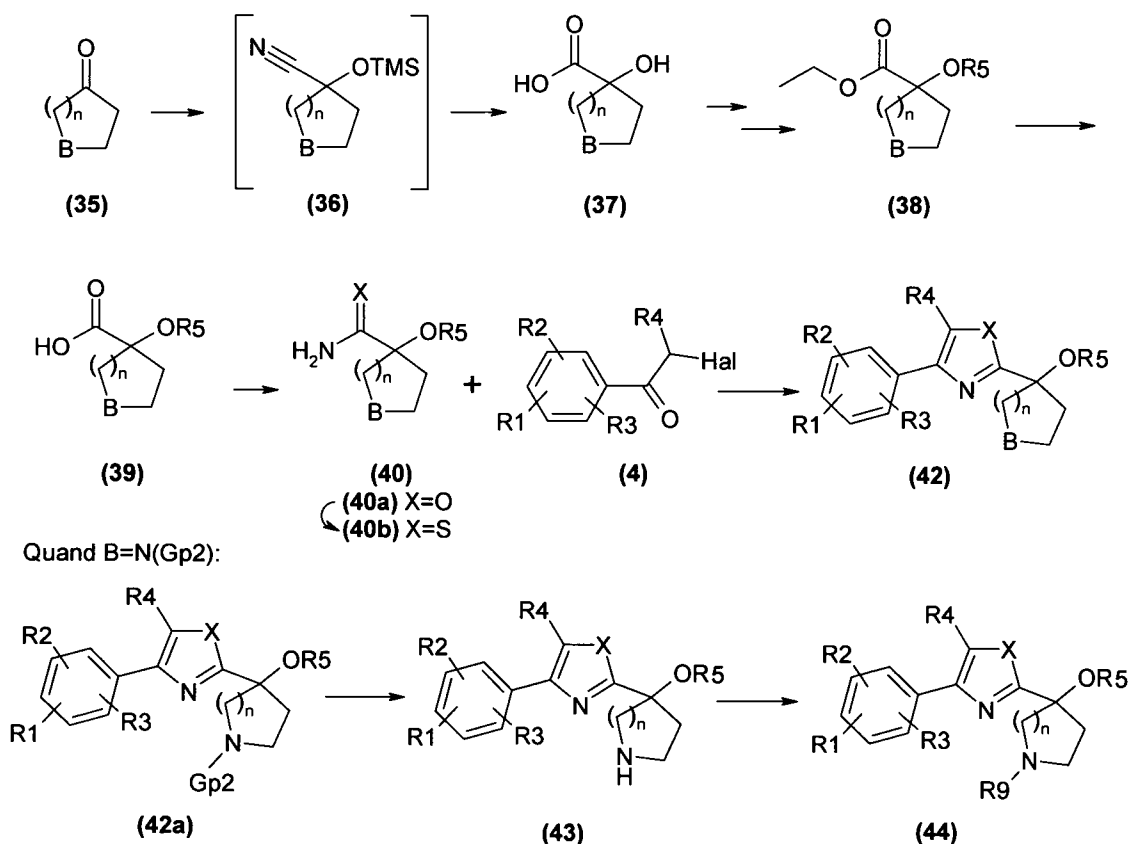


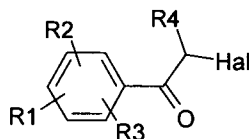
Schéma 6

Ces composés sont obtenus selon une méthode résumée dans le schéma 6 ci-dessus.

Les composés de formule générale (40), incluant les carboxamides (40a) où X représente O et les thiocarboxamides (40b) où X représente S sont préparés à partir
5 des cétones de formule générale (35) via des cyanohydrines triméthylesilyl-éther (36). Les cétones (35) réagissent avec le cyanotriméthylsilyle éther en présence d'un catalyseur tel que l'iodure de zinc dans un solvant anhydre comme le THF, pour former les cyanohydrines triméthylsilyl-éther (36) qui ne sont pas isolées mais hydrolysées par
10 une solution d'HCl pour former les hydroxy-acides (37). Les acides (37) sont convertis en esters éthyliques ou méthyliques et le groupement hydroxyle est alkylé par réaction avec les dérivés halogénés R5-Hal (Hal étant un atome d'halogène) en présence d'une base telle que NaH dans un solvant anhydre tel que le THF pour former les composés (38). Les esters obtenus sont ensuite saponifiés par action d'une base comme par
15 exemple LiOH dans du tétrahydrofurane pour former les acides (39) qui sont par la suite convertis en composés de formule générale (40), incluant les carboxamides (40a) où X représente O et les thiocarboxamides (40b) où X représente S par les méthodes précédemment décrites pour les composés de formule générale (6), comme illustré au schéma 1. Les composés de formule générale (40) sont mis en réaction avec les
20 dérivés halogénés de formule générale (4) pour conduire aux composés (42) par les méthodes précédemment décrites pour les composés (8), comme illustré au schéma 2.

Dans les cas où B est un atome d'azote protégé NGp2, les composés (42a) sont déprotégés dans des conditions classiques connues de l'homme du métier pour
25 conduire aux amines de formule générale (43) qui sont ensuite alkylées selon les procédures (i) (ii) ou (iii) pour fournir les composés de formule générale (44) selon les méthodes précédemment décrites pour les composés (33) et (34) schéma 5.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus caractérisé en ce que l'on fait réagir une α -halogénocétone de formule générale (4)

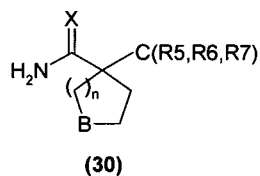


(4)

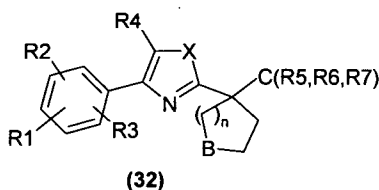
30 dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont tels que définis précédemment, Hal représentant un atome d'halogène,

21

- soit avec un composé de formule générale (30)

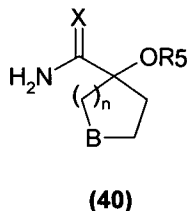


- dans laquelle X, B, R5, R6, R7 et n sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule générale (32), c'est-à-dire un composé de formule générale (I)
- 5 dans laquelle A représente un radical -CR5R6R7,

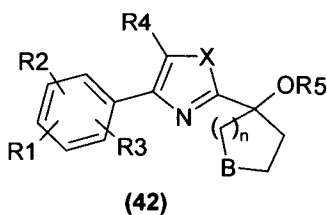


dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n, R5, R6 et R7 sont tels que définis ci-dessus ;

- soit avec un composé de formule générale (40)



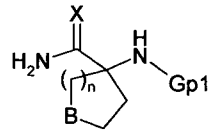
- 10 dans laquelle X, B, R5 et n sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule générale (42) c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -OR5,



dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n et R5 sont tels que définis ci-dessus ;

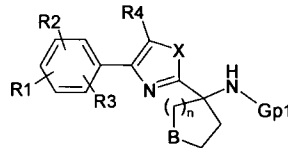
- 15 - soit avec un composé de formule générale (6)

22



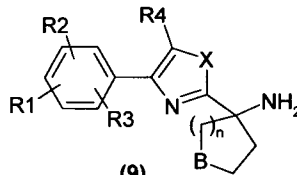
(6)

dans laquelle X, B et n sont tels que définis précédemment, Gp1 représentant un groupement protecteur, pour conduire au composé de formule générale (8)



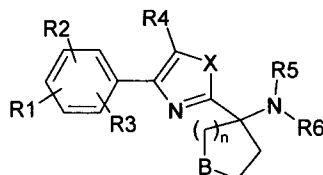
(8)

- 5 dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n et Gp1 sont tels que définis ci-dessus, composé de formule générale (8) dont le groupement protecteur est clivé pour conduire au composé de formule générale (9), c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -NR5R6, R5 et R6 représentant un atome d'hydrogène,



(9)

- 10 composé de formule générale (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, et n sont tels que définis ci-dessus et A représente un radical -NR5R6, R5 et R6 représentant un atome d'hydrogène, que l'on utilise comme intermédiaire pour la synthèse du composé de formule générale (14) c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -NR5R6, R5 et/ou R6 ne représentant pas un atome d'hydrogène,



(14)

15

dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n, R5 et R6 sont tels que définis ci-dessus et R5 et/ou R6 ne représentant pas un atome d'hydrogène.

