

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale

WO 2012/052668 A1

(43) Date de la publication internationale
26 avril 2012 (26.04.2012)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 513/04 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)

[FR/FR]; 9 Rue Emile Zola, F-69120 Vaulx En Velin (FR). **POPOWYCZ, Florence** [FR/FR]; 55 Avenue du Général Leclerc, F-69100 Villeurbanne (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/052416

(74) Mandataire : **SARLIN, Laure**; Cabinet Beau De Lomenie, 51 Avenue Jean Jaures, BP7073, F-69301 Lyon Cedex 07 (FR).

(22) Date de dépôt international :
17 octobre 2011 (17.10.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1058542 19 octobre 2010 (19.10.2010) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I [FR/FR]; 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3 Rue Michel Ange, F-75794 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

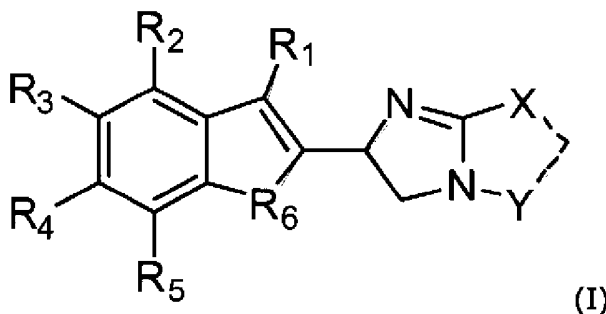
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BUCHET, René** [FR/FR]; 49, Rue de Gerland, F-69007 Lyon (FR). **PELLET-ROSTANG, Stéphane** [FR/FR]; 4 Allée Marcel ACHARD, F-69100 Villeurbanne (FR). **LEMAIRE, Marc** [FR/FR]; 32, Rue Michel Dupeuble, F-69100 Villeurbanne (FR). **CHANG, lei** [CN/FR]; 28 Cours de la République, F-69100 Villeurbanne (FR). **LI, Lina** [CN/CN]; Dragon fair garden, Bloc 1, 455 Queen's road west, Hong Kong (CN). **MEBAREK, Saïda**

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : NOVEL BENZOTHIOPHENE DERIVATIVES WITH TNAP-INHIBITING ACTIVITY

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHIOPHENE, PRESENTANT UNE ACTIVITE INHIBITRICE DE LA TNAP



(57) Abstract : The present invention relates to compounds of formula (I): in which R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X and Y are as defined in claim 1, to the use thereof as a medicament, and in particular for treating arthrosis or vascular calcifications, and also to the pharmaceutical compositions containing same, in combination with at least one pharmaceutically acceptable excipient.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés de formule (I) : dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, X et Y sont tels que définis à la revendications 1, leur utilisation en tant que médicament, et notamment pour le traitement de l'arthrose ou de calcifications vasculaires, ainsi que les compositions pharmaceutiques les contenant en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

WO 2012/052668 A1

WO 2012/052668 A1



Publiée :

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

NOUVEAUX DERIVES DE BENZOTHIOPHENE, PRESENTANT UNE ACTIVITE INHIBITRICE DE LA TNAP

La présente invention concerne le domaine technique des inhibiteurs de la phosphatase alcaline tissu non-spécifique (TNAP). Plus précisément, l'invention concerne de nouveaux dérivés du benzo[*b*]thiophène, présentant une activité inhibitrice de la TNAP et qui sont, notamment, utiles pour le traitement de la calcification du cartilage articulaire dans le cas de l'arthrose à un stade avancé, des enthésophytes et syndesmophytes lors des spondylarthropathies ou de calcifications vasculaires (et en particulier, celles qui sont localisées dans la média des artères chez les patients diabétiques ou atteints d'insuffisance rénale chronique).

Les maladies associées aux calcifications appartiennent à une grande famille de maladies, qui peuvent avoir pour origine non seulement les tissus squelettiques (arthrose, spondylarthrite ankylosante, chondrocalcinose, pseudo goutte, etc.), mais également des tissus non squelettiques (calcification vasculaire).

L'arthrose à un état avancé conduit à une calcification de la matrice du cartilage hyalin articulaire.^{1,2} Les complexes de calcium et de phosphates (BCP, de l'anglais « basic calcium phosphate »), et particulièrement l'hydroxyapatite (HA) sont des cristaux minéraux prédominants dans le cartilage arthrosique¹⁻⁴ et sont trouvés chez tous les patients ayant l'arthrose à un stade avancé.⁴

Dans le cas de l'arthrose, les exercices physiques et la perte de poids sont des traitements basiques de choix. Dans le cas de l'arthrose à l'état avancé, la chirurgie de remplacement du joint articulaire, les injections intra-articulaires de stéroïdes ou d'hyaluronate, ou l'utilisation des anti-inflammatoires, paracétamol, ou des inhibiteurs de cyclooxygénase 2, etc... sont actuellement employés. En ce qui concerne les agents anti-inflammatoires, aussi efficaces soient-ils pour le traitement de la douleur, ils ne peuvent pas toujours être efficaces pour certains patients et ils ne permettent pas de traiter complètement l'arthrose. Par conséquent, il y a un

réel besoin de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement de l'arthrose.

Les spondylarthropathies regroupent un ensemble de maladies inflammatoires pouvant engendrer des ossifications pathologiques : la
5 spondylarthrite ankylosante, l'arthrite psoriasique... La spondylarthrite ankylosante est une maladie inflammatoire initialement localisée aux enthèses (insertions osseuses des tendons et ligaments), qui entraîne l'ossification des tendons et ligaments principalement au niveau des vertèbres, et qui conduit à l'ankylose de la colonne vertébrale. L'emploi de
10 médicaments anti-inflammatoires est une stratégie relativement satisfaisante pour soulager la douleur des patients atteints d'arthrite ankylosante. Cependant, l'utilisation d'anti-cytokiniques ou de NSAIDS (de l'anglais « non-steroidal anti-inflammatory drugs ») ne permet pas de freiner l'ossification et l'ankylose chez les patients atteints.

15 Dans ce contexte, la phosphatase alcaline tissu non-spécifique (TNAP), fortement exprimée dans les tissus minéralisés, et essentielle pour la minéralisation de l'os, représente une cible thérapeutique pertinente pour le traitement des calcifications pathologiques affectant les tendons et les ligaments (spondylarthrite ankylosante), le cartilage (arthrose) ou les artères
20 (calcifications vasculaires).⁵ TNAP, en hydrolysant les phosphomonoesters et les pyrophosphates (inhibiteur de la formation d'HA) peut favoriser la formation d'HA en fournissant du phosphate inorganique (P_i) selon les conditions physiologiques pendant la croissance de l'os et le remodelage de l'os comme le montre la **Figure unique**.⁶ La Figure unique ci-jointe illustre
25 le fait que la TNAP, la protéine ankylosante progressive (ANK), le nucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase-1 extracellulaire (NPP1) et le pyrophosphate (PPi) régulent le dépôt de HA. NPP1 et ANK contribuent à augmenter PPi, tandis que TNAP contribue à diminuer PPi en l'hydrolysant.

Le PPi extracellulaire serait exporté des chondrocytes par
30 l'intermédiaire d'un transporteur ANK ou serait produit à la suite de l'hydrolyse d'un nucléotide triphosphate extracellulaire par NPP1.⁷ Le PPi est

un inhibiteur de formation d'HA et le rapport Pi/PPi pourrait réguler la minéralisation. Par conséquent, la TNAP peut être considérée comme une enzyme antagoniste de l'ANK et de NPP1. Une inhibition sur la TNAP peut avoir des effets drastiques sur la formation minérale, car non seulement elle induit une diminution du produit $Ca \times Pi$ et, par conséquent, une réduction de la formation d'HA mais, de plus, elle permet de laisser le PPi non hydrolysé. L'accumulation du PPi (non hydrolysé) va à son tour inhiber la formation d'HA.

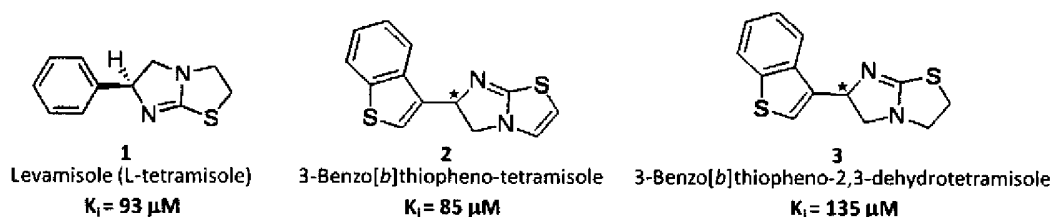
L'activité de la TNAP est augmentée lors d'une calcification pathologique comme dans le cas de l'arthrose,⁶ suggérant que l'inhibition de la TNAP pourrait contribuer à prévenir la calcification de la matrice du cartilage articulaire et à préserver les articulations. De même, dans le cas de la formation des enthésophytes (ossifications à partir des enthèses) et des syndesmophytes (enthésophytes au niveau de la colonne vertébrale), survenant dans la spondylarthrite ankylosante, ainsi que dans le cas des calcifications vasculaires, l'inhibition de la TNAP devrait bloquer les calcifications pathologiques.

