Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2586355 A1 2006/05/18

(21) 2 586 355

(12) DEMANDE DE BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT APPLICATION

(13) A1

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2005/11/07
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2006/05/18
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2007/05/03
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2005/002763
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2006/051202
(30) Priorité/Priority: 2004/11/05 (FR0411802)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 417/12* (2006.01), *A61K 31/496* (2006.01), *A61K 31/5377* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.), FR

(72) Inventeurs/Inventors:
GALCERA-CONTOUR, MARIE-ODILE, FR;
PREVOST, GREGOIRE, FR;
SIDHU, ALBAN, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(54) Titre : DERIVES DE 4,7-DIOXOBENZOTHIAZOLE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

(54) Title: DERIVATIVES OF 4,7-DIOXOBENZOTHIAZOLE-2-CARBOXAMIDES, PREPARATION METHOD THEREOF AND THERAPEUTIC USES OF SAME

(57) Abrégé/Abstract:
La présente invention a pour objet des dérivés de 4,7-dioxobenzothiazole- 2-carboxamides, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C. Ces composés peuvent notamment être utilisés dans le traitement du cancer.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
18 mai 2006 (18.05.2006)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/051202 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 417/12 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/002763

(22) Date de dépôt international :
7 novembre 2005 (07.11.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0411802 5 novembre 2004 (05.11.2004) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **GALCERA CONTOUR, Marie-Odile** [FR/FR]; 2, allée Jacques Anquetil, F-91070 Bondoufle (FR). **PREVOST, Grégoire** [FR/FR]; 12, avenue de la Providence, F-92160 Antony (FR). **SIDHU, Alban** [FR/FR]; 25, rue Michelet, F-91120 Palaiseau (FR).

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

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

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

(54) **Title:** DERIVATIVES OF 4,7-DIOXOBENZOTHIAZOLE-2-CARBOXAMIDES, PREPARATION METHOD THEREOF AND THERAPEUTIC USES OF SAME

(54) **Titre :** DERIVES DE 4,7-DIOXOBENZOTHIAZOLE-2-CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

(57) **Abstract:** The invention relates to derivatives of 4,7-dioxobenzothiazole-2-carboxamides, which inhibit cdc25 phosphatases, particularly cdc25-C phosphatase. Said compounds can also be used in the treatment of cancer.

(57) **Abrégé :** La présente invention a pour objet des dérivés de 4,7-dioxobenzothiazole- 2-carboxamides, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C. Ces composés peuvent notamment être utilisés dans le traitement du cancer.

WO 2006/051202 A1

Dérivés de 4,7-dioxobenzothiazole-2-carboxamides, leur préparation et leurs applications thérapeutiques

La présente invention a pour objet des nouveaux dérivés de 4,7-dioxobenzothiazole-2-carboxamides, lesquels inhibent les phosphatases cdc25, en particulier la phosphatase cdc25-C.

Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assuré par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levure, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jessus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), **1**, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), **6**, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telle que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), **250**, 1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

En ce qui concerne les phosphatases cdc25 humaines, 3 gènes (cdc25-A, cdc25-B et cdc25-C) codent pour les protéines cdc25. De plus, des variants issus de splicing alternatif du gène cdc25B ont été identifiés : il s'agit de cdc25B1, cdc25B2 et cdc25B3 (Baldin et coll., *Oncogene* (1997), **14** , 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références

suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), **288**, 1425-1429.

En particulier, la surexpression des différentes formes de cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines :

- Cancer du sein : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco,* 2000) ;
- Lymphomes : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;
- Cancers du cou et de la tête : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**, 2366-2368.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

Parmi d'autres cibles, l'industrie pharmaceutique recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), **56**(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), **157**(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001), **105**(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

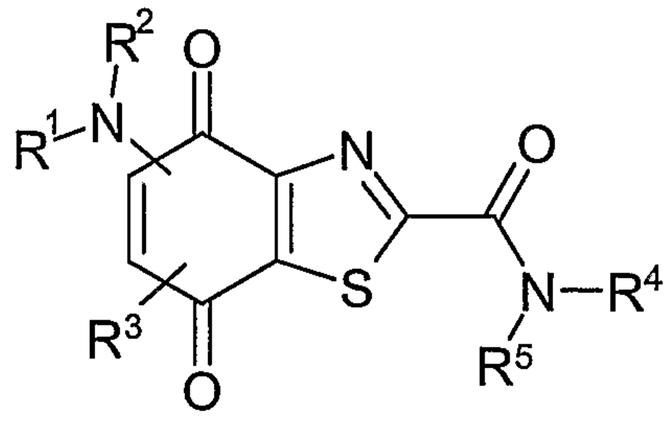
Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

L'invention a tout d'abord pour objet de nouveaux inhibiteurs de phosphatases cdc25 (en particulier de la phosphatase cdc25-C), lesquels sont des dérivés de 4,7-dioxobenzothiazole-2-carboxamides et répondent à la formule générale **(I)** définie ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement et / ou la prévention des maladies ou désordres suivants :

- l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ;
- la prévention de l'alopécie spontanée ;
- la prévention de l'alopécie induite par des produits exogènes ;
- la prévention de l'alopécie radio-induite ;
- la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- la prévention de la méiose et / ou la fécondation ;
- la prévention de la maturation des oocytes ;
- toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, parasitologie (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ; et / ou
- toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés.

Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber ou prévenir la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

L'invention a tout d'abord pour objet les composés répondant à la formule générale **(I)**



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH_2)-X-Y, -(CH_2)-Z-NR^6R^7 ou un radical –CHR^8R^9,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi –CHR^{10}-, -CO-, -NR^{11}-, -O- et -S-, R^{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{11} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{12} et un radical $NR^{13}R^{14}$, R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{13} et R^{14} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

R^6 et R^7 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -$(CH_2)_n$-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6,

ou R^6 représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle et R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou encore R^6 et R^7 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}-$, -O-, -S- et $-NR^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{17} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^8 et R^9 formant ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R^8 et R^9 formant ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle ;

R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{18}R^{19}-$, -O-, -S- et $-NR^{20}-$, R^{18} et R^{19} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

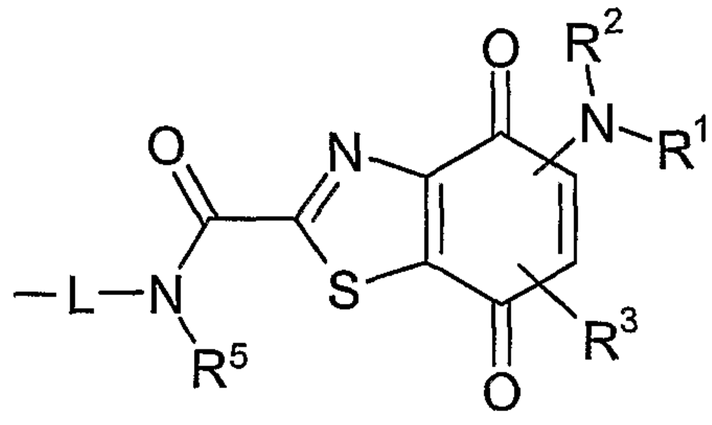
R^3 représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène ;

R^4 représente un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle, l'un des radicaux aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$,

ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment un entier de 2 à 4, q est un entier de 1 à 4, t est un entier de 0 à 4, r est

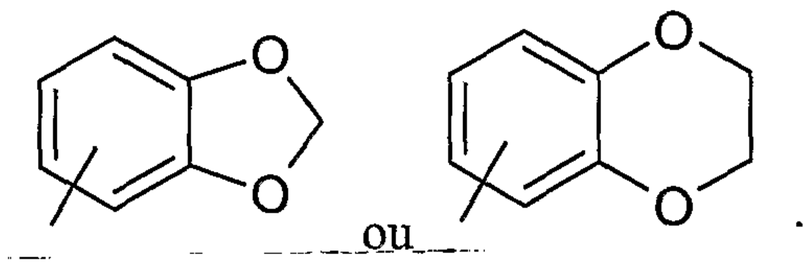
un entier de 2 à 12 (et de préférence un entier de 2 à 8 et notamment un entier de 2 à 6) et v est un entier de 1 à 12 (et de préférence un entier de 1 à 8 et notamment un entier de 1 à 6), Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle,

ou encore R^4 représente un radical de formule



dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^5 sont identiques aux radicaux R^1, R^2, R^3 mentionnés précédemment et R^5 mentionnés ci-après, et L est choisi parmi les radicaux $-(CH_2)_g-[O-(CH_2)_w]_x-[O-(CH_2)_y]_z-$ et $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$ dans lesquels g, w et y sont des entiers de 2 à 4 (et de préférence 2 à 3), x est un entier de 1 à 3 et z est 0 ou 1, a et b sont indépendamment des entiers de 2 à 6 (et de préférence 2 à 4) et Ω est choisi parmi le groupe constitué par -O-, -S-, $-NR^{25}-$, -CO-, $-CO-NR^{26}-$, $-CR^{27}R^{28}-$, un radical cycloalkylène comptant de 3 à 7 atomes de carbone et enfin un radical aryle carbocyclique, R^{25} représentant un radical alkyle, R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R^{27} et R^{28} étant chacun choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe méthyle ;

ou bien encore R^4 représente un radical de formule



R^5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, R^5 pouvant également représenter un radical identique à R^4 lorsque R^4 représente un radical alkyle,

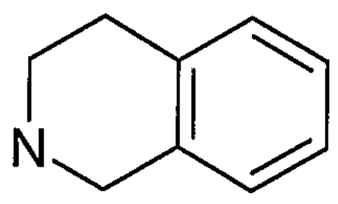
haloalkyle, alkoxyalkyle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$;

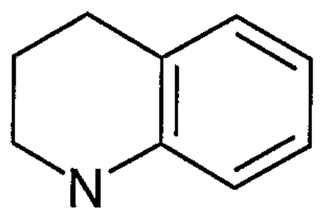
ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes en tout, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{29}R^{30}-$, -O-, -S- et $-NR^{31}-$, R^{29} et R^{30} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle et R^{31} représentant $-COR^{32}$ ou $-SO_2R^{33}$,

R^{32} représentant un radical alkyle, un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy, ou encore R^{32} représentant un radical aryle hétérocyclique ou un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S (et notamment l'un des radicaux pipéridino, pipérazino, morpholino, thiomorpholino ou 2-tétrahydrofuryle),

R^{33} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou enfin R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux



ou


dont le noyau aromatique peut être substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un radical alkyle et un radical alkoxy ;

et leurs sels.

La Demanderesse a découvert de façon surprenante que les composés ci-dessus répondant à la formule générale (I) sont de puissants inhibiteurs des phosphatases Cdc25 (et notamment de la phosphatase Cdc25C), ce qui les rend aptes à une utilisation en tant qu'agents anti-cancéreux.

L'invention concerne donc en premier lieu les composés de formule générale **(I)** définie précédemment et les sels de tels composés.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 atomes de carbone et plus préférentiellement 1 à 8 atomes de carbone (et notamment de 1 à 6 atomes de carbone).

Par alkylène, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical alkyl saturé, linéaire ou ramifié, comptant de 1 à 5 atomes de carbone, par exemple un radical $-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-$.

Par alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone (et notamment de 1 à 4 atomes de carbone).

Par alkoxycarbonyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical de type –CO-O-alkyl.

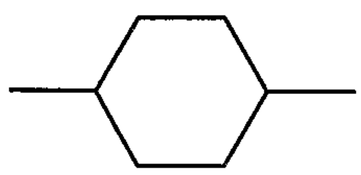
Par haloalkoxycarbonyle lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical de type –CO-O-haloalkyl.

Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

Par aralkoxycarbonyle lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical de type –CO-O-alkyl-aryl.

Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone.

Par cycloalkylène, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone, par exemple un radical



Par alkylthioalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend un radical de type –alkyl-S-alkyle.

Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique de 1 à 3 cycles condensés comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent

comporte au moins un hétéroatome (O, N ou S); lorsqu'un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est dit substitué sans qu'il soit donné plus de précisions, on entend que ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué de 1 à 3 fois, et de préférence de 1 à 2 fois par des radicaux différents d'un atome d'hydrogène qui, s'ils ne sont pas précisés, sont choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy ; par ailleurs, lorsqu'il n'est pas donné plus de précisions, on entend par aryle un aryle carbocyclique exclusivement.

Par halogène ou atome halogène on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.

Par radicaux cycloalkylalkyle, alkoxyalkyle, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle, on entend respectivement les radicaux cycloalkylalkyle, alkoxyalkyle, haloalkyle, haloalkoxy et aralkyle dont les radicaux alkyle, cycloalkyle et aryle ont les significations indiquées précédemment.

Lorsqu'il est indiqué qu'un radical est éventuellement substitué de 1 à 3 fois, il est de préférence éventuellement substitué de 1 à 2 fois et plus préférentiellement éventuellement substitué une fois.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphtyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle. Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényle, furannyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par sel d'un composé, on entend les sels d'addition dudit composé avec un acide organique ou inorganique ou, le cas échéant, avec une base, et notamment les sels pharmaceutiquement acceptables dudit composé.

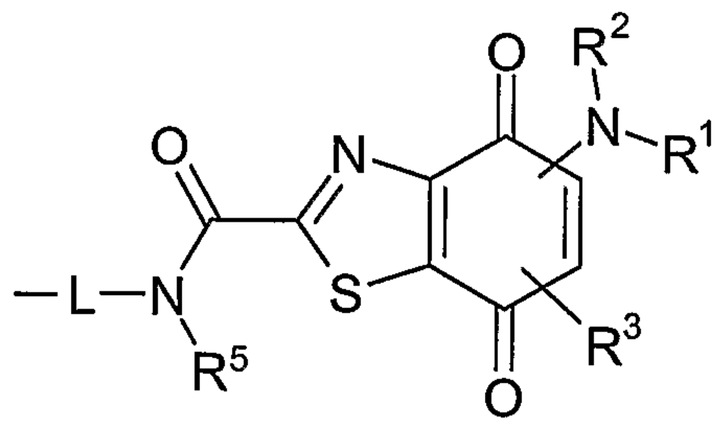
Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate,

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

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

D'une façon générale, on préfère que l'hétérocycle saturé A soit tel qu'il comporte au maximum 2 chaînons –CO-, au maximum 2 chaînons choisis indépendamment parmi $-NR^{24}-$, -O- et –S- et au maximum un chaînon $–CHR^{23}-$ dans lequel R^{23} n'est pas un atome d'hydrogène. De même, on préfère, dans le cas où R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, que ledit hétérocycle saturé soit tel qu'il comporte au maximum deux chaînons $-CR^{29}R^{30}-$ dans lequel au moins l'un de R^{29} et R^{30} n'est pas un atome d'hydrogène.

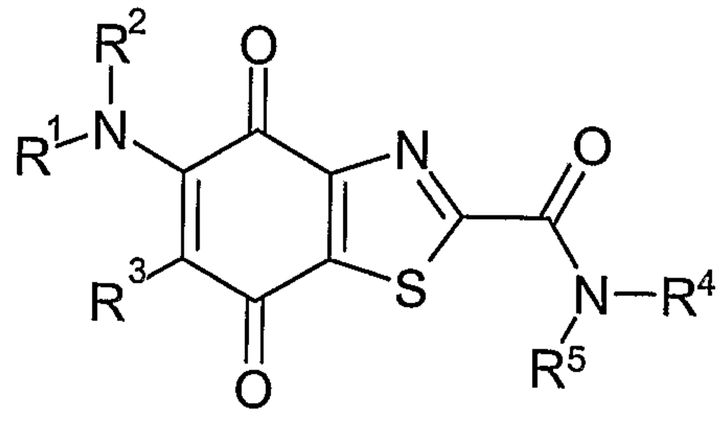
Selon une variante de l'invention, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels que R^4 ne représente pas un radical de formule



,

pour la suite de cet exposé, de tels composés seront appelés les "composés de sous-formule générale $\mathbf{(I)_M}$".