La présente invention a également pour objet les composés de formule générale (I) tels que décrits ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, à titre de médicament.

20

La présente invention a également pour objet, les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) tel que décrit ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 5 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) tel que décrit ci-dessus, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les
- 10 désordres de prolifération cellulaire comme le cancer, les désordres immunitaires et les maladies autoimmunes, les maladies allergiques, l'inflammation, la douleur, les affections oculaires, les affections pulmonaires, l'ostéoporose, les désordres gastro-intestinaux, les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires.

De préférence, la présente invention a également pour objet l'utilisation des composés de formule générale (I) tels que décrits ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament, destiné à traiter ou prévenir

15 les cancers.

De préférence, la présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) tel que décrit ci-dessus, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour préparer un médicament destiné à traiter ou

20 prévenir le cancer, caractérisée en ce que les cancers destinés à être traités ou prévenus sont choisis parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moëlle épinière, du cou, de la langue, de la tête ainsi que les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les

25 leucémies, les mélanomes.

Par ailleurs, certains des composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous la forme d'énantiomères. La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "R, S". Dans un souci de simplicité, lorsque aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les

30 formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Le composé de formule générale (I) ou son sel utilisé selon l'invention ou l'association selon l'invention peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes 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.

- 5 Le composé de formule générale (I) ou son sel utilisé selon l'invention ou l'association selon l'invention peut 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.
- 10 L'administration d'un composé de formule générale (I) ou son sel utilisé selon l'invention ou l'association selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, sous-cutanée etc.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

15

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg et 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

- 20 Les exemples suivants illustrent l'invention sans en limiter la portée.

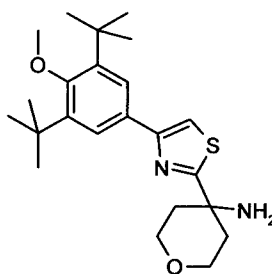
EXEMPLES

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil à capillaire Büchi B-545 ou d'un système kofler Leica VMHB.

- 25 Les composés sont caractérisés par leur pic moléculaire (MH⁺) déterminé par spectrométrie de masse (SM), à l'aide d'un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray, utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée.

Exemple 1 : {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amine

25



1.1 1-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)ethanone

Dans une solution à 0 °C de 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy acetophénone (1.24 g ; 5.0 mmol) dans du tetrahydrofurane anhydre (30 ml) sous argon, on ajoute par petite
 5 portion de l'hydrure de sodium (0.240 g, 6.10 mmol) et on laisse le mélange reposer à température ambiante. On ajoute goutte à goutte l'iodure de méthyle (0.47 ml, 7.5 mmol) en agitant à température ambiante, puis on porte au reflux pendant 8 heures. Un mélange eau/THF est ajouté goutte à goutte. On réalise l'extraction avec de l'acétate d'éthyle et après décantation, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous
 10 vide. Le solvant est évaporé puis on procède à une purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 95-5). On obtient une huile violacée avec un rendement de 76%.

MH+ = 263.4

15 N.B. : On peut aussi changer l'hydrure de sodium par du carbonate de potassium et le solvant par du DMF pour fournir les intermédiaires de type 1.1.

1.2 2-bromo-1-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)ethanone

Dans une solution de l'intermédiaire 1.1 (1 g ; 3.81 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (30 ml), on ajoute du bromure de cuivre (CuBr₂) puis on porte au reflux pendant 5
 20 heures. Puis on filtre à travers une couche de célite et on lave avec de l'acétate d'éthyle. On évapore les solvants pour donner une huile marron qui cristallise, le produit est utilisé directement dans la prochaine étape.

MH+ = 341.2

1.3 9H-fluoren-9-ylmethyl [4-(aminocarbonyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]carbamate

25 Le 4-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid (0.5 g, 1.365 mmol) est mis en solution dans du DMF, on y ajoute le réactif HOBT-NH₃* (0.253 g, 1.633 mmol) puis le BOP (0.602 g, 1.36 mmol) et de la diisopropyl éthylamine

(0.7 ml, 4.083 mmol) et on agite pendant 12 heures. Puis on extrait le produit obtenu avec de l'acétate d'éthyle et de l'eau, et après décantation, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée.

- 5 Le filtrat est concentré à sec pour conduire à un solide blanc, le solide est trituré avec l'éther éthylique, puis filtré. Le solide est lavé avec de l'éther pour fournir l'intermédiaire **1.3** avec un rendement de 68%. Le produit est utilisé directement dans la prochaine étape.

Point de fusion : 154°C, MH+ = 367.3.

- 10 * Méthode pour préparer le réactif HOBT-NH₃ utilisé pour synthétiser l'intermédiaire **1.3** : On dissout HOBT (20 g, 0.148 mol) dans du méthanol (100ml), on y ajoute de l'hydroxyde d'ammonium (12ml, NH₄OH à 28% d'ammoniac) puis on laisse agiter à température ambiante pendant 12 heures. On évapore les trois quarts du volume de solvant puis on filtre le solide qui précipite. Le solide est lavé avec de l'éther diisopropylique puis est séché pour conduire à un solide blanc avec un rendement
- 15 quantitatif.

1.4 9H-fluoren-9-ylmethyl[4-(aminocarbonothioyl)tetrahydro-2H-pyran-4yl]carbamate

- 1.91 g (5.213 mmol) de l'intermédiaire **1.3** est dissous dans du diméthoxyéthane (30 ml). On ajoute du bicarbonate de sodium (1,752 g ; 20.85 mmol), puis le (P₂S₅)₂ (4.634 g ; 10.43 mmol) par petites portions. Le milieu réactionnel est agité durant 24
- 20 heures. Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et la solution est extraite à l'éther éthylique. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 90%.

- 25 MH+ = 383.2.

1.5 9H-fluoren-9-ylmethyl {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} carbamate

- L'intermédiaire **1.4** (0.5 g, 1.3 mmol) et l'intermédiaire **1.2** (0.446 g ; 1.3 mmol) sont dissous dans de l'acétone (20 ml) sous atmosphère d'argon puis le mélange est chauffé
- 30 à 50°C pendant 5 heures et ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 12 heures. Ensuite on reprend avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séparée,

séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide puis on procède à une purification sur colonne de silice (éluant : gradient acétate d'éthyle dans heptane : de 10% à 30% d'acétate d'éthyle). On obtient une mousse jaune pâle avec un rendement de 77%.

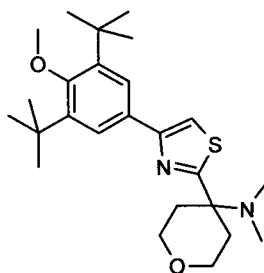
5 MH+ = 625.43

1.6 {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amine (**Exemple 1**)

L'intermédiaire **1.5** (0.6 g, 0.96 mmol) est dissous dans du tétrahydrofurane (20 ml). De la diéthylamine (0.5 ml, 4.8 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est d'abord
10 chauffé au reflux et ensuite laissé sous agitation à une température ambiante durant 12 heures. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide puis on procède à une purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 50-50). On obtient
15 un solide blanc avec un rendement de 52%.

Point de fusion : 128.4 – 129.7°C. MH+ = 403.3

Exemple 2 : Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine

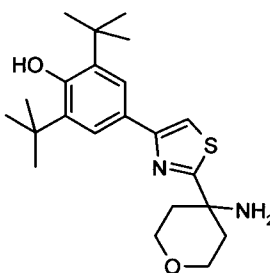


20 Le produit **1.6** de l'**exemple 1** (0.180 g, 0.447 mmol) est solubilisé dans du DMSO (2 ml) et on y ajoute du formaldéhyde (72 µl, 0.894 mmol) puis de l'acide formique (47 µl, 0.894 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 190°C pendant 10 minutes. On dilue avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et on extrait avec l'acétate d'éthyle. Puis on lave la phase
25 organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Puis on sèche sur sulfate de magnésium. On filtre et ensuite on évapore. Puis on procède à une purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 50-50). On obtient une huile incolore que l'on salifie directement. On dissout l'amine dans l'éther (5ml) et

on y ajoute HCl (0.6 ml, 1M dans l'éther), le solide obtenu est filtré et lavé avec l'éther éthylique puis avec de l'isopentane puis séché sous vide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 38%.

