

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 31283 B1

(51) Cl. internationale :
A01N 43/54; A61K 31/517

(43) Date de publication :
01.04.2010

(21) N° Dépôt :
32057

(22) Date de Dépôt :
29.06.2009

(30) Données de Priorité :
05.12.2006 US 60/873,090

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/US2007/024985 05.12.2007

(71) Demandeur(s) :
**BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT, MULLERSTRASSE 178
13353 BERLIN (DE)**

(72) Inventeur(s) :
**HENTEMANN, Martin ; WOOD, Jill ; SCOTT, William ; MICHELS, Martin ; CAMPBELL,
Ann-marie ; BULLION, Ann-marie ; ROWLEY, R., Bruce ; REDMAN, Aniko**

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(54) Titre : **PRODUITS DÉRIVÉS DE 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINE
SUBSTITUÉS, UTILES POUR LE TRAITEMENT DE TROUBLES HYPERLIFÉRATIFS
ET DE MALADIES ASSOCIÉES À UNE ANGIOGÉNÈSE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE DES COMPOSÉS NOUVEAUX DE 2,3-DIHYDROIMIDAZO[1,2-C]QUINAZOLINE, DES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES CONTENANT DE TELS COMPOSÉS ET L'UTILISATION DE CES COMPOSÉS OU COMPOSITIONS POUR L'INHIBITION DE LA PHOSPHOTIDYLINOSITOL-3-KINASE (PI3K) ET LE TRAITEMENT DE MALADIES ASSOCIÉES À L'ACTIVITÉ DE LA PHOSPHOTIDYLINOSITOL-3-KINASE (PI3K), EN PARTICULIER POUR LE TRAITEMENT DE TROUBLES HYPERLIFÉRATIFS ET/OU DE L'ANGIOGÉNÈSE, EN TANT QU'AGENT UNIQUE OU EN COMBINAISON AVEC D'AUTRES INGRÉDIENTS ACTIFS.

RÉSUMÉ

La présente invention concerne des nouveaux composés 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline, des compositions pharmaceutiques contenant tels composés et l'utilisation de ces composés ou compositions pour l'inhibition de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et le traitement des maladies associées avec l'activité de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), en particulier dans le traitement des troubles hyperprolifératifs et/ou d'angiogenèse, comme seul agent ou en combinaison avec d'autres ingrédients actifs.

produits dérivés de 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline substitués, utiles pour le traitement de troubles hyperlifératifs et de maladies associées à une angiogénèse

La présente invention concerne des nouveaux composés 2,3-dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline, des compositions pharmaceutiques contenant tels composés et l'utilisation de ces composés ou compositions pour l'inhibition de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) et le traitement des maladies associées avec l'activité de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), en particulier dans le traitement des troubles hyperprolifératifs et/ou d'angiogénèse, comme seul agent ou en combinaison avec d'autres ingrédients actifs.

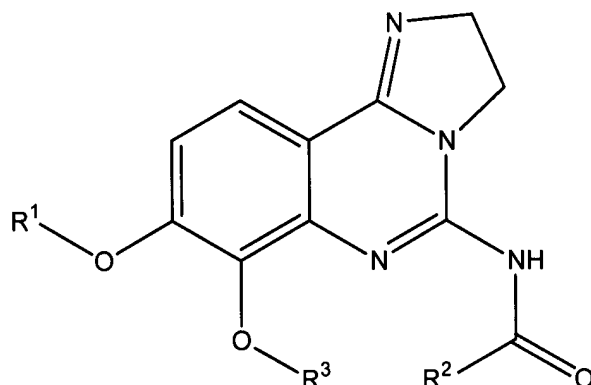
Les PI3K peuvent être divisés en trois classes distinctes selon des différences à la fois dans la structure, et la préférence de substrat. Alors que les éléments de la famille de la classe II des PI3Ks ont été impliqués dans la régulation de la croissance des tumeurs (Brown and Shepard, 2001; Traer *et al.*, 2006), la volume de recherche est focalisé dans les enzymes de la classe I et leur rôle dans le cancer (Vivanco And Sawyers, 2002; Workman, 2004, Chen *et al.*, 2005; Hennessey *et al.*, 2005; Stauffer *et al.*, 2005; Stephens *et al.*, 2005; Cully *et al.*, 2006).

Nombreux des effets de l'activation de Akt sont induits via sa régulation négative des voies qui impactent sur la survie cellulaire et qui sont généralement déréglés dans le cancer. Akt active la survie de cellules tumorales par régulation de composants de la machine apoptotique et de cycle cellulaire. Akt est celui de plusieurs kinases qui phosphorylent et inactivent les protéines BAD pro-apoptotiques (del Paso *et al.*, 1997; Pastorino *et al.*, 1999). Akt peut activer également la survie cellulaire à travers le blocage de l'activation de caspase dépendant de C de cytochrome par phosphorylation de Caspase 9 dans Ser¹⁹⁶ (Cardone *et al.*, 1998).

Quoique la signalisation de PI3K est utilisée par nombreux réseaux de transduction de signal associés avec à la fois les oncogènes et les suppresseurs de la tumeur, PI3K et son activité ont été liés directement au cancer. L'expression en excès à la fois des isoformes de p110 α et de p110 β a été observée dans les tumeurs de la vessie et du côlon et des lignées cellulaires, et l'expression en excès corrèle généralement avec une activité augmentée de PI3K (Bénistant *et al.*, 2000). L'expression en excès de p110 α a été aussi rapportée dans les tumeurs ovariennes et cervicales et les lignées de cellules tumorales, autant que dans les carcinomes pulmonaires de cellules squameuses. L'expression en excès de p110 α dans les lignées tumorales cervicales et ovariennes est associée à l'activité élevée de PI3K (Shayesteh *et al.*, 1999; Ma *et al.*, 2000). L'activité élevée de PI3K a été observée dans les carcinomes colorectaux (Phillips *et al.*, 1998) et l'expression augmentée a été observée dans les carcinomes du sein (Gershtein *et al.*, 1999).