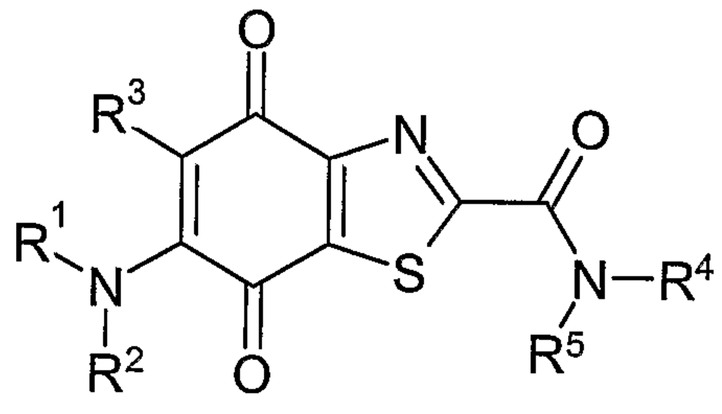
Parmi les composés de sous-formule générale $\mathbf{(I)_M}$, certains répondront à la sous-formule générale $\mathbf{(I)_{M5}}$



(I)$_{M5}$

dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et R^5 ont la même signification que dans la sous-formule générale **(I)$_M$** ;

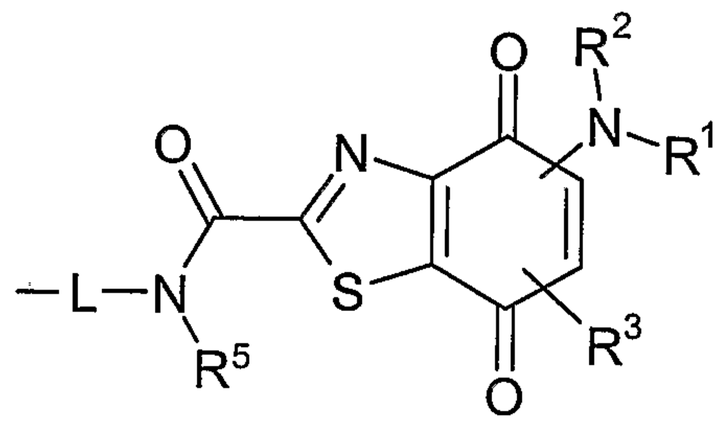
tandis que les autres répondront à la sous-formule générale **(I)$_{M6}$**



(I)$_{M6}$

dans laquelle R^1, R^2, R^3, R^4 et R^5 ont la même signification que dans la sous-formule générale **(I)$_M$**.

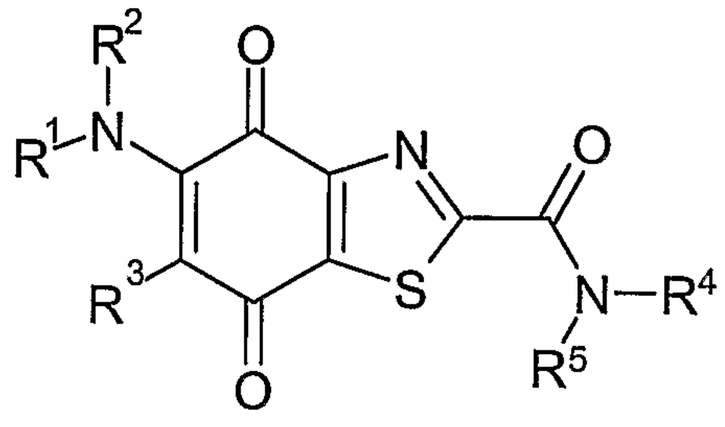
Selon une autre variante de l'invention, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels que R^4 représente un radical de formule



,

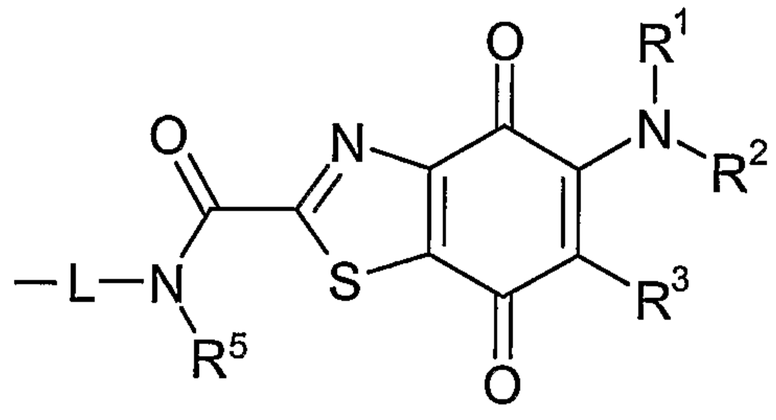
pour la suite de cet exposé, de tels composés seront appelés les "composés de sous-formule générale **(I)$_D$**".

Parmi les composés de sous-formule générale **(I)$_D$**, certains répondront à la sous-formule générale **(I)$_{D5}$**



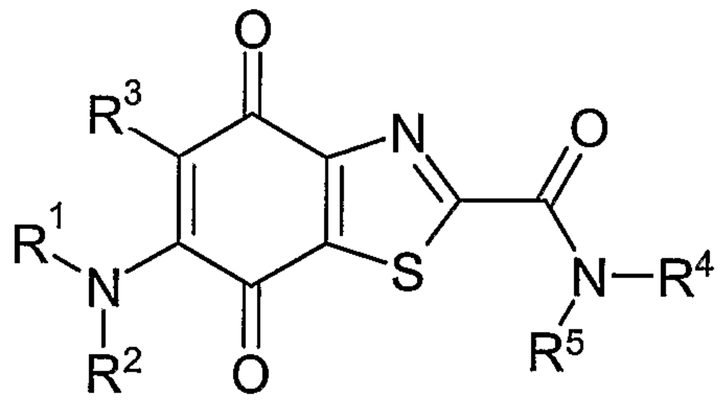
$(I)_{D5}$

dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^5 ont la même signification que dans la sous-formule générale **$(I)_D$** et R^4 représente un radical de formule



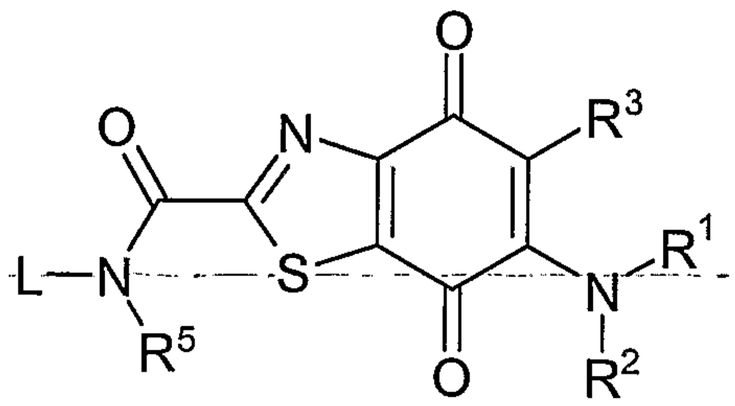
dans lequel L a la même signification que dans la sous-formule générale **$(I)_D$** ;

tandis que les autres répondront à la sous-formule générale **$(I)_{D6}$**



$(I)_{D6}$

dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^5 ont la même signification que dans la sous-formule générale **$(I)_D$** et R^4 représente un radical de formule



dans lequel L a la même signification que dans la sous-formule générale $(I)_D$.

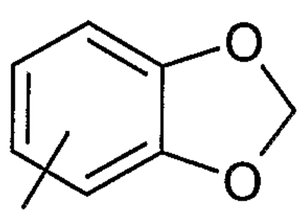
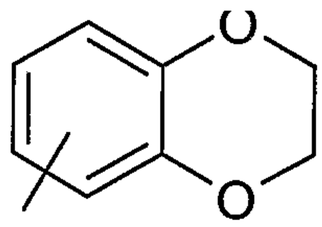
Lorsque les composés de sous-formule générale $(I)_D$ ou leurs sels seront tels que L représente $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$, Ω sera de préférence -O-, -CO-, $-CR^{27}R^{28}-$ et plus préférentiellement –O-.

De préférence, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels qu'ils possèdent au moins indépendamment l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représente un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$ ou–CHR^8R^9 ; ou
- R^2 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ; ou
- R^3 représente un atome d'hydrogène ; ou
- R^4 représente un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle, l'un des radicaux aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$,

  ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment 2 ou 3, q est un entier de 1 à 3, t est un entier de 0 à 3, r est un entier de 2 à 6 et v est un entier de 1 à 6, Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $–CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ;

  ou bien encore R^4 représente un radical de formule


ou

;

ou

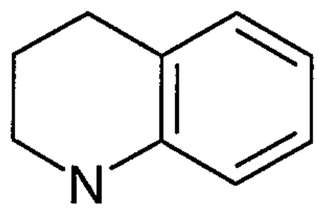
- R^5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, R^5 pouvant également représenter un radical identique à R^4 lorsque R^4 représente un radical alkyle, alkoxyalkyle ou aralkyle carbocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$;

- ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes en tout, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, -O-, -S- et $-NR^{31}-$, R^{31} représentant $-COR^{32}-$ ou $-SO_2R^{33}-$,

  R^{32} représentant un radical alkyle, un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy, ou encore R^{32} représentant un radical aryle hétérocyclique ou bien un hétérocycle saturé choisi parmi les radicaux pipéridino, pipérazino, morpholino, thiomorpholino et 2-tétrahydrofuryle,

  R^{33} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

  ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un radical aryle hétérocyclique de formule



  dont le noyau aromatique peut être substitué de 1 à 3 fois par un radical alkyle ou alkoxy.

Plus préférentiellement, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels qu'ils possèdent au moins indépendamment l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représente un radical $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

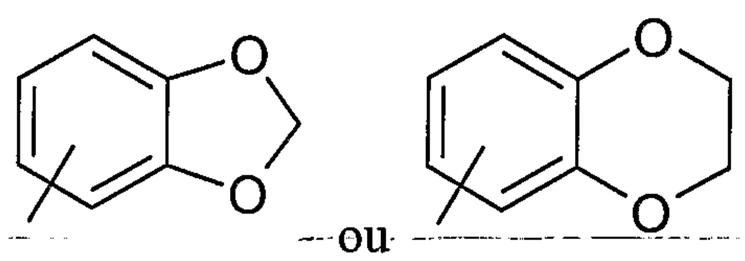
R^6 et R^7 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R^6 et R^7 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, -O-, -S- et $-NR^{17}-$, R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ; ou

- R^2 représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ; ou

- R^4 représente un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$ (et de préférence choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy),

ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment 2 ou 3, q est un entier de 1 à 3, t est un entier de 0 à 3, r est un entier de 2 à 6 et v est un entier de 1 à 6, Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ;

ou bien encore R^4 représente un radical de formule



- R^5 représente un atome d'hydrogène, R^5 pouvant également représenter un radical identique à R^4 lorsque R^4 représente un radical alkyle, alkoxyalkyle ou aralkyle

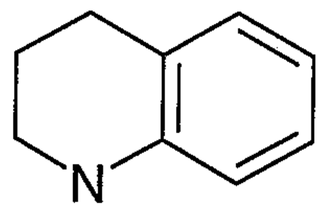
carbocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$; ou

- ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes en tout, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, -O-, -S- et $-NR^{31}-$, R^{31} représentant $-COR^{32}-$ ou $-SO_2R^{33}-$,

R^{32} représentant un radical alkyle, un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy, ou encore R^{32} représentant un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux 2-furyle, 2-pyrrolyle et 2-thiényle, ou bien un hétérocycle saturé choisi parmi les radicaux pipéridino, pipérazino, morpholino, thiomorpholino et 2-tétrahydrofuryle,

R^{33} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un radical aryle hétérocyclique de formule



dont le noyau aromatique peut être substitué de 1 à 3 fois par un radical alkyle ou alkoxy (et de préférence par un radical alkoxy).

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels qu'ils possèdent au moins indépendamment l'une des caractéristiques suivantes :

- R^1 représentant un radical $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$,

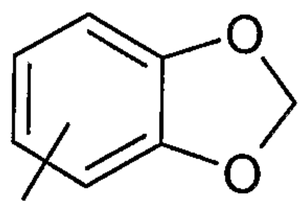
Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 3 atomes de carbone (et en particulier 1 atome de carbone),

R^6 et R^7 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle (et en particulier R^6 et R^7 représentant chacun un radical méthyle), ou encore R^6 et R^7 formant ensemble avec l'atome d'azote un cycle pyrrolidinyle ou pipéridinyle (et en particulier pyrrolidinyle) ;

- R^2 représentant un atome d'hydrogène ;
- R^4 représentant un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle ou un radical alkoxy,

ou encore R^4 représentant l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment 2 ou 3, q est un entier de 1 à 3, t est un entier de 0 à 3, r est un entier de 2 à 6 et v est un entier de 1 à 6, Alk est un radical alkyle comptant de 1 à 3 atomes de carbone, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkoxycarbonyle (et notamment *tert*-butoxycarbonyle), R^{22} est un atome d'hydrogène et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CH_2-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ;

ou bien encore R^4 représente un radical de formule



;

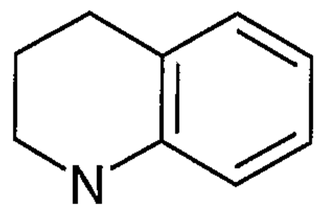
- R^5 représentant un atome d'hydrogène ;

- ou encore R^4 et R^5 formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 5 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes en tout, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CH_2-$, -O-, -S- et $-NR^{31}-$, R^{31} représentant $-COR^{32}-$ ou $-SO_2R^{33}-$,

R^{32} représentant un radical alkyle, un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy, ou encore R^{32} représentant un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux 2-furyle, 2-pyrrolyle et 2-thiényle, ou bien un hétérocycle saturé choisi parmi les radicaux pipéridino, pipérazino, morpholino, thiomorpholino et 2-tétrahydrofuryle,

R^{33} représentant un radical alkyle ;

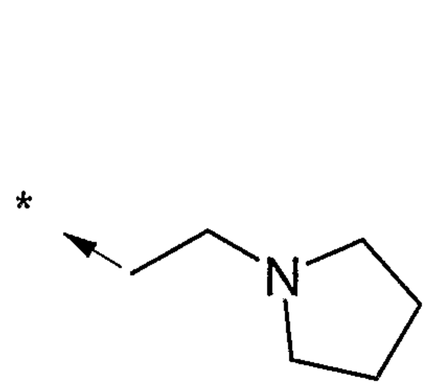
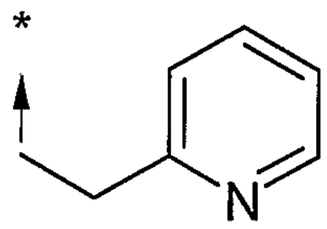
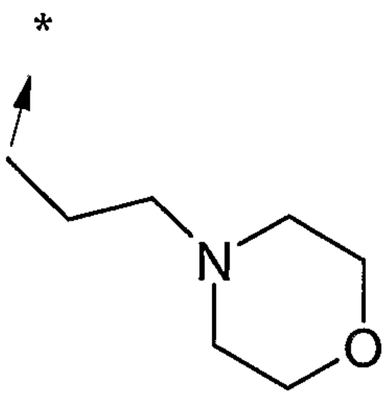
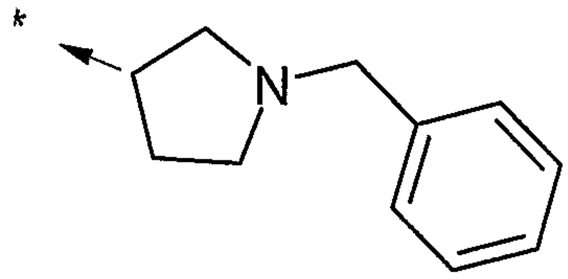
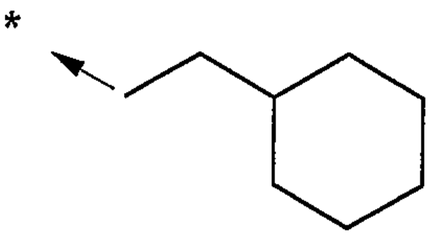
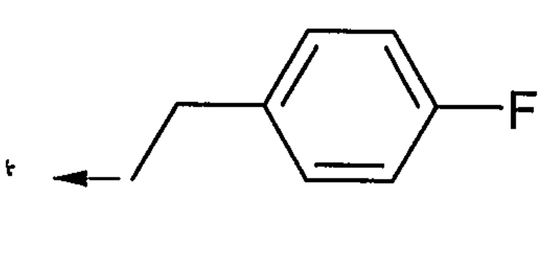
ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un radical aryle hétérocyclique de formule



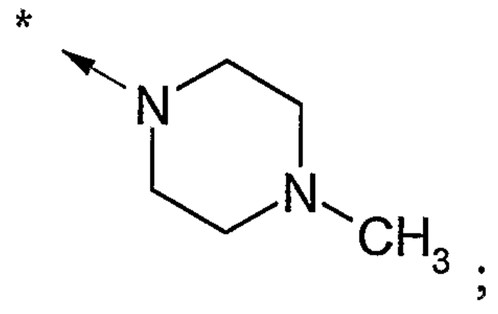
dont le noyau aromatique peut être substitué de 1 à 3 fois (et de préférence 1 fois) par un radical alkoxy (et de préférence par un radical méthoxy).