Point de fusion : 215.0 – 216.7°C. MH+ = 431.29

5 **Exemple 3** : 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol



3.1 9H-fluoren-9-ylmethyl {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} carbamate

10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire 1.5 où le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenacyle bromide commercialement disponible remplace l'intermédiaire 1.2. L'intermédiaire 3.1 est obtenu sous forme de mousse blanche après purification sur colonne de silice (éluant : gradient de 10% à 40% d'acétate d'éthyle dans l'heptane) avec rendement de 67.3%.

15 MH+ = 611.3

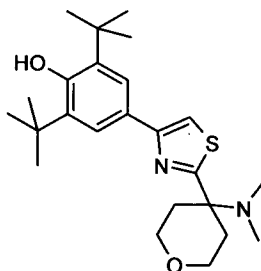
3.2 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol
(Exemple 3)

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 1 où l'intermédiaire 3.1 remplace l'intermédiaire 1.5. L'exemple 3 est obtenu sous forme de solide blanc après purification sur colonne de silice (éluant : gradient de 10% à 40% d'acétate d'éthyle dans l'heptane) avec rendement de 81.7%.

Point de fusion : 123.0-126.5°C. MH+ = 389.3

Exemple 4 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol

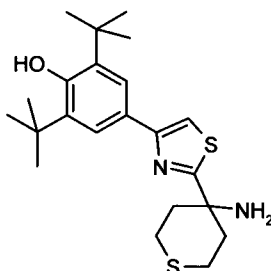
29



Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 2**, où l'**exemple 3** remplace l'**exemple 1**. L'**exemple 4** est obtenu sous forme de solide blanc avec un rendement de 86.8%.

5 Point de fusion : 255.0-257.7°C. MH+ = 417.3

Exemple 5 : 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol

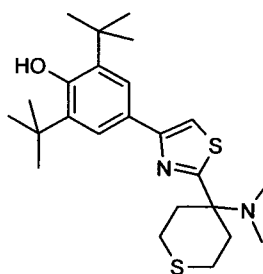


Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 1, à la
 10 différence que la synthèse commence à l'étape 1.3 où le 4-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]tetrahydro-2H-thiopyran-4-carboxylic acid remplace le 4-
 15 [[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid et le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenacyl bromide commercialement disponible remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. En utilisant le protocole expérimental de déprotection décrit pour l'**exemple 1** (étape 1.6) on obtient l'**exemple 5** sous forme d'un solide jaune .

Point de fusion : 148.8-150.8°C. MH+ = 405.20

Exemple 6 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tétrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol

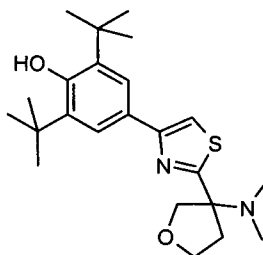
30



Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, où l'exemple 5 remplace l'exemple 1. L'exemple 6 est obtenu sous forme de solide blanc.

Point de fusion : 247.2-250.0°C. MH+ = 433.2

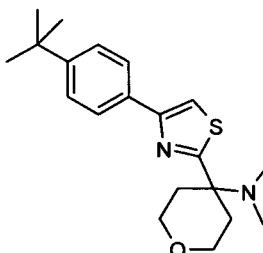
5 **Exemple 7 : Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[3-(diméthylamino) tétrahydrofuran-3-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol**



Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2, la synthèse commence de l'étape 1.3 où le 3-(((9H-fluoren-9-ylméthoxy) carbonyl)amino)tétrahydrofuran-3-carboxylic acid remplace le 4-(((9H-fluoren-9-ylméthoxy)carbonyl)amino)tétrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid dans l'étape 1.3 et le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phénacyl bromide commercialement disponible remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

15 Point de fusion : 239.0 – 231.0°C. MH+ = 403.2

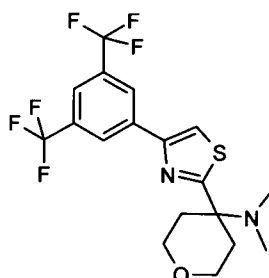
Exemple 8 : Chlorhydrate de {4-[4-(4-tert-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl] tétrahydro-2H-pyran-4-yl} diméthylamine



Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2**, la synthèse commence de l'étape **1.3** où le 4-tert-butyl phenacyl chloride commercialement disponible remplace l'intermédiaire **1.2** dans l'étape **1.5**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide jaunâtre.

- 5 Point de fusion : 205.0 – 207.0°C. MH+ = 345.36

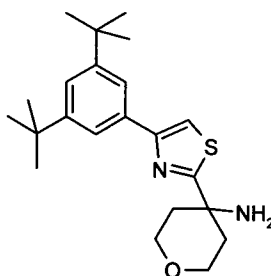
Exemple 9 : Chlorhydrate de (4-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)diméthylamine



- 10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2**, la synthèse commence à l'étape 1.3 où le 3,5-bis(trifluorométhyl) phenacyl bromide commercialement disponible remplace l'intermédiaire **1.2** dans l'étape **1.5**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 232.2 – 233.0°C. MH+ = 425.2

- 15 **Exemple 10 : {4-[4-(3,5-di-tert-butylphényl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl} amine**



10.1 3,5-di-tert-butyl-N-methoxy-N-methylbenzamide

- 20 Dans une solution de 3,5-di-tert-butylbenzoic acide (10 g ; 42.7 mmol) dans DMF anhydre (30 ml) sous argon, on ajoute de la triéthylamine (15 ml). On laisse le mélange sous agitation à température ambiante. Ensuite après quelques minutes on ajoute O,N-diméthylhydroxylamine hydrochloride (4.55 g, 46.9 mmol) puis EDC (quantité) et HOBT (quantité) et on laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Puis

on verse sur de l'eau glacée et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10% de bicarbonate de sodium suivi d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide. On obtient une huile jaune pâle avec un rendement quantitatif, le produit est utilisé directement dans la prochaine étape.

MH+ = 278.2

10.2 1-(3,5-di-tert-butylphenyl)ethanone

L'intermédiaire **10.1** (11.83 g, 42.7 mmol), dissous dans du THF anhydre (150 ml) est refroidi à -30°C puis le méthyl lithium (42.7ml, 1.6M dans l'éther) est ajouté goutte à goutte et le mélange réactionnel est agité en revenant à -10°C pendant 3 heures. Une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium est versée, la phase organique est extraite avec de l'acétate d'éthyle et après décantation, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium puis évaporée sous vide. On obtient une huile jaune pâle qui devient orangée avec le temps avec un rendement quantitatif, le produit est engagé directement dans la prochaine étape.

MH+ = 233.2

10.3 2-bromo-1-(3,5-di-tert-butylphenyl)ethanone

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.2** où l'intermédiaire **10.2** remplace l'intermédiaire **1.1**, l'intermédiaire **10.3** est obtenu sous forme d'huile marron clair après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 5-95) avec un rendement de 63%.

MH+ = 277.6

10.4 9H-fluoren-9-ylmethyl{4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]}tetrahydro-2H-pyran-4-yl} carbamate

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.5** où l'intermédiaire **10.3** remplace l'intermédiaire **1.4**, l'intermédiaire **10.4** est obtenu sous forme de mousse blanche après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 20-80) avec un rendement de 73%.

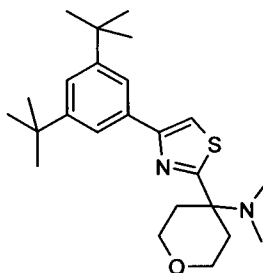
MH+ = 595.4

**10.5 {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl} amine
(Exemple 10)**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 1 (étape 1.6) où l'intermédiaire 10.4 remplace l'intermédiaire 1.5, l'exemple 10 est obtenu sous forme de solide cristallin blanc après purification sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 30-70) avec un rendement quantitatif.

Point de fusion : 114.0 – 114.4°C. MH+ = 373.3

Exemple 11 : Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine

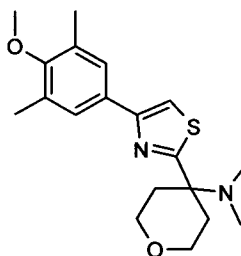


10

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour exemple 2 où l'amine exemple 10 remplace l'exemple 1, l'exemple 11 est obtenu sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de 14%.

