

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2010/089507 A1

(43) Date de la publication internationale
12 août 2010 (12.08.2010)

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 277/82 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2010/050178

(22) Date de dépôt international :
4 février 2010 (04.02.2010)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0900512 6 février 2009 (06.02.2009) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
NEMECECK, Conception [FR/FR]; c/o sanofi-aventis,
Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013
Paris (FR). UGOLINI, Antonio [FR/FR]; c/o sanofi-
aventis, Département Brevets, 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR). WENTZLER, Sylvie [FR/FR]; c/o

sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURGOUIN-MULLER, Alessandra; c/
o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

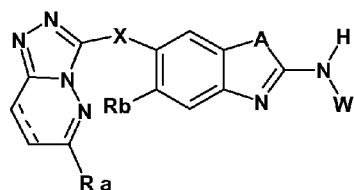
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF 6-(6-O-SUBSTITUTED-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES AND BENZIMIDAZOLES, PREPARATION THEREOF, USE THEREOF AS DRUGS, AND USE THEREOF AS MET INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE 6-(6-O-SUBSTITUE-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES ET BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET



(I)

(II)

(57) Abstract : The invention relates to novel products of the formula (I) where: (II) is a single double bond; Ra is -O-Z-Rc with Z being a single bond or optionally substituted alkylene and Rc being optionally substituted cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl; Rb is H or F; if Rb is H, then Rc is not cycloalkyl when Z is a single bond, and Rc is not heterocycloalkyl when Z is alkylene; X is S, SO or SO₂, A is NH or S; W is H, alkyl, cycloalkyl or COR with R being cycloalkyl; alkyl; alkoxy; O-phenyl; -O-(CH₂)_n-phenyl with n = 1 to 4; or NR₁ R₂ with R₁ is H or alk and R₂ is H, cycloalkyl or alkyl; or R₁, R₂ form a cycle with N optionally containing O, S, N and/or NH; wherein all of these radicals are optionally substituted, and said products are in any isomer or salt form and can be used as drugs, in particular as MET inhibitors.

(57) Abrégé :

[Suite sur la page suivante]

WO 2010/089507 A1



TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, **Publiée :**
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): (I) dans laquelle (II) représente une liaison simple ou double; Ra représente -O-Z-Rc avec Z simple liaison ou alkylène éventuellement substitué et Rc représente cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués; Rb représente H ou F; avec si Rb est H, alors Rc n'est pas cycloalkyle quand Z est simple liaison et Rc n'est pas hétérocycloalkyle quand Z est alkylène; X représente S, SO ou SO₂, A représente NH ou S; W représente H, alkyle, cycloalkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle; alcoxy; O- phényle; -O-(CH₂)_n-phényle avec n= 1 à 4; ou NR₁ R₂ avec R₁ représente H ou alk et R₂ représente H, cycloalkyle ou alkyle; ou bien R₁, R₂ forment avec N un cycle renfermant éventuellement O, S, N et/ou NH; tous ces radicaux étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de MET.

**DERIVES DE 6-(6-O-SUBSTITUE-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL)
BENZOTHAZOLES ET BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION
COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 6-(6-O-substitue-
5 triazolopyridazine-sulfanyl) benzothiazoles et benzimidazoles, leur procédé
de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre
de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la
nouvelle utilisation de tels dérivés de 6-triazolopyridazine-sulfanyl
benzothiazole et benzimidazole.

10 La présente invention concerne plus particulièrement de nouveaux dérivés de
6-(6-O-substitue-triazolopyridazine-sulfanyl) benzothiazoles et
benzimidazoles, présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de
l'activité de protéines, en particulier des kinases.

A ce jour, la plupart des composés commerciaux utilisés en chimiothérapie
15 sont des cytotoxiques qui posent des problèmes importants d'effets
secondaires et de tolérance par les patients. Ces effets pourraient être limités
dans la mesure où les médicaments utilisés agissent sélectivement sur les
cellules cancéreuses, à l'exclusion des cellules saines. Une des solutions
pour limiter les effets indésirables d'une chimiothérapie peut donc consister
20 en l'utilisation de médicaments agissant sur des voies métaboliques ou des
éléments constitutifs de ces voies, exprimés majoritairement dans les cellules
cancéreuses, et qui ne seraient pas ou peu exprimés dans les cellules
saines. Les protéines kinase sont une famille d'enzymes qui catalysent la
phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels
25 que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations
peuvent largement modifier la fonction des protéines : ainsi, les protéines
kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de
processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération

cellulaire, l'adhésion et la motilité cellulaire, la différenciation cellulaire ou la survie cellulaire, certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire.

- 5 Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles attractives pour traiter certaines maladies. Comme exemple, on peut citer notamment l'angiogénèse et le contrôle du cycle cellulaire et ainsi que celui de la prolifération cellulaire, dans lesquels les protéines kinases peuvent
- 10 jouer un rôle essentiel. Ces processus sont notamment essentiels pour la croissance des tumeurs solides ainsi que d'autres maladies : notamment des molécules inhibitrices de telles kinases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, et peuvent intervenir dans la prévention, la régulation ou le
- 15 traitement de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou encore l'apoptose neuronale.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases. Les produits selon la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le

20 traitement de maladies pouvant être modulées par l'inhibition de protéines kinases.

Les produits selon la présente invention présentent notamment une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, MET ainsi que

25 des mutants de la protéine MET sont préférées.

La présente invention concerne également l'utilisation desdits dérivés pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'homme.

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, MET est préférée.

- 5 Dans la partie pharmacologique ci-après, il est montré dans des tests biochimiques et sur des lignées cellulaires, que les produits de la présente demande inhibent ainsi notamment l'activité d'autophosphorylation de MET et la prolifération des cellules dont la croissance dépend de MET ou de ses formes mutantes.
- 10 MET, ou Hepatocyte Growth Factor Receptor, est un récepteur à activité tyrosine kinase exprimé en particulier par les cellules épithéliales et endothéliales. Le HGF, Hepatocyte Growth Factor, est décrit comme le ligand spécifique de MET. Le HGF est sécrété par les cellules mésenchymales et active le récepteur MET qui s'homodimérise. Par voie de conséquence, le
- 15 récepteur s'autophosphoryle sur les tyrosines du domaine catalytique Y1230, Y1234 et Y1235.

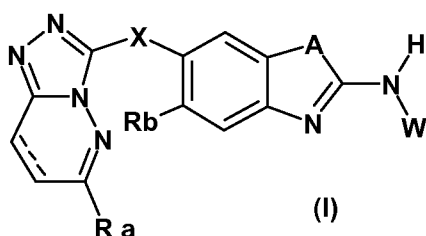
La stimulation de MET par le HGF induit la prolifération, le scattering (ou dispersion), la motilité cellulaire, la résistance à l'apoptose, l'invasion et l'angiogénèse.

- 20 MET de même que le HGF, sont retrouvés surexprimés dans de nombreuses tumeurs humaines et une grande variété de cancers. MET est aussi retrouvé amplifié dans des tumeurs gastriques et glioblastomes. De nombreuses mutations ponctuelles du gène MET ont aussi été décrites dans des tumeurs, en particulier dans le domaine kinase mais aussi dans le domaine
- 25 juxtamembranaire et le SEMA domain. Surexpression, amplification ou mutations provoquent l'activation constitutive du récepteur et une dérégulation de ses fonctions.

La présente invention concerne ainsi notamment de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase MET et de ses mutants, pouvant être utilisés pour un traitement anti-prolifératif et anti-métastatique notamment en oncologie.