Description de l'Invention

Un mode de réalisation de cette invention concerne un composé ayant la formule (I):



Formule I

Ou un sel acceptable sur plan physiologique, un solvate, un hydrate ou un stéréoisomère de ceux-ci, où:

R^1 est $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R^2 est un hétéroaryle substitué éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 ;

R^3 est un alkyle ou un cycloalkyle;

R^4 est un hydrogène, hydroxy ou alkoxy et R^5 et R^5 peuvent être les mêmes ou différents et sont indépendamment, hydrogène, alkyle, cycloalkylalkyle, ou alkoxyalkyl ou R^5 et R^5 peuvent être pris ensembles avec l'atome d'azote auquel ils sont liés pour former un azote de 3 à 7 chaînons contenant un anneau hétérocyclique contenant éventuellement au moins un hétéroatome additionnel sélectionné d'oxygène, azote ou soufre et qui peuvent être substitué éventuellement par 1 groupe R^6 ou plus, ou R^4 et R^5 peuvent être pris ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés pour former un azote de 5 à 6 chaînons contenant un anneau hétérocyclique contenant éventuellement 1 atome d'azote, oxygène ou soufre ou plus et qui peuvent être substitués éventuellement par un groupe R^6 ou plus;

Chaque occurrence de R^6 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un halogène, alkyle, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, alkyle-OR⁷, alkyle-SR⁷, alkyle-N(R⁷)(R⁷), alkyle-COR⁷, -CN, -COOR⁷, -CON(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), ou -NR⁷COR⁷ dont chacun peut être éventuellement substitué par 1 groupe R^8 ou plus;

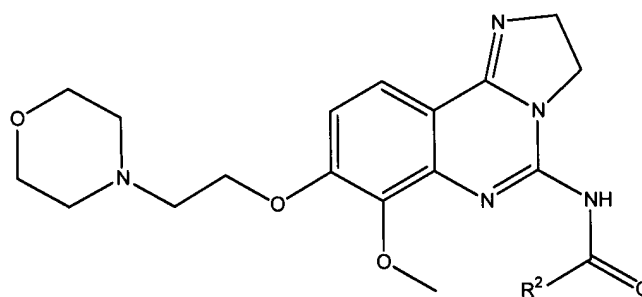
Chaque occurrence de R^6 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un alkyle, cycloalkylalkyle, ou alkyle-OR⁷;

Chaque occurrence de R^7 et R^7 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un hydrogène, alkyle, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkenyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, ou hétéroarylalkyle;

Chaque occurrence de R^8 est indépendamment nitro, hydroxy, cyano, formyle, acétyl, halogène, amino, alkyle, alkoxy, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkenyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, ou hétéroarylalkyle;

n est un nombre entier de 1 à 4 et m est un nombre entier de 0 à 4 à condition que lorsque R^4 et R^5 sont pris ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés pour former un azote de 5 à 6 chaînons contenant un anneau, $n + m \leq 4$.

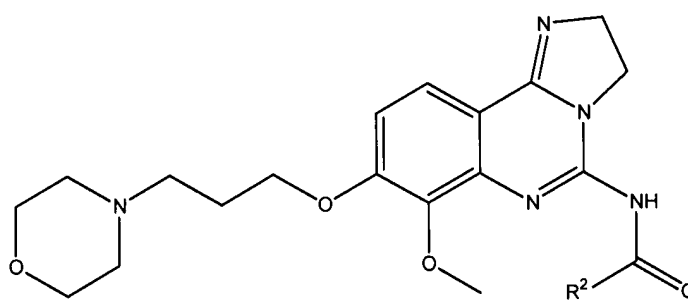
Dans un mode de réalisation distinct, l'invention concerne un composé de la formule (Ia)



Formule Ia

ou un sel acceptable sur plan physiologique, un solvate, un hydrate ou un stéréoisomère de celui-ci, où R^2 est tel que défini ci-dessus.

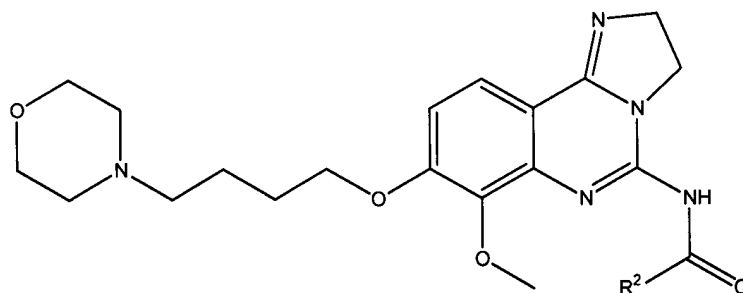
Dans un autre mode de réalisation distinct, l'invention concerne un composé de la formule (Ib)



Formule Ib

ou un sel acceptable sur plan physiologique, un solvate, un hydrate ou un stéréoisomère de celui-ci, où R^2 est tel que défini ci-dessus.

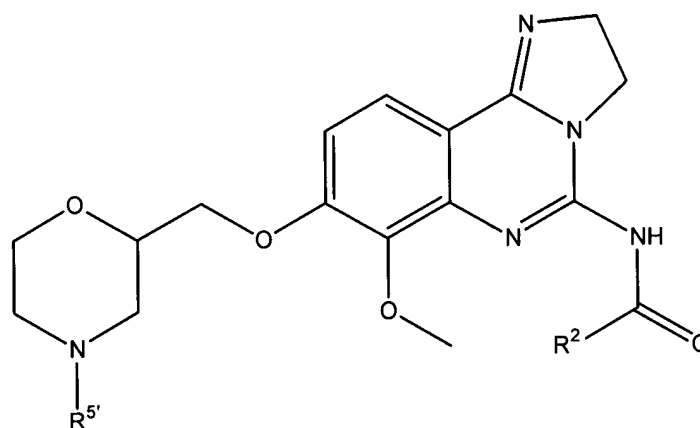
Encore dans un autre mode de réalisation distinct, l'invention concerne un composé de la formule (Ic)



Formule Ic

ou un sel acceptable sur plan physiologique, un solvate, un hydrate ou un stéréoisomère de celui-ci, où R² est tel que défini ci-dessus.

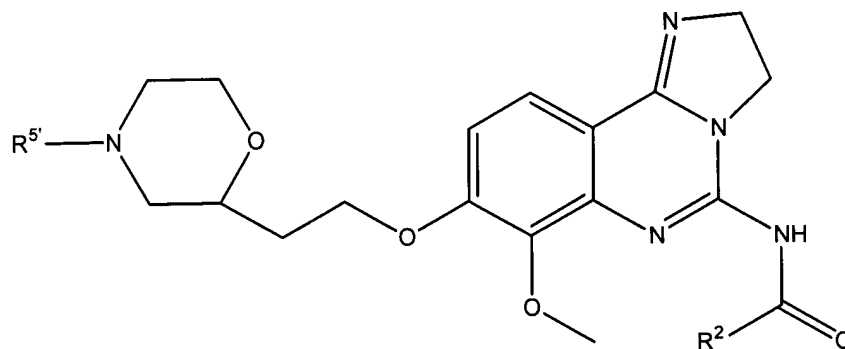
Encore dans un autre mode de réalisation distinct, l'invention concerne un composé de la formule (Id):



Formule Id

ou un sel acceptable sur plan physiologique, un solvate, un hydrate ou un stéréoisomère de celui-ci, où R² et R⁴ sont tel que défini ci-dessus.