Plus particulièrement les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels seront tels qu'ils possèdent au moins indépendamment l'une des caractéristiques suivantes :

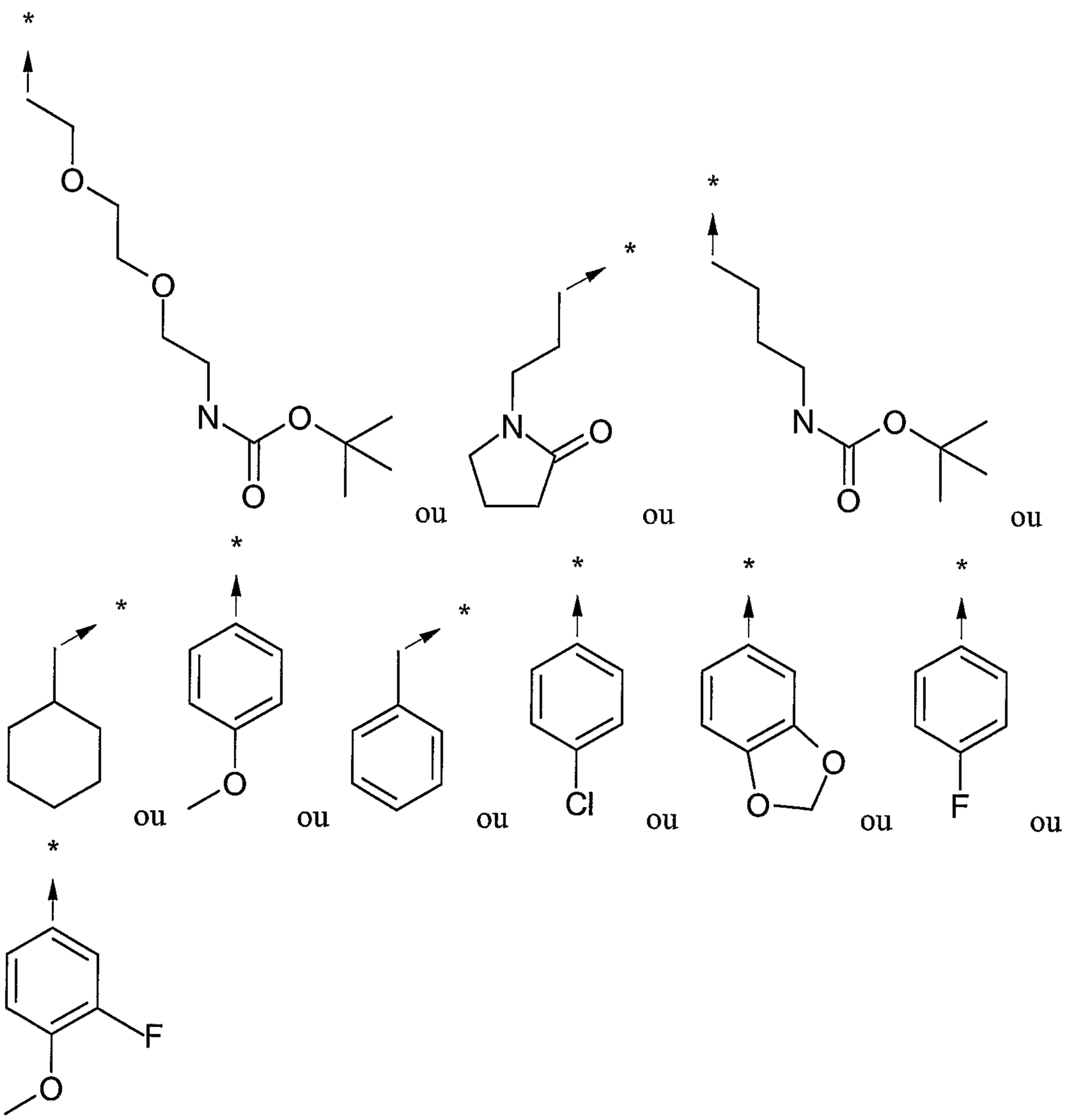
- ❖ R^1 représente au moins un radical choisi parmi les radicaux suivants : $-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$, ou $-(CH_2)_2-O-CH_3$, ou un radical


ou

ou

ou

ou

ou

;

- ❖ Ou bien R^1R^2N- représente un radical

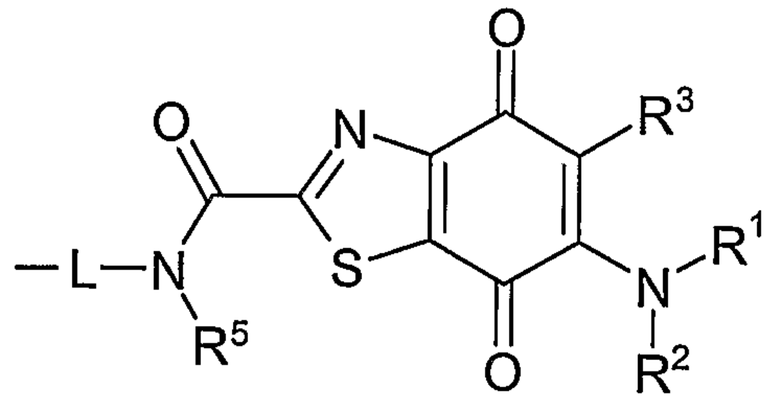


- ❖ Ou bien R^2 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;
- ❖ Ou bien R^3 représente un atome d'hydrogène ou de brome ;
- ❖ Ou bien R^4 représente au moins un radical choisi parmi les radicaux suivants :



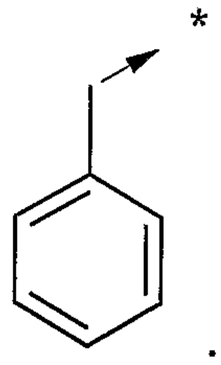
ou un radical éthyl, isobutyl, butyl ou $-(CH_2)_2-O-CH_3$,

ou encore R^4 représente un radical de formule



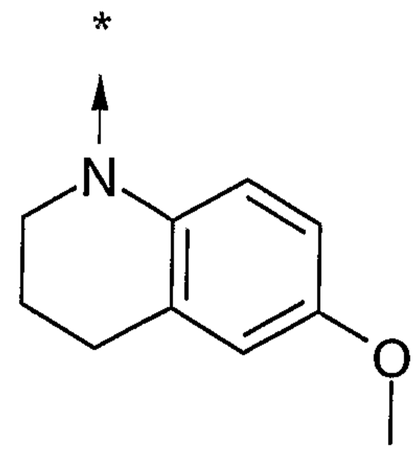
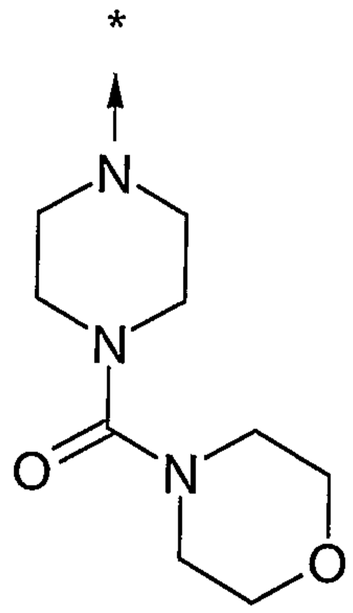
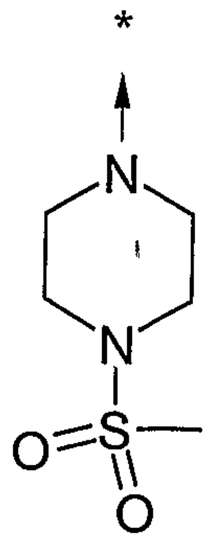
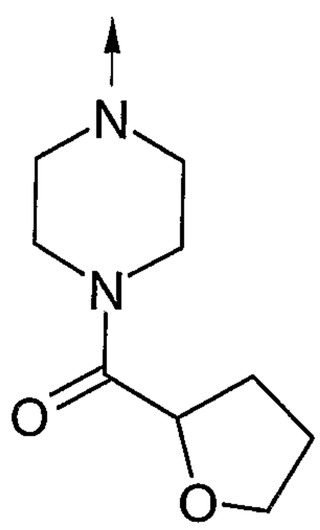
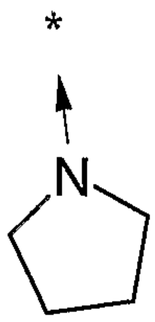
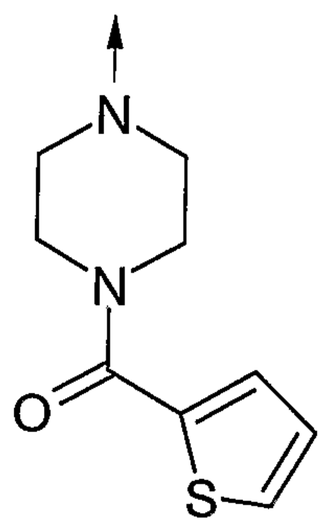
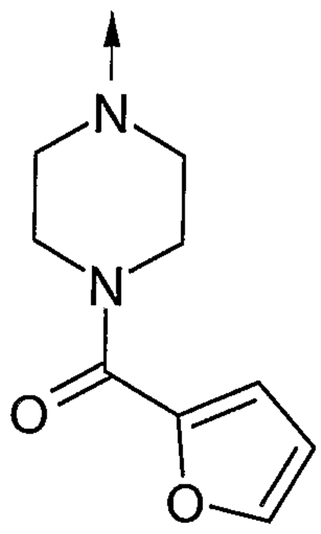
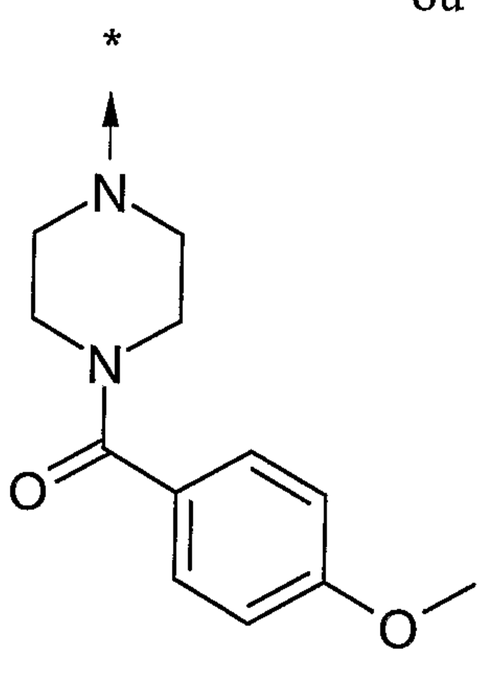
dans lequel L représente un radical choisi indépendamment parmi -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$- ou -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-, R^5, R^3 et R^2 représentent H et R1 représente -$(CH_2)_2$-$N(CH_3)_2$;

- ❖ Ou bien R^5 représente un atome d'hydrogène ou un radical –$(CH_2)_2$-O-CH_3 ou un radical



;

- ❖ ou encore R^4 et R^5 formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle choisi parmi les hétérocycles suivants :

ou

ou

ou

ou

ou

ou

ou

ou

;

étant entendu que → * signifie le point d'attachement à la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale **(I)**, on préférera en particulier les composés suivants décrits dans les exemples :

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- {2-[2-(2-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}éthoxy)éthoxy]éthyl}carbamate de *tert*-butyle ;

- *N*,*N*-dibenzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-isobutyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- (4-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}butyl)carbamate de *tert*-butyle ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-furoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-butyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-(cyclohexylméthyl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*,*N*'-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) ;

- *N*,*N*'-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyl)]bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 6-bromo-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-thiénylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-(4-chlorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(2-pyridin-2-yléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(2-cyclohexyléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-fluorophényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-[(6-méthoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)carbonyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(4-méthoxybenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino]-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-éthyl-5-{[2-(4-fluorophényl)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

et les sels de ces composés.

Seront plus particulièrement préférés les composés suivants :

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-furoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-thiénylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-fluorophényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-[(6-méthoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)carbonyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(4-méthoxybenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

et les sels de ces composés.

L'invention concerne également, à titre de médicaments, les composés de formule générale **(I)** mentionnés ci-dessus, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

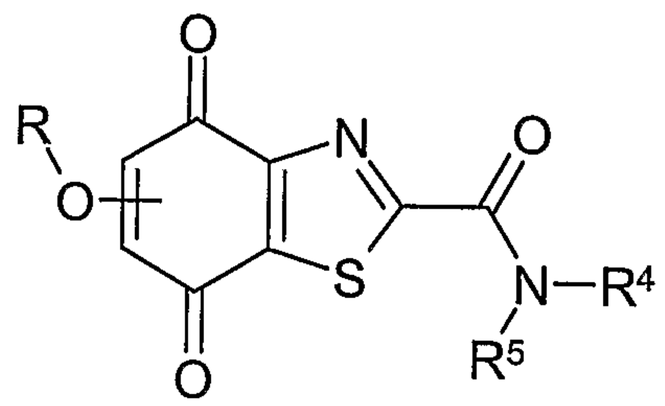
L'invention a encore pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale **(I)** ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Un autre objet de l'invention est l'utilisation des composés de formule générale **(I)** ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales (et en particulier le cancer), les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale **(I)** ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou ou de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate ou le cancer du pancréas.

L'invention concerne de plus une méthode de traitement de l'une des maladies / l'un des désordres mentionnés, ladite méthode comprenant l'administration au patient atteint de ladite maladie / dudit désordre d'un quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale **(I)** ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

L'invention offre également, à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de formule générale **(A)**



(A)

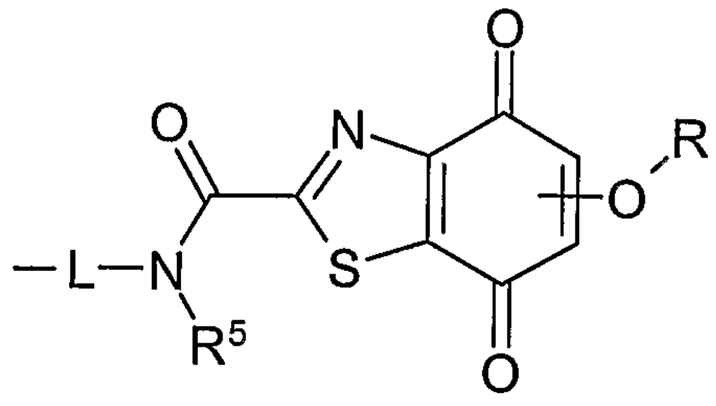
dans laquelle R est un radical alkyle,

R^5 a la même signification que dans la formule générale **(I)**

et R^4 représente un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle, l'un des radicaux aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$,

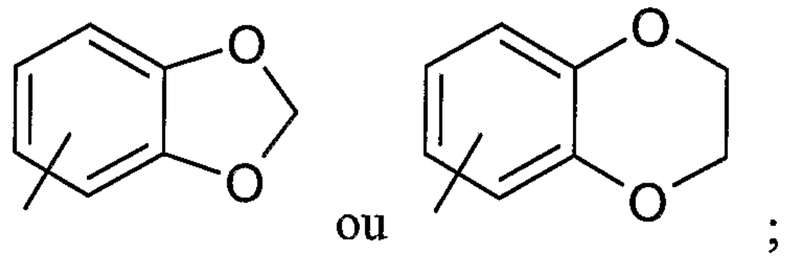
ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment un entier de 2 à 4, q est un entier de 1 à 4, t est un entier de 0 à 4, r est un entier de 2 à 12 (et de préférence un entier de 2 à 8 et notamment un entier de 2 à 6) et v est un entier de 1 à 12 (et de préférence un entier de 1 à 8 et notamment un entier de 1 à 6), Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle.

ou encore R^7 représente un radical de formule



dans laquelle R et R^5 sont identiques aux radicaux R et R^5 mentionnés précédemment et L est choisi parmi les radicaux $-(CH_2)_g-[O-(CH_2)_w]_x-[O-(CH_2)_y]_z-$ et $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$ dans lesquels g, w et y sont des entiers de 2 à 4 (et de préférence 2 à 3), x est un entier de 1 à 3 et z est 0 ou 1, a et b sont indépendamment des entiers de 2 à 6 (et de préférence 2 à 4) et Ω est choisi parmi le groupe constitué par -O-, -S-, $-NR^{25}-$, -CO-, $-CO-NR^{26}-$,$-CR^{27}R^{28}-$, un radical cycloalkylène comptant de 3 à 7 atomes de carbone et enfin un radical aryle carbocyclique, R^{25} représentant un radical alkyle, R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R^{27} et R^{28} étant chacun choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe méthyle ;

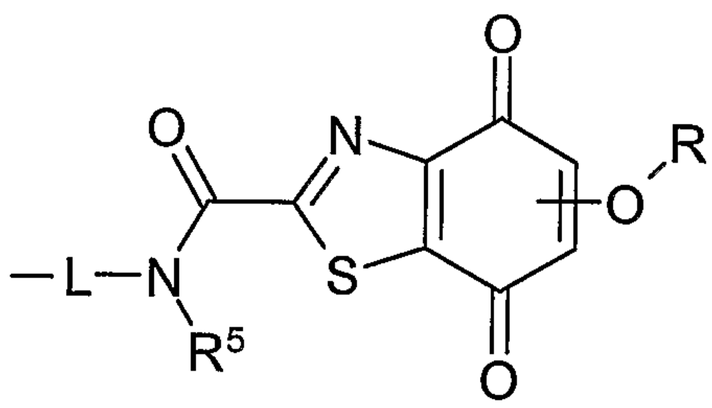
ou bien encore R^4 représente un radical de formule



;

et les sels de tels composés.