La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs de la protéine kinase MET et de ses mutants, pouvant être utilisés pour un traitement anti-angiogénique, notamment en oncologie.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle

10 --- représente une liaison simple ou double ;

R_b représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor;

R_a représente un radical -O-Z-R_c dans lequel :

Z représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement alkyle ou un atome d'halogène;

15 R_c représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

20 W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy,

phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- 5 - un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- 10 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ; ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
- 15 - avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NH₂, NHA_{lk}, N(A_{lk})₂ et phényle lui-même éventuellement substitué; ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;
- 20
- 25
- 30

- tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs
- 5 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R5, -OR5 -COOH, COOR5, -CONH2, CONHR5, NH2, NHR5, NR5R5', -NH-CO-R5, -NHCOOR5 et les radicaux alkyle, hétérocycloalkylalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH2-hétérocycloalkyle, phényle, CH2-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que
- 10 dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH2, NHalk et N(alk)2 ;
- 15 tous les radicaux définis ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical Si(alk)3 ;
- R5 et R5', identiques ou différents, représentent un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone;
- alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;
- 20 étant entendu que :
- i) lorsque Rb représente Hydrogène et Z représente une simple liaison, alors Rc ne représente pas un radical cycloalkyle; et ii) lorsque Rb représente Hydrogène et Z représente un radical alkylène, alors Rc ne représente pas un radical hétérocycloalkyle;
- 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle

— — — — représente une liaison simple ou double ;

Ra représente un radical -O-Z-Rc dans lequel Z représente simple liaison et

5 Rc représente aryle éventuellement substitué ;

Rb représente un atome d'hydrogène ou de fluor ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

10 W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :

15 - un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

20 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les
25 radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être

éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle tous éventuellement substitués par
5 un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NH₂, NHAlk, N(Alk)₂ ou phényle éventuellement substitué; ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons
10 et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;

tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux
15 cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, -OR₅, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers
20 radicaux les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;
25

R₅ représente un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
30 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition

avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- , Ra, Rb et X ont les valeurs
5 définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement substitué par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄; ou le radical COR dans lequel R représente :

10 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy, phényle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-
15 phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

- ou le radical NR₁R₂ , dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical
20 alkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle, ou NR₃R₄ ; ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

25 avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical hétérocycloalkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle ou NH₂, NAlk, N(Alk)₂, ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel

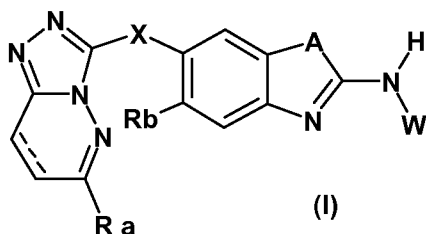
ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

- 5 tous les radicaux alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, O-cycloalkyle, NH₂,
10 NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle et hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux, les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle,
15 alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
20 organiques desdits produits de formule (I).

Concernant les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, ces radicaux renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂;
25 ces radicaux y compris l'éventuel NH qu'ils contiennent peuvent donc être éventuellement substitués notamment par un radical choisi parmi alkyle, alcoxy, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, NH₂, NHalk ou N(Alk)₂;

30 La présente invention a pour objet les produits de formule (I):



dans laquelle

— représente une liaison simple ou double ;

Rb représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

5 Ra représente un radical -O-Z-Rc dans lequel :

Z représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement alkyle ou un atome d'halogène;

Rc représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle

10 suivaient éventuellement substitués ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le

15 radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

20 - un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

- ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un

- radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;
- 10 avec R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle, tous éventuellement substitués ou bien R3 et R4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
- 15 tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, -OR₅, -COOH, COOR₅, -CONH₂, CONHR₅, NH₂, NHR₅, NR₅R₅', -NH-CO-R₅ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que
- 20 dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂,
- 25

tous les radicaux définis ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical Si(alk)₃ ;

R₅ et R_{5'}, identiques ou différents, représentent un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone;

- 5 alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;
étant entendu que :

i) lorsque R_b représente Hydrogène et Z représente une simple liaison, alors R_c ne représente pas un radical cycloalkyle ;

- et ii) lorsque R_b représente Hydrogène et Z représente un radical alkylène,
10 alors R_c ne représente pas un radical hétérocycloalkyle;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 15 La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle

--- représente une liaison simple ou double ;

R_a représente un radical -O-Z-R_c dans lequel Z représente simple liaison et R_c représente aryle éventuellement substitué ;

- 20 R_b représente un atome d'hydrogène ou de fluor ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le

- 25 radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- 5 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les
- 10 radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il
- 15 contient étant éventuellement substitué ;

avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons

20 et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

tous les radicaux définis ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et

25 R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, -OR₅, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-

30 hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle,

cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

- 5 R5 représente un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
10 organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- , Ra, Rb et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

- 15 W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement substitué par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄; ou le radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
20

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

- 25 - ou le radical NR₁R₂ , dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle, ou

NR3R4 ; ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

- 5 avec NR3R4 tel que R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R3 et R4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant
10 éventuellement substitué ;

- tous les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les
15 radicaux hydroxyle, alcoxy, O-cycloalkyle, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle et hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux, les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
20 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
25 organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- , Ra, Rb et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :

5 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitués par un radical NR₃R₄, ou alcoxy ;

 -un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

 - ou le radical NR₁R₂ , dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical
10 alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocyclique ou NR₃R₄, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient
15 étant éventuellement substitué ;

avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N
20 et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

tous les radicaux cycloalkyle, hétérocyclique et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un
25 ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, O-cycloalkyle, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle et phényle, ces derniers étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux

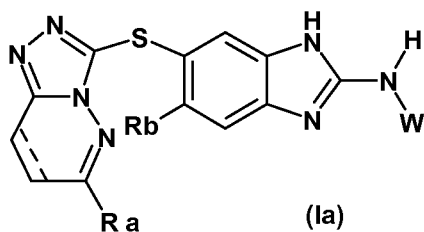
hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH_2 , NHalk et N(alk)_2 ;

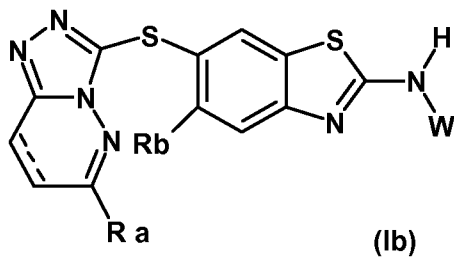
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition
 5 avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle A représente NH , les substituants --- , Ra , Rb , X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces
 10 radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15 La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle A représente S , les substituants --- , Ra , Rb , X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de
 20 formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :

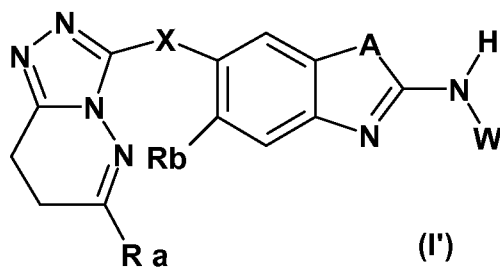




dans lesquelles $\overline{\text{---}}$, Ra, Rb, et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

lesdits produits de formule (Ia) et (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia) et (Ib).

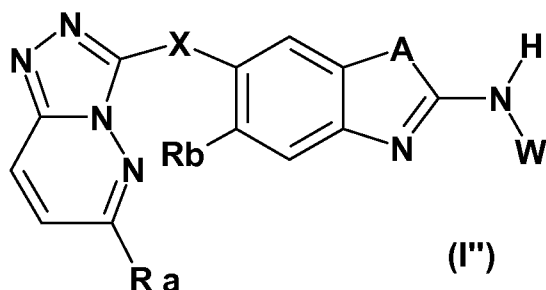
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple répondant aux produits de formule (I'):



les substituants Ra, Rb, X, A et W ayant l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

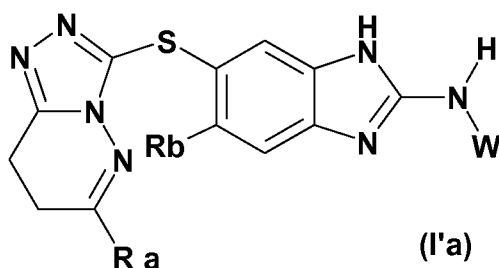
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison double répondant aux produits de formule (I'') :



dans laquelle les substituants R_a , R_b , X, A et W ont l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
 5 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

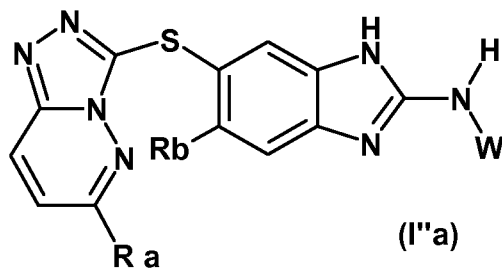
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis
 ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple
 10 répondant aux produits de formule (I'a) :



dans lesquelles R_a , R_b , et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I'a) étant sous toutes les formes isomères
 15 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I'a).