Il existe donc un besoin crucial pour de nouvelles molécules telles que les inhibiteurs de la TNAP qui pourraient servir de traitement thérapeutique des calcifications du cartilage dans l'arthrose, des ossifications pathologiques de la spondylarthrite ankylosante et des calcifications vasculaires.^{7,8} En effet, les mécanismes moléculaires conduisant à ces calcifications ectopiques sont très similaires à ceux qui se produisent lors de l'arthrose, ainsi qu'aux mécanismes physiologiques de minéralisation. Les deux types de calcification sont induits par des vésicules matricielles qui ont une activité de phosphatase alcaline élevée. Néanmoins, très peu d'inhibiteurs de phosphatase alcaline, pouvant avoir une activité thérapeutique ont été reportés dans la littérature, à l'exception d'une famille de dérivés de pyrazolo, décrits dans la demande de brevet WO 2009/017863⁹ et du levamisole.

Le lévamisole (**1**) ou le L-stéréoisomère tétramisole est un inhibiteur connu de la TNAP¹⁰ qui a été utilisé pour le traitement de la polyarthrite

rhumatoïde, pathologie distincte de l'arthrose.¹¹⁻¹³ Dans le cas du traitement de la polyarthrite rhumatoïde, le levamisole a été utilisé comme agent immunostimulant vers les années 1970-1980 et non pas en tant qu'inhibiteur de TNAP. La cible du lévamisole en tant qu'immunostimulant n'est pas encore connue et n'est pas forcément la TNAP. Par ailleurs, des effets secondaires du lévamisole tels que des éruptions cutanées et de l'agranulocytose ont été observés, limitant son utilisation thérapeutique.^{14,15} Le lévamisole, en tant qu'inhibiteur spécifique de la TNAP, a servi de molécule de référence par rapport aux autres molécules, afin de pouvoir comparer leur propriété d'inhibition sur la TNAP. Récemment, Millan *et al.* ont effectué des tests de criblage d'une librairie de macromolécules afin de sélectionner des inhibiteurs de la TNAP^{8,16,17} démontrant le grand intérêt dans la recherche de nouveaux hétérocycles biologiquement actifs. La poursuite de ces travaux a conduit à une famille de dérivés de pyrazolo, décrits dans la demande de brevet WO 2009/017863⁹ en tant qu'inhibiteurs de la TNAP. De tels dérivés de pyrazolo sont proposés en tant que médicaments pour le traitement des calcifications vasculaires.

Certains des inventeurs de la présente demande de brevet se sont intéressés à des dérivés de benzo[*b*]thiophènes (**2**) et (**3**)¹⁸, dont la formule et les K_i sont repris ci-dessous, avec celle du Lévamisole (**1**) :



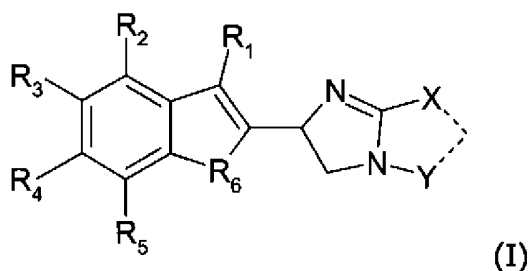
(Le K_i donné est une constante d'inhibition pour un inhibiteur calculé à partir de l'équation Michaelis-Menten ; les mesures de K_i ont été effectuées à pH = 7,8 ; 0,1 M tris HCl, 5 mM MgCl_2 , 5 μM ZnCl_2 et à 37°C, en présence de 6 $\mu\text{g mL}^{-1}$ de TNAP et de 0,01- 1 mM de *para*-nitrophosphophénol, la concentration de l'inhibiteur a été variée entre 0,1 et 0,5 mM). Les composés (**2**) et (**3**) sont sous forme chlorhydrate.

Dans le cadre de l'invention, les inventeurs ont démontré qu'en

modifiant la substitution du thiophène de la position 3 à la position 2, non seulement l'activité inhibitrice de la TNAP était conservée, mais celle-ci était significativement augmentée sur le test *in vitro* tel que détaillé dans les exemples.

- 5 Dans ce contexte, la présente invention se propose de fournir de nouveaux inhibiteurs de la TNAP comportant un benzo[*b*]thiophène substitué non pas en position 3, mais en position 2, par un hétérocycle azoté.

Aussi, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



- 10 dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle, -C(O)(C₁-C₁₂)alkyle, -C(O)O(C₁-C₁₂)alkyle, -CN, -CHO, -CH₂CN, -O-aryle, -R'-NO₂, -R'-COOH, -R'-OH, -O(C₁-C₁₂)alkyle, -R'-S-aryle,
- 15 -R'-S(C₁-C₁₂)alkyle, -NH-OH, -CF₃, -R'-NRaRb, -R'-C(O)NRaRb avec R' qui représente une liaison directe ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et Ra et Rb identiques ou différents qui représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle ou bien Ra et Rb peuvent être liés entre eux, pour former avec l'atome d'azote
- 20 auxquels ils sont liés, une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine ou une morpholine,
- R₂, R₃, R₄, R₅, identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₁₂)alkyle, -O(C₁-C₁₂)alkyle, aryle,
- 25 O-aryle, -OH, -COOH, -NRCd avec Rc et Rd identiques ou différents qui représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle ou bien Rc et Rd peuvent être liés entre


eux, pour former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine ou une morpholine,

- R_6 représente S, SO ou SO_2 ,

- X représente CH_2 , O, NH ou S,

5 - Y représente CH_2 , CH ou N,

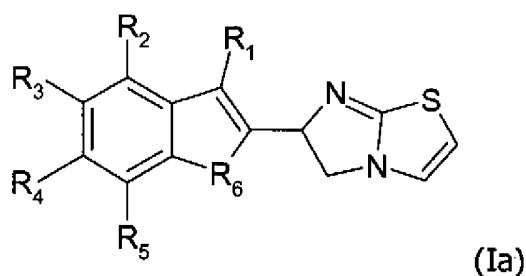
- X et Y sont liés entre eux par un bras hydrocarboné, saturé ou insaturé,

comportant 1, 2 ou 3 atomes de carbone, et notamment  correspond à $X-CH=Y$ ou $X-CH_2-Y$, en fonction de la nature de X et Y,

sous la forme d'isomère optique pur ou de mélange d'isomères optiques en

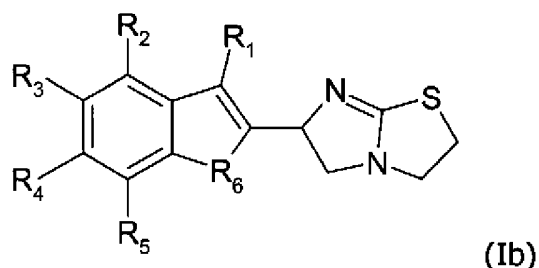
10 toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation particulier, les composés de formule (I) répondent à la formule (Ia) :



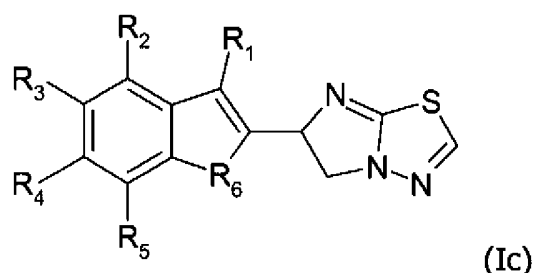
15 dans laquelle, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment pour (I).

Selon un autre mode de réalisation particulier, les composés de formule (I) répondent à la formule (Ib) :



20 dans laquelle, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment pour (I).

Selon un autre mode de réalisation particulier, les composés de formule (I) répondent à la formule (Ic) :



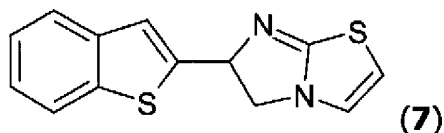
dans laquelle, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis précédemment pour (I).

Selon des modes de réalisation particuliers, les composés de formule (I), (Ia), (Ib) et (Ic), sous la forme d'isomère optique pur ou de mélange d'isomères optiques en toutes proportions, ainsi que leurs sels, solvats ou hydrates, présentent l'une ou l'autre des caractéristiques suivantes, ou une combinaison des caractéristiques suivantes lorsqu'elles ne s'excluent pas l'une l'autre :

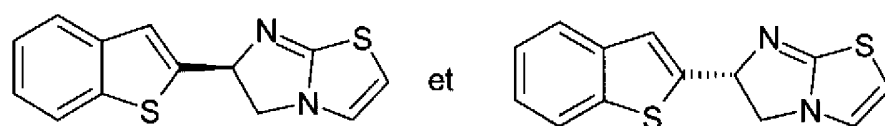
- R_1 représente un atome d'hydrogène,
- $R_6 = S$,
- un ou deux des substituants R_2 à R_5 est (sont) différent(s) de l'hydrogène, les autres substituants représentant un atome d'hydrogène,
- $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$.