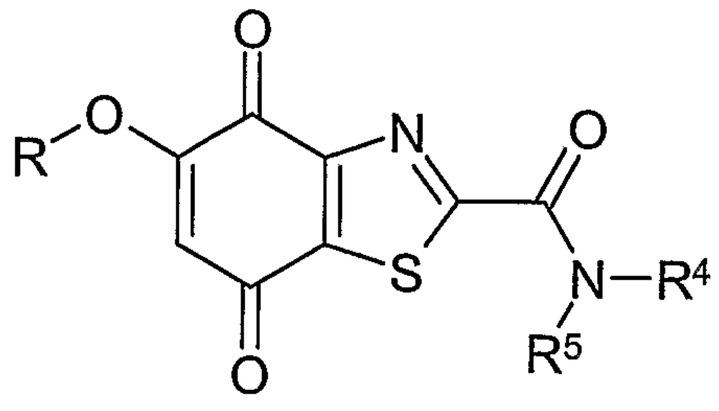
Selon une variante de l'invention, lesdits composés de formule générale **(A)** seront tels que R^4 ne représente pas un radical de formule



,

pour la suite de cet exposé, de tels composés seront appelés les « composés de sous-formule générale $\mathbf{(A)_M}$ ».

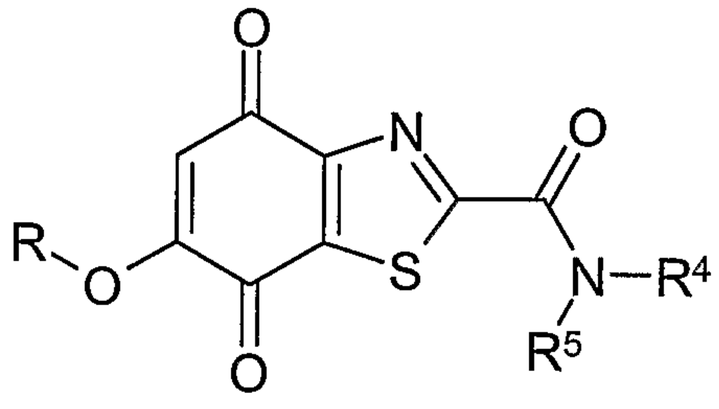
Un aspect particulier de cette variante de l'invention concerne les composés de sous-formule générale $\mathbf{(A)_{M5}}$



(A)$_{M5}$

dans laquelle R, R^4 et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)**.

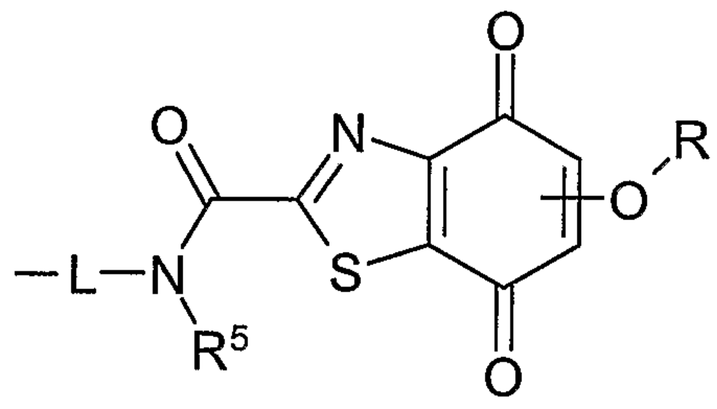
Un autre aspect de cette variante de l'invention concerne les composés de sous-formule générale **(A)$_{M6}$**



(A)$_{M6}$

dans laquelle R, R^4 et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)**.

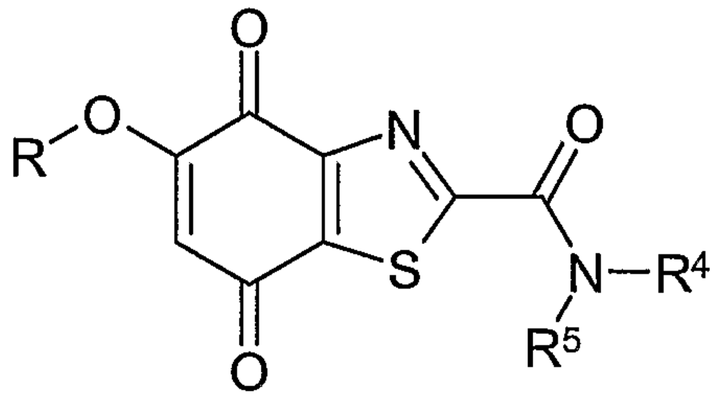
Selon une autre variante de l'invention, lesdits composés de formule générale **(A)** seront tels que R^4 représente un radical de formule



;

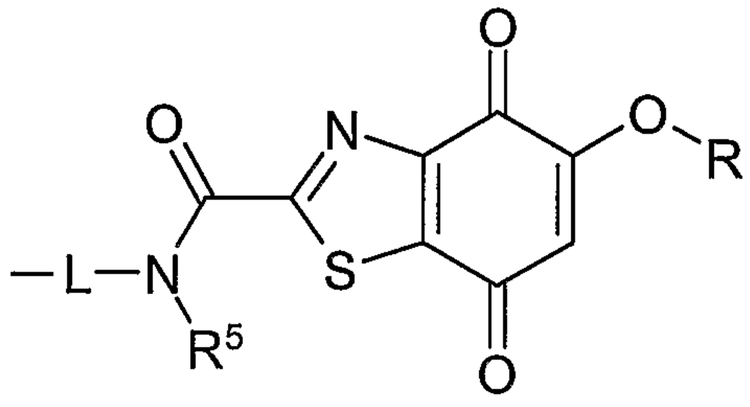
pour la suite de cet exposé, de tels composés seront appelés les "composés de sous-formule générale **(A)$_D$**".

Un aspect particulier de cette variante de l'invention concerne les composés de sous-formule générale **(A)$_{D5}$**



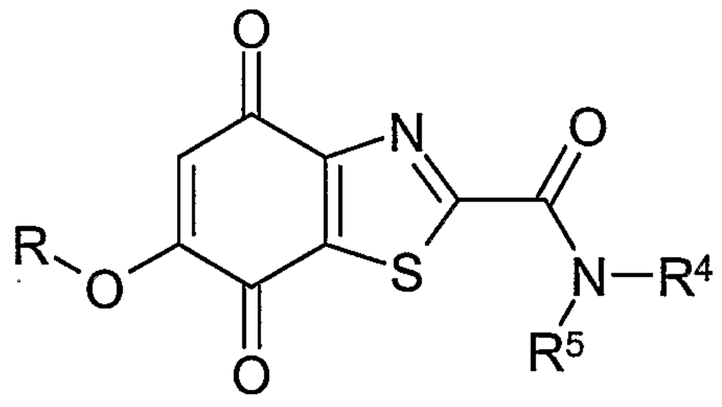
$(A)_{D5}$

dans laquelle R et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)** tandis que R^4 représente un radical de formule



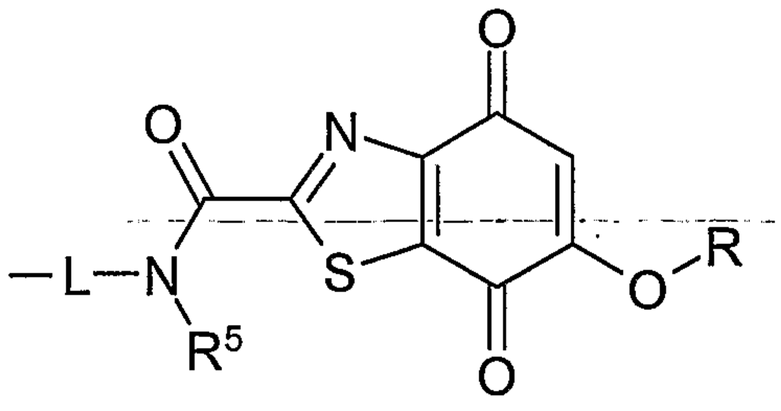
dans laquelle L, R et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)**.

Un autre aspect de cette variante de l'invention concerne les composés de sous-formule générale **$(A)_{D6}$**



$(A)_{D6}$

dans laquelle R et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)** tandis que R^4 représente un radical de formule



dans laquelle L, R et R^5 ont la même signification que dans la formule générale **(A)**.

Les préférences indiquées pour les composés de formules générales **(I)**, $(I)_M$ ou $(I)_D$ ou leurs sels sont applicables *mutatis mutandis* à ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables en tant que médicaments, aux compositions pharmaceutiques contenant ces composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, aux utilisations de ces composés ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, aux méthodes de traitement selon l'invention ou aux intermédiaires de formules générales **(I)**, $(A)_M$ ou $(A)_D$ ou leurs sels.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale **(I)** par les procédés décrits ci-après.

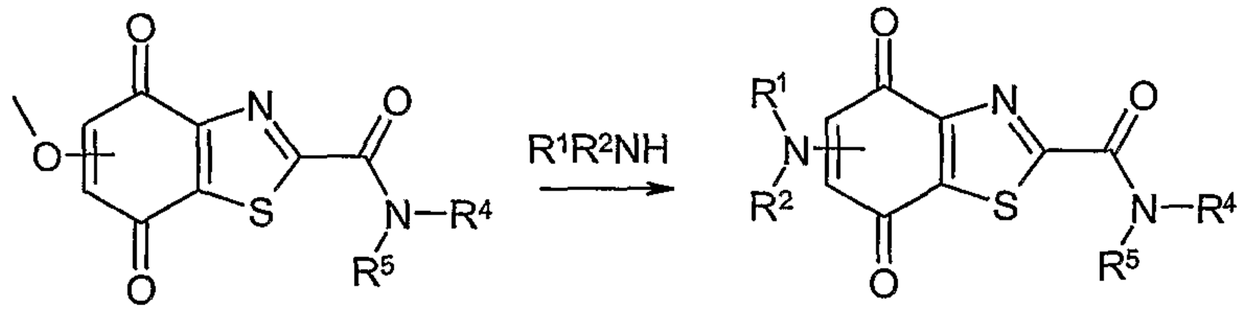
Préparation des composés de formule générale (I)

Deux cas sont à distinguer, selon que l'on a affaire aux composés de sous-formule générale $\mathbf{(I)_M}$ ou à ceux de sous-formule générale $\mathbf{(I)_D}$.

Bien entendu, les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Méthode générale :

Les composés de formule générale $\mathbf{(I)_M}$ dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma 1 ci-après.



$\mathbf{(A)_M}$ $\mathbf{(I)_M}$

Schéma 1

Selon cette méthode, les composés de formule générale $\mathbf{(I)_M}$, dans lesquels R^1, R^2, R^4 et R^5 sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale $\mathbf{(A)_M}$, dans lesquels R^4 et R^5 ont la même signification que dans la formule générale $\mathbf{(I)_M}$, avec des amines de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20 °C et 80 °C et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (cf. Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

Les composés de formule générale $\mathbf{(I)_D}$ dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés selon la procédure résumée dans le schéma 1*bis* ci-après.

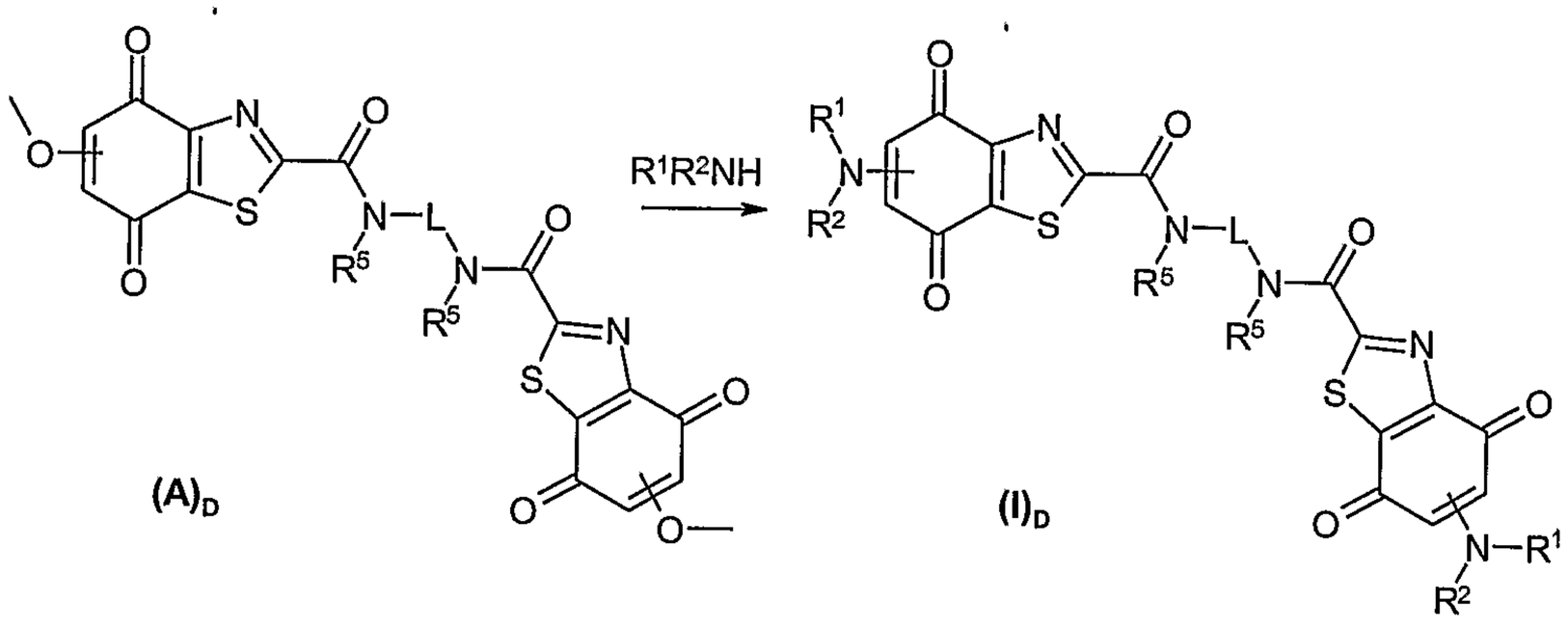
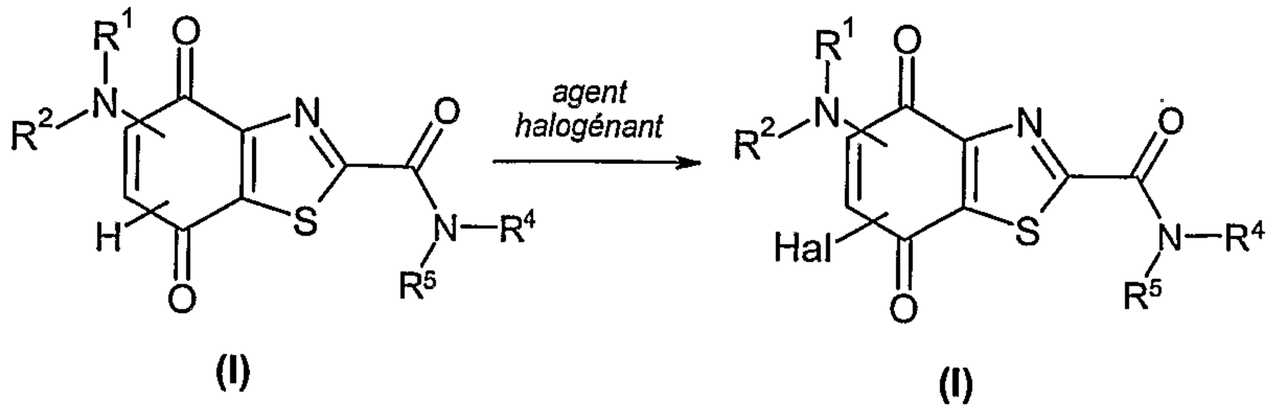


Schéma 1*bis*

Selon cette méthode, les composés de sous-formule générale **(I)D**, dans lesquels R^1, R^2, L et R^5 sont tels que décrits ci-dessus, sont obtenus par traitement des composés de formule générale **(A)D**, dans lesquels L et R^5 ont la même signification que dans la sous-formule générale **(I)D**, avec des amines de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température comprise entre 20 °C et 80 °C et éventuellement en présence d'une base telle que, par exemple, la diisopropyléthylamine (cf. Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

D'une façon générale, les composés de sous-formules générales **(I)M** ou **(I)D** dans lesquels R^3 représente un atome halogène (Hal) peuvent être obtenus à partir des composés de sous-formules générales **(I)M** ou **(I)D** correspondants dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, par exemple par action de *N*-chlorosuccinimide ou *N*-bromosuccinimide dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne (Paquette et Farley, *J. Org. Chem.* (1967), **32**, 2725-2731), par action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium (eau de Javel) dans un solvant tel que l'acide acétique (Jagadeesh et coll., *Synth Commun.* (1998), **28**, 3827-3833), par action de Cu(II) (dans un mélange $CuCl_2/HgCl_2$) en présence d'une quantité catalytique d'iode dans un solvant tel que l'acide acétique à chaud (Thapliyal, *Synth. Commun.* (1998), **28**, 1123-1126), par action d'un agent tel que le dichloroiodate de benzyltriméthylammonium en présence de $NaHCO_3$ dans un solvant tel qu'un mélange dichlorométhane / méthanol (Kordik et Reitz, *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 5644-5645), ou encore par utilisation de chlore, de brome ou d'iode dans un solvant tel que le dichlorométhane (J. Renault, S. Giorgi-Renault et coll., *J. Med. Chem.* (1983), **26**, 1715-1719). (cf. schéma 1*ter* où seuls les composés de sous-formule générale **(I)M** sont représentés).