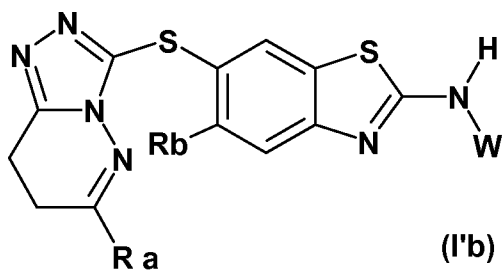
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis
 ci-dessus ou ci-après dans laquelle = représente une liaison double
 20 répondant aux produits de formule (I''a) :



dans lesquelles Ra, Rb, et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I''a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I''a).

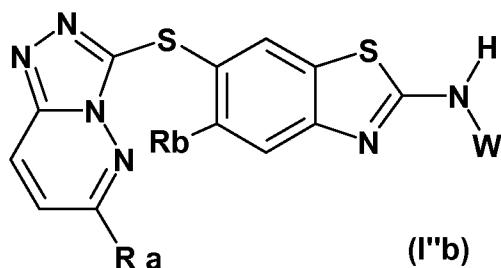
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple répondant aux produits de formule (I'b) :



dans lesquelles Ra, Rb et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I'b) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I'b).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison double répondant aux produits de formule (I''b) :



dans lesquelles Ra, Rb et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I''b) étant sous toutes les formes isomères
 5 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I''b).

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit :

- le terme radical alkyle (ou Alk) désigne les radicaux, linéaires et le cas
 10 échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et plus particulièrement les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4
 15 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;

- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de
 20 carbone de la liste ci-dessus ;

- le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor.

- le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé renfermant 3 à 10 atomes de carbone et désigne ainsi notamment les

radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopropyl, cyclopentyle et cyclohexyle ;

- le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique, renfermant de 3 à 10 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydrothiényne, tétrahydropyranne, tétrahydrothiopyranne, oxodihydropyridazinyle, ou encore oxétannyle ou thiétannyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués ; on peut noter que ces radicaux hétérocycloalkyles peuvent comporter un pont formé à partir de deux chaînons pour former par exemple un radical oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane ou encore azaspiro[3.3]heptane ou d'autres cycles azabicyclo-alcanes ou azaspiro-alcanes.

- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux insaturés ou partiellement insaturés, respectivement carbocycliques et hétérocycliques, monocycliques ou bicycliques, renfermant au plus 12 chaînons, pouvant éventuellement contenir un chaînon $-C(O)-$, les radicaux hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, ou S avec N, le cas échéant, éventuellement substitué ;

- le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 6 à 12 chaînons tels que par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphényle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon $-C(O)-$ est par exemple le radical tétralone ; On peut également noter que le radical aryle tel que phényle peut être éventuellement substitué par exemple par deux radicaux alcoxy pour former un radical

benzodioxol lui-même éventuellement substitué comme indiqué pour le radical aryle

- le terme radical hétéroaryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 5 à 12 chaînons : des radicaux hétéroaryles monocycliques tels que par exemple les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrannyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, oxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle tel que 3- ou 4-isoxazolyle, furazannyle, tétrazolyle libre ou salifié, tous ces radicaux étant éventuellement substitués parmi lesquels plus particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyridazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ; des radicaux hétéroaryles bicycliques tels que par exemple les radicaux benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, dihydroquinolyle, quinolone, tétralone, adamantyl, benzofuryle, isobenzofuryle, dihydrobenzofuranne, éthylènedioxyphényle, thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle, azaindolyle, indazolyle, purinyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle, dihydrofuropyrazolyle, tétrahydropyrrolopyrazolyle, oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle ou oxodihydropyridino-pyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

Comme exemples de radicaux hétéroaryles ou bicycliques, on peut citer plus particulièrement les radicaux pyrimidinyle, pyridyle, pyrrolyle, azaindolyle, indazolyle ou pyrazolyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents comme indiqué ci-dessus.

On peut noter que deux substituants sur les radicaux cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que sur les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 respectivement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, peuvent éventuellement former un cycle
5 de type cycloalkyle ou hétérocycloalkyle selon le cas et les techniques usuelles connues de l'homme de l'art.

Le ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

10 - parmi les composés de salification, des bases minérales telles que, par exemple, un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino
15 méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine,

- parmi les composés d'estérification, les radicaux alkyle pour former des groupes alcoxy carbonyle tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, ces radicaux
20 alkyles pouvant être substitués par des radicaux choisis par exemple parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, acyle, acyloxy, alkylthio, amino ou aryle comme, par exemple, dans les groupements chlorométhyle, hydroxypropyle, méthoxyméthyle, propionyloxyméthyle, méthylthiométhyle, diméthylaminoéthyle, benzyle ou phénéthyle.
25

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque,
30 maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique,

aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les
5 acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment
10 dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur
15 des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie géométrique ou isomérisie cis-trans. Le terme stéréoisomères est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R1 et R2 avec l'atome
20 d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi ceux indiqués ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux hétérocycloalkyle c'ad un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy,
25 NH₂; NHalk, N(alk)₂, et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, hétéroaryle, et CO-phényle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo,

alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂; NHalk et N(alk)₂,

Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R₁ et R₂ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R₃ et R₄ avec l'atome d'azote
5 auquel ils sont liés, sont notamment éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, CH₂-pyrrolidinyle, CH₂-phényle, hétéroaryle, et phényle, dans lesquels les radicaux alkyle, pyrrolidinyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou
10 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo et alcoxy .

Les radicaux hétérocycloalkyle tels que définis ci-dessus représentent notamment les radicaux azépanyle, morpholinyle et pyrrolidinyle, pipéridyle, et pipérazinyle eux-mêmes éventuellement substitués, tels que définis ci-
15 dessus ou ci-après.

Lorsque NR₁R₂ ou NR₃R₄ forme un cycle comme défini ci-dessus, un tel cycle aminé peut être choisi notamment parmi les radicaux pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, azépinyle, morpholinyle ou pipérazinyle, ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués
20 comme indiqué ci-dessus ou ci-après : par exemple par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, phényle et CH₂-phényle, les radicaux alkyle ou phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes
25 d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy .

Le cycle NR₁R₂ ou NR₃R₄ peut plus particulièrement être choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, morpholinyle éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle, phényle, ou et CH₂-phényle, eux-mêmes
30 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou

différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle Rb représente un atome de fluor, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une
5 quelconque des définitions indiquées ci-dessus ou ci-après.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle Ra représente un radical -O-phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi
10 les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkoxy, O-cycloalkyle, alkyle et CF₃, les autres substituants desdits produits de formule (I) ayant l'une quelconque des définitions indiquées ci-dessus ou ci-après.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle

15 --- représente une liaison simple ou double

Ra représente un radical -O-phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

Rb représente un atome d'hydrogène ;

X représente S;

20 A représente S;

W représente un atome d'hydrogène; ou le radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle ;

ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂
25 représente un atome d'hydrogène, et l'autre de R₁ et R₂ représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition

avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous répondant aux formules suivantes :

- 5 - 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 10 - 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
- 1-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 15 - 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide
- N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 20 - N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- N-[6-({6-[3-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 25 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 1-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 5 - 1-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 10 - 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 15 - N-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 - N-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 25 - 1-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

- 1-(6-{[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-{[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 5 - 6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 1-(6-{[6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 10 - N-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-(6-{[6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide
- 20 - 2-éthoxy-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 2-(cyclohexyloxy)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 25 - 6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine

- 6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- [3-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}oxy)phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- 5 - N-(6-{{6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- N²-cyclohexyl-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 10 - N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²-méthyl-N²-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]glycinamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 15 - 6-{{6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{{6-(3-aminophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N~2~-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)glycinamide
- 20 - N-[6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-[6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 25 - N-[6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide

- N-(6-{{6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- acétate de 2-{{6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}amino]-2-oxoéthyle
- 5 - N-[6-{{6-{{6-méthylpyridin-3-yl}oxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-[6-{{6-{{4-(morpholin-4-yl)méthyl}phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- (3-{{3-{{2-{{(cyclopropylcarbonyl)amino}-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}oxy}phényl}carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- 10 - N-(6-{{6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-{{6-{{6-{{3-{{(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl)méthyl}phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-{{6-{{6-{{3-{{(diéthylamino)méthyl}phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diéthylglycinamide
- 20 - N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyacétamide
- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 25 - N-(6-{{6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-éthylpipérazin-1-yl)acétamide

- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-{{6-{{6-{{3-{{(diéthylamino)méthyl}}phénoxy}}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- N-{{6-{{6-{{3-{{(diéthylamino)méthyl}}phénoxy}}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}-2-méthoxyacétamide
- 2-méthoxy-N-{{6-{{6-{{3-{{(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl}}phénoxy}}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 6-{{6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 2-(morpholin-4-yl)-N-(6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-(6-{{6-{{3-{{(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- N²,N²-diéthyl-N-(6-{{6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}glycinamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- N-(6-{{6-{{6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{{6-{{6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-([6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 5 La présente invention a encore pour objet tout procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus

La présente invention a ainsi pour objet tout procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels A représente NH.