Les composés ci-dessous sont des exemples de composés de formule (I) :

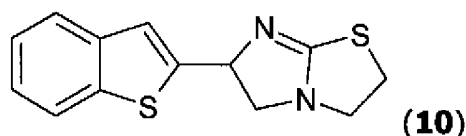
- le 2-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (**7**) :



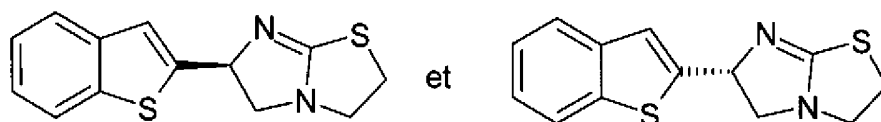
et ses formes énantiomériques pures ou enrichies (*R*) et (*S*) ci-dessous :



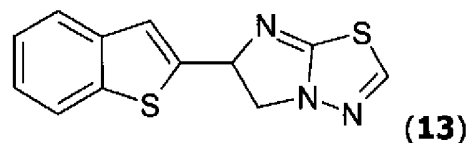
- le 2-benzo[*b*]thiophéno-2,3-déhydrotétramisole (**10**) :



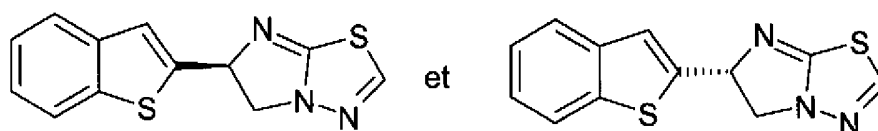
5 et ses formes énantiomériques pures ou enrichies (*R*) et (*S*) ci-dessous :



- le 6-benzo[*b*]thiophén-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**13**) :



10 et ses formes énantiomériques pures ou enrichies (*R*) et (*S*) ci-dessous :



15 ainsi que leurs hydrates, sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables et notamment leur chlorhydrate.

Par forme énantiomérique (*R*) ou (*S*) enrichie, on entend une forme enrichie respectivement en énantiomère (*R*) ou (*S*) avec un excès énantiomérique supérieur à 80 %, notamment appartenant à la gamme 80-95%.

20 La présente invention a également pour objet les composés tels que définis précédemment, pour leur utilisation en tant que médicament, et, en

particulier, pour leur utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'arthrose, de spondylarthrite ankylosante ou de calcifications vasculaires.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé tel que précédemment défini, en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, font également partie intégrante de l'invention.

La description ci-après permet de mieux comprendre l'invention. En préliminaire, un certain nombre de définitions est rappelé.

Par groupe alkyle, on entend une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée. A titre d'exemple de groupe alkyle comprenant de 1 à 12 atomes de carbone et de préférence de 1 à 7 atomes de carbone, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, *n*-propyle, *iso*-propyle, *n*-butyle, *tert*-butyle, *sec*-butyle, *n*-pentyle, *n*-hexyle, *n*-heptyle, $-\text{CH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]_2$.

Par groupe aryle, on entend un carbocycle mono-, bi- ou polycyclique, comportant de préférence de 6 à 12 atomes de carbone, comprenant au moins un groupe aromatique, par exemple, un radical phényle, cinnamyle ou naphthyle. Le phényle est le groupe aryle particulièrement préféré.

Et si besoin Par groupe cycloalkyle, on désigne une chaîne hydrocarbonée saturée, cyclique, comprenant de 3 à 7 atomes de carbone. A titre d'exemple de groupe cycloalkyle, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle.

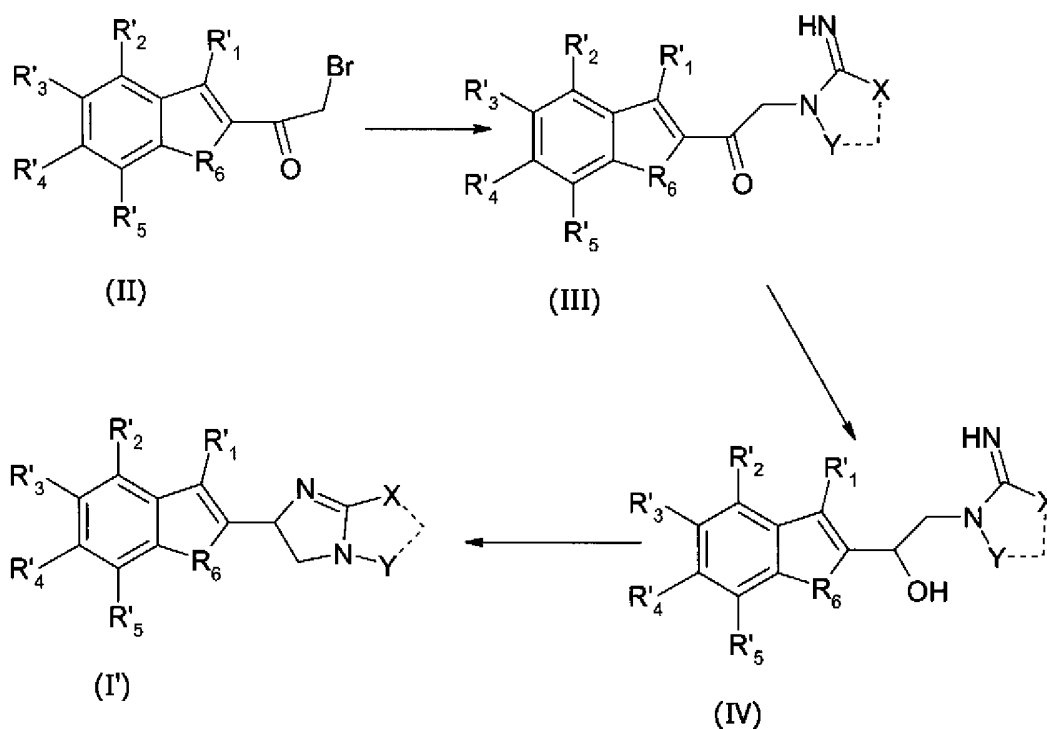
Sulfhydryle désigne $-\text{SH}$ et carboxyle $-\text{COOH}$.

Le terme « traitement » désigne toute mesure thérapeutique prophylactique ou suppressive d'une maladie ou désordre conduisant à un effet clinique souhaitable ou à tout effet bénéfique, incluant notamment la suppression ou la diminution d'un ou plusieurs symptômes, la régression, le ralentissement ou la cessation de la progression de la maladie ou du désordre qui y est associé.

Par « quantité thérapeutiquement efficace », on désigne toute quantité d'une composition qui améliore un ou plusieurs des paramètres caractéristiques de l'affection traitée.

Les composés utilisés dans le cadre de l'invention sont préparés selon des techniques classiques. Ils peuvent, notamment être obtenus selon le **SCHEMA 1** ci-après dans lequel R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 et R'_5 représentent respectivement R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ou un précurseurs de ces derniers et X, Y et R_6 sont tels que définis précédemment pour (I), à partir des composés (II), pour former le composé (III) qui est ensuite soumis à une réduction de la fonction cétone, en alcool, par exemple avec du borohydrure de sodium, pour donner le composé (IV) qui est cycliser par un traitement avec SOCl_2 suivi d'un traitement acide.

10

SCHEMA 1

Les conditions de formation du composé (III) dépendent de l'enchaînement $\text{X} \cdots \text{Y}$. Pour plus de détails, on pourra notamment se référer aux exemples dans les cas où $\text{X} \cdots \text{Y}$ correspond à S-CH=CH , $\text{S-CH}_2\text{-CH}_2$ ou S-CH=N .

15

Lorsque l'un des groupes R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 ou R'_5 est différent respectivement de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , l'une ou l'autre de ces réaction est

suivie d'une ou plusieurs transformations supplémentaires permettant de convertir le groupe R'_1 , R'_2 , R'_3 , R'_4 ou R'_5 en question pour obtenir le groupe R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ou R'_5 souhaité. La préparation des composés de formule (II) est réalisée selon des méthodes connues.

- 5 Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés au cours des synthèses, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection
10 sont effectuées selon des techniques bien connues de l'Homme de l'art. Par groupe protecteur temporaire des amines, alcools ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed John Wiley et Sons, 2006 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994,
15 Georg Thieme Verlag.

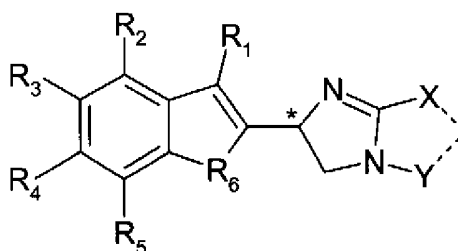
Les molécules de formule (I) sont donc d'accès chimique simple, et peuvent être obtenues à un faible coût de préparation.

- Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien connues de l'Homme de l'art. Les sels des composés de
20 formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides ou des bases, en fonction des substituants présents. Ces acides ou bases peuvent être choisis parmi les acides et bases minéraux et organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant
25 qu'acide approprié, on peut citer : l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphosulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le
30 fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le paratoluènesulfonate, le mésylate, le bésylate, l'isotionate. En tant que base appropriée, on peut citer : la lysine,

l'arginine, la méglumine, la bënëthamine, la benzathine et celles qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que des sels de sodium, de potassium, de calcium.