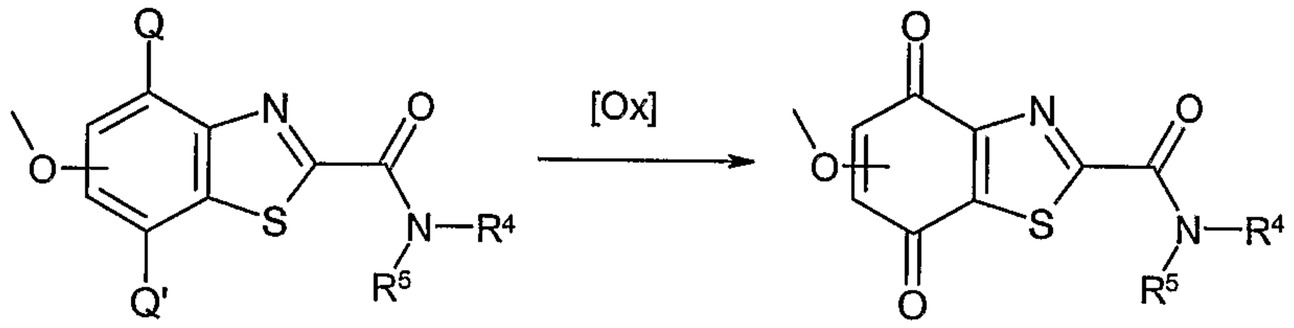


(I) (I)

Schéma 1*ter*

Préparation des intermédiaires de formule générale $(A)_M$ et $(A)_D$:

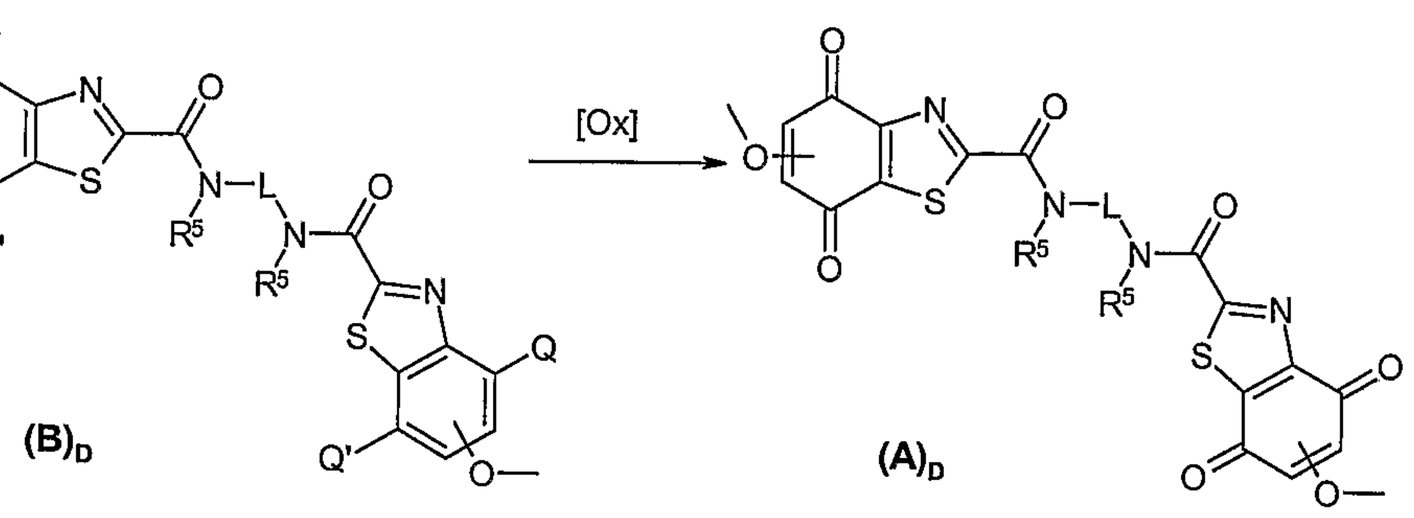
Les composés de sous-formule générale $(A)_M$, dans lesquels R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus, schéma 2, à partir des composés de formule générale $(B)_M$ dans lesquels R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical amino tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène.



$(B)_M$ $(A)_M$

Schéma 2

De la même façon, les composés de formule générale $(A)_D$, dans lesquels L et R^5 sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus, schéma 2*bis*, à partir des composés de formule générale $(B)_D$ dans lesquels L et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical amino tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène.



$(B)_D$ $(A)_D$

Schéma 2*bis*

Les composés de formule générale $(A)_M$ ou $(A)_D$ sont obtenus par oxydation des composés de formule générale $(B)_M$ ou $(B)_D$ respectivement, par exemple par utilisation

d'une résine échangeuse d'ion de type Dowex sous forme hypochlorite en milieu anhydre (Hashemi et coll., *J. Chem. Res., Synop.* (1999), **11**, 672-673) ou de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium) (Ryu et coll., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), **10**, 461-464), ou par l'utilisation d'un réactif comportant un iode hypervalent tel que le [bis(acétoxy)iodo]benzène ou le [bis(trifluoroacétoxy)iodo]benzène dans l'acétonitrile aqueux à une température de préférence comprise entre –20 °C et la température ambiante (soit environ 25 °C), et de préférence à environ –5 °C (Kinugawa et coll., *Synthesis*, (1996), **5**, 633-636).

Préparation des intermédiaires de formule générale $\mathbf{(B)_M}$ *et* $\mathbf{(B)_D}$ *:*

Les composés de formule générale $\mathbf{(B)_M}$, dans lesquels Q, Q', R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus à partir des dérivés nitro de formule $\mathbf{(C)_M}$ dans lesquels R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical nitro tandis que l'autre est un atome d'hydrogène, par des méthodes de réduction bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple l'hydrogénation en présence d'un catalyseur palladié ou le traitement par du chlorure d'étain dans l'acide chlorhydrique.

La préparation des composés de formule générale $\mathbf{(B)_M}$ dans lesquels le groupe méthoxy est en position 5 est représentée dans le schéma 3 ci-dessous pour le cas où, par exemple, Q = NH_2 et Q' = H.

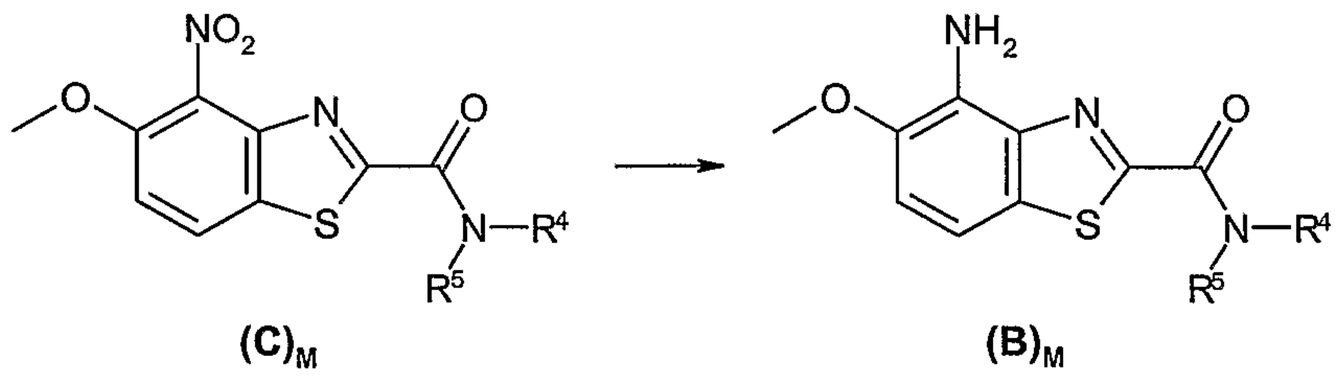


Schéma 3

La préparation des composés de formule générale $\mathbf{(B)_M}$ dans lesquels le groupe méthoxy est en position 6 est représentée dans le schéma 3*bis* ci-dessous pour le cas où, par exemple, Q = H et Q' = NH_2.

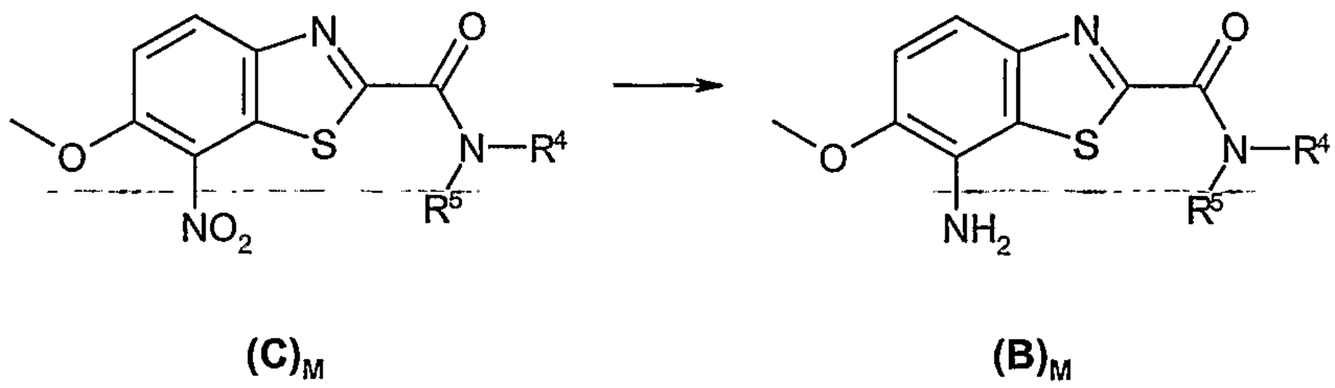


Schéma 3*bis*

De la même façon, les composés de formule générale $(B)_D$, dans lesquels Q, Q', L et R^5 sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus à partir des dérivés nitro de formule $(C)_D$ dans lesquels L et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène (voir les schémas 3*ter* et 3*quater* ci-dessous).

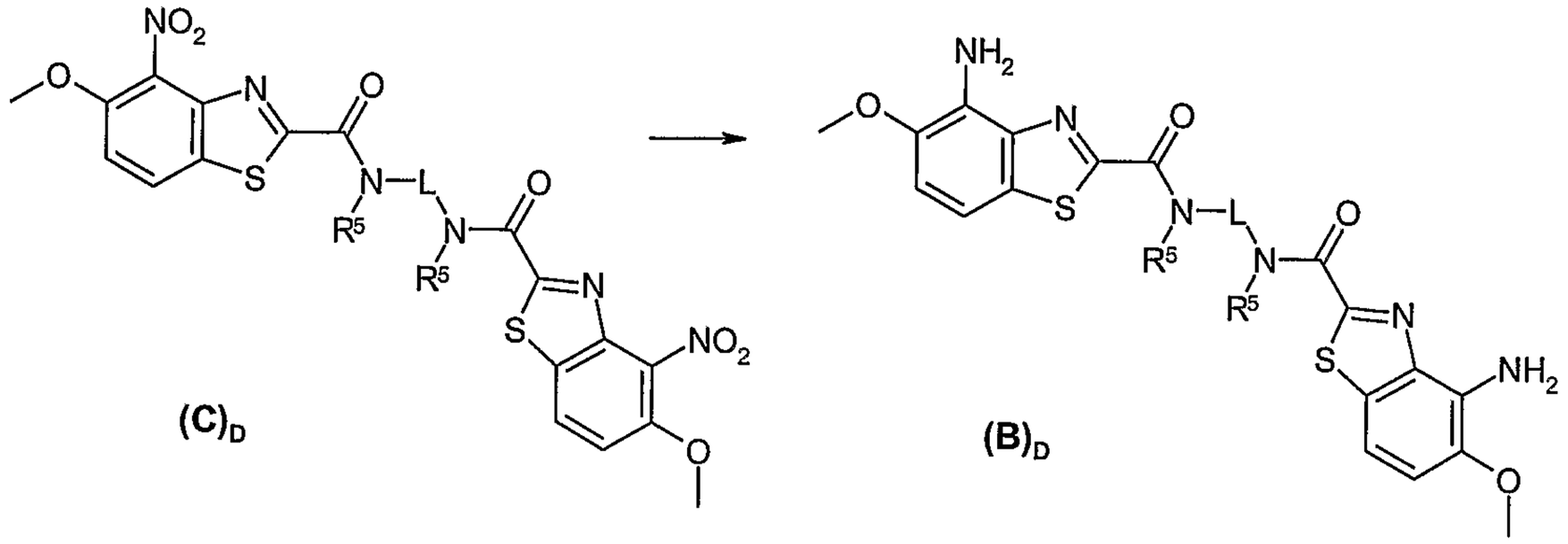


Schéma 3*ter*

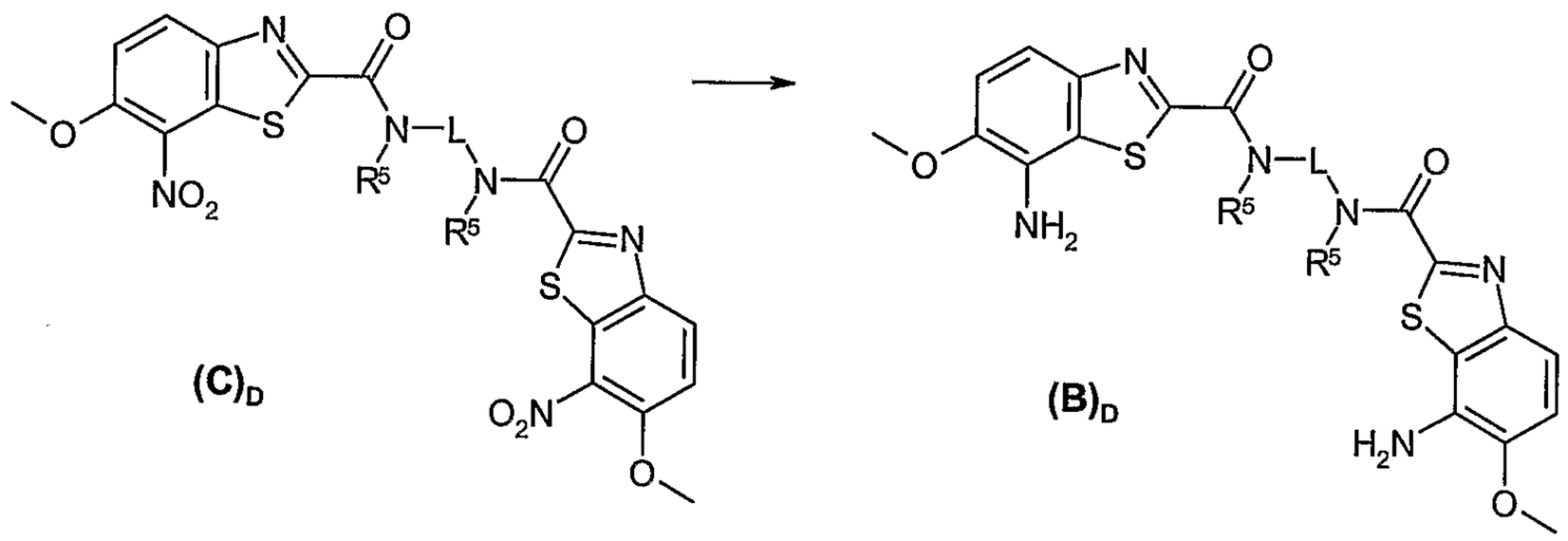
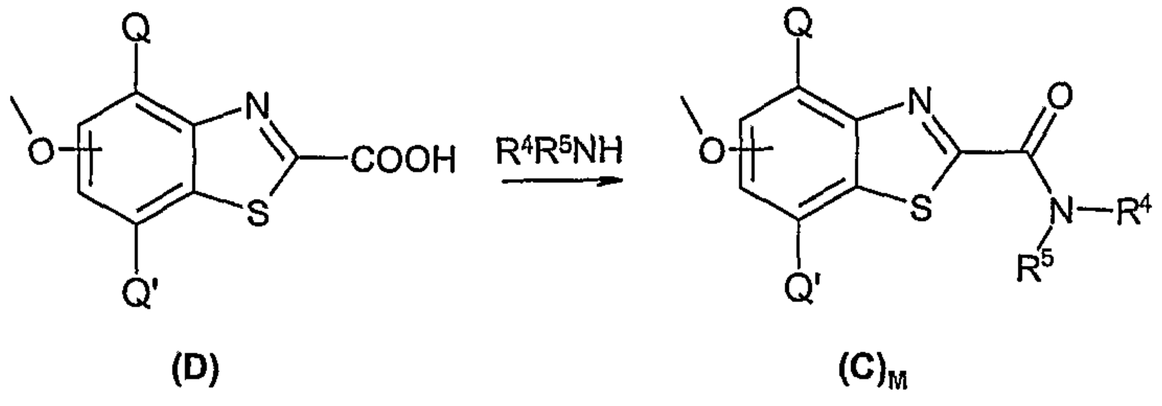