- 10 La présente invention a ainsi pour objet tout procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels A représente S .

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Les schémas 1, 2, 2bis 3, 4, 5 et 6 ci-

- 15 dessous sont illustratifs des méthodes utilisées pour la préparation des produits de formule (I). A ce titre, il ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

- 20 Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent ainsi notamment être préparés selon les procédés décrits dans les schémas 1, 2, 2bis, 3, 4, 5 et 6 ci-dessous.

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 1 tel que défini ci-après.

- 25 La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 2 tel que défini ci-après.

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 2bis tel que défini ci-après.

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 3 tel que défini ci-après

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 4 tel que défini ci-après

- 5 La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 5 tel que défini ci-après

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 6 tel que défini ci-après

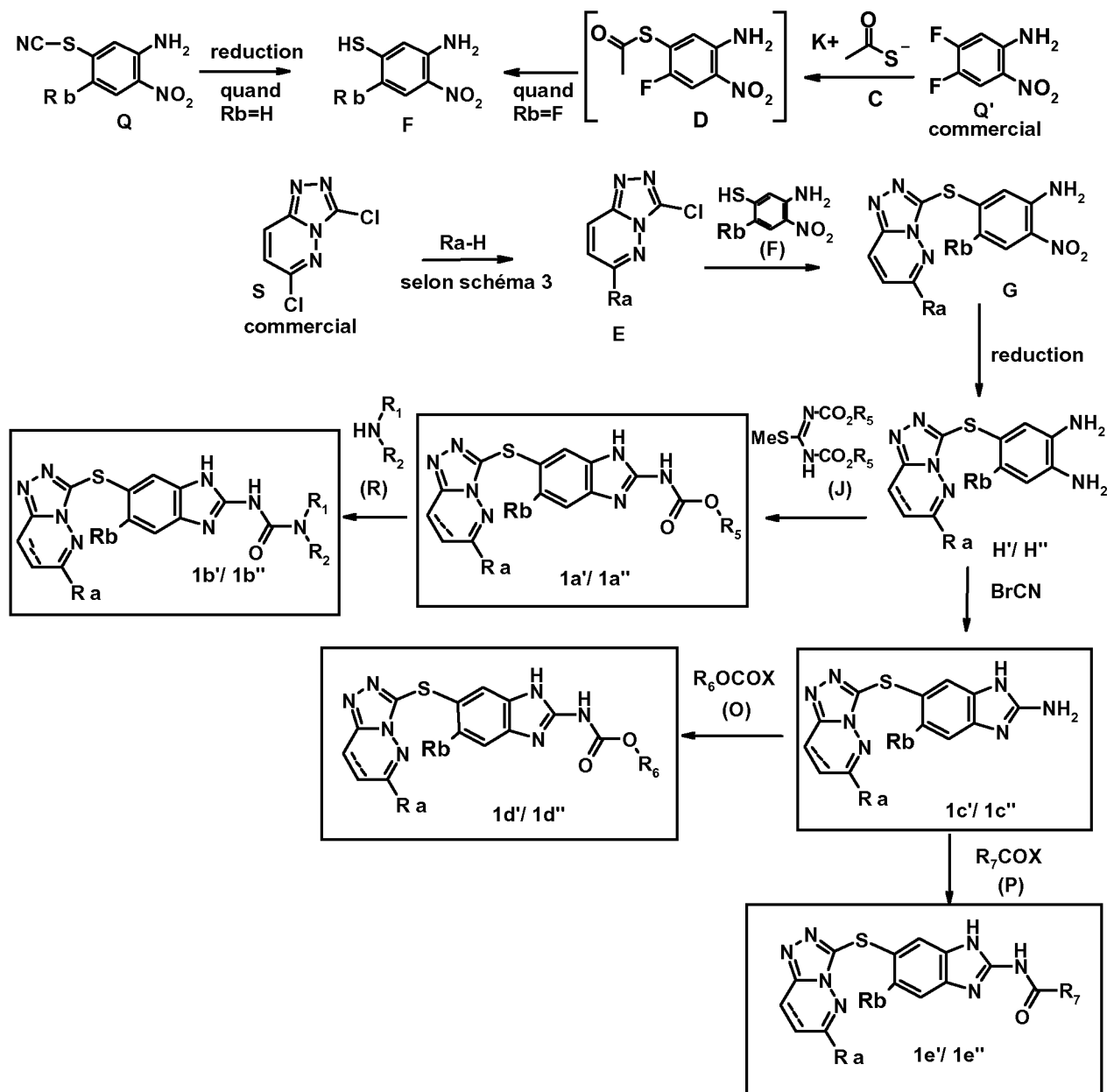
De même que, parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus

- 10 dans laquelle --- représente une liaison simple ou double, on définit les produits de formule (I') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle --- représente une liaison simple et les produits de formule (I'') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle --- représente une liaison double,

- 15 de même pour les intermédiaires de synthèse tels que définis ci-après de formules (a), (b), (c), (d), (e) et (f) dans laquelle --- représente une liaison simple ou double, on définit les composés de formules (a'), (b'), (c'), (d'), (e') et (f') dans laquelle --- représente une liaison simple, et les composés de formules (a''), (b''), (c''), (d''), (e'') et (f'') dans laquelle --- représente une
20 liaison double.

Schéma 1 : synthèses de dérivés benzimidazoles de formules (1a''), (1b''), (1''c), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'), (1d') et (1e')

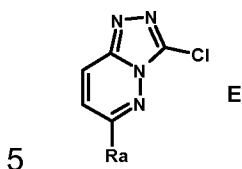
37



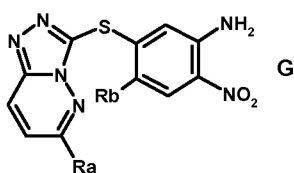
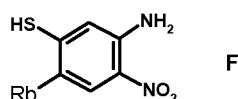
Dans le schéma 1 ci-dessus, les substituents , Ra et Rb, ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''). Le substituant R5, dans les composés de formules (J), (1a') et (1a''), représente un radical alkyle.

Dans le schéma 1 ci-dessus, les groupes CONR1R2, CO2R6 et COR7, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''), quand W≠H

Dans le schéma ci-dessus 1, les benzimidazoles de formule générale (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') et (1e'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (1a'), (1b'), (1c'), (1d') et (1e') peuvent être préparés à partir du 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale de formule (S)..



Les composés (E) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de phénols ou d'alcools en présence d'une base sur le composé (S). La réaction est effectuée, par exemple, à une température voisine de 20°C.

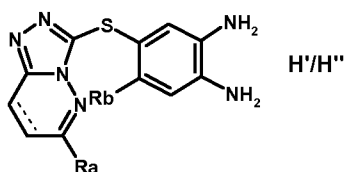


Les composés (G), avec Rb=H, peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de 3-amino-4-nitro-benzènethiol de formule (F) sur les composés de formule (E), en présence d'une base telle l'hydruide de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide à une température voisine de 20°C.

15 Les composés de formule (F) sont obtenus par réduction in situ du thiocyanate de 3-amino-4-nitrophényle (Q) (composé commercial), par exemple, en présence de borohydruide de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide, à une température voisine de 20°C.

20 Les composés (G), avec Rb=F, peuvent être obtenus, par exemple, par réaction du 2-fluoro-5-amino-4-nitro-benzènethiol de formule (F) sur les composés de formule (E) en présence d'une base telle l'hydruide de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide à une température voisine de 20°C. Les composés de formule (F), avec Rb=F, sont obtenus par réaction de

la 2-nitro-4,5-difluoroaniline (Q') (composé commercial), par exemple, en présence de thioacétate de potassium (C) dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide, à une température voisine de 20°C.