Encore dans un autre mode de réalisation distinct, l'invention concerne un composé de la formule (Ie):



Formule Ie

or a physiologically acceptable salt, solvate, hydrate or stereoisomer thereof, wherein R² and R⁴ are as defined above.

In a preferred embodiment, the invention encompasses a compound of formula (I) - (V), wherein R² is pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R⁶; de préférence mieux où R² est une pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R⁶.

Compositions pharmaceutiques des composés de l'invention

Cette invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de la présente invention. Ces compositions peuvent être utilisées pour accomplir l'effet pharmacologique désiré par administration à un patient en besoin de telles compositions. Un patient, pour le but de cette invention, est un mammifère, y compris un humain, en besoin de traitement pour la condition particulière ou la maladie. Ainsi, la présente invention inclut les compositions pharmaceutiques qui sont comprises d'un porteur acceptable sur plan pharmaceutique et une quantité efficace sur plan pharmaceutique d'un composé, ou un sel de celle-ci, de la présente invention. Un porteur acceptable sur plan pharmaceutique est de préférence un porteur qui est relativement non toxique et inoffensif à un patient à des concentrations compatibles avec l'activité efficace de l'ingrédient actif de sorte que chacun des effets secondaires attribuables au porteur ne vicie pas les effets bénéfiques de l'ingrédient actif. Une quantité efficace sur plan pharmaceutique d'un composé est de préférence la quantité qui produit ou résulte ou exerce une influence sur la condition particulière à traiter. Les composés de la présente invention peuvent être administrés avec les porteurs acceptables sur plan pharmaceutique bien connus dans l'art en utilisant toutes les formes d'unité de dosage conventionnelle efficace, y compris les préparations à libération immédiate, lente et minutée, oralement, par voie parentérale, topique, nasale, ophthalmique, optique, sous linguale, rectale, vaginale, et similaire.

Pour l'administration orale, les composés peuvent être formulés dans des préparations solides ou liquides telles que les capsules, pullules, comprimés, trochées, lozenges, fontes, poudres, solutions, suspensions, ou émulsions, et peuvent être préparés selon les procédés connus dans l'art pour la fabrication des compositions pharmaceutiques. Les formes de dosage unitaires solides peuvent être une capsule qui peut être habituellement un type de gélatine dure ou molle contenant, par exemple, des surfactants, des agents de lubrification, et des remplisseurs inerts tel que le lactose, le sucrose, le phosphate de calcium, et l'amidon de maïs.

Dans un autre mode de réalisation, les composés de cette invention peuvent être étiquetés avec des bases de comprimé conventionnel tel que le lactose, le sucrose et l'amidon de maïs en combinaison avec des lieurs tel que acacia, amidon de maïs ou gélatine, les agents de désintégration prévus pour aider la cassure et la dissolution de comprimé suite à l'administration tel que l'amidon de pomme de terre, l'acide alginique, l'amidon de maïs, et la gomme de guar, la gomme de tragacanth, acacia, les lubrifiants prévus pour améliorer le flux de granulation de comprimés et pour empêcher l'adhésion de matière de comprimé aux surfaces des matrices et des perforations, par exemple talc, acide stéarique, ou magnésium, calcium ou stéarate de zinc, colorants, agents de coloration, et des parfums telle que la menthe poivrée, l'huile de pirole, ou le parfum de cerise, prévus pour augmenter les qualités esthétiques des comprimés et les rendent plus acceptable au patient. Les excipients convenables pour l'utilisation dans les formes de dosage liquides orales incluent le dicalcium de phosphate et les diluants tel que l'eau et les alcools, par exemple, éthanol, alcool de benzyle, et alcools de polyéthylène, soit avec ou sans l'addition d'un surfactant acceptable sur plan pharmaceutique, un agent de suspension ou un agent émulsifiant. Diverses autres matières peuvent être présentes comme revêtements ou autrement pour modifier la forme physique de l'unité de dosage. Par exemple, les comprimés, pilules ou capsules peuvent être revêtus par la gomme-laque, sucre ou tous les deux.

Les composés de cette invention peuvent être aussi administrés par voie parentérale, c'est à dire, par voie sous cutanée, intraveineuse, intraoculaire, intrasynoviale, intramusculaire, ou interpéritonéale, comme dosages injectables du composé dans un diluant de préférence acceptable sur plan physiologique avec un porteur acceptable sur plan pharmaceutique qui peut être un liquide stérile ou un mélange de liquides tel que l'eau, produit salin, dextrose aqueux et solutions de sucre liés, un alcool tel que l'éthanol, isopropanol, ou alcool d'hexadecyl, les glycols tel que propylène glycol ou polyéthylène glycol, kétals de glycérol tel que 2,2-diméthyle-1,1-dioxolane-4-méthanol, éthers tel que poly(éthylène glycol) 400, une huile, un acide gras, un ester d'acide gras ou, un glycéride d'acide gras, ou un glycéride d'acide gras acétylé, avec ou sans l'addition d'un surfactant acceptable sur plan pharmaceutique tel que un savon ou un détergent, un agent de suspension telle que la pectine, les carbomères, methycellulose, hydroxypropylméthylcellulose, ou carboxyméthylcellulose, ou un agent émulsifiant et autres adjuvants pharmaceutiques.

Les compositions parentérales de cette invention comporteront principalement d'environ 0,5% à environ 25% par poids de l'ingrédient actif dans une solution. Les agents de conservation et les tampons peuvent être aussi utilisés de façon avantageuse. Pour minimiser ou éliminer l'irritation au site d'injection, telles compositions peuvent contenir un surfactant non ionique ayant un équilibre hydrophile-lipophile (HLB) de préférence d'environ 12 à environ 17. La quantité de surfactant dans telle formulation varie de préférence d'environ 5% à environ 15% par poids. Le

surfactant peut être un simple composant ayant le HLB ci-dessus ou peut être un mélange d'au moins deux composants ayant le HLB désiré.