Schéma *3quater*

Préparation des intermédiaires de formule générale $(C)_M$ et $(C)_D$:

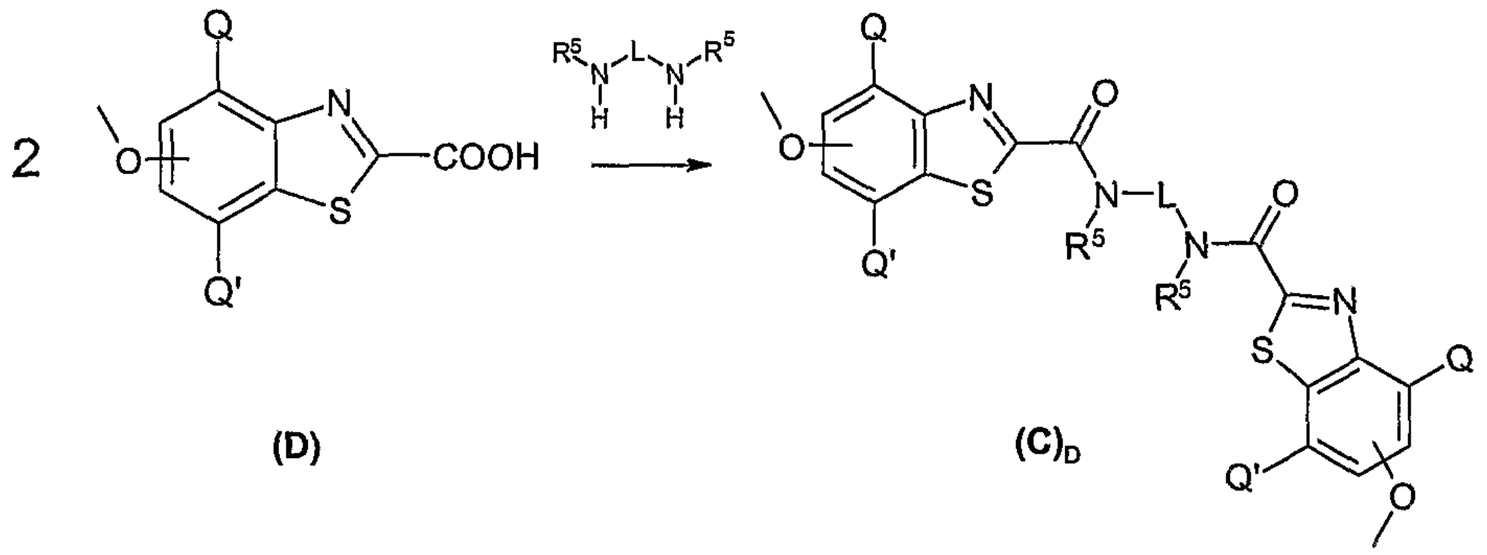
Les composés de formule générale $(C)_M$ dans lesquels R^4 et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus, schéma 4, à partir des composés de formule générale **(D)**, dans lesquels Q et Q' sont tels que définis ci-dessus, et des amines de formule générale R^4R^5NH.



(D) $(C)_M$

Schéma 4

De le même façon, les composés de formule générale $(C)_D$ dans lesquels L et R^5 sont tels que définis ci-dessus et l'un de Q et Q' représente un radical nitro tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène, peuvent être obtenus, schéma 4*bis*, à partir des composés de formule générale **(D)**, dans lesquels Q et Q' sont tels que définis ci-dessus, et des diamines de formule générale $R^5HN\text{-}L\text{-}NHR^5$.



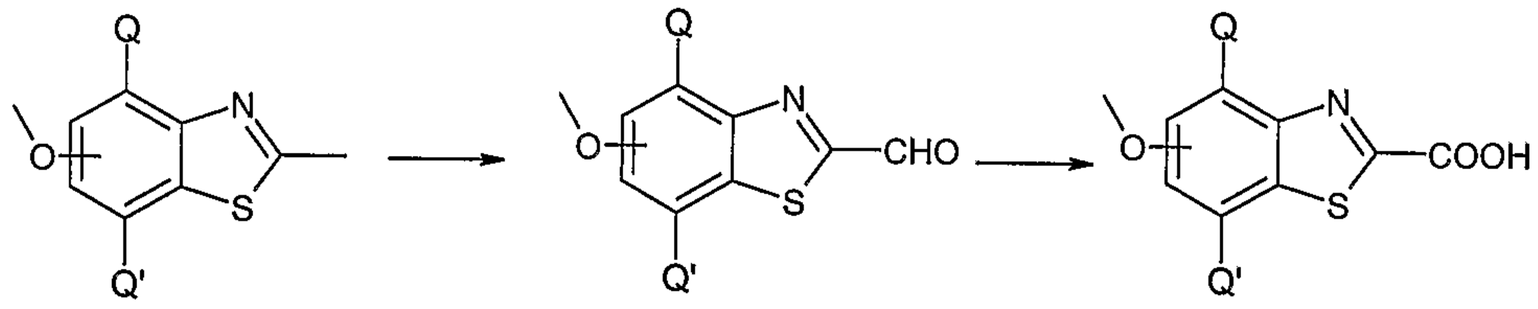
(D) $(C)_D$

Schéma 4*bis*

Les composés de formule générale $(C)_M$ ou $(C)_D$ sont obtenus comme indiqué ci-dessus en utilisant les conditions classiques de la synthèse peptidique (M. Bodansky, The Practice of Peptide Synthesis, 145 (Springer-Verlag, 1984)), par exemple dans le dichlorométhane en présence d'un réactif de couplage tel que l'hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBroP) en présence de diméthylaminopyridine (DMAP) (Coste et coll., *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 669), ou dans un mélange (diméthylformamide/dichlorométhane/dioxane : 1/1/1) en présence de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide, d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine et de diisopropyléthylamine, ou encore par formation d'un chlorure d'acide intermédiaire obtenu par addition de chlorure d'oxalyle en solution dans du dichlorométhane.

*Préparation des intermédiaires de formule générale **(D)*** :

Les composés de formule générale **(D)**, dans lesquels Q et Q' sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus, schéma 5, par oxydation des carboxaldéhydes de formule générale **(E.i)** par action d'un oxydant tel que, par exemple du chlorite de sodium dans une solution tamponnée d'hydrogénophosphate de sodium (pH 3,5) et dans une solution aqueuse de *tert*-butanol en présence de 2-méthyl-2-butène ; ces aldéhydes de formule générale **(E.i)** étant eux-mêmes obtenus par oxydation des composés de formule générale **(E)** par action, par exemple, d'oxyde de sélénium dans du 1,4-dioxane à 80 °C (Bu et coll., *J. Med. Chem.* (2001), **44**, 2004-2014).



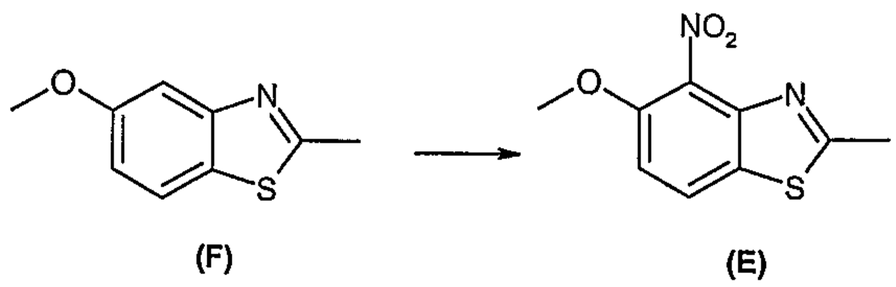
(E) (E.i) (D)

Schéma 5

*Préparation des intermédiaires de formule générale **(E)*** :

Les composés de formule générale **(E)**, dans lesquels Q et Q' sont tels que définis ci-dessus, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale **(F)**, dans lesquels les positions correspondant aux radicaux Q et Q' sont substituées par des atomes d'hydrogène, par des méthodes de nitration bien connues de l'homme de l'art telles que, par exemple, le traitement par un mélange d'acide nitrique et d'acide sulfurique.

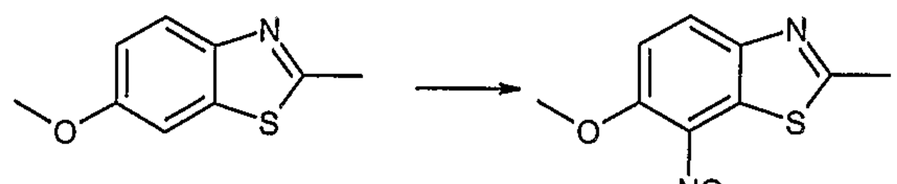
La préparation des composés de formule générale **(E)** dans lesquels le groupe méthoxy est en position 5 est représentée dans le schéma 6 ci-dessous pour le cas où, par exemple, Q = NO_2 et Q' = H.



(F) (E)

Schéma 6

La préparation des composés de formule générale **(E)** dans lesquels le groupe méthoxy est en position 6 est représentée dans le schéma *6bis* ci-dessous pour le cas où, par exemple, Q = H et Q' = NO_2.



(F) (E)

Schéma *6bis*

Composés de formule générale (F) :

Les composés de formule générale **(F)** sont des produits industriels connus disponibles chez les fournisseurs usuels ou peuvent être synthétisés à partir de tels produits selon des méthodes courantes pour l'homme du métier.

En ce qui concerne les températures auxquelles il est fait référence dans le présent texte, le terme "environ *XX* °C" indique que la température en question correspond à un intervalle de plus ou moins 10 °C autour de la température de *XX* °C, et de préférence à un intervalle de plus ou moins 5 °C autour de la température de *XX* °C.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

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

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil à capillaire Büchi 535.

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Brücker ARX 400. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au trétraméthylsilane (TMS) et la multiplicité des signaux est donnée sous forme de s (singulet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet).

EXEMPLES

Méthode employée pour la mesure du temps de rétention (t.r.) et du pic moléculaire (MH+)

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (t.r.), exprimé en minutes, déterminé par chromatographie liquide (CL), et leur pic moléculaire (MH+) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50 % de vallée.

Pour les exemples 1 à 15 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : élution avec le mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) pendant 1 minute puis passage du mélange (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 7,5 minutes avant élution avec le mélange B pur pendant 2 minutes.

Exemple 1 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

1.1) *Acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique :*

1.1.1) 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carbaldéhyde :

12,8 g (0,115 mol ; 6 équivalents) de dioxyde de sélénium sont ajoutés à 4,34 g (19,3 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4-nitro-1,3-benzothiazole en solution dans 180 ml de dioxane anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 18 heures puis l'insoluble est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'aldéhyde attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune et purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane : gradient de 30 % à 70 %). Point de fusion : 154-155 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,06 (s, 1H, CHO) ; 8,52-8,49 (d, 1H, H arom) ; 7,80-7,78 (d, 2H, H arom) ; 4,04 (s, 3H, OCH_3).

1.1.2) Acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique :

Une solution de 18 g de chlorite de sodium et de 18 g d'hydrogénophosphate de sodium dans 180 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte au résidu carbaldéhyde repris dans 420 ml de *tert*-butanol et 100 ml de 2-méthyl-but-2-ène. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 18 heures à température ambiante, puis l'insoluble est filtré,

repris par de l'eau et la solution aqueuse obtenue est acidifiée par une solution 1*M* d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et lavé par de l'eau. L'acide est obtenu sous forme d'une poudre beige. (m = 3,12 g ; rendement = 64 %). Point de fusion : 140-142 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,45-8,43 (d, 1H, H arom) ; 7,74-7,71 (d, 1H, H arom) ; 3,99 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : MH+ = 254,99 ; t.r. = 8,20 min.

1.2) *5-Méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-nitro-1,3-benzothiazole :*

A 500 mg (1,97 mmol) d'acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique et 344 µl (1,97 mmol ; 1 éq.) de diisopropyléthylamine en solution dans 40 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 980 mg (2,1 mmol ; 1,1 éq.) d'hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBroP). Le mélange réactionnel est maintenu pendant 15 minutes sous agitation à température ambiante, puis 202 µl (2,3 mmol ; 1,2 éq.) de morpholine et une pointe de spatule de diméthylaminopyridine sont ajoutés au milieu qui est maintenu sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Un insoluble est ensuite filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane : gradient de 30 à 70 % sur 40 minutes puis pendant 5 minutes à 70 % d'acétate d'éthyle dans l'heptane) et 210 mg (rendement = 33 %) de produit attendu sont obtenus sous forme de poudre beige.

SM-CL : MH+ = 324,01 ; t.r. = 9,63 min.

1.3) *5-Méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazol-4-amine :*

A 210 mg (0,65 mmol) de 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-4-nitro-1,3-benzothiazole en solution dans 10 ml de méthanol sont ajoutés 20 mg de palladium à 10 % sur charbon activé. Le milieu réactionnel est ensuite placé sous agitation sous atmosphère d'hydrogène pendant 18 heures. Le catalyseur est ensuite filtré et le solvant évaporé. 173 mg du produit attendu (rendement brut = 91 %) sont obtenus sous forme d'une huile jaune et sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 294,04 ; t.r. = 9,09 min.

1.4) *5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione* :

Une solution de 570 mg (1,063 mmol ; 1,8 éq.) de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium, contenant de 25 à 50 % d'eau et de méthanol) dans une solution aqueuse à 0,3*M* d'hydrogénophosphate de sodium (12 ml) est ajoutée goutte à goutte à 173 mg (0,6 mmol) de 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazol-4-amine en solution dans 5 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis l'acétone est évaporée et le milieu est repris par 10 ml de dichlorométhane et lavé par 2 fois 7 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite. 175 mg (rendement brut = 99 %) de produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre jaune et est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 308,99 ; t.r. = 8,40 min.

1.5) *5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :*

66 µl (0,6 mmol ; 1 éq.) de *N,N*-diméthyléthylènediamine sont ajoutés à 175 mg de 5-méthoxy-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione en solution dans 10 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol dans le dichlorométhane : gradient de 0 à 5 % sur 35 minutes puis pendant 5 minutes à 5 % de méthanol dans le dichlorométhane) et 50 mg (rendement = 23 %) de composé attendu sont obtenus sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion = 207-208 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,56 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 4,24 (m, 2H) ; 3,69 (m, 6H) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-CL : MH+ = 365,06 ; t.r. = 7,19 min.

Les composés des exemples 2 à 13 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, les amines adéquates remplaçant la morpholine dans la deuxième étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylènediamine dans la dernière étape pour l'exemple 6.

Exemple 2 : {2-[2-(2-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}éthoxy)éthoxy]éthyl}carbamate de *tert*-butyle :

Poudre rouge. Point de fusion: 55-57 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,10 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 6,69 (t, 1H, NH) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 3,56-3,43 (m, 8H) ; 3,37-3,35 (m, 2H) ; 3,29-3,25 (m, 2H) ; 3,04-3,02 (m, 2H, CH_2) ; 2,51 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,35 (s, 9H, $3CH_3$).

SM-CL : MH+ = 526,34 ; t.r. = 7,80 min.

Exemple 3 : *N,N*-dibenzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,51 (t, 1H, NH) ; 7,36-7,27 (m, 10H, H arom) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 5,26 (s, 2H, CH_2) ; 4,61 (s, 2H, CH_2) ; 3,26-3,23 (m, 2H, CH_2) ; 2,46-2,44 (m, 2H, CH_2) ; 2,17 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-CL : MH+ = 475,44 ; t.r. = 8,98 min.

Exemple 4 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N,N*-bis(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion: 92-94 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,53-7,52 (t, 1H, NH) ; 5,60 (s, 1H, CH) ; 4,18-4,15 (m, 2H, CH_2) ; 3,69-3,67 (m, 2H, CH_2) ; 3,56-3,53 (m, 4H, 2 CH_2) ; 3,29-3,24 (m, 5H) ; 3,19 (m, 3H, CH_3) ; 2,48-2,27 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (s, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : MH+ = 411,43 ; t.r. = 7,52 min.

Exemple 5 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion: 154-156 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,19 (t, 1H, NH) ; 7,55 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,37-3,18 (m, 10H) ; 2,51-2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,20-2,19 (m, 6H, 2 CH_3) ; 1,93-1,89 (m, 2H, CH_2) ; 1,74-1,69 (m, 2H, CH_2).

LC-MS : MH+ = 420,14 ; t.r. = 7,26 min.

Exemple 6 : 4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,18 (t, 1H, NH) ; 7,67 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,37-3,18 (m, 10H) ; 2,68-2,67 (t, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (t, 2H, CH_2) ; 1,93-1,89 (m, 2H, CH_2) ; 1,74-1,68 (m, 6H).