Comme composé sous forme hydratée, on peut citer, à titre d'exemple,
5 les semi-hydrates, monohydrates et polyhydrates.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention. Les différents composés selon l'invention peuvent donc se trouver sous toutes les formes isomériques possibles, éventuellement en mélange
10 selon toutes proportions, à moins qu'il n'en soit spécifié autrement sur la formule générale (I). La nomenclature (*R*) ou (*S*) désigne l'énantiomère (*R*) ou (*S*) sous forme optiquement pure. De façon avantageuse, les composés de formule (I) de l'invention sont sous forme optiquement pure, en particulier le carbone symbolisé par une * sur la formule générale (I), ci-
15 dessous présente une configuration *R* ou *S* :



Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères optiques purs ou sous une forme enrichie en un énantiomère (*R*) ou (*S*) par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des
20 recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale.

Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou
25 d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés

marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques.

Dans le cadre de l'invention, l'activité des composés de formule (I) sur l'inhibition de la TNAP est déterminée selon le test *in vitro* décrit dans les
5 exemples ci-après. Sur ce test, les composés selon l'invention présentent une IC_{50} , en général, comprise entre 10 et 200 μM (**TABLEAUX 2 et 3**). Les composés présentant une IC_{50} meilleure que le levamisole sont préférés. L' IC_{50} est définie comme la concentration de l'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50% de l'activité de la TNAP.

10 Les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques. De par leur activité, les composés de formule (I), (Ia), (Ib) et (Ic) précédemment décrits, quelque soit leur forme isomérique, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates, peuvent être utilisés pour la fabrication d'un médicament destinés à traiter la calcification, notamment dans le cas de l'arthrose, spondylarthrite
15 ankylosante ou dans le cas de la calcification vasculaire.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques administrables aux animaux et, en particulier à l'homme, contenant une dose efficace d'un composé de formule (I), (Ia), (Ib) ou (Ic), sous la forme d'un isomère optique pur ou d'un mélange d'isomères optiques
20 en toute proportion, ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité. Dans les compositions pharmaceutiques de
25 la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, intracartilage, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I), (Ia), (Ib) ou (Ic), sous la forme d'un isomère optique pur ou d'un mélange d'isomères optiques en toute proportion, ou leurs sels, solvats et
30 hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques,

aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou
5 suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intranasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intracartilage ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

10 Afin d'obtenir l'effet, la dose de principe actif varie, de préférence, entre 0,001 et 1 mg par kg de poids du corps et par jour.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme
15 arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif
20 avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I), (Ia), (Ib) ou (Ic), sous la forme d'un isomère optique pur ou d'un mélange d'isomères optiques en toute proportion, ou d'un de ses sels,
25 solvats ou hydrates, peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

30 Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un

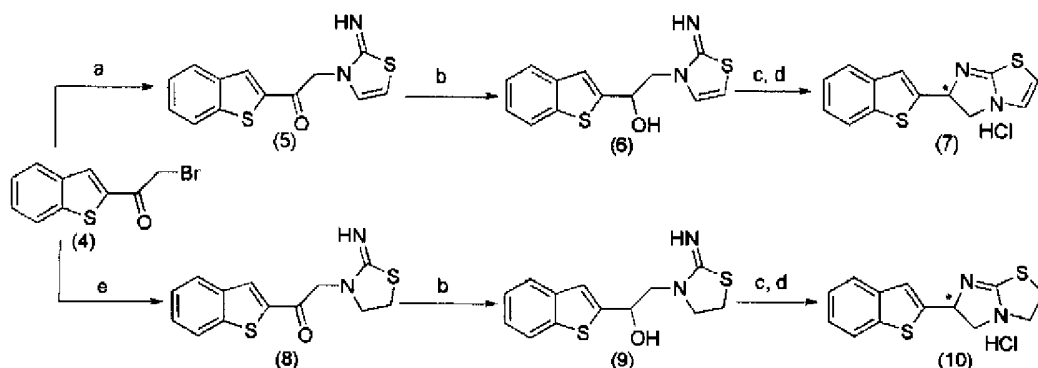
édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparabène et du propylparabène comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié. Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs de goût.

D'une façon générale, les mêmes variantes que celles indiquées précédemment pour les composés (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux médicaments, compositions et utilisations mettant en œuvre ces composés.

Les exemples ci-après permettent d'illustrer l'invention, mais n'ont aucun caractère limitatif.

Les composés (7) et (10) (correspondant respectivement aux Exemples 1 et 2) ont été préparés conformément au **SCHEMA 2** ci-dessous.

SCHEMA 2 : Réactifs et conditions: (a) 2-aminothiazole, *iso*-propanol, reflux, (92%); (b) NaBH₄, MeOH, t.a.; (c) SOCl₂, base-DCM, reflux; (d) HCl-éther, DCM; (e) 2-aminothiazoline, CH₃CN, reflux (86%)



Le 2-(2-bromoacétyl)-benzo[b]thiophène (4) a été synthétisé par acétylation (BuLi, DMA, éther) suivie par bromation (Br₂, DCM). (Sarker, A. M.; Kaneko, Y.; Neckers, D. C. *Chem. Mater.* **2001**, 13, 3949). Les composés intermédiaires (5) et (8) sont obtenus à partir du 2-(2-bromoacétyl)-benzo[b]thiophène par condensation respectivement avec le 2-aminothiazole et le 2-aminothiazoline. Après réduction en présence de borohydrure de sodium et cyclisation intramoléculaire en présence de chlorure de thionyle,

les composés (7) et (10) sont obtenus avec des rendements globaux de 29% et 21% respectivement.

EXEMPLE 1

5 **1-(Benzo[*b*]thiophén-2-yl)-2-(2-iminothiazol-3(2*H*)-yl)éthanone (5):** Une solution de composé 2-(2-acétylbromo)benzo[*b*]thiophène (4) (10 mmol, 2,56 g) en présence de 2-aminothiazole (11 mmol, 1,1g) dans le 2-propanol (25 ml) est chauffée à reflux pendant une heure. Le solide obtenu est filtré et trituré avec une
10 solution aqueuse 10% Na₂CO₃ puis filtré et séché. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (AcOEt) pour donner le composé (5) (2,53 g, 92%, solide blanc). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H); 8,13 (dd, *J* = 7,7; 1,5 Hz, 2H); 7,62-7,50 (m, 2H); 7,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 7,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H); 5,95 (s, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 185,5;
15 169,1; 141,4; 139,2; 138,9; 132,1; 130,6; 128,2; 126,6; 125,9; 123,3; 107,5; 54,6; HR ESIMS calculé pour C₁₃H₁₁N₂OS₂⁺ = 275,0307; trouvé = 275,0308.

1-(Benzo[*b*]thiophén-2-yl)-2-(2-iminothiazol-3(2*H*)-yl)éthanol (6): A une solution de (5) (5 mmol, 1,38 g) dans le méthanol (30 ml)
20 maintenue à 10°C, est ajouté NaBH₄ (8 mmol, 303 mg) en petites portions. Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, un excès supplémentaire de NaBH₄ (3 mmol, 113 mg) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pour 2 heures. Après concentration du milieu, le résidu est repris dans l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est
25 séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt). Le composé (6) (0,72 g, 52%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 7,77 (dd, *J* = 7,0; 1,3 Hz, 1H); 7,37-7,28 (m, 2H); 7,28 (s, 1H); 6,67 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 5,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H); 5,26
30 (dd, *J* = 3,9; 3,9 Hz, 1H); 4,02 (dd, *J* = 4,1; 13,8 Hz, 1H); 3,88 (dd, *J* = 7,7; 13,8 Hz, 1H); ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 162,8; 148,5; 139,5; 138,6;

129,3; 124,3; 123,9; 123,4; 122,5; 119,8; 96,5; 67,1; 52,8; HR ESIMS calculé pour $C_{13}H_{13}N_2OS_2^+$ = 277,0464; trouvé = 277,0463.