L'illustratif des surfactants utilisés dans les formulations parentérales sont la classe des esters d'acide gras de polyéthylène de sorbitan, par exemple, monooléate de sorbitan et les produits d'addition à haut poids moléculaire de l'oxyde d'éthylène avec une base hydrophobe, formée par la condensation de l'oxyde de propylène avec le propylène de glycol.

La préparation injectable stérile peut être aussi une solution injectable stérile ou une suspension dans un diluant ou un solvant acceptable par voie parentérale non toxique. Les diluents et les solvants qui peuvent être employés sont, par exemple, l'eau, la solution de Ringer, les solutions de chlorure de sodium isotonique et les solutions de glucose isotonique. En plus, les huiles fixées stériles sont employées de manière conventionnelle comme solvants ou milieu de suspension. Pour cet objectif, toute marque, huile fixée peut être employée y compris les mono ou diglycérides synthétiques. En plus, les acides gras tel que l'acide oléique peuvent être utilisés dans la préparation des injectables.

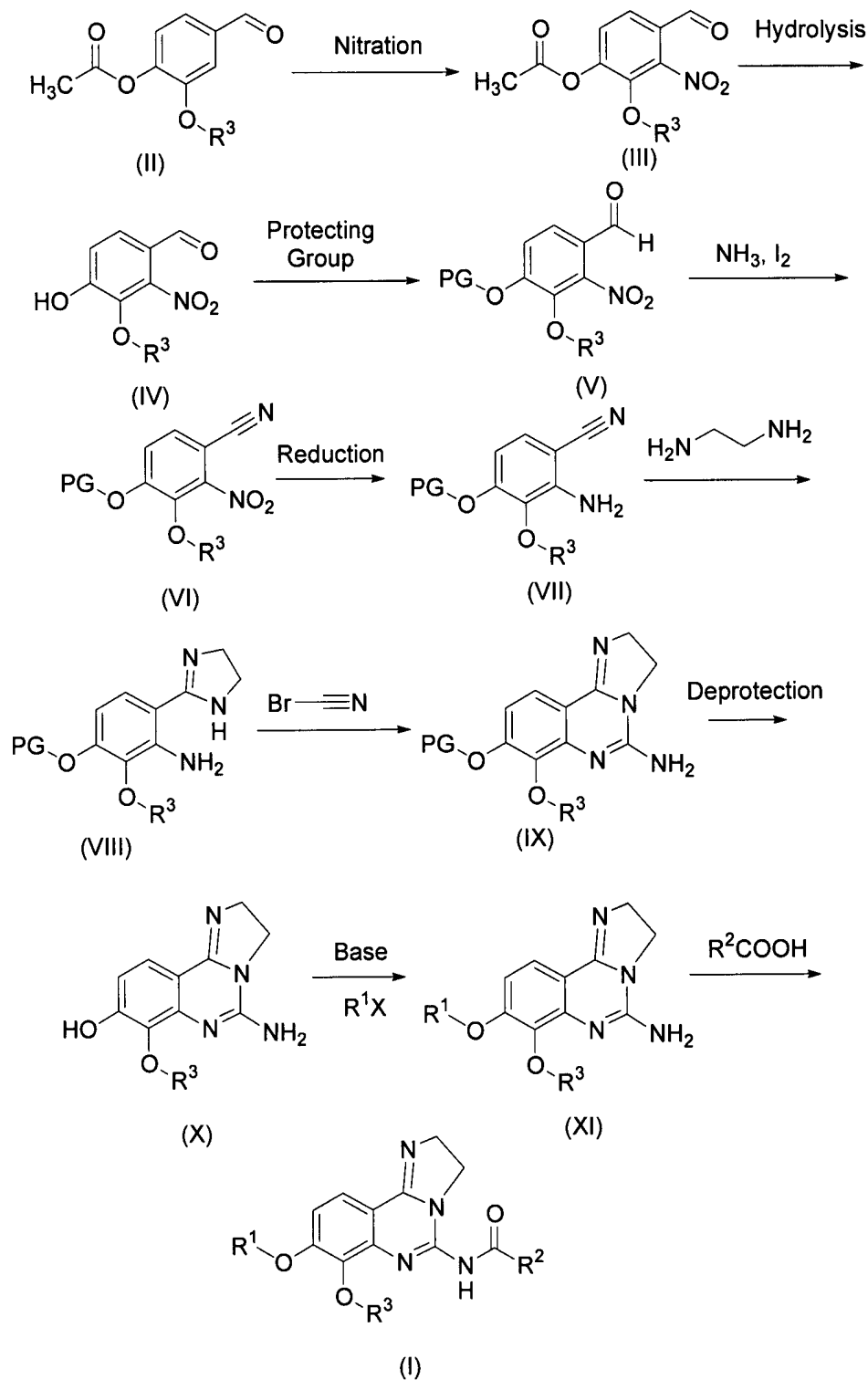
La présente invention concerne également des procédés pour le traitement des troubles associés à l'activité de kinase aberrante (telle que l'activité de tyrosine kinase), y compris, phosphatidylinositol-3-kinase.

Des quantités efficaces des composés de la présente invention peuvent être utilisées pour traiter les troubles, y compris les troubles angiogéniques, tel que le cancer; les troubles inflammatoires (y compris entre d'autres le trouble pulmonaire obstructif chronique (COPD)), les troubles autoimmunes, les troubles cardiovasculaires (y compris entre d'autres la thrombose, l'hypertension pulmonaire, l'hypertrophie cardiaque, l'athérosclérose ou l'insuffisance cardiaque), les troubles neurodégénératifs, les troubles métaboliques, les troubles nociceptifs, les troubles ophtalmiques, les troubles pulmonaires, ou les troubles rénaux. Néanmoins, de telle mesure que les cancers et d'autres maladies puissent être traités par les composés de la présente invention, sans tenir compte du mécanisme d'action et/ou la relation entre la kinase et le trouble.