- 5 Les composés (H'') tels que --- représentent une liaison double peuvent être obtenus, par exemple, par réduction avec du fer (0) des composés de formule (G), dans un solvant tel le méthanol, en présence d'acide acétique, à une température voisine de 70°C.

- 10 Les composés (H') tels que --- représentent une liaison simple peuvent être obtenus, par exemple, par réduction avec du zinc (0) sur les composés de formule (G), en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

- 15 Plus particulièrement, les carbamates de formule générale (1a') et (1a'') peuvent être préparés notamment comme décrit dans le brevet WO03028721A2, mais à partir respectivement d'un 3,4-diamino phényl sulfure de formule (H') et (H'') et d'une pseudo thio-urée de formule (J), en présence d'acide acétique et dans un solvant protique tel le méthanol, à une température voisine de 80°C.

- 20 Plus particulièrement, les benzimidazoles de formule générale (1b') et (1b'') peuvent être préparés respectivement par réaction d'une amine NHR_1R_2 de formule (R) (avec R1 et R2 tels que définis ci-dessus) sur un carbamate de formule (1a') et (1a''), par exemple en présence d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-2-pyrrolidinone. La réaction est effectuée, par exemple, une température voisine de 120°C, dans un tube scellé sous microondes.

- 25 Plus particulièrement, les 2-amino benzimidazoles de formule générale (1c') et (1c'') peuvent être préparés par exemple, par réaction du bromure de

cyanogène sur un composé de formule respectivement (H') et (H''), en présence d'un solvant protique tel l'éthanol. La réaction est effectuée à une température voisine de 80°C.

5 Plus particulièrement, les carbamates de formule générale (1d') et (1d'') peuvent être obtenus par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl) sur un composé de formule générale respectivement (1c') et (1c''), par exemple dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 20°C.

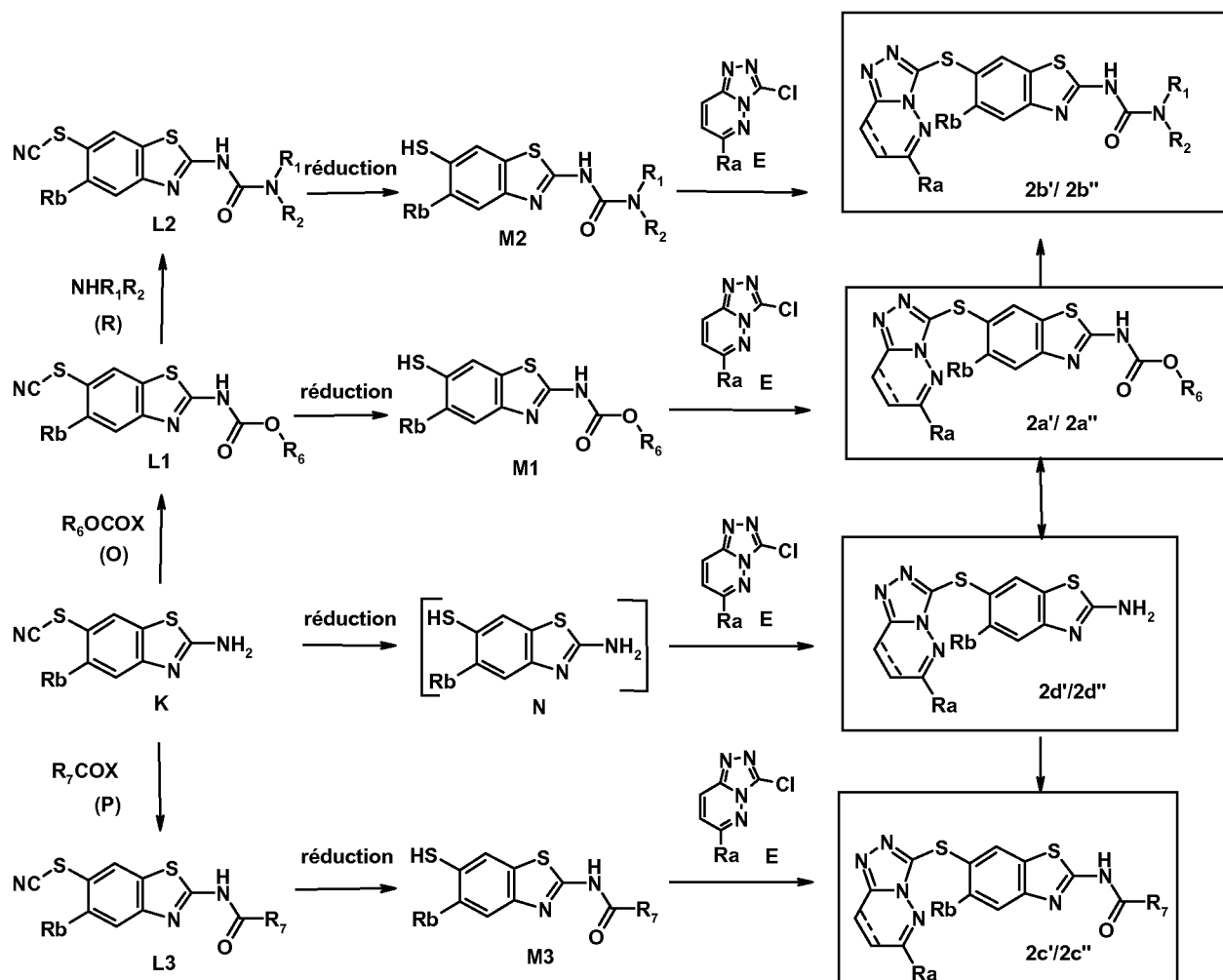
10 Plus particulièrement, les carboxamides (1e') et (1e'') peuvent être obtenus respectivement à partir des amines de formule générale (1c') et (1c'')

- par réaction des amines (1c') et (1c'') avec un chlorure d'acide de formule (P) (X = Cl), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine, à une température voisine de 20°C.

15 - par réaction des amines (1c') et (1c'') avec un anhydride d'acide de formule (P) (X= OCOR⁷), en présence, par exemple, de la pyridine à une température voisine de 20°C.

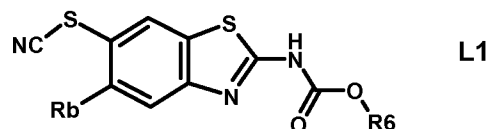
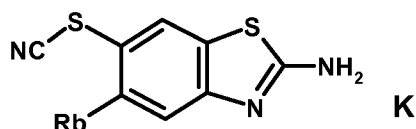
20 - par couplage des amines (1c') et (1c'') avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par D.D. DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en présence de 1-hydroxybenzotriazole et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 40°C.

Schéma 2 : Synthèse de dérivés benzothiazoles de formules (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a''), (2b''), (2c''), (2d'')

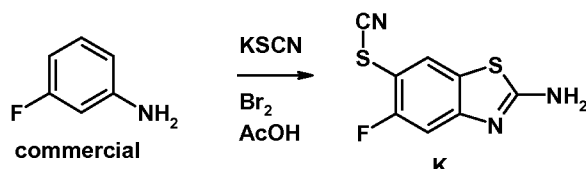


Dans le schéma 2 ci-dessus, les substituents, Ra et, Rb ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''). De même, les groupes CONR₁R₂, CO₂R₆ et COR₇, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''), quand W≠H

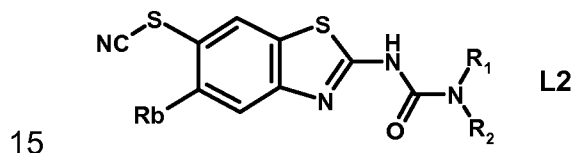
Dans le schéma ci-dessus 2, les benzothiazoles de formule générale (2a''), (2b''), (2c'') et (2d'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (2a'), (2b'), (2c') et (2d') avec Rb=H peuvent être préparés à partir du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (**K**) (composé commercial).



Les carbamates de formule générale (L1) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 20°C.

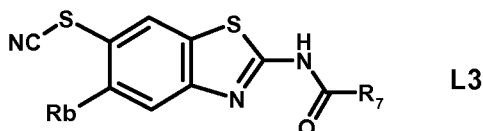


Dans le schéma 2 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2a''), (2b''), (2c'') et (2d'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (2a'), (2b'), (2c') et (2d') avec Rb=F peuvent être préparés à partir du thiocyanate de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzothiazol-6-yle. Le thiocyanate de 2-amino-5-fluoro-1,3-benzothiazol-6-yle (K) peut être préparé à partir de la 3-fluoroaniline de la manière décrite par K, Papke et R, Pohloudek-Fabini dans Pharmazie ; GE; 22, 5 1967, P229-233, par réaction du thiocyanate de potassium et la 3-fluoro aniline en présence de brome dans l'acide acétique.