MH+ = 401.3

15 Exemple 12 : Chlorhydrate du {4-[4-(4-methoxy-3,5-diméthylphényl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} diméthylamine

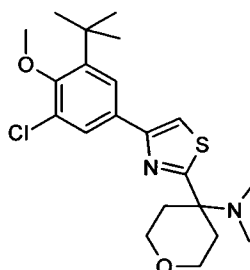


Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2 où le 3,5-diméthyl-4-hydroxyacetophénone remplace le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyacetophénone. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 237.5 – 239.0°C. MH+ = 347.36

20

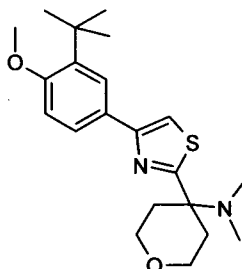
Exemple 13 : Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine



5 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2** où la 1-(3-tert-Butyl-5-chloro-4-methoxyphenyl)ethanone (dont la méthode de synthèse est décrite dans le brevet US2006/0058370 A1) remplace la 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy acetophenone. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 219.7 – 222.2°C. MH+ = 409.27

10 **Exemple 14** : Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine

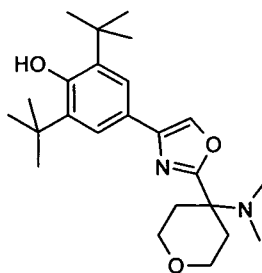


15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2** où la 1-(3-tert-Butyl-4-methoxyphenyl)ethanone (dont la méthode de synthèse est décrite dans le brevet US2006/0058370 A1) remplace la 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy acetophenone. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 232.7 – 233.5°C. MH+ = 375.35

Exemple 15 : Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}phenol

35



15.1 9H-fluoren-9-ylmethyl {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-oxazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}carbamate

Le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenacyl bromide (327 mg, 1 mmol) et l'intermédiaire **1.4**
 5 sont dissous dans du DMF anhydre (2 mL) dans un tube réactionnel Biotage®, une
 pointe de spatule de tamis moléculaire (approximativement 40mg) est ajoutée et le tube
 est scellé, et chauffé sous micro-ondes sous agitation magnétique à 150° C pendant
 1 heure et 30 minutes. Le mélange est dilué avec de l'eau et après décantation, la
 phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et
 10 séchée sur sulfate de magnésium puis filtrée et évaporée sous vide. On obtient une
 huile marron pâle, qui est purifiée sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle-
 heptane : 20-80) et on obtient un solide marron jaune avec un rendement de 12%.

15.2 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-oxazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple **1** où
 15 l'intermédiaire **15.1** remplace l'intermédiaire **1.5**, l'intermédiaire **15.2** est obtenu sous
 forme d'une huile marron après purification sur colonne de silice (éluant : chloroforme-
 éthanol : 97-3) avec un rendement quantitatif.

MH+ = 373.32

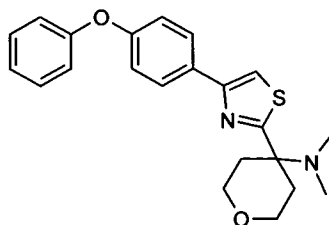
15.3 Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl]phenol (**Exemple 15**)

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple **2**, où
 l'intermédiaire **15.2** remplace l'exemple **1**, l'exemple **15** est obtenu sous forme de
 solide blanc avec rendement de 12%.

Point de fusion : 233.0 – 235.0°C. MH+ = 401.33

Exemple 16 : Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-[4-(4-phenoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-amine

36



16.1 2-bromo-1-(4-phenoxyphenyl)ethanone

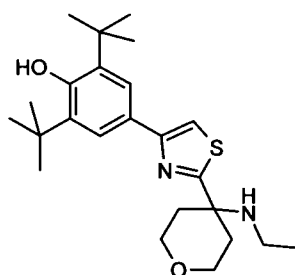
La 2-bromo-1-(4-phenoxyphenyl)ethanone est préparée selon la méthode précédemment décrite pour l'intermédiaire **1.2** où la 4-phenoxyacetophenone remplace l'intermédiaire **1.1**. L' α -bromocétone est obtenue sous forme d'une huile rouge, et utilisée directement dans l'étape suivante.

16.2 Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-[4-(4-phenoxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]tétrahydro-2H-pyran-4-amine (**Exemple 16**)

Pour la préparation de l'**exemple 16**, le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2, la synthèse commençant à l'étape 1.5 et l' α -bromocétone **16.1** remplaçant l'intermédiaire **1.2**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 213.0-223.2°C. MH+ = 381.32

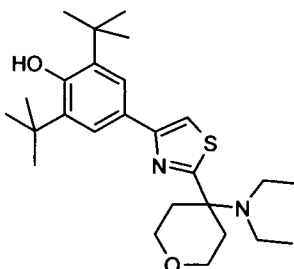
15 **Exemple 17** : 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(éthylamino)tétrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénol



Pour la préparation de l'**exemple 17**, le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 2** dans lequel l'**exemple 3** remplace l'**exemple 1**, l'acétaldéhyde remplace le formaldéhyde et le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 140°C pendant 4 minutes. Le produit attendu sous forme de base libre est un solide jaune pâle.

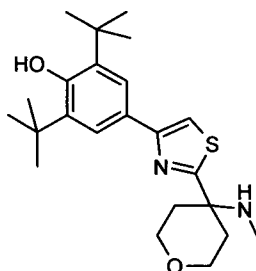
MH+ = 417.3

Exemple 18 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diethylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol



- Pour la préparation de l'**exemple 18** le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 2** dans lequel l'**exemple 3** remplace l'**exemple 1**, l'acétaldéhyde remplace le formaldéhyde (un large excès d'acétaldéhyde est utilisé, environ 20 eq.), et le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 140°C pendant 16 minutes. Le produit attendu sous forme de chlorhydrate est un solide blanc.
- 10 Point de fusion : 208.0 – 211.5°C. MH+ = 445.3

Exemple 19 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(methylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol

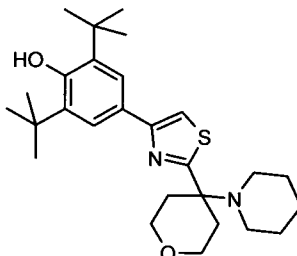


- L'**exemple 3** (50 mg, 0.13 mmol), et le paraformaldéhyde (5 mg, 0.17 mmmol) sont mis en solution dans du méthanol (1 mL) dans un tube réactionnel Biotage® puis du tamis moléculaire (50 mg) suivi de NaBH₄ (10 mg, 0.26 mmol) sont additionnés. Le tube est scellé par une capsule, placé sous micro-ondes (Biotage®) puis chauffé sous agitation magnétique à 120° C pendant 6 minutes. Le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait avec acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 10% d'acétone dans du dichlorométhane) et on salifie directement. L'amine secondaire (0.010 g, 0.025 mmol) est dissoute dans l'éther (2 ml) puis on y ajoute de l'HCl (0.1 ml,
- 20

1 M dans éther). Le solide formé est filtré et lavé à l'éther éthylique puis séché sous vide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 21.1%.

Point de fusion : 250.0 – 252.0°C. MH+ = 403.3

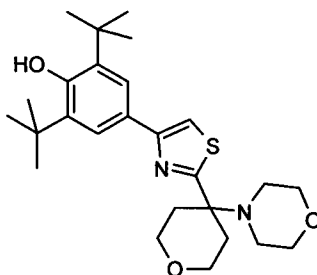
5 **Exemple 20** : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-piperidin-1-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol



L'exemple 3 (50 mg, 0.13 mmol) et du 1,5-dibromopentane (201.4 mg, 0.876 mmol) sont mis en solution dans de l'éthanol (1.5 mL) dans un tube réactionnel Biotage®. Du bicarbonate de sodium (38 mg, 0.450 mmol) est additionné puis le tube est scellé par une capsule, et chauffé sous micro-ondes Biotage® à 150° C pendant 15 minutes. Le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait avec acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 20% d'acétate d'éthyle dans l'heptane) et on obtient une huile incolore (0.03 g, 0.066 mmol) que l'on dissout dans de l'éther (3 ml) puis on y ajoute de l'HCl (0.3 ml, 1 M dans éther). Le solide formé est filtré puis lavé avec de l'éther et séché sous vide. On obtient un solide blanc avec un rendement de 31.6%.

Point de fusion 230.0 – 231.8°C. MH+ = 457.4.