Selon les techniques de laboratoire standard connues pour évaluer les composés utiles pour le traitement des troubles hyper-prolifératifs et des troubles angiogéniques, par des tests de toxicité standards et par des essais pharmacologiques standards pour la détermination de traitement des conditions identifiées ci-dessus dans les mammaires, et par la comparaison de ces résultats avec les résultats des médicaments connus qui sont utilisés pour traiter ces conditions, le dosage efficace des composés de cet invention peut être déterminé facilement de chaque indication désirée. La quantité de l'ingrédient actif à administrer dans le traitement d'une de ces conditions peut varier largement selon telles considérations comme le composé particulier et

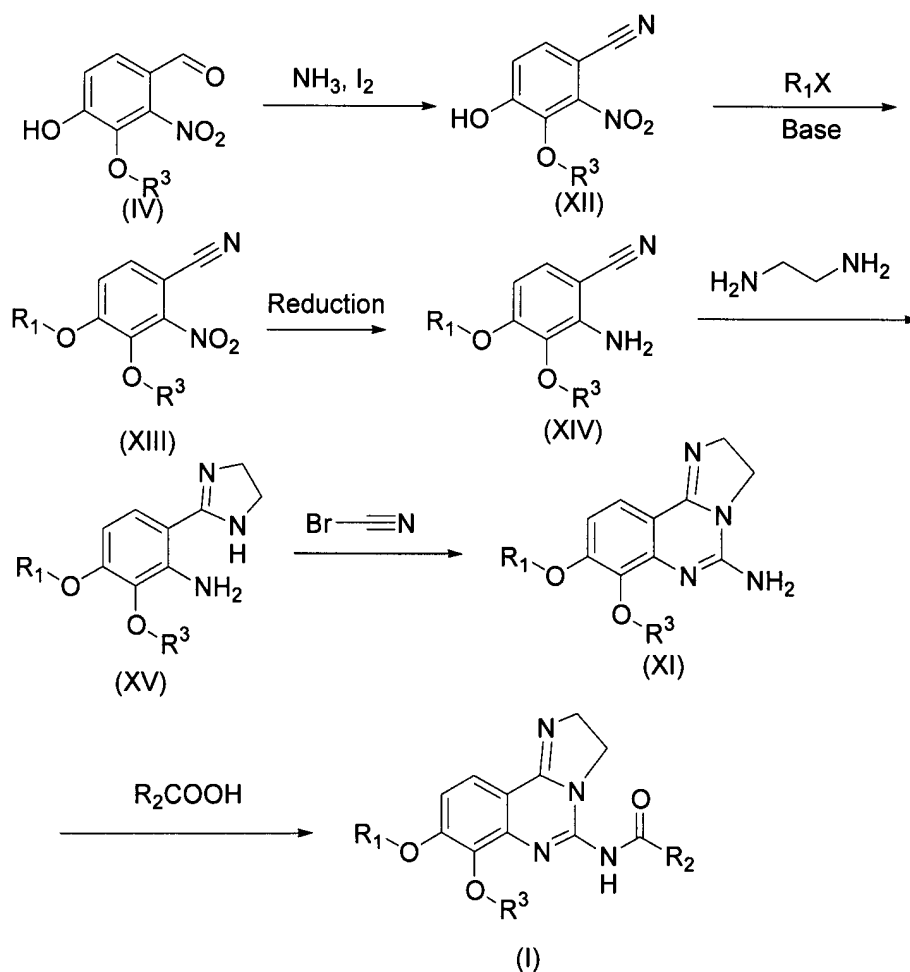
l'unité de dosage employé, le mode d'administration, la période de traitement, l'âge et le sexe du patient à traiter, et la nature et l'importance de la condition traitée.

Schéma de la Réaction 1



Dans le schéma de la Réaction 1, l'acétate de vanilline peut être transformé en intermédiaire (III) via des conditions de nitration tel que l'acide nitrique fumant net ou l'acide nitrique en présence d'un autre acide fort tel que l'acide sulfurique. L'hydrolyse de l'acétate en intermédiaire (III) pourrait être attendu en présence des bases tel que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de lithium, ou l'hydroxyde de potassium dans un solvant protique tel que le méthanol. La protection de l'intermédiaire (IV) pour générer les composés de la Formule (V) pourrait être accomplie par des procédés standard (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). Les conversions des composés de la formule (V) à ceux de la formule (VI) peuvent être accomplies en utilisant l'ammoniac en la présence d'iode dans un solvant aprotique tel que THF ou le dioxane. La réduction du groupe nitro dans la formule (VI) pourrait être accomplie en utilisant le fer dans l'acide acétique ou le gaz d'hydrogène en présence de palladium convenable, platinum ou de catalyseur de nickel. La conversion des composés de la formule (VII) à l'imidazoline de la formule (VIII) est bien accomplie en utilisant l'éthylenediamine en présence d'un catalyseur tel que le sulfure élémentaire avec chauffage. La cyclisation des composés de la formule (VIII) à ceux de la formule (IX) est accomplie en utilisant le bromure de cyanogène en présence d'une base d'amine tel que triéthylamine, diisopropyléthylamine, ou pyridine dans un solvant halogéné tel que DCM ou dichloroethane. L'enlèvement du groupe protecteur dans la formule (IX) sera dépendant du groupe sélectionné et peut être accompli par des procédés standards (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). L'alkylation du phénol dans la formule (X) peut être accomplie en utilisant une base tel que le carbonate de césium, l'hydrure de sodium, ou le t-butoxyde de potassium dans un solvant aprotique polaire tel que DMF ou DMSO avec introduction d'une chaîne latérale portant un groupe partant approprié tel que un halogénure, ou un groupe sulfonate. En dernier lieu, les amides de la formule (I) peuvent être formés en utilisant des esters activés tels que les chlorures acides et les anhydrides ou formés alternativement en utilisant les acides carboxyliques et des agents de couplage appropriés tel que PYBOP, DCC, ou EDCI dans des solvants aprotiques polaires.