Les composés de formule générale (L2) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction des carbamates de formule (L1) où R6=phényle, avec des amines NHR₁R₂ de formule (R) (avec Rb, R₁ et R₂ tels que définis ci-dessus), en présence d'un solvant aprotique tel le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

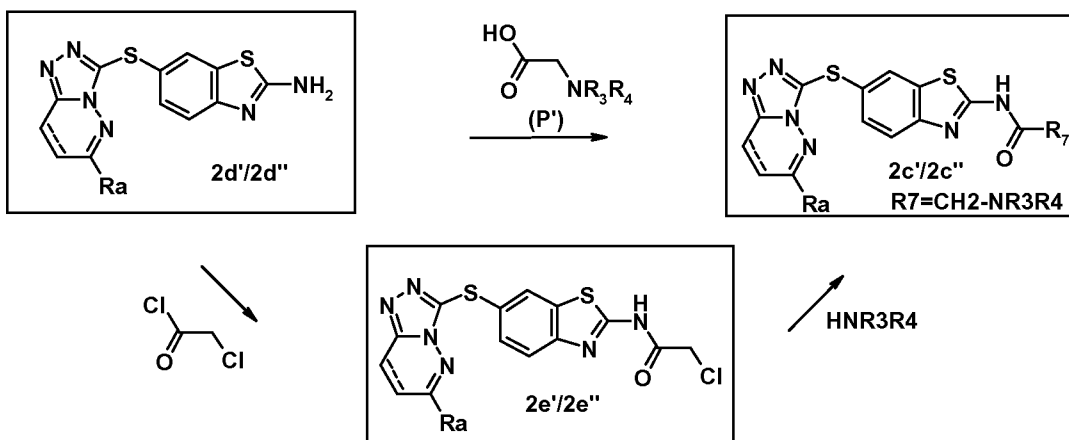
Les urées (2b') et (2b'') peuvent être obtenues, par exemple, respectivement à partir des carbamates (2a') et (2a'') où R6=phényle, de la même manière que les urées (L2) sont obtenues par réaction d'amines sur les carbamates de type (L1).



Les composés de formule générale (L3) peuvent être obtenus par exemple :

- par réaction d'un chlorure d'acide de formule (P) (X = Cl) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine, à une température voisine de 20°C.
- par réaction d'un anhydride d'acide de formule (P) (X= OCOR₇) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine à une température voisine de 20°C.
- par couplage du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K) avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en présence de 1-hydroxybenzotriazole et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 40°C.
- De la même manière que les carboxamides (L3) peuvent être obtenues par acylation de l'amine (K), les carboxamides (2c') et (2c'') peuvent être obtenues respectivement à partir des amines (2d') et (2d'') par couplage avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par N. Xi et al. / Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 5211–5217, en présence de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétramethyluronium hexafluorophosphate (HATU), dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide, en présence d'une base telle la di-isopropyle éthylamine, à une température voisine de 20°C.

Schéma 2bis : Voies de synthèse des dérivés glycinamide (2c') et (2c'')



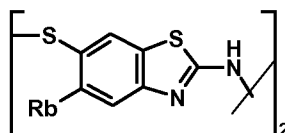
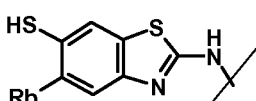
Dans le schéma 2bis ci-dessus le substituant R7 peut prendre la signification d'un groupe aminométhyl. Ces glycinamides (2c'/2c'') peuvent être obtenus par couplage des amines (2d') et (2d'') avec un acide glycidique (P') en utilisant les méthodes décrites ci-dessus pour les acides (P) (X=OH).

Les acides glycidiques (P') peuvent être préparés à partir de l'acide bromoacétique et des amines HNR3R4 selon des conditions similaires à celles décrites par D. T. Witiak et al.; J. Med. Chem. 1985,28, 1228.

Alternativement, les amines (2d') et (2d'') peuvent être traitées avec le chlorure de chloroacétyle en présence d'une base telle la pyridine, triéthylamine ou N-méthylmorpholine, dans un solvant tel le dichlorométhane à une température voisine de 0°C à 20°C. Les alpha-chloroacétamides (2e'/2e'') ainsi formés peuvent réagir avec des amines de type HNR3R4, tels que définis ci-dessus, dans un solvant tel la pyridine à une température voisine de 20°C, pour donner les dérivés (2c'/2c'') tels que défini dans le schéma 2bis ci-dessus.

Les composés de formule générale (M1), (M2) et (M3) peuvent être obtenus, par exemple, par réduction de composés de formule générale (L1), (L2), (L3) avec du DL-dithiotréitol, en présence de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C.

Le composé de formule générale (N) peut être préparé in situ par réduction du composé de formule (K), par exemple avec du borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide, en présence d'une base telle la triéthylamine et à une température voisine de 95°C ou comprise entre 20°C et 95°C.



Les intermédiaires aryl-thiols ci-dessus peuvent exister sous forme de thiols libres ou sous forme de disulfures ou un mélange des deux formes qui peuvent être engagés indifféremment dans la suite des réactions.

- 10 Plus particulièrement, les benzothiazoles de formule générale (2d') et (2d'') peuvent être également préparés respectivement à partir de carbamates de formule (2a') et (2a'') où R6 = t-butyl par réaction, par exemple, avec de l'acide trifluoro acétique dans un solvant tel le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C.
- 15 Réciproquement, les benzothiazoles de formule générale (2a') et (2a'') peuvent être également préparés à partir de benzothiazoles de formule respectivement (2d') et (2d''), par exemple, par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl), dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 20°C.

Plus particulièrement, les benzothiazoles de formule générale (2a''), (2b''), (2c'') et (2d'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (2a'), (2b'), (2c') et (2d') peuvent être préparés par exemple :

- 1) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré in situ par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) par le borohydrure de sodium, dans un solvant tel la N, N-

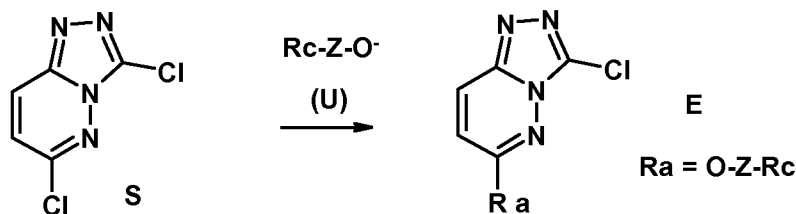
diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C ou bien comprise entre 50°C et 95°C.

2) soit par couplage des dérivés (M1), (M2) et (M3) isolés et d'un composé de formule (E), en présence de borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C.

3) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré in situ par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C.

Les conditions réductrices 1) et 2) peuvent donner des produits de formule (2a), (2b), (2c) et (2d) tels que --- représentent une liaison simple ou double alors que les conditions 3) et 4) donnent des produits de formule (2a), (2b), (2c) et (2d) tels que = représentent une liaison double..

Schéma 3 : Voies de synthèse des dérivés triazolopyridazine de formule (E)



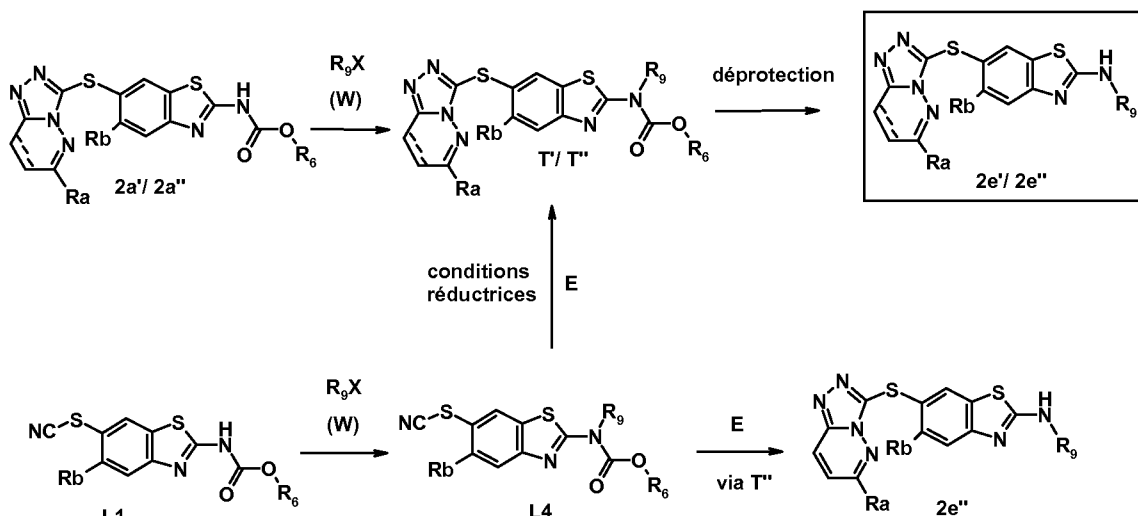
Dans le schéma 3 ci-dessus, les substituants Ra, Z et Rc ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I'').