20 **Exemple 21** : 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-morpholin-4-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol

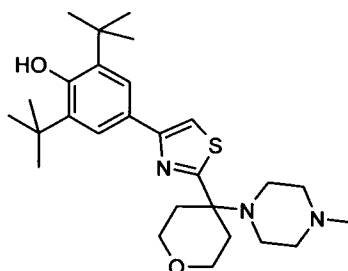


Pour la préparation de l'exemple 21, le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 20 dans lequel le bis-(2-bromoéthylether) (12 eq.) remplace

le 1,5-dibromopentane en présence d'un excès de bicarbonate de sodium (14 eq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 160°C pendant 45 minutes. On obtient le produit attendu sous forme de base, sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 68.8%.

- 5 Point de Fusion : 172.0 – 174.0°C. MH+ = 459.3

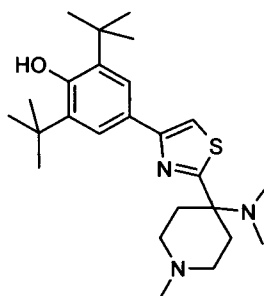
Exemple 22 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol



- 10 Pour la préparation de l'**exemple 22**, le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 20** dans lequel la mechloréthamine (6 eq.) remplace le 1,5-dibromopentane. Un excès de bicarbonate de sodium est utilisé (14 eq.), ainsi que de la triéthylamine (6 eq.) et de l'iodure de sodium (12 eq.). Le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 155°C pendant 60 minutes. Après traitement et purification sur colonne de silice (éluant : 2% d'éthanol dans dichlorométhane), on salifie directement comme dans l'**exemple 20** et on obtient le
- 15 produit attendu sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 68.8%.

MH+ = 472.4

Exemple 23 : Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)-1-méthylpiperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol



20

23.1 9H-fluoren-9-ylmethyl 4-(aminocarbonyl)-4-[(tert-butoxycarbonyl) amino] piperidine-1-carboxylate

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 1** (étape 1.3), où le 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]piperidine-4-carboxylic acid remplace le 4-[[[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino] tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid. On obtient le produit **23.1** sous forme d'un solide blanc avec un rendement quantitatif, utilisé directement dans l'étape suivante.

Point de Fusion : 130°C. MH+ = 466.3

23.2 *9H-fluoren-9-ylmethyl 4-(aminocarbonothioyl)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino] piperidine -1-carboxylate*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 1** (étape 1.4), l'intermédiaire **23.1** remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient le produit **23.2** sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 30%.

MH+ = 482.3

23.3 *9H-fluoren-9-ylmethyl 4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]piperidine-1-carboxylate*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 1** (étape 1.5), l'intermédiaire **23.2** remplaçant l'intermédiaire 1.4. On obtient l'intermédiaire **23.3** sous forme d'une mousse blanche avec un rendement 65%.

MH+= 710.5

23.4 *9H-fluoren-9-ylmethyl 4-amino-4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]piperidine-1-carboxylate*

L'intermédiaire **23.3** (0.710 g, 1 mmol) est dissous dans de l'acétate d'éthyle (20 ml) dans lequel on fait barboter de l'HCl gazeux pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est concentré à sec, repris à l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 50% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane) et on obtient une mousse blanche avec un rendement de 94%.

MH+ = 610.4

23.5 *4-[2-(4-aminopiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 1 (étape 1.6), l'intermédiaire 23.4 remplaçant l'intermédiaire 1.5. On obtient le produit 23.5 sous forme d'une pâte marron clair avec un rendement de 66%.

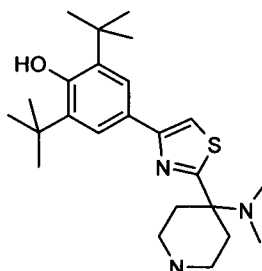
MH+ = 388.3

5 **23.6 Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)-1-méthylpiperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol (Exemple 23)**

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'exemple 2, l'intermédiaire 23.5 remplaçant l'exemple 1. On obtient l'exemple 23 sous forme d'un solide beige avec un rendement de 41%.

10 Point de fusion : 236.0 – 238.0°C. MH+ = 430.3

Exemple 24 : Trifluoroacétate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)piperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol



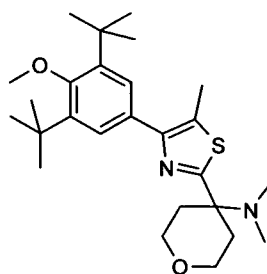
15 L'intermédiaire 23.4 (280 mg, 0.459 mmol) et le formaldéhyde (32 mg, 1.066 mmol) sont mis en solution dans du méthanol (15 ml) en présence de tamis moléculaire (50 mg) et le mélange est porté à reflux pendant 5 heures puis agité à température ambiante pendant 12 heures. NaBH₄ (20 mg, 1.066 mmol) est ajouté par petites portions puis le mélange réactionnel est porté à nouveau au reflux pendant 5 heures (le produit obtenu est le produit di-alkylé et déprotégé). Le mélange est dilué avec de l'eau et

20 extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée à sec. Le résidu est purifié par HPLC préparative en phase inverse sur silice greffée C18 (gradient : eau + TFA 0.2 M- acétonitrile = 80-20 à 60-40), on obtient une huile avec un rendement de 4%.

25 MH+ = 416.3

Exemple 25 : Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine

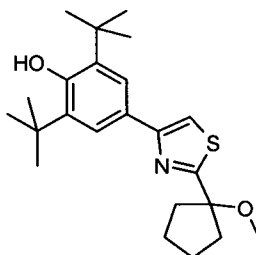
42



- Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2**, où le 1-(3,5 di-tert-Butyl-4-hydroxyphenyl)propanone (Russ. J. Org. Chem ; 33 (10) 1409-1416, 1997) remplace le 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy acetophénone dans l'étape
- 5 **1.1**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

MH+ = 445.3

Exemple 26 : 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-methoxycyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl] phenol



26.1 Methyl 1-methoxycyclopentanecarboxylate

- 10 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'**exemple 1**, où le 1-cyclopentanol-1-methylcarboxylate ester remplace la 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy acetophénone. On obtient l'intermédiaire **26.1** sous forme d'une huile jaune avec un rendement 54%.

26.2 1-Methoxycyclopentanecarboxylic acid

- 15 L'ester **26.1** (5.85 g, 0.0367 mol) est mis en solution dans du THF (50 ml) puis une solution aqueuse de LiOH 1N (55 ml, 0.055 mol) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante puis versé sur de l'eau glacée et acidifié avec une solution aqueuse de HCl 1N jusqu'à pH=1, extrait avec de l'acétate d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse
- 20 saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour former le produit sous forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 73%.

26.3 1-methoxycyclopentanecarboxamide

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.3** où l'intermédiaire **26.2** remplace le 4-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino} tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic acid. Le mélange réactionnel est chauffé sous micro-ondes (équipement Biotage®) à 60°C pendant 30 minutes. Après traitement le produit est utilisé directement dans l'étape suivante.

MH+ = 287.1

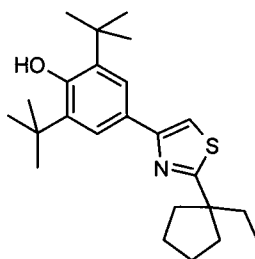
26.4 1-methoxycyclopentanecarbothioamide

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.4**, l'intermédiaire **26.3** remplaçant l'intermédiaire **1.3**. Le produit est obtenu sous forme de solide blanc floconneux avec un rendement de 77%.

Point de Fusion : 140°C, MH+ = 320.3

26.5 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-methoxycyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol (Exemple 26)

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.5** l'intermédiaire **26.4** remplaçant l'intermédiaire **1.4**, on obtient l'exemple **26** sous forme d'un solide blanc avec un rendement 21%. Point de fusion : 121.1 – 122.4°C.

Exemple 27 : 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-ethylcyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol**27.1 1-ethylcyclopentanecarboxylic acid**

La di-isopropylethylamine (5.874 g, 0.058 mol) est mise en solution dans du THF anhydre (100 ml) à 0°C puis on ajoute goutte à goutte une solution de BuLi 1.6M dans heptane (33 ml) on laisse agiter pendant 15 minutes. Le cyclopentanecarboxylic acide (2.738 g, 0.024 mol) dans du THF anhydre est ajouté à 0°C puis on agite pendant 1 heure. L'iodoethane (3.928 g, 0.0252 mol) est ajouté à -55°C puis on laisse le mélange remonter à -10°C pendant 12 heures. La réaction est refroidie à -55°C et le mélange réactionnel est dilué avec une solution aqueuse de HCl (1N), extrait avec de l'éther.

Après décantation, la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide. On obtient une huile rouge avec un rendement de 92%. Le produit est utilisé directement dans l'étape suivante.