SM-CL : MH+ = 446,17 ; t.r. = 7,32 min.

Exemple 7 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-isobutyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion: 163-164 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,21 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,28-3,23 (m, 2H, CH_2) ; 3,11-3,08 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (m, 6H, 2 CH_3) ; 1,92-1,89 (m, 1H, CH) ; 0,88-0,86 (m, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : MH+ = 351,16 ; t.r. = 7,71 min.

Exemple 8 : (4-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}butyl)carbamate de *tert*-butyle :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,21 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 6,77 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,28-3,24 (m, 4H, 2CH_2) ; 2,93-2,90 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, 2CH_3) ; 1,53-1,49 (m, 2H, CH_2) ; 1,39-1,32 (m, 11H).

SM-CL : MH+ = 466,25 ; t.r. = 7,75 min.

Exemple 9 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-furoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,86 (m, 1H, H arom) ; 7,58 (t, 1H, NH) ; 7,06 (m, 1H, H arom) ; 6,64 (m, 1H, H arom) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,32 (m, 2H) ; 3,82-3,78 (m, 6H) ; 3,26-3,25 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-CL : MH+ = 458,08 ; t.r. = 7,39 min.

Exemple 10 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,11 (t, 1H, NH) ; 7,55 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,50-3,44 (m, 4H) ; 3,27-3,24 (m, 5H) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-CL : MH+ = 353,11 ; t.r. = 7,27 min.

Exemple 11 : *N*-butyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,20 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,28-3,25 (m, 4H) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,54-1,50 (m, 2H, CH_2) ; 1,32-1,27 (m, 2H, CH_2) ; 0,88 (t, 3H, CH_3).

SM-CL : MH+ = 351,10 ; t.r. = 7,78 min.

Exemple 12 : *N*-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion: 188-189 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,78 (t, 1H, NH) ; 7,55 (t, 1H, NH) ; 7,34-7,23 (m, 5H, H arom) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,46-4,45 (m, 2H, CH_2) ; 3,27-3,24 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,19 (m, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : MH+ = 385,09 ; t.r. = 7,89 min.

Exemple 13 : *N*-(cyclohexylméthyl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion: 171-172 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,17 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,27-3,24 (m, 2H, CH_2) ; 3,13-3,10 (m, 2H, CH_2) ; 2,49 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (m, 6H, 2 CH_3) ; 1,67-1,60 (m, 6H) ; 1,22-1,13 (m, 3H) ; 0,95-0,89 (m, 2H).

SM-CL : MH+ = 391,13 ; t.r. = 8,23 min.

<u>Exemple 14</u> : *N,N'*-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) :

14.1) *Acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique :*

14.1.1) 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carbaldéhyde :

12,8 g (0,115 mol ; 6 équivalents) de dioxyde de sélénium sont ajoutés à 4,34 g (19,3 mmol) de 5-méthoxy-2-méthyl-4-nitro-1,3-benzothiazole en solution dans 180 ml de dioxane anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 80 °C pendant 18 heures puis l'insoluble est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. L'aldéhyde attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune et purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane : gradient de 30 % à 70 %). Point de fusion : 154-155 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,06 (s, 1H, CHO) ; 8,52-8,49 (d, 1H, H arom) ; 7,80-7,78 (d, 2H, H arom) ; 4,04 (s, 3H, OCH_3).

14.1.2) Acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique :

Une solution de 18 g de chlorite de sodium et de 18 g d'hydrogénophosphate de sodium dans 180 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte au résidu carbaldéhyde repris dans 420 ml de *tert*-butanol et 100 ml de 2-méthyl-but-2-ène. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 18 heures à température ambiante, puis l'insoluble est filtré, repris par de l'eau et la solution aqueuse obtenue est acidifiée par une solution 1M d'acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est filtré et lavé par de l'eau. L'acide est obtenu sous forme d'une poudre beige. (m = 3,12 g ; rendement = 64 %). Point de fusion : 140-142 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,45-8,43 (d, 1H, H arom) ; 7,74-7,71 (d, 1H, H arom) ; 3,99 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : MH+ = 254,99 ; t.r. = 8,20 min.

14.2) *N,N'-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide)* :

A 1,5 g (5,9 mmol) d'acide 5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxylique et 1,13 ml (6,5 mmol; 1,1 éq.) de diisopropyléthylamine en solution dans 100 ml de dichlorométhane, sont ajoutés 3,03 g (6,5 mmol ; 1,1 éq.) d'hexafluorophosphate de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium (PyBroP). Le mélange réactionnel est maintenu pendant 10 minutes sous agitation à température ambiante, puis 0,31 g (2,9 mmol ; 0,5 éq.) de 2,2'-oxybis(éthylamine) et une pointe de spatule de diméthylaminopyridine sont ajoutés au milieu qui est maintenu sous agitation pendant 18 heures à température ambiante. Un insoluble est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / heptane : 4/1) et 250 mg de produit attendu (rendement = 8 %) sont obtenus sous forme de poudre beige.

SM-CL : MH+ = 577,11 ; t.r. = 10,27 min.

14.3) *N,N'-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(4-amino-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-2-carboxamide)* :

A 250 mg (0,43 mmol) de *N,N'*-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-méthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) en solution dans 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, sont ajoutés 0,33 g (1,5 mmol ; 3,4 éq.) de chlorure d'étain dihydraté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 60°C pendant 4 heures, puis versé sur de l'eau glacée et neutralisé par une solution de soude 5N. Le produit attendu est ensuite extrait par 3 fois 25 ml de dichlorométhane, puis les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite. 220 mg du produit attendu (rendement brut = 98 %) sont obtenus sous forme d'une huile jaune et sont utilisés dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 517,23 ; t.r. = 9,59 min.

14.4) *N,N'-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-méthoxy-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide)* :

Une solution de 0,91 g (1,7 mmol ; 4 éq.) de sel de Fremy (nitrosodisulfonate de potassium, contenant de 25 à 50 % d'eau et de méthanol) dans une solution aqueuse à 0,3*M* d'hydrogénophosphate de sodium (35 ml) est ajoutée goutte à goutte à 220 mg (0,43 mmol) de *N,N'*-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(4-amino-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) en solution dans 10 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est maintenu

sous agitation à température ambiante pendant 2 heures, puis l'acétone est évaporée et le milieu est repris par 25 ml de dichlorométhane et lavé par 2 fois 15 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant évaporé sous pression réduite. 230 mg de produit attendu (rendement brut = 99 %) est obtenu sous forme d'une poudre jaune et est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 547,12 ; t.r. = 8,76 min.

14.5) *N,N'-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) :*

81 µl (0,73 mmol ; 2 éq.) de *N,N*-diméthyléthylènediamine sont ajoutés à 200 mg de *N,N'*-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-méthoxy-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) en solution dans 300 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 60 °C pendant 4 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de silice (éluant : méthanol dans le dichlorométhane : gradient de 0 à 20 % sur 30 minutes puis pendant 15 minutes à 20 % de méthanol dans le dichlorométhane) et 12 mg (rendement = 5 %) de composé attendu sont obtenus sous forme d'une poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,04 (t, 2H, 2NH) ; 7,49 (t, 2H, 2NH) ; 5,56 (s, 2H, 2CH) ;3,64-3,58 (m, 4H, $2CH_2$) ; 3,45-3,41 (m, 4H, $2CH_2$) ; 3,26-3,22 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2,51-2,49 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2,19 (s, 12H, $4CH_3$).

SM-CL : MH+ = 659,20 ; t.r. = 6,99 min.

Le composé de l'exemple 15 est obtenu selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 14, l'amine adéquate remplaçant la 2,2'-oxybis(éthylamine) dans la deuxième étape.

<u>Exemple 15</u> : *N,N'*-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyl)]-bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,07 (t, 2H, 2NH) ; 7,55 (t, 2H, 2NH) ; 5,59 (s, 2H, 2CH) ; 3,57-3,54 (m, 8H, $4CH_2$) ; 3,43-3,37 (m, 4H, $2CH_2$) ; 3,26-3,22 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2,50-2,49 (m, 4H, $2CH_2$) ; 2,18 (m, 12H, $4CH_3$).

SM-CL : MH+ = 703,24 ; t.r. = 7,14 min.

Les composés des exemples 16 à 20 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, les amines adéquates remplaçant la morpholine dans la deuxième étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylènediamine dans la dernière étape pour l'exemple 17.

Exemple 16 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 211-212°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,57 (t, 1H, NH) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,24 (m, 2H) ; 3,69 (m, 2H) ; 3,59-3,56 (m, 4H) ; 3,30 (m, 4H) ; 3,19-3,16 (m, 4H) ; 2,52 (m, 4H) ; 2,20 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 477,20 ; t.r. = 7,23 min.

Exemple 17 : 2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 193-194°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (t, 1H, NH) ; 5,64 (s, 1H, CH) ; 4,24 (m, 2H) ; 3,69 (m, 4H) ; 3,59-3,56 (m, 6H) ; 3,19-3,16 (m, 6H) ; 2,66-2,60 (m, 6H) ; 1,73 (m, 4H).

SM-LC : MH+ = 503,26 ; t.r. = 7,29 min.

Exemple 18 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 207-208°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,96 (s, 1H, NH) ; 7,78-7,75 (m, 2H, arom) ; 7,58 (t, 1H, NH) ; 6,96-6,93 (m, 2H, arom) ; 5,65 (s, 1H, CH) ; 3,75 (s, 3H, OCH_3) ; 3,27-3,26 (m, 2H) ; 2,53-2,50 (m, 2H) ; 2,20 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 401,11 ; t.r. = 7,98 min.

Ce composé est obtenu sous forme salifiée, (le sel préparé étant un méthanesulfonate) selon des méthodes classiques connues de l'homme de l'art.

Poudre orangée.

SM-LC : MH+ = 401,17 ; t.r. = 8,07 min.

Exemple 19 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 201-202°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,57 (t, 1H, NH) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,32 (m, 2H) ; 3,78 (m, 2H) ; 3,28-3,25 (m, 6H) ; 2,91 (s, 3H, CH_3) ; 2,53-2,50 (m, 2H) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 442,15 ; t.r. = 7,31 min.

Exemple 20 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 168-169°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,57 (t, 1H, NH) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,73-4,69 (m, 1H) ; 4,25-4,21 (m, 2H) ; 3,79-3,72 (m, 2H) ; 3,68-3,57 (m, 6H) ; 3,28-3,25 (m, 2H) ; 2,51-2,49 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$) ; 2,05-2,01 (m, 2H) ; 1,85-1,80 (m, 2H).

SM-LC : MH+ = 462,19 ; t.r. = 7,22 min.

Exemple 21 : 6-bromo-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

78 mg (0,17 mmol) du composé de l'exemple 20 sont mis en solution dans 10 mL d'acide acétique. 33 mg (0,19 mmol ; 1,1 éq.) de *N*-bromosuccinimide sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10) et le produit attendu est obtenu, après reprise dans de l'éther éthylique, sous forme d'une poudre violette.

Point de fusion : 161-162° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,47 (t, 1H, NH) ; 4,73-4,69 (m, 1H) ; 4,25-4,21 (m, 2H) ; 3,79-3,72 (m, 2H) ; 3,68-3,57 (m, 6H) ; 3,28-3,25 (m, 2H) ; 2,51-2,49 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$) ; 2,05-2,01 (m, 2H) ; 1,85-1,80 (m, 2H).

SM-LC : MH+ = 540,09 ; t.r. = 7,39 min.

Les composés des exemples 22 à 26 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, les amines adéquates remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

Exemple 22 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 207-208°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,54 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 4,01 (t, 2H, CH_2) ; 3,55 (t, 2H, CH_2) ; 3,29-3,25 (m, 2H) ; 2,52-2,49 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,98-1,93 (m, 2H) ; 1,89-1,84 (m, 2H).

SM-LC : MH+ = 349,16 ; t.r. = 7,45 min.

Exemple 23 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-thiénylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,79-7,78 (m, 1H) ; 7,57 (t, 1H, NH) ; 7,50-7,49 (m, 1H) ; 7,16-7,13 (m, 1H) ; 5,62 (s, 1H, CH) ; 4,33 (m, 2H) ; 3,79 (m, 6H) ; 3,28-3,25 (m, 2H) ; 2,50-2,48 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 474,15 ; t.r. = 7,55 min.

Exemple 24 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 174-175°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,21 (t, 1H, NH) ; 7,54 (t, 1H, NH) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,27-3,24 (m, 4H) ; 2,52-2,49 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,13 (t, 3H, CH_3).

SM-LC : MH+ = 323,12 ; t.r. = 7,29 min.

Exemple 25 : *N*-(4-chlorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 11,22 (s, 1H, NH) ; 7,95-7,85 (m, 3H) ; 7,46-7,39 (m, 2H) ; 5,79 (s, 1H, CH) ; 3,50 (m, 2H) ; 2,66 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 405,03 ; t.r. = 8,35 min.

Exemple 26 : *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 220-221°C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,98 (s, 1H, NH) ; 7,58 (t, 1H, NH) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,37-7,34 (m, 1H) ; 6,93-6,91 (m, 1H) ; 6,02 (s, 2H, CH_2) ; 5,65 (s, 1H, CH) ; 3,27-3,25 (m, 2H) ; 2,53-2,51 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 415,07 ; t.r. = 8,00 min.

Les composés des exemples 27 à 32 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 20, les amines adéquates remplaçant la N,N-diméthyléthylènediamine dans la dernière étape.

Exemple 27 : 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 449,16 ; t.r. = 8,16 min.

Exemple 28 : 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 474,20 ; t.r. = 7,31 min.

Exemple 29 : 5-[(2-pyridin-2-yléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 496,20 ; t.r. = 7,42 min.

Exemple 30 : 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 518,22 ; t.r. = 7,34 min.

Exemple 31 : 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 550,22 ; t.r. = 7,70 min.

Exemple 32 : 5-[(2-cyclohexyléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge.

SM-LC : MH+ = 501,21 ; t.r. = 10,83 min.

Le composé de l' exemple 33 est obtenu selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, la 4-fluoroaniline remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

Exemple 33 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-fluorophényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 208-209° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 11,15 (s, 1H, NH) ; 7,90-7,85 (m, 2H) ; 7,60 (t, 1H, NH) ; 7,26-7,20 (m, 1H) ; 5,66 (s, 1H, CH) ; 3,27-3,25 (m, 2H) ; 2,53-2,51 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 389,14 ; t.r. = 8,11 min.

Le composé de l'exemple 34 est obtenu selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, le 6-méthoxy-2-méthyl-7-nitro-1,3-benzothiazole remplaçant le 5-méthoxy-2-méthyl-4-nitro-1,3-benzothiazole dans la première étape et la pyrrolidine remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

Exemple 34 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 224-225° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,32 (t, 1H, NH) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 4,01 (t, 2H, CH_2) ; 3,55 (t, 2H, CH_2) ; 3,27-3,22 (m, 2H); 2,49-2,47 (m, 2H) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,98-1,93 (m, 2H) ; 1,89-1,84 (m, 2H) .

SM-LC : MH+ = 349,16 ; t.r. = 7,35 min.

Les composés des exemples 35 à 37 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 1, l'amine adéquate remplaçant la morpholine dans la deuxième étape.

Exemple 35 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 199-200° C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 11,11 (s, 1H, NH) ; 7,80-7,76 (m, 1H) ; 7,68-7,66 (m, 1H) ; 7,60 (t, 1H, NH) ; 7,21-7,16 (m, 1H) ; 5,65 (s, 1H, CH) ; 3,83 (s, 3H, CH_3) ; 3,28-3,26 (m, 2H); 2,53-2,52 (m, 2H) ; 2,20 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 419,15 ; t.r. = 8,11 min.

Exemple 36 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-[(6-méthoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)carbonyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 192-193 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,54 (m, 2H) ; 6,80 (m, 1H) ; 6,70 (m, 1H) ; 5,60 (s, 1H, CH) ; 4,05-4,15 (m, 2H) ; 3,73 (s, 3H, CH_3) ; 3,27-3,24 (m, 2H); 2,82-2,79 (m, 2H) ; 2,51-2,49 (m, 2H) ; 2,18 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,98-1,96 (m, 2H).

SM-LC : MH+ = 441,22 ; t.r. = 8,01 min.

<u>Exemple 37</u> : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(4-méthoxybenzoyl) pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Poudre rouge. Point de fusion : 209-210 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,60 (t, 1H, NH) ; 7,44-7,42 (m, 2H) ; 7,01-6,99 (m, 2H) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 4,29-4,31 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H, CH_3) ; 3,73-3,71 (m, 2H); 3,63-3,61 (m, 4H) ; 3,28-3,26 (m, 2H) ; 2,50-2,48 (m, 2H) ; 2,19 (s, 6H, $2CH_3$).

SM-LC : MH+ = 498,30 ; t.r. = 7,73 min.