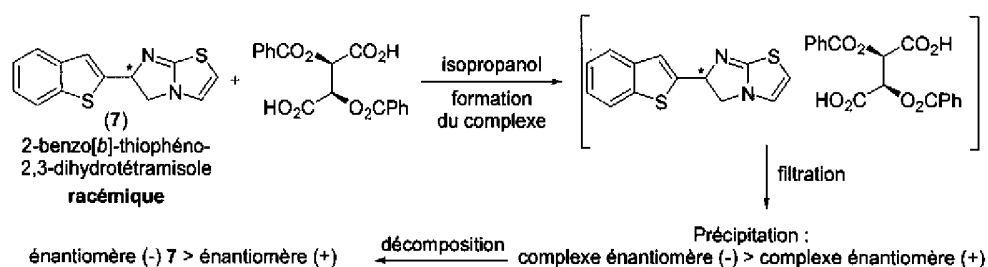
2-Benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (7) : A une solution de composé (6) (1,08 mmol, 0,3 g) dans le dichlorométhane (5 ml), refroidie à 4°C, est
5 ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (3 ml) sur une période de 30 minutes. Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu dissous dans un mélange de solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10% (20 ml) et de chlorure de méthylène (20 ml) est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après
10 extraction de la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis évaporation, un solide blanc est obtenu. La purification par chromatographie sur colonne (AcOEt) conduit au composé (7) sous forme de base (0,17 g, 61%) comme solide blanc. Ce composé (7) est dissous dans
15 un mélange d'acétone (2 ml) et d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther (1 ml). Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, le solvant est évaporé pour conduire à un solide blanc. Après lavage à l'acétone et séchage, le composé (7) sous forme chlorhydrate est obtenu. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (dd, J = 1,3; 7,0 Hz, 1H); 7,77 (dd, J = 1,3; 7,0 Hz, 1H); 7,38-7,30 (m, 2H); 7,29 (s, 1H); 6,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 5,93 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 5,26 (dd, J = 3,9; 3,9 Hz, 1H); 4,03 (dd, J = 4,1; 13,8 Hz, 1H);
20 3,89 (dd, J = 7,7; 13,8 Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 170,0; 142,5; 139,0; 138,9; 125,5; 125,1; 124,9; 124,1; 123,1; 122,8; 112,7; 62,5; 54,8; HR ESIMS calculé pour $C_{13}H_{11}N_2S_2^+$ = 259,0358; trouvé = 259,0360.

25 Dans l'objectif d'évaluer l'influence de la stéréochimie de la position C-6, la résolution énantiomérique du composé (7) a été réalisée en suivant une stratégie similaire à celle utilisée pour la résolution du lévamisole avec l'acide *O,O*-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartrique ((+)-DBTA) (Faigl, F.; Fogassy, E.; Nogradi, M.; Palovics, E. *Tetrahedron Asymm.* **2008**, *19*, 519). L'énantiomère (-)-2-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (ee = 95%) (11) est obtenu, et l'autre énantiomère, (+)-2-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (ee = 80%) (12) est
30

préparé avec l'acide *O,O*-dibenzoyl-(2*S*,3*S*)-tartrique ((-)-DBTA) conformément au **SCHEMA 3** ci-dessous.

Protocole expérimental pour la résolution du composé racémique **7** : Le composé **7** (30 mg, 0,12 mmol) et l'acide *O,O*-dibenzoyl-(2*R*,3*R*)-tartrique (14 mg, 0,06 mmol) sont solubilisés séparément dans de l'isopropanol absolu (2 ml) puis mélangés. Après agitation à 50°C pendant 1 heure, le précipité formé est filtré. Le solide est lavé avec du MeOH chaud (10 ml). Le résidu est placé dans une solution aqueuse de NaOH 2N (20 ml) et extraite avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée pour conduire au composé enrichi (9 mg, 50%, solide jaunâtre)

SCHEMA 3



EXEMPLE 2

1-(Benzo[*b*]thiophén-2-yl)-2-(2-iminothiazolidin-3-yl)éthanone (8) : Le 2-aminothiazoline (11 mmol, 1,12 g) est dissous dans l'acétonitrile (25 ml) et des petites portions de 2-(2-acétylbromo)benzo[*b*]thiophène (**4**) (10 mmol, 2,56 g) sont additionnées. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures puis filtré. Le précipité est trituré en présence d'une solution de 10% Na₂CO₃, puis filtré et séché. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne (AcOEt) pour donner le composé (**8**) (2,38 g, 86%) sous la forme d'un solide blanc. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H); 7,91 (dd, *J* = 1,2; 7,7 Hz, 1H); 7,88 (dd, *J* = 1,7; 7,0 Hz, 1H); 7,52-7,40 (m, 2H); 5,12 (s, 2H); 3,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 3,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 187,7; 171,6; 142,6; 140,7; 139,4; 130,3; 128,1; 126,3; 125,4; 123,1; 53,1; 50,0; 27,3; HR ESIMS calculé pour C₁₃H₁₃N₂OS₂⁺ = 277,0464; trouvé = 277,0459.

1-(Benzo[*b*]thiophén-2-yl)-2-(2-iminothiazolidin-3-yl)éthanol

(**9**) : A une solution de (**8**) (5 mmol, 1,39 g) dans le méthanol (30 ml) maintenue à 10 °C, est ajouté NaBH₄ (8 mmol, 303 mg) en petites portions. Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, un excès supplémentaire de NaBH₄ (3 mmol, 113 mg) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. Après concentration du milieu, le résidu est repris dans l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis concentrée pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt). Le composé (**9**) (0,64 g, 46%) est obtenu sous la forme d'un solide blanc. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (dd, *J* = 1,2; 7,7 Hz, 1H); 7,70 (dd, *J* = 1,7; 7,0 Hz, 1H); 7,36–7,24 (m, 2H); 7,23 (s, 1H); 5,30 (dd, *J* = 2,5; 2,5 Hz, 1H); 3,88 (dd, *J* = 2,5; 14,5 Hz, 1H); 3,70 (dd, *J* = 6,1; 14,5 Hz, 1H); 3,56–3,40 (m, 1H); 3,48–3,42 (m, 1H); 3,15–3,07 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 167,7; 148,2; 139,8; 139,5; 124,2; 123,9; 123,4; 122,5; 119,9; 71,2; 55,6; 54,8; 28,5; HR ESIMS calculé pour C₁₃H₁₅N₂OS₂⁺ = 279,0620; trouvé = 279,0580.

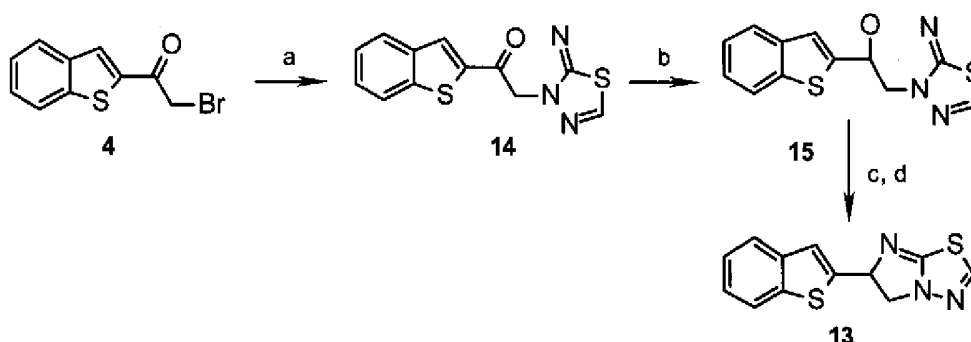
2-Benzo[*b*]thiophéno-2,3-déhydrotétramisole (10**) :**

A une solution du composé (**9**) (1,15 mmol, 0,32 g) dans le dichlorométhane (5 ml), refroidie à 4 °C, est ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (3 ml) sur une période de 30 minutes. Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu dissous dans un mélange de solution aqueuse de Na₂CO₃ à 10% (20 ml) et de chlorure de méthylène (20 ml) est chauffé à reflux pendant 2 heures. Après extraction de la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis évaporation, un solide blanc est obtenu. La purification par chromatographie sur colonne (AcOEt) conduit au composé (**10**) sous forme de base (0,156 g, 52%) sous la forme d'un solide blanc. Ce composé (**10**) est dissous dans un mélange d'acétone (2 ml) et d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther (1 ml).

Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, le solvant est évaporé pour conduire à un solide blanc. Après lavage à l'acétone et séchage, le composé (**10**) sous forme chlorhydrate est obtenu. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (dd, $J = 1,4$; 7,2 Hz, 1H); 7,69 (dd, $J = 1,3$; 6,7 Hz, 1H); 7,29 (m, 2H); 7,18 (s, 1H); 5,71 (dd, $J = 2,5$; 2,5 Hz, 1H); 4,28 (t, pseudot, 1H); 4,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,86 (t, pseudot, 1H); 3,83 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,30 (ddd, $J = 4,9$; 6,5; 8,6 Hz, 1H); 3,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 3,16–3,07 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 175,1; 147,4; 139,7; 139,4; 124,1; 123,8; 123,3; 122,3; 119,8; 72,8; 57,8; 48,9; 34,1; HR ESIMS calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}_2^+$ = 261,0515; trouvé = 261,0516.

EXEMPLE 3

SCHEMA 4 : Réactifs et conditions: (a) 2-amino-1,3,4-thiadiazole, acétone, reflux, (86%); (b) NaBH_4 , MeOH, t.a. (50%); (c) SOCl_2 , base-DCM, reflux; (d) HCl-éther, DCM (51%)



1-Benzo[*b*]thiophén-2-yl-2-(2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-éthanone (**14**) :

La 2-amino-1,3,4-thiadiazole (11 mmol, 1,1 g) est dissous dans l'acétone (25 ml) et des petites portions de 2-(2-acétylbromo)benzo[*b*]thiophène (**4**) (10 mmol, 2,56 g) sont additionnées. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 2 heures puis filtré. Le précipité est trituré en présence d'une solution de 10% Na_2CO_3 , puis filtré et séché. Le produit brut est purifié par chromatographie flash sur colonne (AcOEt) pour donner le composé (**8**) (2,38 g, 86%) sous la forme d'un solide

rose. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (bs, 1H, NH); 8,99 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,13 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,63-7,52 (m, 2H); 6,14 (s, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 185,2; 144,8; 144,8; 141,6; 138,9; 138,9; 132,7; 128,4; 126,6; 125,7; 123,3; 56,7. HR ESIMS calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}_2^+$ = 276,0260; 5 trouvé = 276,0265.