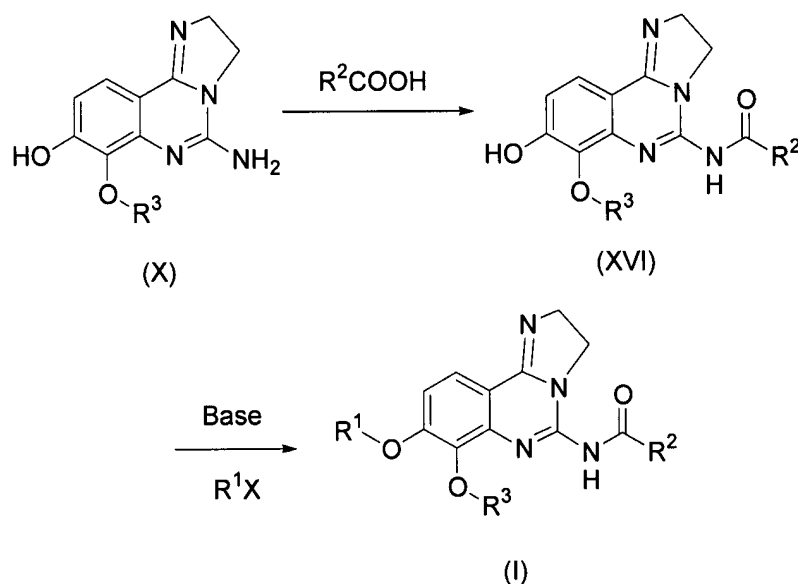
Schéma de la Réaction 2



Dans le schéma de la réaction 2, un composé de la formule (IV), préparé tel que décrit ci-dessus, peut être transformé à la structure de la formule (XII) en utilisant l'ammoniac en présence de l'iode dans un solvant aprotique tel que THF ou dioxane. L'alkylation du phénol dans la formule (XII) peut être accomplie en utilisant une base tel que le carbonate de césium, l'hydrure de sodium, ou le t-butoxyde de potassium dans un solvant aprotique polaire tel que DMF ou DMSO avec introduction d'une chaîne latérale portant un groupe partant approprié tel qu'un halogénure, ou un groupe sulfonate. La réduction du groupe nitro dans la formule (XIII) peut être accomplie en utilisant le fer dans l'acide acétique ou dans un gaz d'hydrogène en présence d'un palladium convenable, platine ou un catalyseur de nickel. La conversion des composés de la formule (XIV) à l'imidazoline de la formule (XV) est mieux accomplie en utilisant éthylènediamine en présence d'un catalyseur tel que le soufre élémentaire avec chauffage. La cyclisation des composés de la formule (XV) à ceux de la formule (XVI) est accomplie en utilisant le bromure de cyanogène en présence d'une base d'amine tel que triéthylamine,

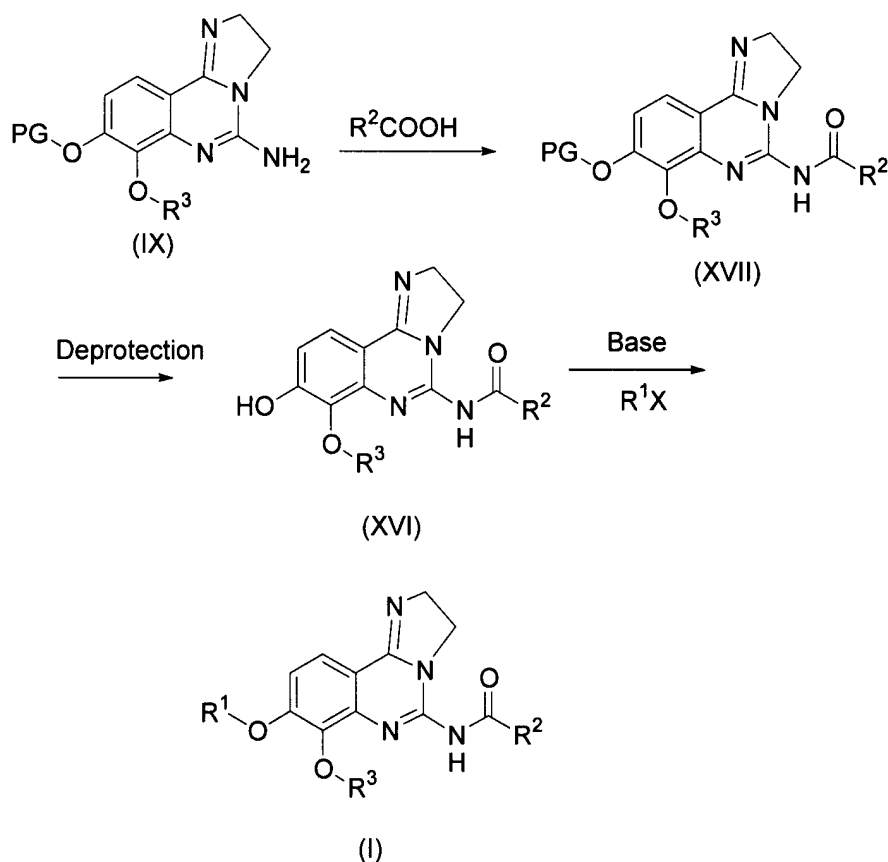
diisopropyléthylamine, ou pyridine dans un solvant halogéné tel que DCM ou dichloroethane. Pour finir, les amides de la formule (I) peuvent être formés en utilisant des esters activés tels que les chlorures acides et les anhydrides ou formés alternativement en utilisant des acides carboxyliques et des agents de couplage appropriés tel que PYBOP, DCC, ou EDCI dans des solvants aprotiques polaires.