5 **27.2** *1-ethylcyclopentanecarboxamide*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.3**, l'intermédiaire **27.1** remplaçant 4-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic. On obtient l'intermédiaire **27.2** sous forme d'un solide beige avec un rendement de 77.4%.

10 Point de fusion : 95°C.

27.3 *1-ethylcyclopentanecarbothioamide*

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.4**, l'intermédiaire **27.2** remplaçant l'intermédiaire **1.3**. Le produit est obtenu sous forme de solide nacré blanc paillettes avec un rendement de 13%.

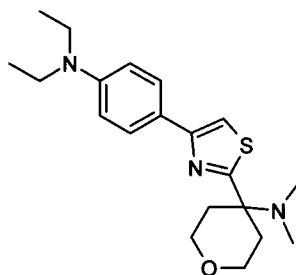
15 Point de Fusion : 130°C.

27.4 *2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-ethylcyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol* (**Exemple 27**)

Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour l'intermédiaire **1.5**, l'intermédiaire **27.3** remplaçant l'intermédiaire **1.4**. On obtient l'**exemple 27** sous forme d'une huile jaune avec un rendement quantitatif.

20 MH+ = 386.3.

Exemple 28 : Chlorhydrate de (4-{4-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-yl)diméthylamine

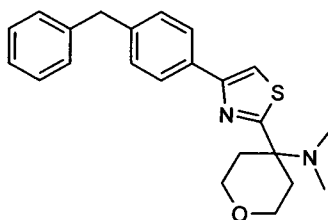


Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1** et **2**,
25 la synthèse commençant à l'étape **1.3** où le α -bromo-4-(diéthylamino) acétophénone

commerciallement disponible remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide-mousse marron.

MH+ = 360.26.

5 **Exemple 29 : Chlorhydrate de {4-[4-(4-benzylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine**



29.1 1-(4-benzylphenyl)-2-bromoéthanone

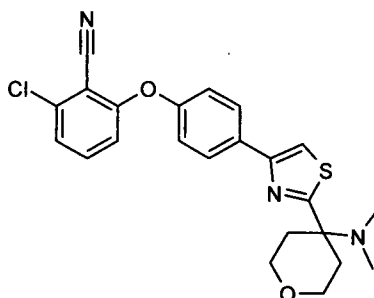
La 1-(4-benzylphenyl)-2-bromoéthanone est préparée selon la méthode décrite pour l'intermédiaire 1.2 où le (4-acétylphényl)phénylméthane remplace l'intermédiaire 1.1. La
10 1-(4-benzylphényl)-2-bromoéthanone est obtenue sous forme d'une huile marron avec un rendement quantitatif et est utilisée directement dans l'étape suivante.

29.2 Chlorhydrate de {4-[4-(4-benzylphényl)-1,3-thiazol-2-yl] tétrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine (Exemple 29)

Pour la préparation de l'exemple 29, le protocole expérimental utilisé est le même que
15 celui décrit pour les exemples 1 et 2, la synthèse commençant à l'étape 1.5 où le 1-(4-benzylphényl)-2-bromoéthanone remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 228.4 – 229.5°C. MH+ = 379.20.

20 **Exemple 30 : Chlorhydrate de 2-chloro-6-(4-{2-[4-(diméthylamino) tétrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phénoxy)benzonnitrile**



30.1 2-[4-(bromoacetyl)phenoxy]-6-chlorobenzonitrile.

Le 2-[4-(bromoacetyl)phenoxy]-6-chlorobenzonitrile est préparé selon la méthode décrite pour l'intermédiaire 1.2 où le 2-(4-acetylphenoxy)-6-chlorobenzene carbonitrile remplace l'intermédiaire 1.1. Le 2-[4-(bromoacetyl)phenoxy]-6-chlorobenzonitrile est obtenu sous forme de solide gris par cristallisation dans l'éther avec un rendement

5 quantitatif .

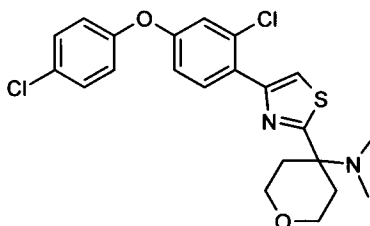
Point de fusion : 86°C.

30.2 Chlorhydrate de 2-chloro-6-(4-{2-[4-(diméthylamino) tétrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenoxy)benzonitrile (Exemple 30)

10 Pour la préparation de l'exemple 30 le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2, la synthèse commençant à l'étape 1.5 où le 2-[4-(bromoacetyl)phenoxy]-6-chlorobenzonitrile remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide jaune.

Point de fusion : 127 – 130°C. MH+ = 440.03.

15 **Exemple 31 : Chlorhydrate de (4-{4-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tétrahydro-2H-pyran-4-yl) diméthylamine**

**31.1 2-bromo-1-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]éthanone.**

La 2-bromo-1-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]éthanone est préparée selon la méthode décrite pour l'intermédiaire 1.2 où le 1-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]éthanone-1-one remplace l'intermédiaire 1.1. La 2-bromo-1-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]éthanone est obtenue sous forme d'huile jaune avec rendement

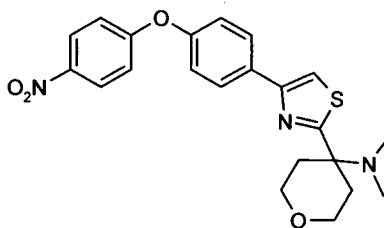
20 quantitatif, et est utilisée directement dans l'étape suivante.

25 **31.2 Chlorhydrate de (4-{4-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tétrahydro-2H-pyran-4-yl) diméthylamine (Exemple 31)**

Pour la préparation de l'**exemple 31** le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2**, la synthèse commençant à l'étape **1.5** où le 2-bromo-1-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]ethanone remplace l'intermédiaire **1.2** dans l'étape **1.5**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide blanc.

- 5 Point de fusion : 226.7 – 228.0°C.

Exemple 32 : Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-amine



32.1 2-bromo-1-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]ethanone.

- 10 La 2-bromo-1-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]ethanone est préparée selon la méthode décrite pour l'intermédiaire **1.2** où le 4-acétyl-4'-nitrodiphényl éther remplace l'intermédiaire **1.1**. La 2-bromo-1-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]ethanone est obtenue sous forme de solide jaune pâle avec un rendement de 53%.

Point de fusion : 94°C.

- 15 **32.2** Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-amine (**Exemple 32**)

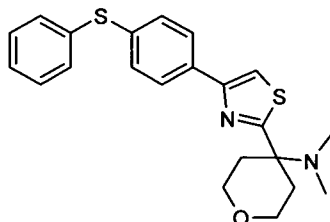
Pour la préparation de l'**exemple 32** le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1 et 2**, la synthèse commençant à l'étape **1.5** où le 2-bromo-1-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]ethanone remplace l'intermédiaire **1.2** dans l'étape

- 20 **1.5**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 167 – 169°C. MH⁺ = 426.16.

Exemple 33 : Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(phénylthio)phényl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-amine

48



33.1 2-bromo-1-[4-(phenylthio)phenyl]ethanone.

La 2-bromo-1-[4-(phenylthio)phenyl]ethanone est préparée selon la méthode décrite pour l'intermédiaire **1.2** où le 4-acetyldiphenylsulfide remplace l'intermédiaire **1.1**.

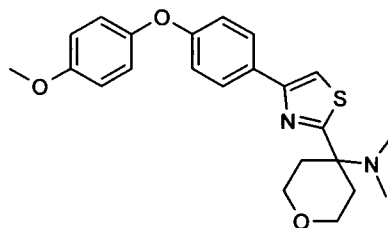
- 5 La 2-bromo-1-[4-(phenylthio)phenyl]ethanone est obtenue sous forme d'une huile jaune après purification sur colonne de silice (éluant : acetate d'éthyle-heptane : 20-80) avec rendement de 71%.

33.2 Chlorhydrate de *N,N*-diméthyl-4-{4-[4-(phenylthio)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tétrahydro-2*H*-pyran-4-amine (**Exemple 33**)

- 10 Pour la préparation de l'**exemple 33** le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les **exemples 1** et **2**, la synthèse commençant à l'étape **1.5** où le 2-bromo-1-[4-(phenylthio)phenyl]ethanone remplace l'intermédiaire **1.2** dans l'étape **1.5**. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide jaune pâle.