**1-Benzo[*b*]thiophén-2-yl-2-(2-imino-[1,3,4]thiadiazol-3-yl)-
éthanol (15) :**

A une solution de (**14**) (5 mmol, 1,38 g) dans le méthanol (30 ml) maintenue à 10 °C, est ajouté NaBH_4 (8 mmol, 303 mg) en petites portions. Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, un excès supplémentaire de NaBH_4 (3 mmol, 113 mg) est ajouté et le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures. Après concentration du milieu, le résidu est repris dans l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée pour donner un solide qui est purifié par chromatographie sur colonne (AcOEt). Le composé (**12**) (0,69 g, 50%) est obtenu sous la forme d'un solide laiteux. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (dd, $J = 1,3$; 7,5 Hz, 1H); 7,80 (dd, $J = 1,9$; 6,8 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,47-7,35 (m, 3H); 5,60-5,52 (m, 1H); 4,53 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 164,2; 146,5; 139,7; 139,4; 133,6; 124,2; 124,0; 123,5; 122,4; 120,3; 70,5; 56,8. HR ESIMS calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OS}_2^+$ = 278,0416; trouvé = 278,0425.

**6-Benzo[*b*]thiophen-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-
b][1,3,4]thiadiazole (13) :**

A une solution du composé (**15**) (2,2 mmol, 0,61 g) dans le dichlorométhane (5 ml), refroidie à 4 °C, est ajouté goutte à goutte le chlorure de thionyle (3 ml) sur une période de 30 minutes. Après agitation à température ambiante pendant 2 heures, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu dissous dans un mélange de solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10% (20 ml) et de chlorure de méthylène (20 ml) est chauffé à reflux

pendant 2 heures. Après extraction de la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène, les phases organiques sont combinées, séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, puis évaporation, un solide blanc est obtenu. La purification par chromatographie sur colonne (AcOEt) conduit au composé (13) sous forme de base sous la forme d'un solide blanc. Ce composé (13) est dissous dans un mélange d'acétone (2 ml) et d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther (1 ml). Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, le solvant est évaporé pour conduire à un solide blanc. Après lavage à l'acétone et séchage, le composé (13) sous forme chlorhydrate est obtenu.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (dd, *J* = 1,4; 7,7 Hz, 1H); 7,70 (dd, *J* = 2,0; 7,9 Hz, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,39–7,26 (m, 2H); 7,23 (s, 1H); 5,81 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H); 4,44 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H); 3,99 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169,3; 146,5; 139,6; 139,6; 138,0; 124,4; 124,3; 123,6; 122,5; 120,4; 71,4; 56,2. HR ESIMS calculé pour C₁₂H₁₀N₃S₂⁺ = 260,0311; trouvé = 260,0315.

RESULTATS DES TESTS BIOLOGIQUES

A Test d'inhibition de la TNAP et Détermination de Ki

Les inhibiteurs ont été testés sur TNAP (foie de porc, Sigma) dans un tampon 1 contenant 100mM Tris HCl, 5 mM de MgCl₂, 5 μM de ZnCl₂ à pH 7,8 et à une température de 38°C. Dans un premier temps, 10μL de TNAP (0,52 – 0,86 μg.μL⁻¹) sont mélangés avec 980 μL du tampon contenant 0,1 - 0,5 mM inhibiteur. La solution de 990 μL est incubée pendant 10 min à 37°C sans le substrat *para*-nitrophosphophénol (pNPP). Ensuite une solution de 10 μL⁻¹ de pNPP préalablement incubée à 37°C pendant 10 mn est ajoutée à la solution de 990 μL, puis mélangée pour amorcer la réaction enzymatique. Le volume final (1 mL) contient environ 5,2 – 8,6 μg.mL⁻¹ de TNAP ; 0,125-0,500 mM inhibiteur (soit 125, 250 et 500 mM) et 0 – 40 μM pNPP (soit 10, 20 et 40 μM) dans le tampon 1. Les Ki apparents ont été déterminés selon l'équation Michaelis Menten pour un inhibiteur incompétitif.

A titre indicatif, les valeurs de K_i de composés de l'art antérieur : levamisole (1) et composés (2) et (3) sous forme chlorhydrate⁽¹⁸⁾ sont présentés dans le **TABLEAU 1**. Bien que les K_i et IC_{50} sont des paramètres différents, tous les deux expriment l'activité d'inhibition sur la TNAP et dans ce cas particulier l'ordre de grandeur est similaire.

TABLEAU 1. Evaluation <i>in vitro</i> de l'inhibition de TNAP des composés (1) (lévamisole), (2), (3) de l'art antérieur			
Composé	Ki (μM /pH à 7,8) ^[a]	IC ₅₀ (μM /pH à 7,8)	
(1)	93 ± 4	43,5 ± 2,4 ^[b]	78 ± 17 ^[b]
(2)	85 ± 6	39 ± 2,8 ^[c]	
(3)	135 ± 3	66 ± 1,4 ^[c]	
<p>[a] Ki (trois mesures indépendantes) déterminées à 37°C et à pH 7,8 (conditions physiologiques). [b] Deux séries de IC₅₀ déterminées à 37°C et à pH 7,8 avec deux lots d'enzyme différents. A chaque fois, l'IC₅₀ (qui correspond à la concentration de l'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de la TNAP) est estimée sur la base de trois séries de mesures indépendantes. [c] Valeurs d'IC₅₀ calculées à partir de la valeur du Ki.</p>			

B. Test d'inhibition de la TNAP et Détermination IC_{50}

Les inhibiteurs ont été testés sur TNAP (foie de porc, Sigma) soit dans un tampon 1 contenant 25 mM de pipérazine, 25 mM de glycylglycine, 5 mM de $MgCl_2$, 5 μM de $ZnCl_2$ à pH 10,4 ou soit dans un tampon 2 contenant 10 mM de Tris HCl, 5 mM de $MgCl_2$, 5 μM de $ZnCl_2$ à pH 7,8. Dans un premier temps, 10 μL de TNAP (0,52 – 0,86 $\mu g \cdot \mu L^{-1}$) sont mélangés avec 680 μL soit du tampon 1 soit du tampon 2 (volume total = 690 μL). Ensuite 0 – 60 μL de solution contenant 10mM inhibiteur dans le DMSO est ajouté afin d'obtenir 0 – 400 μM d'inhibiteur dans le milieu. Dans le cas des concentrations élevées d'inhibiteurs, 800- μM d'inhibiteur est préparé à partir d'une solution de 20-mM d'inhibiteur. La quantité finale de DMSO est ajustée à 60 μL afin d'obtenir une solution de 750 μL . La solution de 750 μL est incubée pendant 10 min à 37°C sans le substrat *para*-nitrophosphophénol (pNPP).

Enfin, le mélange de 750- μL (soit dans le tampon 1 ou dans le tampon 2) est ajouté avec une autre solution de 750 μL de pNPP 0,1mM (respectivement dans le tampon 1 ou dans le tampon 2) en mélangeant pendant 5 secondes et en incubant à 37°C, afin d'initier la réaction. L'activité

est mesurée à 400 nm, en utilisant un coefficient d'absorption molaire de $18,5 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ (correspondant à un pH 10,4) ou de $13,9 \text{ cm}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ (correspondant au pH 7,8) et à 37°C. La concentration finale de DMSO est de 4% v/v. L'activité de chaque échantillon contenant l'inhibiteur est comparée avec le contrôle (sans inhibiteur). Au moins trois mesures indépendantes sont effectuées. IC_{50} (qui correspond à la concentration de l'inhibiteur nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité de la TNAP) est estimé sur la base de trois séries de mesures indépendantes.

Les composés (**7**), (**10**), (**11**) et (**12**) obtenus sous forme chlorhydrate ont été testés pour évaluer l'inhibition de la TNAP à pH 10,4, qui correspond aux conditions optimales des mesures d'activités de la TNAP ainsi qu'à pH 7,8 qui correspond aux conditions physiologiques.