Schéma de la Réaction 3



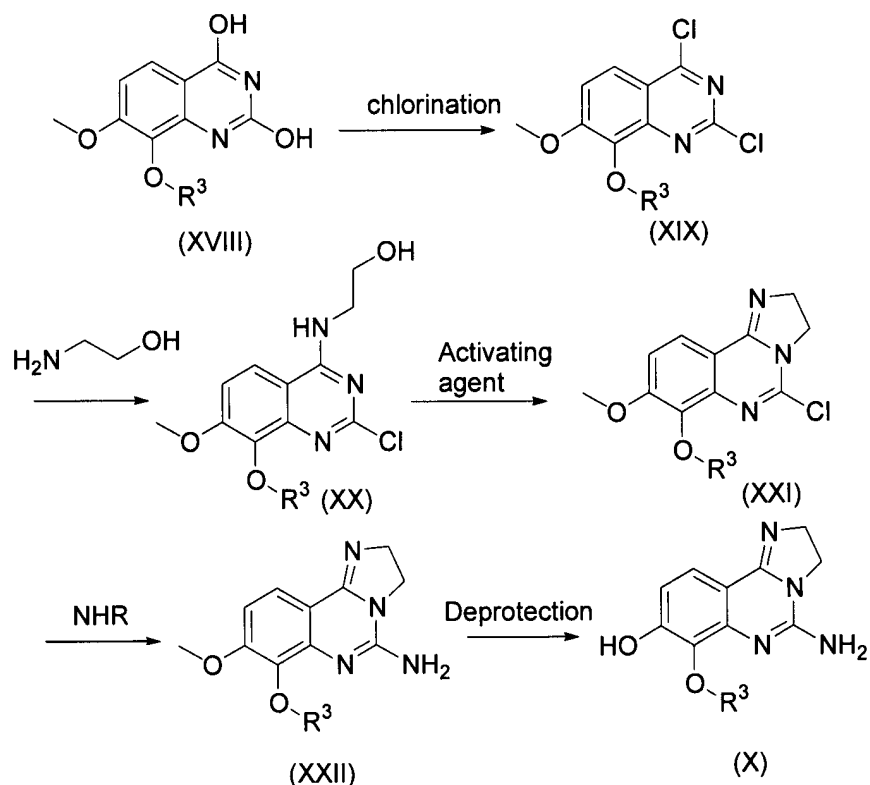
Dans le Schéma de la Réaction 3, un composé de la formule (X), préparé tel que décrit ci-dessus, peut être transformé en amide (XVI) en utilisant les esters activés tels que les chlorures acides et les anhydrides ou formé alternativement en utilisant les acides carboxyliques et des agents de couplage appropriés tel que PYBOP, DCC, ou EDCI dans des solvants aprotiques polaires. Ceci peut être transformé ensuite aux composés de la formule (I) en utilisant une base tel que le carboante de césium, hydrure de sodium, ou t-butoxyde de potassium dans un solvant aprotique polaire tel que DMF ou DMSO avec introduction d'une chaîne latérale portant un groupe partant approprié tel qu'un halogénure, ou un groupe de sulfonate.

Schéma de la Réaction 4



Dans le Schéma de la Réaction 4, un composé de la formule (IX), préparé tel que décrit ci-dessus, peut être transformé en amide (XVII) en utilisant des esters activés tels que les chlorures acides et les anhydrides ou formé alternativement en utilisant des acides carboxyliques et des agents de couplage appropriés tel que PYBOP, DCC, ou EDCI dans des solvants aprotiques polaires. L'enlèvement du groupe de protection dans la formule (XVII) sera dépendant du groupe sélectionné et peu être accompli par des procédés standards (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). L'alkylation du phénol dans la formule (XVI) peut être accomplie en utilisant une base tel que le carbonate de césium, l'hydrure de sodium, ou le t-butoxyde de potassium dans un solvant aprotique polaire tel que DMF ou DMSO avec introduction d'une chaîne latérale portant un groupe partant approprié tel qu'un halogénure, ou un groupe sulfonate.

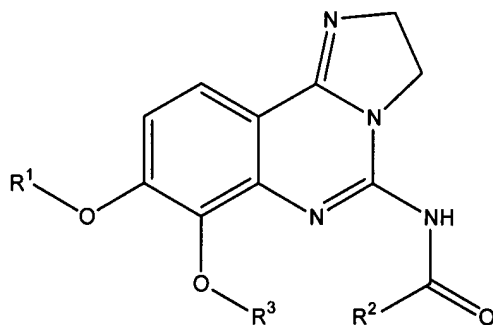
Schéma de la Réaction 5



Dans le Schéma de la Réaction 5, un composé de la formule XVIII peut être transformé au composé bis chlorure de la formule XIX en utilisant des agents de chlorination tel que $POCl_3$ ou $COCl_2$ dans des solvants aprotiques. Le chlorure ainsi obtenu peut être transformé en imidazolines de la formule XXI à travers la réaction avec des quantités appropriées de l'éthanolamine ou d'un substitué protégé convenablement, suivi par l'activation avec un agent d'activation convenable tel que le chlorure de sulfonyle, PPh_3 , ou un agent de halogénéation tel que $SOCl_2$. Le chlorure XXI peut être transformé en amine XXII à travers l'utilisation de toute source d'amine nucléophile tel que l'ammoniac, phthalimide, ou des amines protégés tel que l'amine de benzyel dans un solvant polaire tel que DMF ou DMSO. La formation du phénol illustré dans la formule X peut être accomplie à travers la deprotection de l'éther de méthyle en utilisant l'une quelconque des conditions soulignées dans la littérature (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999).

Il est revendiqué:

1. Un composé ayant la formule:



ou un sel acceptable sur plan physiologique, solvate, hydrate ou un stéréoisomère, où:

R^1 est $-(CH_2)_n-(CHR^4)-(CH_2)_m-N(R^5)(R^5)$;

R^2 est un hétéroaryle substitué éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 ;

R^3 est un alkyle ou un cycloalkyle;

R^4 est un hydrogène, hydroxy ou alkoxy et R^5 et R^5 peuvent être les mêmes ou différents et son indépendamment, hydrogène, alkyle, cycloalkylalkyle, ou alkoxyalkyle ou R^5 et R^5 peuvent être pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés pour former un anneau hétérocyclique contenant d'azote de 3 à 7 chaînons contenant éventuellement au moins un hétéroatome additionnel sélectionné d'oxygène, azote ou soufre et qui peut être éventuellement substitué par au moins un groupe R^6 , ou R^4 et R^5 peuvent être pris ensemble avec les atomes auxquels ils sont liés pour former un anneau hétérocyclique contenant de l'azote de 5 à 6 chaînons contenant éventuellement 1 ou plusieurs atomes d'azote, oxygène ou soufre et qui peuvent être substitués éventuellement par au moins un groupe R^6 ;

Chaque occurrence de R^6 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un halogène, alkyle, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, alkyle-OR⁷, alkyle-SR⁷, alkyle-N(R⁷)(R⁷), alkyle-COR⁷, -CN, -COOR⁷, -CON(R⁷)(R⁷), -OR⁷, -SR⁷, -N(R⁷)(R⁷), ou -NR⁷COR⁷ dont chacun peut être substitué éventuellement par au moins un groupe R^8 ;

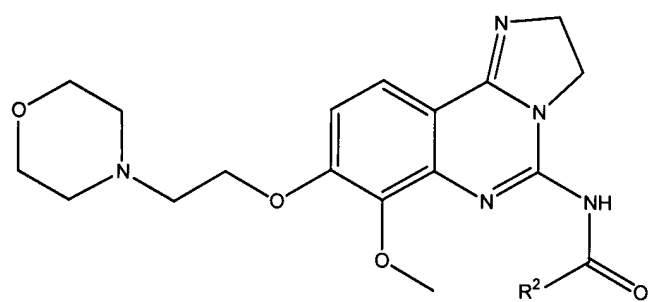
Chaque occurrence de R^6 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un alkyle, cycloalkylalkyle, ou alkyle-OR⁷;

chaque occurrence de R^7 et R^7 peut être la même ou différente et elle est indépendamment un hydrogène, alkyle, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkenyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, ou hétéroarylalkyle;

chaque occurrence de R^8 est indépendamment nitro, hydroxy, cyano, formyle, acétyle, halogène, amino, alkyle, alkoxy, alkenyle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cycloalkenyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, anneau hétérocyclique, hétérocyclylalkyle, ou hétéroarylalkyle;

n est un nombre entier de 1 à 4 et m est un nombre entier de 0 à 4 à condition que lorsque R^4 et R^5 soient pris ensemble avec les atomes auxquels ils sont attachés sont liés pour former un anneau contenant de l'azote de 3 à 7 chaînons, $n + m \leq 4$.