Point de fusion : 215.0 – 218.8°C. MH⁺ = 397.18.

- 15 **Exemple 34** : Chlorhydrate du (4-{4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)diméthylamine



34.1 2-bromo-1-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethanone.

- 20 La 2-bromo-1-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethanone est préparée selon la méthode décrite pour l'intermédiaire **1.2** où la 1-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethan-1-one remplace l'intermédiaire **1.1**. La 2-bromo-1-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethanone est

obtenue sous forme d'une huile marron qui cristallise lentement avec un rendement de 56%.

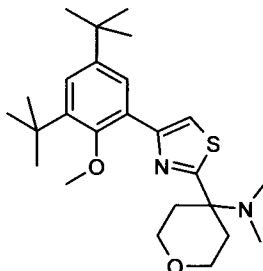
Point de Fusion : 58°C.

5 **34.2 Chlorhydrate du (4-{4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine (Exemple 34)**

Pour la préparation de l'exemple 34 le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2, la synthèse commençant à l'étape 1.5 où la 2-bromo-1-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]ethanone remplace l'intermédiaire 1.2 dans l'étape 1.5. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide marron clair.

10 Point de fusion : 120.0 – 121.0. MH+ = 411.22.

Exemple 35 : Chlorhydrate du {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-2-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine



15 Le protocole expérimental utilisé est le même que celui décrit pour les exemples 1 et 2 où la 3,5-di-tert-butyl-2-methoxyacetophenone remplace la 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyacetophenone. On obtient le produit final attendu sous forme d'un solide jaune clair.

Point de fusion : 199.4 – 200.7°C. MH+ = 431.22.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

20 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.

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

25 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 cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum foetal 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 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.

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 bacitracine.

La [³H]-CP55940 liée est séparée de [³H]-CP55940 libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégnées avec 0,1 % de polyéthylèneimine (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 correction Cheng-Prusoff est apportée pour convertir l'IC₅₀ en constante d'inhibition K_i.

30

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

où [L] est la concentration du radioligand utilisé dans l'essai et 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.

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

- 5 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 foetal 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).

Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 10 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 15 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 20 fluorescent (CatchPoint, Molecular Devices).

Résultats des études pharmacologiques :

- a) Tous les composés des exemples 1 à 35 sont sélectifs vis-à-vis du récepteur CB2 par rapport au récepteur CB1. Par sélectif, au sens de la présente invention, on entend 25 que les composés ont une meilleure affinité pour le récepteur CB2 que pour le récepteur CB1.

- b) D'une manière générale, tous les composés des exemples 1 à 35 possèdent une affinité pour le récepteur CB2 inférieure à 10 000 nM.

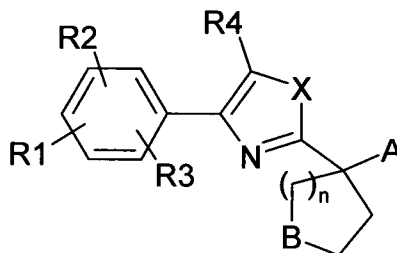
Les exemples 5, 14, 28, 29 et 33 possèdent une affinité entre 1000 nM et 500 nM.

Les exemples 7, 8, 11, 13, 16, 17, 19, 21, 23, 25 et 32 possèdent une affinité entre 500 30 nM et 100 nM.

Les exemples 2, 4, 6, 15, 18 et 20 possèdent une affinité même inférieure ou égale à 100 nM.

REVENDEICATIONS

1. Composé de formule générale (I)



5

(I)

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

A représente un radical -NR₅R₆, -CR₅R₆R₇, ou -OR₅ avec R₅, R₆, R₇ représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

ou bien A représente -CR₅R₆R₇, avec R₅, R₆ et R₇ formant ensemble avec l'atome de carbone auquel ils se rattachent un cycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ;

B représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical méthylène, ou un radical -NR₉ ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R₁, R₂, R₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R₁₁, -SR₁₁, haloalkyle, -N(R₉)₂, -OR₁₀ ;

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R₁₀ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

R₁₁ représente un radical aryle ;

25

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

étant entendu que quand A représente $-NH_2$, B ne représente pas un radical méthylène.

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R11, -SR11, haloalkyle, -N(R9)₂, -OR10 ; R10 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ; et R11 représente un radical phényle.
3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R11, -SR11, haloalkyle, -N(R9)₂, -OR10 ; R10 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou méthoxy ; et R11 représente un radical phényle.
4. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente l'atome de soufre.
5. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente l'atome d'oxygène.
6. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou -OR10.
7. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R1, R2, R3 représentent indépendamment un radical alkyle ou -OR10, étant entendu que R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.
8. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que A représente un radical -NR5R6 dans lequel R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

9. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que A représente -NR₅R₆ dans lequel R₅ et R₆ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle.

5 10. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que B représente un atome d'oxygène ou de soufre.

11. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que A représente indépendamment un radical -NR₅R₆, avec R₅, R₆, représentant indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

10 ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus;

B représente un atome d'oxygène, de soufre, un radical méthylène, ou un radical -NR₉ ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

15 R₁, R₂, R₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -OR₁₀ ;

R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

20 R₁₀ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

étant entendu que quand A représente -NH₂, B ne représente pas un radical méthylène.

25 12. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que A représente un radical -NR₅R₆, dans lequel R₅ et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

ou bien A représente -NR₅R₆, avec R₅ et R₆ formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus;

B représente un atome d'oxygène, ou de soufre ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

- 5 R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CH₂R11, -SR11, haloalkyle, -N(R9)₂, -OR10 ;

R10 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

- 10 R11 représente un radical aryle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

13. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que A représente un radical -NR5R6, dans lequel R5 et R6 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

- 15 ou bien A représente -NR5R6, avec R5 et R6 formant ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un hétérocycloalkyle ;

n représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus;

B représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

- 20 R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R1, R2, R3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle ou -OR10 ;

- 25 R10 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents indépendamment choisis parmi halo, nitro, cyano, ou alkoxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

14. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés suivants ou un de leurs sels :

- {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}amine
- 5 • Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 10 • 4-[2-(4-aminotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-2,6-di-tert-butylphenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[3-(diméthylamino) tetrahydrofuran-3-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 15 • Chlorhydrate de {4-[4-(4-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} dimethylamine
- Chlorhydrate de (4-{4-[3,5-bis(trifluorométhyl)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- 20 • {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl} amine
- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro -2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(4-méthoxy-3,5-diméthylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl] tetrahydro-2H-pyran-4-yl} dimethylamine
- 25 • Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-5-chloro-4-méthoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(3-tert-butyl-4-méthoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}phenol
- 30 • Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-[4-(4-phénoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-amine

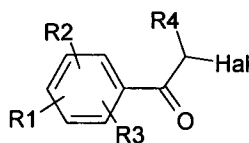
- 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(ethylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diethylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 5 • Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(methylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-piperidin-1-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- 10 • 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-morpholin-4-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)-1-méthylpiperidin-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 15 • Trifluoroacétate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) piperidin-4-yl] -1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-5-méthyl -1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}diméthylamine
- 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-méthoxycyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- 20 • 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-éthylcyclopentyl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol
- Chlorhydrate de (4-{4-[4-(diéthylamino)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl} tetrahydro-2H-pyran-4-yl)diméthylamine
- Chlorhydrate de {4-[4-(4-benzylphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro -2H-pyran-4-yl}diméthylamine
- 25 • Chlorhydrate de 2-chloro-6-(4-{2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenoxy)benzonnitrile
- Chlorhydrate de (4-{4-[2-chloro-4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)diméthylamine
- Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(4-nitrophenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-amine
- 30 • Chlorhydrate de N,N-diméthyl-4-{4-[4-(phénylthio)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-amine

- Chlorhydrate du (4-{4-[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]-1,3-thiazol-2-yl}tetrahydro-2H-pyran-4-yl)dimethylamine
- Chlorhydrate du {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-2-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine.

5 **15.** Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés suivants ou un de leurs sels :

- Chlorhydrate de {4-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)-1,3-thiazol-2-yl]tetrahydro-2H-pyran-4-yl}dimethylamine
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino)tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- 10 • Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate du 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diméthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-oxazol-4-yl}phenol
- 15 • Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-{2-[4-(diéthylamino) tetrahydro-2H-pyran-4-yl]-1,3-thiazol-4-yl}phenol
- Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-piperidin-1-yltetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phenol.