Les composés de formule (E) peuvent être obtenus, par exemple, comme indiqué dans le schéma 3 ci-dessus, à partir de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale de formule (S).

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical O-Z-Rc peuvent être obtenus par le traitement de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (S) à une température voisine de 20°C dans un solvant tel le tétrahydrofurane avec un alcoolate de formule (U), lui

même obtenu par traitement de l'alcool correspondant par une base telle l'hydruure de sodium à une température voisine de 0°C à 20°C.

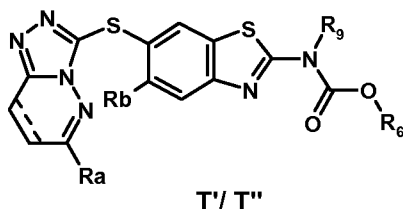
Schéma 4 : Synthèse des dérivés benzothiazoles de formule (2e') et (2e'')



- 5 Selon le schéma 4 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2e') et (2e'') peuvent être préparés respectivement à partir des composés de formule (2a') et (2a'').

Dans le schéma 4 ci-dessus, le substituant OR_6 représente préférentiellement O-t-Butyl. Le substituant R_9 représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR_3R_4 (R_3 et R_4 tels que définis ci-dessus).

10



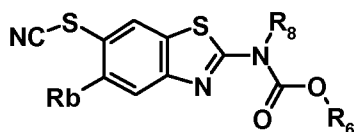
Les carbamates de formule générale (T') et (T'') peuvent être obtenus respectivement par réaction de carbamates de formule générale (2a') et (2a'') avec $R_6=tBu$ préférentiellement, par exemple, avec des halogénures d'alkyle de formule (W), dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide, en présence d'hydruure de sodium, à une température comprise entre 20 et 90°C.

15

Les benzothiazoles de formule générale (2e') et (2e'') peuvent également être préparés à partir des composés de formule (L1), avec de préférence R6=tBu, via les composés de formule (T') et (T'').

- 5 Plus particulièrement, les composés de formule générale (2e') et (2e'') peuvent être obtenus respectivement par traitement des composés (T') et (T'') isolés, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique, dans un solvant tel le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C,

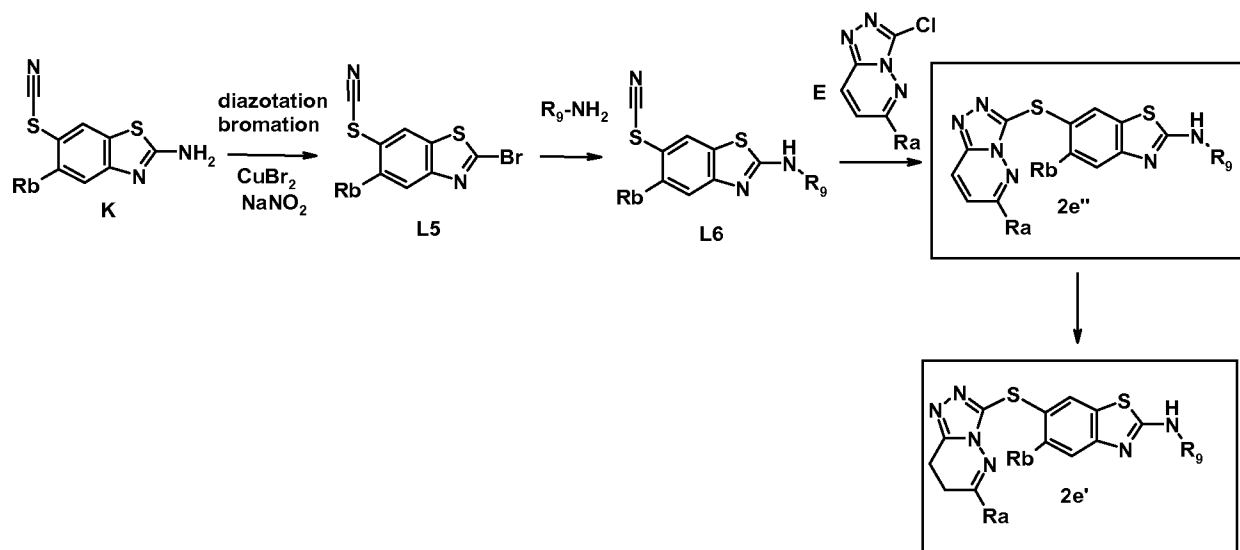
- 10 Alternativement, les composés de formule générale (2e'') peuvent être obtenus directement par réaction des composés de formule (L4) et (E), via le composé (T'') formé in situ, par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C, suivi éventuellement d'un traitement in situ à l'acide trifluoroacétique à 20°C si nécessaire.



L4

- 15 Les carbamates de formule générale (L4) peuvent être obtenus par réaction de carbamates de formule générale (L1), par exemple, avec des halogénures d'alkyle de formule (W), dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide, en présence d'hydruure de sodium, à une température comprise entre 20 et 90°C.

Schéma 5 : Synthèse des dérivés benzothiazoles de formule (2e') et (2e'')



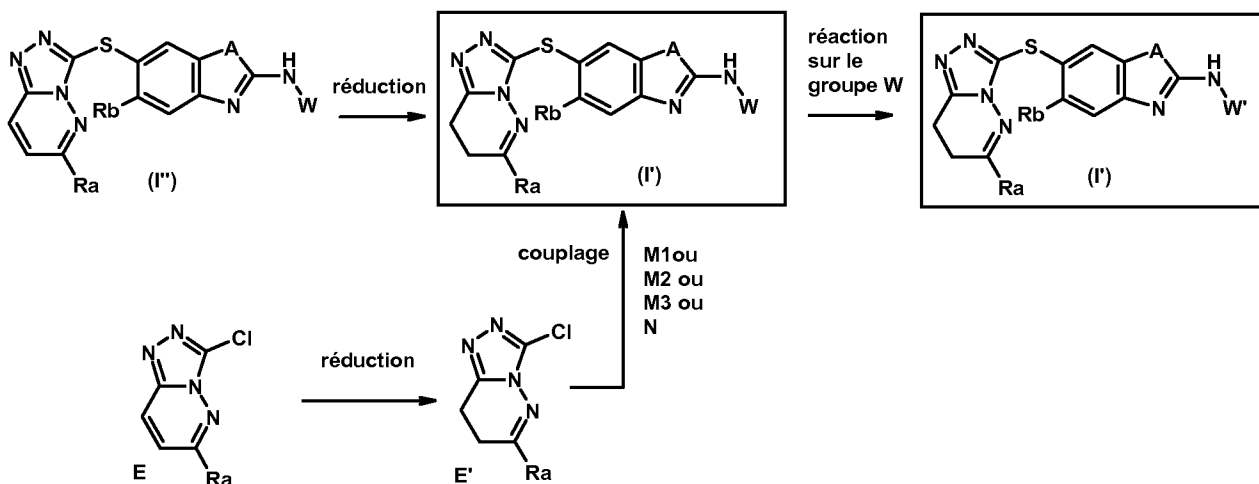
Alternativement, selon le schéma 5 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2e'') peuvent être préparés à partir des composés de formules (L6) et (E), par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C.

Les benzothiazoles de formule générale (2e') peuvent être préparés à partir des composés de formule (2e''), selon les méthodes décrites ci-dessous pour la préparation des composés (I') à partir des composés (I'').

- 10 Les composés de formules (L6) peuvent être préparés à partir du dérivé 2-bromo benzothiazole (L5) par traitement avec un dérivé NH_2R_9 , par exemple, dans un solvant tel le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

Le substituant R_9 représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR_3R_4 (R_3 et R_4 tels que définis ci-dessus).