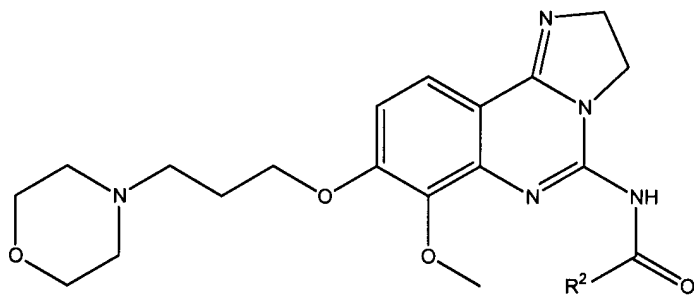
2. Le composé de la revendication 1, où R^2 est un hétéroaryle contenant de l'azote substitué éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .
3. Le composé de la revendication 1, où R^5 et R^5 sont indépendamment un alkyle.
4. Le composé de la revendication 1, où R^5 et R^5 sont pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés pour former un anneau hétérocyclique contenant de l'azote de 5 à 6 chaînons contenant au moins un hétéroatome additionnel sélectionné d'oxygène, azote ou soufre et qui peuvent être éventuellement substitués par au moins un groupe R^6 .
5. Le composé de la revendication 1, où R^4 est hydroxy.
6. Le composé de la revendication 1, où R^4 et R^5 sont pris ensemble avec les atomes auquel ils sont liés pour former un anneau hétérocyclique contenant de l'azote de 5 à 6 chaînons contenant éventuellement au moins 1 atome d'azote, oxygène ou soufre et qui peut être éventuellement substitué par au moins 1 groupe R^6 .
7. Le composé de la revendication 1, où R^3 est un méthyle.
8. Le composé de la revendication 1, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .
9. Le composé de la revendication 2, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitué éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .
10. Le composé de la revendication 1, ayant la formule:



11. Le composé de la revendication 10, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

12. Le composé de la revendication 11, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

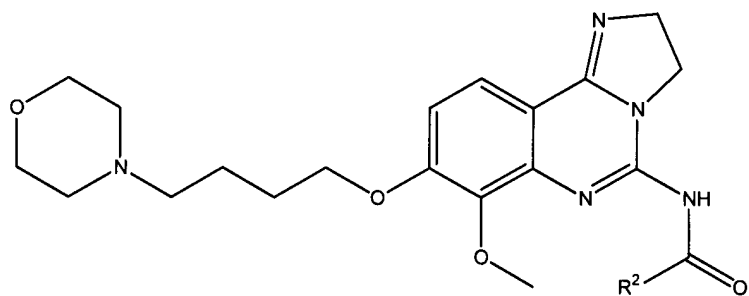
13. Le composé de la revendication 1 ayant la formule:



14. Le composé de la revendication 13, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, éventuellement substitués par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

15. Le composé de la revendication 14, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

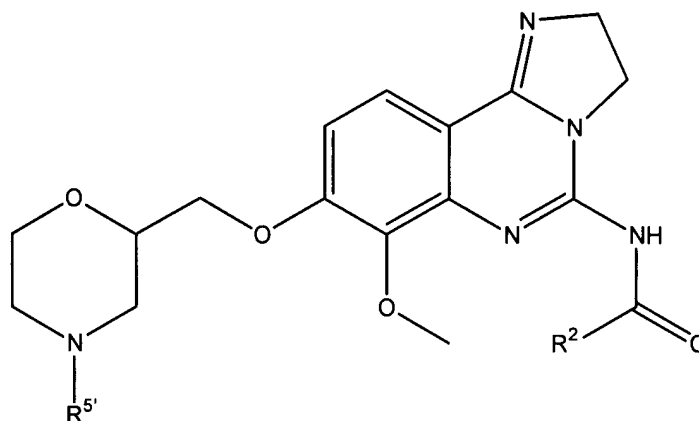
16. Le composé de la revendication 1 ayant la formule:



17. Le composé de la revendication 16, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

18. Le composé de la revendication 17, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

19. Le composé de la revendication 1 ayant la formule:

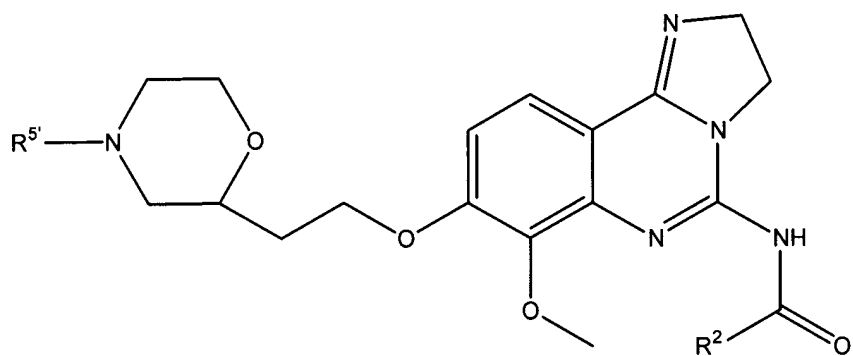


20. Le composé de la revendication 19, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, éventuellement substitué par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

21. Le composé de la revendication 20, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole ou thiazole, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .

22. Le composé de la revendication 19 où $R^{5'}$ est alkyle.

23. Le composé de la revendication 1 ayant la formule:



24. Le composé de la revendication 23, où R^2 est pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, pyrrole, oxazole, thiazole, furan ou thiophène, substitués éventuellement par 1, 2 ou 3 groupes R^6 .