20 **16.** Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir une α -halogénocétone de formule générale (4)

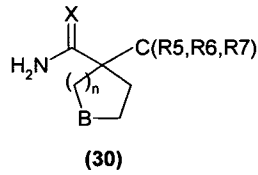


(4)

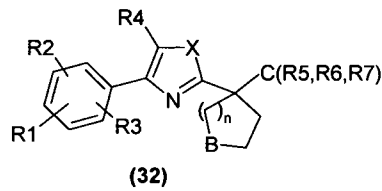
dans laquelle R1, R2, R3 et R4 sont tels que définis précédemment, Hal représentant un atome d'halogène,

25 - soit avec un composé de formule générale (30)

60



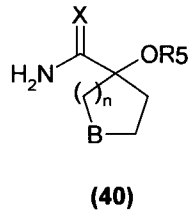
dans laquelle X, B, R5, R6, R7 et n sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule générale (32) c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -CR5R6R7



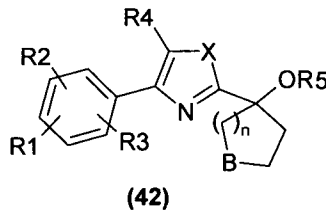
5

dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n, R5, R6 et R7 sont tels que définis à la revendication 1 ;

- soit avec un composé de formule générale (40)

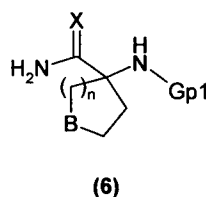


- 10 dans laquelle X, B, R5 et n sont tels que définis précédemment, pour conduire au composé de formule générale (42) c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -OR5

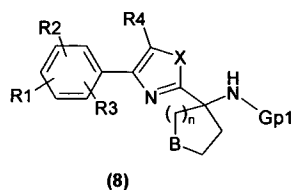


dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n et R5 sont tels que définis à la revendication 1 ;

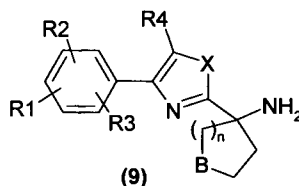
- 15 - soit avec un composé de formule générale (6)



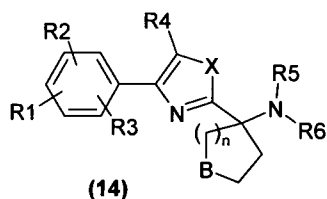
dans laquelle X, B et n sont tels que définis précédemment, Gp1 représentant un groupement protecteur, pour conduire au composé de formule générale (8)



5 dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n et Gp1 sont tels que définis ci-dessus, composé de formule générale (8) dont le groupement protecteur est clivé pour conduire au composé de formule générale (9), c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -NR5R6, R5 et R6 représentant un atome d'hydrogène



10 composé de formule générale (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, et n sont tels que définis ci-dessus et A représente un radical -NR5R6, R5 et R6 représentant un atome d'hydrogène, que l'on utilise comme intermédiaire pour la synthèse du composé de formule générale (14) c'est-à-dire un composé de formule générale (I) dans laquelle A représente un radical -NR5R6, R5 et/ou R6 ne représentant pas un atome d'hydrogène



15 dans laquelle R1, R2, R3, R4, X, B, n, R5 et R6 sont tels que définis ci-dessus et R5 et/ou R6 ne représentant pas un atome d'hydrogène.

17. A titre de médicament, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

20 18. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 15, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les désordres de prolifération
5 cellulaire comme le cancer, les désordres immunitaires et les maladies autoimmunes, les maladies allergiques, l'inflammation, la douleur, les affections oculaires, les affections pulmonaires, l'ostéoporose, les désordres gastro-intestinaux, les maladies neurodégénératives, les maladies cardiovasculaires.

20. Utilisation selon la revendication 19, caractérisée en ce que le médicament préparé
10 est destiné à traiter ou prévenir les cancers.

21. Utilisation selon la revendication 20, caractérisée en ce que les cancers destinés à être traités ou prévenus sont choisis parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moëlle épinière, du cou, de la langue,
15 de la tête ainsi que les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les leucémies, les mélanomes.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/04 C07D277/28 C07D277/24 A61K31/427 A61K31/422
A61P35/00 A61P29/00 A61P25/00 A61P9/00 A61P27/00
A61P37/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/038087 A1 (CHABRIER DE LASSAUNIERE PIERRE [FR] ET AL) 17 February 2005 (2005-02-17) page 1, column 1 - column 2; claims 1,2,11,43,44,46; example 496	1-4,6-8, 10,17-21
Y	examples 115,488	1-21
Y	WO 2006/137658 A (DONGBU HANNONG CHEMICALS CO LT [KR]; CHOI IN YOUNG [KR]; LEE KWANGJUN) 28 December 2006 (2006-12-28) pages 188 à 194 et 214 à 218; revendications 1, 16, 17	1-21
Y	US 2005/261354 A1 (GRIFFIN JOHN [US] ET AL) 24 November 2005 (2005-11-24) pages 1, 2 et 12, colonne 2; figure 4b	1-21
	-/--	

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.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

12 mai 2009

20/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001270

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/075852 A (PHARMACIA CORP [US]; RUDOLPH AMY E [US]; ROCHA RICARDO [US]; CARRETERO) 10 September 2004 (2004-09-10) page 2, column 4, line 20; claim 13 -----	1-21
Y	JP 54 066674 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 29 May 1979 (1979-05-29) abstract -----	1-19
Y	REVESZ L ET AL: "SAR of 4-hydroxypiperidine and hydroxyalkyl substituted heterocycles as novel p38 map kinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, 1 June 2000 (2000-06-01), pages 1261-1264, XP004200570 ISSN: 0960-894X abstract; tables 1,2 -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2008/001270

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005038087 A1	17-02-2005	NONE	
WO 2006137658 A	28-12-2006	KR 20060133464 A	26-12-2006
US 2005261354 A1	24-11-2005	NONE	
WO 2004075852 A	10-09-2004	CL 3662004 A1 WO 2004075857 A2	07-01-2005 10-09-2004
JP 54066674 A	29-05-1979	JP 1323234 C JP 60051475 B	27-06-1986 14-11-1985

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001270

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
INV.	C07D417/04	C07D277/28
	A61P35/00	A61P29/00
	A61P37/00	
	C07D277/24	A61K31/427
	A61P25/00	A61P9/00
		A61K31/422
		A61P27/00
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2005/038087 A1 (CHABRIER DE LASSAUNIERE PIERRE [FR] ET AL) 17 février 2005 (2005-02-17) page 1, colonne 1 - colonne 2; revendications 1,2,11,43,44,46; exemple 496	1-4,6-8, 10,17-21
Y	----- exemples 115,488	1-21
Y	WO 2006/137658 A (DONGBU HANNONG CHEMICALS CO LT [KR]; CHOI IN YOUNG [KR]; LEE KWANGJUN) 28 décembre 2006 (2006-12-28) pages 188 à 194 et 214 à 218; revendications 1, 16, 17	1-21
Y	US 2005/261354 A1 (GRIFFIN JOHN [US] ET AL) 24 novembre 2005 (2005-11-24) pages 1, 2 et 12, colonne 2; figure 4b	1-21
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> 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	*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	
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date	*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	
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)	*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	
O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens	*G* document qui fait partie de la même famille de brevets	
P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
12 mai 2009	20/05/2009	
Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé	
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, Jacques	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001270

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 2004/075852 A (PHARMACIA CORP [US]; RUDOLPH AMY E [US]; ROCHA RICARDO [US]; CARRETERO) 10 septembre 2004 (2004-09-10) page 2, colonne 4, ligne 20; revendication 13	1-21
Y	JP 54 066674 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 29 mai 1979 (1979-05-29) abrégé	1-19
Y	REVESZ L ET AL: "SAR of 4-hydroxypiperidine and hydroxyalkyl substituted heterocycles as novel p38 map kinase inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 10, no. 11, 1 juin 2000 (2000-06-01), pages 1261-1264, XP004200570 ISSN: 0960-894X abrégé; tableaux 1,2	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001270

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2005038087 A1	17-02-2005	AUCUN	
WO 2006137658 A	28-12-2006	KR 20060133464 A	26-12-2006
US 2005261354 A1	24-11-2005	AUCUN	
WO 2004075852 A	10-09-2004	CL 3662004 A1 WO 2004075857 A2	07-01-2005 10-09-2004
JP 54066674 A	29-05-1979	JP 1323234 C JP 60051475 B	27-06-1986 14-11-1985