Les composés des exemples 38 à 39 sont obtenus selon un protocole analogue à celui employé pour l'exemple 24, les amines adéquates remplaçant la N,N-diméthyléthylènediamine dans la dernière étape.

<u>Exemple 38</u> : 5-[[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino]-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 163-164 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,10 (t, 1H, NH) ; 5,65 (s, 1H, CH) ; 3,77-3,74 (m, 2H) ; 3,34-3,32 (m, 2H) ; 2,98 (s, 3H, CH_3) ; 2,35-2,33 (m, 2H); 1,93 (s, 6H, $2CH_3$) ; 1,13 (t, 3H, CH_3).

SM-LC : MH+ = 337,19 ; t.r. = 7,36 min.

<u>Exemple 39</u> : *N*-éthyl-5-{[2-(4-fluorophényl)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide :

Poudre rouge. Point de fusion : 260-261 °C.

RMN ^{1}H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 9,20 (t, 1H, NH) ; 7,96 (t, 1H, NH) ; 7,33-7,29 (m, 2H) ; 7,13-7,09 (m, 2H) ; 5,66 (s, 1H, CH) ; 3,44-3,42 (m, 2H) ; 3,30-3,29 (m, 2H) ; 2,89 (t, 2H, CH_2) ; 1,13 (t, 3H, CH_3).

SM-LC : MH+ = 374,13 ; t.r. = 10,27 min.

et les sels de ces composés.

Etude pharmacologique des composés de l'invention

Protocoles des tests

i) *Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée*

L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-Cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 μl. La protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 μM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ; 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 μM. La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 μM finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100 % (Sigma #M2629)) . Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor^2 (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

ii) *Caractérisation de l'activité anti-prolifération :*

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 μl de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10 % de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France)

ont été ensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 μM. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50}. Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxide (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,1 % DMSO en final.

Résultats des tests

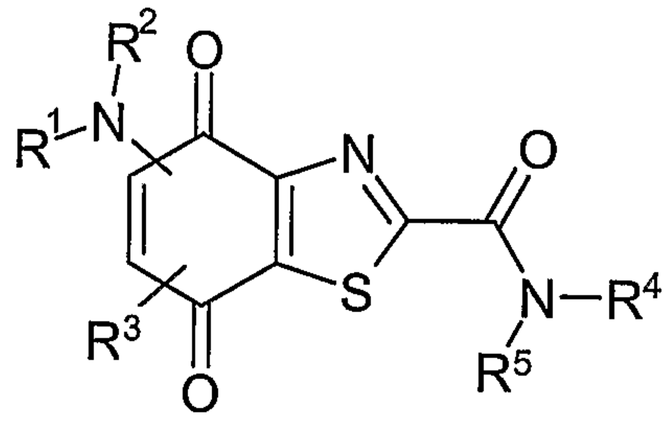
a) Les composés des exemples 1 à 39 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 1,1 μM sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée.

b) Les composés des exemples 1 à 39 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM, plus particulièrement inférieure ou égale à 4 μM sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2.

c) Les composés des exemples 1 à 39 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM, plus particulièrement inférieure ou égale à 6 μM sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale **(I)**



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, $-(CH_2)-X-Y$, $-(CH_2)-Z-NR^6R^7$ ou un radical $-CHR^8R^9$,

X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{10}-$, -CO-, $-NR^{11}-$, -O- et -S-, R^{10} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{11} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^{12} et un radical $NR^{13}R^{14}$, R^{12} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{13} et R^{14} représentant indépendamment des radicaux alkyle,

Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

R^6 et R^7 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6,

ou R^6 représentant un radical alkoxycarbonyle, haloalkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle et R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,

ou encore R^6 et R^7 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{15}R^{16}-$, -O-, -S- et $-NR^{17}-$, R^{15} et R^{16} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{17} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{17} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^8 et R^9 formant ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R^8 et R^9 formant ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle ;

R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R^1 et R^2 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{18}R^{19}-$, -O-, -S- et $-NR^{20}-$, R^{18} et R^{19} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{20} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

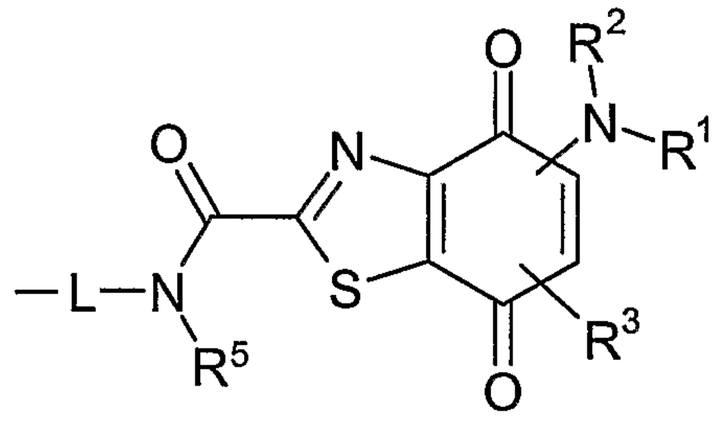
R^3 représente un atome d'hydrogène ou un atome halogène ;

R^4 représente un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle, l'un des radicaux aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment

parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$,

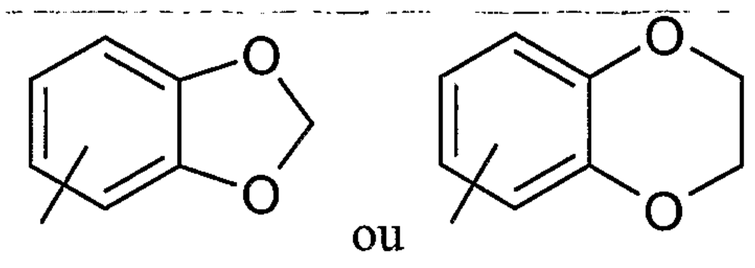
ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment un entier de 2 à 4, q est un entier de 1 à 4, t est un entier de 0 à 4, r est un entier de 2 à 12 et v est un entier de 1 à 12, Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle,

ou encore R^4 représente un radical de formule



dans laquelle R^1, R^2, R^3 et R^5 sont identiques aux radicaux R^1, R^2, R^3 mentionnés précédemment et R^5 mentionnés ci-après, et L est choisi parmi les radicaux $-(CH_2)_g-[O-(CH_2)_w]_x-[O-(CH_2)_y]_z-$ et $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$ dans lesquels g, w et y sont des entiers de 2 à 4, x est un entier de 1 à 3 et z est 0 ou 1, a et b sont indépendamment des entiers de 2 à 6 et Ω est choisi parmi le groupe constitué par -O-, -S-, $-NR^{25}-$, -CO-, $-CO-NR^{26}-$,- $CR^{27}R^{28}-$, un radical cycloalkylène comptant de 3 à 7 atomes de carbone et enfin un radical aryle carbocyclique, R^{25} représentant un radical alkyle, R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R^{27} et R^{28} étant chacun choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe méthyle ;

ou bien encore R^4 représente un radical de formule



;

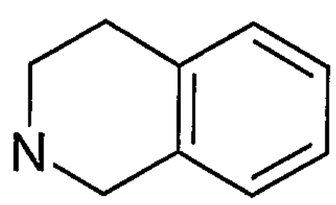
R^5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, R^5 pouvant également représenter un radical identique à R^4 lorsque R^4 représente un radical alkyle, haloalkyle, alkoxyalkyle ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$;

ou encore R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle saturé de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes en tout, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{29}R^{30}-$, -O-, -S- et $-NR^{31}-$, R^{29} et R^{30} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle et R^{31} représentant $-COR^{32}$ ou $-SO_2R^{33}$,

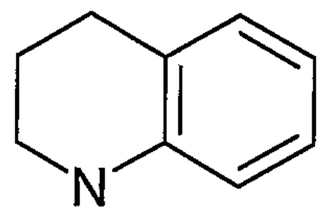
R^{32} représentant un radical alkyle, un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle et un radical alkoxy, ou encore R^{32} représentant un radical aryle hétérocyclique ou un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S,

R^{33} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou enfin R^4 et R^5 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un radical aryle hétérocyclique choisi parmi les radicaux



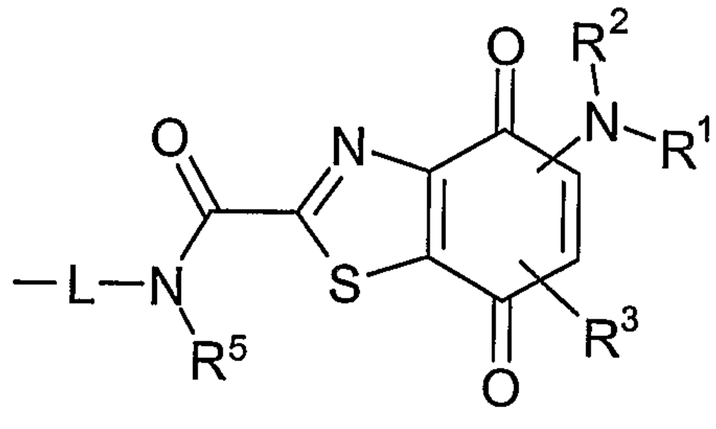
et



dont le noyau aromatique peut être substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un radical alkyle et un radical alkoxy ;

ou sel d'un tel composé.

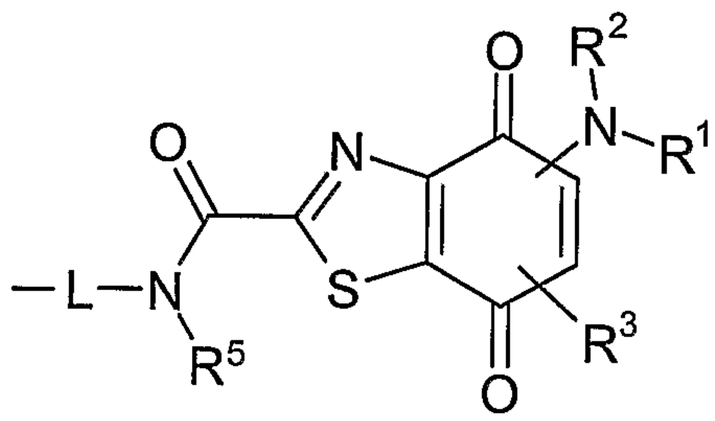
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^4 ne représente pas un radical de formule



;

ou sel d'un tel composé.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^4 représente un radical de formule



;

ou sel d'un tel composé.

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- {2-[2-(2-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}éthoxy)éthoxy]éthyl}carbamate de *tert*-butyle ;

- *N*,*N*-dibenzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 4,7-dioxo-*N*-[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-isobutyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- (4-{[(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazol-2-yl)carbonyl]amino}butyl)carbamate de *tert*-butyle ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-furoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(2-méthoxyéthyl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-butyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-(cyclohexylméthyl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N,N'*-(oxydiéthane-2,1-diyl)bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) ;

- *N,N'*-[éthane-1,2-diylbis(oxyéthane-2,1-diyl)]bis(5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide) ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-{[4-(morpholin-4-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(méthylsulfonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 6-bromo-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(2-thiénylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-(4-chlorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-1,3-benzodioxol-5-yl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-[(2-méthoxyéthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-(4-méthylpipérazin-1-yl)-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(2-pyridin-2-yléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(3-morpholin-4-ylpropyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(1-benzylpyrrolidin-3-yl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[(2-cyclohexyléthyl)amino]-2-{[4-(tétrahydrofuran-2-ylcarbonyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(4-fluorophényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-*N*-(3-fluoro-4-méthoxyphényl)-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-[(6-méthoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)carbonyl]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

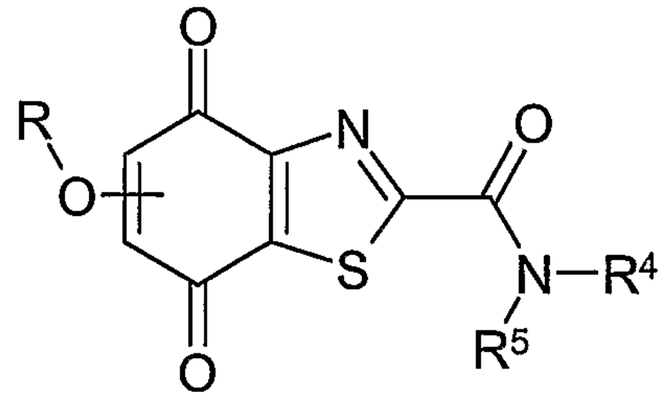
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-{[4-(4-méthoxybenzoyl)pipérazin-1-yl]carbonyl}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 5-[[2-(diméthylamino)éthyl](méthyl)amino]-*N*-éthyl-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

- *N*-éthyl-5-{[2-(4-fluorophényl)éthyl]amino}-4,7-dioxo-4,7-dihydro-1,3-benzothiazole-2-carboxamide ;

ou sel d'un tel composé.

5. A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale **(A)**



(A)

dans laquelle :

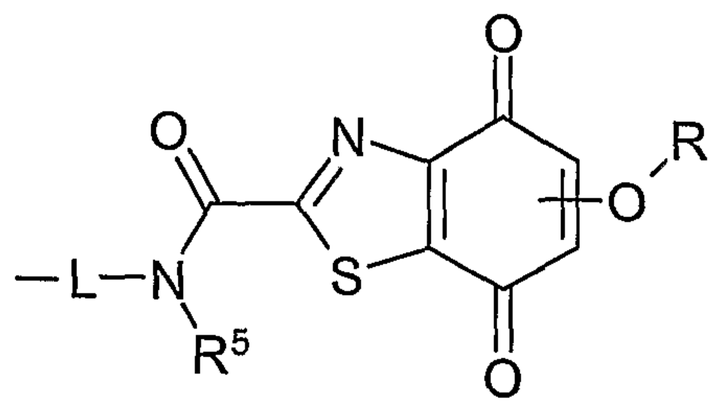
R est un radical alkyle ;

R^5 a la même signification que dans la formule générale **(I)** de la revendication 1 ;

et R^4 représente un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical cycloalkyle, un radical cycloalkylalkyle, un radical alkoxyalkyle, l'un des radicaux aryle carbocyclique ou hétérocyclique ou aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique dont le noyau aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkyle et un radical $-SO_2-NH_2$,

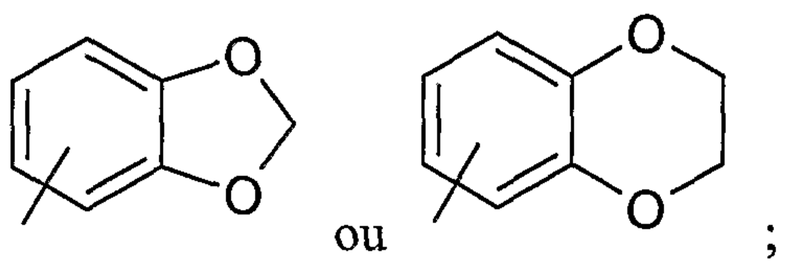
ou encore R^4 représente l'un des radicaux $-(CH_2)_m-[O-(CH_2)_p]_q-O-Alk$, $-(CH_2)_r-[O-(CH_2)_s]_t-NR^{21}R^{22}$ ou $-(CH_2)_v-A$ dans lesquels m, p et s sont chacun indépendamment un entier de 2 à 4, q est un entier de 1 à 4, t est un entier de 0 à 4, r est un entier de 2 à 12 et v est un entier de 1 à 12, Alk est un radical alkyle, R^{21} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle, R^{22} est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et A est un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au groupe $-(CH_2)_v-$ par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^{23}-$, -CO-, $-NR^{24}-$, -O- et –S-, R^{23} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^{24} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un groupement alkoxycarbonyle ou aralkoxycarbonyle,

ou encore R^4 représente un radical de formule



dans laquelle R et R^5 sont identiques aux radicaux R et R^5 mentionnés précédemment et L est choisi parmi les radicaux $-(CH_2)_g-[O-(CH_2)_w]_x-[O-(CH_2)_y]_z-$ et $-(CH_2)_a-\Omega-(CH_2)_b-$ dans lesquels g, w et y sont des entiers de 2 à 4, x est un entier de 1 à 3 et z est 0 ou 1, a et b sont indépendamment des entiers de 2 à 6 et Ω est choisi parmi le groupe constitué par -O-, -S-, $-NR^{25}-$, -CO-, $-CO-NR^{26}-$,$-CR^{27}R^{28}-$, un radical cycloalkylène comptant de 3 à 7 atomes de carbone et enfin un radical aryle carbocyclique, R^{25} représentant un radical alkyle, R^{26} représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, R^{27} et R^{28} étant chacun choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un groupe méthyle ;

ou bien encore R^4 représente un radical de formule



ou un sel d'un tel composé.

6. A titre de médicament, un composé de formule générale **(I)** selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

7. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale **(I)** selon la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

8. Utilisation d'un composé de formule générale **(I)** selon la revendication 1, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie

radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.

9. Utilisation selon la revendication 8, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter le cancer.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le cancer destiné à être traité est choisi parmi le cancer, et notamment le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou ou de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate ou le cancer du pancréas.