Le composé 2-benzo[*b*]thiophéno-2,3-déhydrotétramisole (**7**) a une valeur de IC_{50} de 32 μM (pH=10,4) et de 9,5 μM (pH=7,8), qui sont d'environ trois à cinq fois plus faibles que ceux du lévamisole (**1**). Le composé 2-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (**10**) a également des valeurs de IC_{50} plus faibles que ceux du lévamisole (**1**). Les différents résultats sont présentés dans le **TABLEAU 2** ci-dessous

TABLEAU 2. Evaluation <i>in vitro</i> de l'inhibition de TNAP des composés (1) (lévamisole), (7), (10), (13)			
Composé	IC ₅₀ (μM /pH à 10,4) ^[a]	IC ₅₀ (μM /pH 7,8)	
(1)	93±23	43,5 ± 2,4 ^[b]	78 ± 17 ^[b]
(2)		39 ± 2,8 ^[c]	
(3)		66 ± 1,4 ^[c]	
(7)	32±12	9,5 ± 0,3 ^[b]	14 ± 2 ^[b]
(10)	71 ± 26	14,6 ± 0,3 ^[b]	
(13)	156 ± 70		27 ± 4 ^[b]
[a] IC ₅₀ (trois mesures indépendantes) ont été déterminées à 37°C et à pH 10, 4 (optimal pour les mesures d'activités). [b] Deux séries de IC ₅₀ (avec pour chacune, trois mesures indépendantes) correspondant à des lots d'enzyme différents ont été déterminées à 37°C et à pH 7,8 (conditions physiologiques). L'IC ₅₀ correspond à la concentration nécessaire de l'inhibiteur pour diminuer de moitié l'activité de la TNAP. [c] Valeurs d'IC ₅₀ calculées à partir de la valeur du Ki (voir Tableau 1)			

On constate que les composés de l'invention tels qu'exemplifiés et testés présentent tous une activité d'inhibition de la TNAP *in vitro*. Pour certains, cette activité est même très supérieure à celle du Lévamisole.

- 5 On obtient également, de façon inattendue, un gain d'activité en modifiant la substitution du thiophène de la position 3 à la position 2.

Si l'on compare le composé (2) de l'art antérieur avec le composé (7) selon l'invention, la substitution du thiophène de la position 3 à la position 2, permet de passer d'une IC₅₀ de 39 à 9,5 μM.

- 10 Si l'on compare le composé (3) de l'art antérieur avec le composé (10) selon l'invention, la substitution du thiophène de la position 3 à la position 2, permet de passer d'une IC₅₀ de 66 à 14,6 μM.

- Le composé racémique (7) a pu être séparé de ses deux énantiomères (pureté de 95 % pour le composé (11) (-) et pureté de 80% pour le
 15 composé (12) (+)). Leurs valeurs d'IC₅₀ ont été déterminées et sont présentées dans le **TABLEAU 3** ci-dessous.

TABLEAU 3. Evaluation <i>In vitro</i> de l'inhibition de TNAP des composés (1) , (7) , (11) , (12)	
Composé	IC ₅₀ (μM /pH à 10,4) ^[a]
(1)	93 ± 23
(7) (racémique)	32 ± 12
(11) ((-) ee:95%)	26 ± 12
(12) ((+) ee:80%)	56 ± 23
[a] IC ₅₀ valeurs (trois mesures indépendantes) déterminées à 37°C et à pH 10,4 (optimal pour les mesures d'activités). IC ₅₀ correspond à la concentration nécessaire de l'inhibiteur pour diminuer de moitié l'activité de la TNAP.	

L'énantiomère **(11)** (-)-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole inhibe la TNAP à une concentration plus basse (IC₅₀ = 26 ± 13 μM) que celle du lévamisole (IC₅₀ = 93 ± 23 μM) (**TABLEAU 2**). L'autre énantiomère (+)-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole a également la propriété d'inhiber la TNAP (IC₅₀ = 56 ± 23 μM) à une concentration plus faible que celle du lévamisole.

Par ailleurs, certains des composés se sont montrés très sélectifs : les composés **(7)** et **(10)** inhibent sélectivement la TNAP mais pas du tout les autres isoenzymes de la phosphatase alcaline de l'intestin et celle du placenta.

B. Test de cytotoxicités

Les effets des composés **(7)**, **(10)**, **(11)**, **(12)** et **(13)** sous forme chlorhydrate à 10⁻⁵M (10μM) dans le DMSO ont été testés sur des lignées cellulaires KB (carcinome oral), HCT116 (lignée tumorale humaine du colon), MCF7 (cancer du sein, A549). (Test de cytotoxicité *in vitro* ou test MTT : Mosmann, T. R. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55; Magaud, J. P.; Sargent, I.; Mason, D. Y. *J. Immunol. Methods* **1988**, 106, 95). Trois mesures indépendantes dont les résultats sont rassemblés **TABLEAU 3** ont été

effectuées. Tous les échantillons à 10µM n'ont aucun effet sur la prolifération sur ces quatre lignées cellulaires.

TABLEAU 3

Lignée cellulaire Composés	KB	HCT116	MCF7	A549
(1)	0±3	1±6	2±3	0±2
(7)	0±14	5±3	8±3	0±5
(11)	0±4	10±7	0±4	0±2
(12)	0±8	5±4	7±2	0±1
(10)	0±10	0±11	5±2	0±9
(13)	0±7	6±3	0±4	4±6

5

[1] Ea, H. K.; Lioté, F. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2009**, *21*, 150-157.

[2] Kalya, S.; Rosental, A. K. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2005**, *17*, 325-329.

[3] McCarthy, G. M.; Cheung, H. S. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2009**, *11*, 141-147.

10 [4] Pritzker, K.P.H. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2009**, *11*, 148-153.

[5] Fuerst, M.; Bertrand, J.; Lammers, L.; Dreier, R.; Echtermeyer, F.; Nitschke, Y.; Rutsch, F.; Schäfer, F. K. W.; Niggemeyer, O.; Steinhagen, J.; Lohmann, C.H.; Pap, T.; Rüther, W. *Arthritis Rheumatism* **2009**, *60*, 2694-2703.

15 [6] Crosby, J. J. *Fam. Pract.* **2009**, *58*, 354-361.

[7] Golub, E. E.; Boesze-Battaglia, K. *Curr. Opin. Orthopaedics* **2007**, *18*, 444-448.

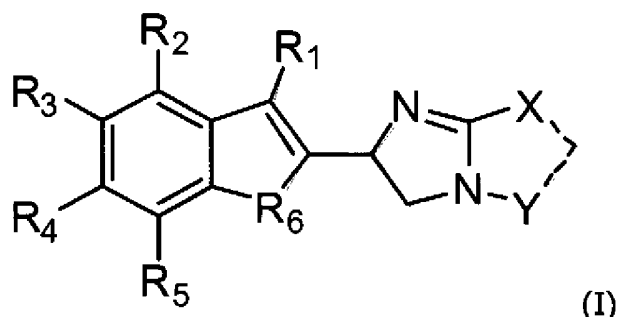
[8] Narisawa, S.; Harmey, D.; Yadav, M. C.; O'Neil, W.C.; Hoylaerts, M. F.; Millan, J. L. *J. Bone Miner. Res.* **2007**, *22*, 1700-1710.

20 [9] Millan, J. L.; Sergienko, E. Appl. Int. WO 2009/017863

- [10] Van Belle, H. *Biochim.Biophys. Acta.* **1972**, 289, 158-168.
- [11] Schuermans, Y. *Lancet* **1975**, 1 (7898), 111.
- [12] McGill, P. E. *Lancet* **1976**, 2, 149.
- [13] Miller, B. ; de Merieux, P.; Srinivasan, R.; Clements, P. ; Fan, P. ; Levy,
5 J. ; Paulus, H. E. *Arthritis Rheum.* **1980**, 23 172-182.
- [14] Rosenthal, M.; Breysse, Y.; Dixon, A.S.; Franchimont, P.; Huskisson, E.
C.; Schmidt, K. L.; Schuermans, Y.; Veys, E.; Vischer, T. L.; Janssen, P. A.;
Brugmans, J.; de Crepe, J.; Symoens, J.; Macnair, A. L.; Amery W.K., Veys E.
Lancet **1977**, 1 (8017), 904-905.
- 10 [15] Mielants, H.; Veys, E. M. *J. Rheumatol.* **1978**, 5, 77-83.
- [16] Sidique, S.; Ardecky, R.; Su, Y.; Narisawa, S.; Brown, B.; Millan, J. L.;
Sergienko, E.; Cosford, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 222-225.
- [17] Dahl, R.; Sergienko, E. A.; Su, Y.; Mostofi, Y. S.; Yang, L.; Simao, A. M.;
Narisawa, S.; Brown, B.; Mangravita-Novo, A.; Vicchiarelli, M.; Smith, L. H.;
15 O'Neill, W. C.; Millán, J. L.; Cosford, N. D. P. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6919-
6925.
- [18] Lina Li, Lei Chang, Stephane Pellet-Rostaing, François Liger, Marc
Lemaire, René Buchet, Yuqing Wu, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 7290-
7300.

REVENDEICATIONS

1 - Composés de formule (I) :

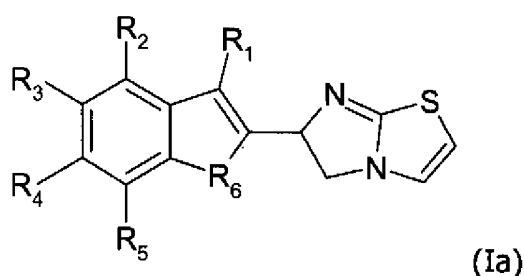


5 dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle, -C(O)(C₁-C₁₂)alkyle, -C(O)O(C₁-C₁₂)alkyle, -CN, -CHO, -CH₂CN, -O-aryle, -R'-NO₂, -R'-COOH, -R'-OH, -O(C₁-C₁₂)alkyle, -R'-S-aryle, -R'-S(C₁-C₁₂)alkyle, -NH-OH, -CF₃, -R'-NRaRb, -R'-C(O)NRaRb avec R' qui représente une liaison directe ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et Ra et Rb identiques ou différents qui représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle ou bien Ra et Rb peuvent être liés entre eux, pour former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine ou une morpholine,
- R₂, R₃, R₄, R₅, identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène, de chlore, brome, iode ou fluor, ou un groupe choisi parmi les groupes (C₁-C₁₂)alkyle, -O(C₁-C₁₂)alkyle, aryle, O-aryle, -OH, -COOH, -NRcRd avec Rc et Rd identiques ou différents qui représentent, chacun indépendamment, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₁₂)alkyle, cycloalkyle ou aryle ou bien Rc et Rd peuvent être liés entre eux, pour former avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, une pyrrolidine, une pipéridine, une pipérazine ou une morpholine,
- R₆ représente S, SO ou SO₂,
- X représente CH₂, O, NH ou S,

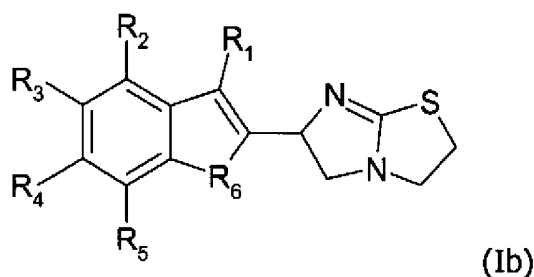
- Y représente CH₂, CH ou N,
 - X et Y sont liés entre eux par un bras hydrocarboné, saturé ou insaturé, comportant 1, 2 ou 3 atomes de carbone,
- sous la forme d'isomère optique pur ou de mélange d'isomères optiques en
- 5 toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) :



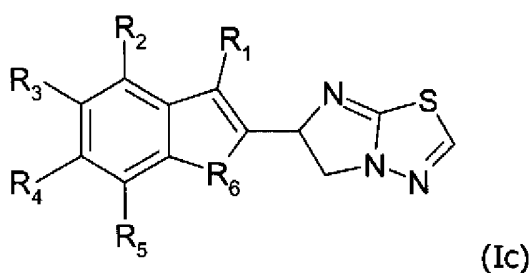
- 10 dans laquelle, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis à la revendication 1.

3 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ib) :



- 15 dans laquelle, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis à la revendication 1.

4 - Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ic) :



dans laquelle, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 1.

5 **5** - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène.

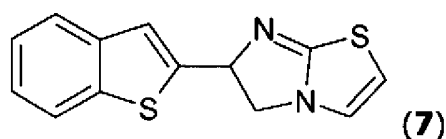
6 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_6 = S$.

7 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce qu'un ou deux des substituants R_2 à R_5 est (sont) différent(s) de l'hydrogène, les autres substituants représentant un atome d'hydrogène.

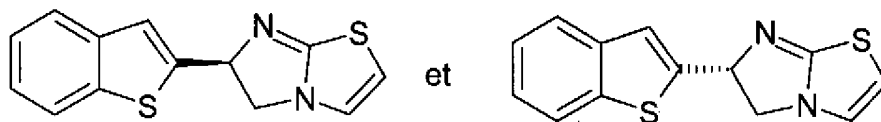
8 - Composés selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = H$.

9 - Composés selon la revendication 1 choisi parmi :

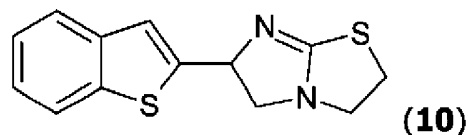
- le 2-benzo[*b*]thiophéno-tétramisole (**7**) :



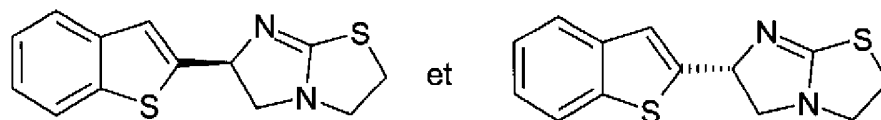
et ses formes énantiomériques (R) et (S) ci-dessous :



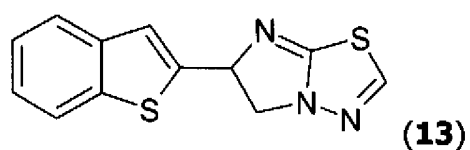
- le 2-benzo[*b*]thiophéno-2,3-déhydrotétramisole (**10**) :



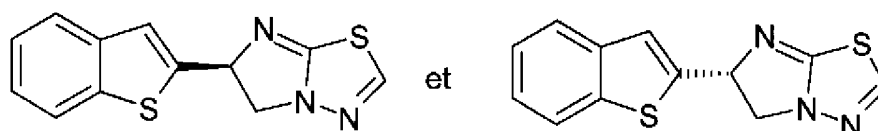
et ses formes énantiomériques (R) et (S) ci-dessous :



- le 6-benzo[*b*]thiophén-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole (**13**) :



et ses formes énantiomériques pures ou enrichies (*R*) et (*S*) ci-dessous :



5

leurs hydrates, sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables et notamment leur chlorhydrate.

10 **10** - Composés selon l'une des revendications précédentes, pour leur utilisation en tant que médicament.

10 **11** - Composés selon l'une des revendications précédentes, pour leur utilisation en tant que médicament pour le traitement de l'arthrose ou de calcifications vasculaires et spondylarthropathies.

15 **12** - Compositions pharmaceutiques comprenant un composé selon l'une des revendications précédentes, en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

1/1

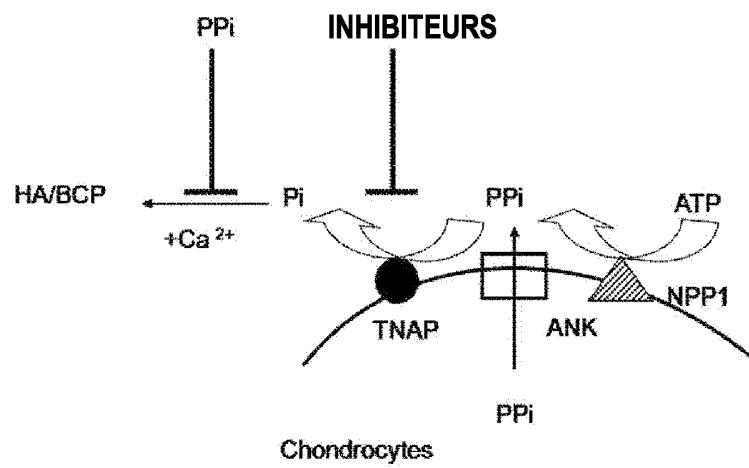


FIGURE UNIQUE

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/052416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D513/04 A61K31/429 A61K31/433 A61P19/02 ADD.				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D				
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
A	LINA LI ET AL: "Synthesis and evaluation of benzo[b]thiophene derivatives as inhibitors of alkaline phosphatases", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, 2009, pages 7290-7300, XP002628804, cited in the application chapitres 1, 2.2, 2.3, 3; schéma 3; figures 4-6; tables 5,6; compounds 129,133 -----	1-12		
A	SUSHIL KUMAR DUBEY ET AL: "Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs", MONATSCHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 112, 1981, pages 1387-1391, XP002628805, abstract; compound 11 ----- -/-	1-12		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents : <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> "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 </td> <td style="vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 20 December 2011		Date of mailing of the international search report 28/12/2011		
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 Ladenburger, Claude		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/052416

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ALFONS H. M. RAEYMAEKERS ET AL: "Novel broad-spectrum anthelmintics. Tetramisole and related derivatives of 6-arylimidazo[2,1-b]thiazole", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, 1966, pages 545-551, XP002628806, abstract; tables III,VI; compounds III,VII,VIII</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/052416

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D513/04 A61K31/429 A61K31/433 A61P19/02 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	LINA LI ET AL: "Synthesis and evaluation of benzo[b]thiophene derivatives as inhibitors of alkaline phosphatases", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 17, 2009, pages 7290-7300, XP002628804, cité dans la demande chapitres 1, 2.2, 2.3, 3; schéma 3; figures 4-6; tableaux 5,6; composés 129,133 <div style="text-align: center;">-----</div>	1-12
A	SUSHIL KUMAR DUBEY ET AL: "Synthesis of 2-substituted benzthiazoles as tetramisole analogs", MONATSHEFTE FÜR CHEMIE, vol. 112, 1981, pages 1387-1391, XP002628805, abrégé; composé 11 <div style="text-align: center;">-----</div> <div style="text-align: center;">-/-</div>	1-12
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="display: flex; align-items: center;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">20 décembre 2011</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">28/12/2011</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Ladenburger, Claude</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/052416

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>ALFONS H. M. RAEYMAEKERS ET AL: "Novel broad-spectrum anthelmintics. Tetramisole and related derivatives of 6-arylimidazo[2,1-b]thiazole", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, 1966, pages 545-551, XP002628806, abrégé; tableaux III,VI; composés III,VII,VIII</p> <p>-----</p>	1-12