Les composés de formules (L5) peuvent être préparés à partir du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (**K**) (composé commercial), par exemple, par traitement avec un nitrite d'alkyle et du bromure cuivreux dans un solvant tel l'acétonitrile, à une température voisine de 0-20°C, selon la méthode décrite par Jagabandhu Das et. al. dans J. Med. Chem. 2006, 49, 6819-6832.

Schéma 6 Autres voies de synthèses de dérivés réduits de formules (I')

Selon le schéma 6 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (I') peuvent également être préparés, à partir des composés de formule (I''), par réduction, par exemple, avec du borohydrure de sodium, dans un solvant tel l'éthanol, à une température voisine de 80°C ou bien par réduction avec du zinc (0) en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Alternativement les composés (I') peuvent également être préparés, à partir des composés de formule (E') par couplage avec les composés de type M1, M2, M3 ou N, obtenus en tant qu'intermédiaires par réduction des composés L1, L2, L3 ou K in situ, comme décrit ci-dessus au schéma 2. Les composés de type M1, M2 ou M3 peuvent aussi être isolés et utilisés pour le couplage avec (E'). Les composés (E') peuvent être obtenus à partir des composés de formule (E) par réduction, par exemple, par réduction avec du zinc (0) en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Alternativement les composé (I') peuvent également être préparés à partir d'autres composés (I') par transformation du groupement W en groupement W' de même nature que défini ci-dessus pour W et selon le type de réactions défini au schéma 2 : les transformations de 2d'/2d'' en 2a'/2a'' et en 2c'/2c'', les transformation de 2a'/2a'' en 2d'/2d'' et en 2b'/2b''.

Dans les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, on peut oxyder le soufre S en sulfoxyde SO ou sulfone SO₂ selon les méthodes

connues de l'homme du métier et en protégeant, si nécessaire, les groupements éventuellement réactifs par les groupements protecteurs appropriés.

Parmi les produits de départs de formule J, K, O, P, P', Q, Q', R, S, U, W
5 certains sont connus et peuvent être obtenus soit commercialement, soit selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, par exemple à partir de produits commerciaux.

Il est entendu pour l'homme du métier que, pour la mise en œuvre des procédés selon l'invention décrits précédemment, il peut être nécessaire
10 d'introduire des groupements protecteurs des fonctions amino, carboxyle et alcool afin d'éviter des réactions secondaires.

La liste suivante, non exhaustive, d'exemples de protection de fonctions réactives peut être citée :

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les
15 radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,

- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyles, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, BOC, benzyloxycarbonyle, phthalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides,

20 Les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables dans les manuels connus de l'homme du métier et par exemple dans le brevet BF
25 2 499 995.

On peut noter que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, des produits intermédiaires ou des produits de formule (I) ainsi obtenus par les procédés

indiqués ci-dessus, pour obtenir d'autres intermédiaires ou d'autres produits de formule (I), à une ou plusieurs réactions de transformations connues de l'homme du métier telles que par exemple :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 5 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
- d) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
- 10 e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- f) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- g) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits
- 15 dédoublés,

lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

- Les réactions a) à g) peuvent être réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que, par exemple, celles indiquées ci-
- 20 après.

- a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des
- 25 produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu

alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel
5 que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

c) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié
10 peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent
15 être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydrure de bore.

d) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par
20 exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.

e) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux
25 indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène

sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phthalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

5 f) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique ou par une base minérale ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier : une telle réaction de salification peut être réalisée par exemple en présence d'acide chlorhydrique par exemple ou encore d'acide tartrique, citrique ou méthane sulfonique, dans un alcool tel que par exemple
10 l'éthanol ou le méthanol .

g) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels
15 d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques notamment en raison de leurs propriétés inhibitrices de kinases ainsi qu'il est indiqué ci-dessus.

Les produits de la présente invention sont notamment utiles pour la thérapie de tumeurs.

20 Les produits de l'invention peuvent également ainsi augmenter les effets thérapeutiques d'agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
25 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits répondant aux formules suivantes :

- 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 5 - N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
- 10 - 1-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 15 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide
- N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 20 - N-[6-({6-[3-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 25 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

- 1-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 5 - 6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 10 - 1-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 - 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-(6-{[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 25 - 1-(6-{[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

- 6-{{6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 5 - 1-(6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 10 - N-(6-{{6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide
- 2-éthoxy-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 20 - 2-(cyclohexyloxy)-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 6-{{6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 25 - 6-{{6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine

- [3-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}oxy)phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- N-(6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- 5 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- N²-cyclohexyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²-méthyl-N²-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]glycinamide
- 10 - 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 15 - 6-{[6-(3-aminophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N~2~-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)glycinamide
- N-[6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 20 - N-[6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-[6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 25 - N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

- acétate de 2-[(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]-2-oxoéthyle
- N-[6-({6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 5 - N-[6-({6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- (3-{[3-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy}phényl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- 10 - N-(6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diéthylglycinamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyacétamide
- 20 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-éthylpipérazin-1-yl)acétamide
- 25 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

- N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-2-méthoxyacétamide
- 5 - 2-méthoxy-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 10 - 2-(morpholin-4-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 15 - 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 20 - N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 25 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

5 L'invention concerne aussi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et, le cas échéant, un support pharmaceutiquement acceptable.

10 L'invention s'étend ainsi aux compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cisplatine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

15 Ces compositions pharmaceutiques peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

20 Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les pilules, les tablettes, les gélules, les gouttes, les granulés, les préparations injectables, les pommades, les crèmes ou les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut y être incorporé à des
25 excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie usuelle, variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 0,05 à 5 g par jour chez l'adulte, ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité d'une protéine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie caractérisée par le dérèglement de l'activité d'une protéine kinase.

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie chez un mammifère.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est une protéine tyrosine kinase.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine tyrosine kinase est MET ou ses formes mutantes.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

La présente invention a également pour objet l'utilisation définie ci-dessus dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une prolifération non contrôlée.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe

suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a ainsi tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies en oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

10 Parmi ces cancers, on s'intéresse au traitement de tumeurs solides ou liquides, au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques

Les produits de la présente invention cités peuvent notamment être utilisés pour le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans les mélanomes, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

20 La présente invention a aussi pour objet l'utilisation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en association.

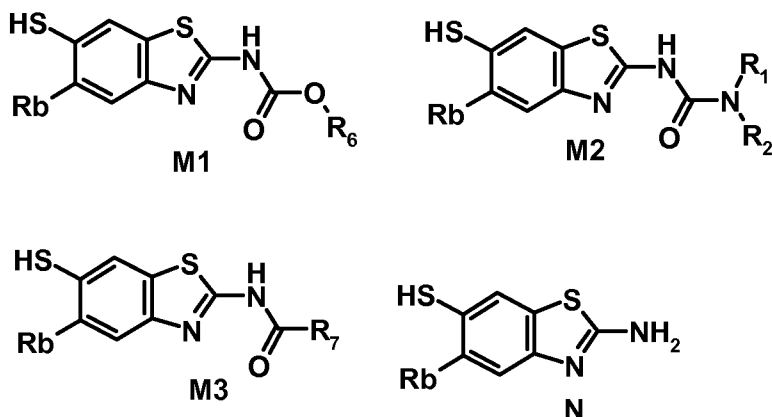
25 Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux couramment utilisés.

Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

La présente invention a encore pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules M1, M2, M3 et N avec

- 5 Rb représente un atome de fluor F, tels que définis ci-dessus et rappelés ci-après :



dans lesquels les groupes CONR₁R₂, CO₂R₆ et COR₇, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis ci-dessus pour les produits

10 de formules (I') et (I''), quand W≠H.

Les exemples suivants qui sont des produits de formule (I) illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Partie expérimentale

- 15 La nomenclature des composés de cette présente invention a été effectuée avec le logiciel ACDLABS version 11.0.

Four micro-onde utilisé :

Biotage, Initiator EXP-EU, 300W max, 2450MHz

- Les spectres de RMN ¹H à 400 MHz et ¹H à 300 MHz ont été effectués sur
- 20 spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 ou BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) dans le solvant

diméthylsulfoxyde-d6(DMSO-d6) référencé à 2,5ppm à la température de 303K.

Les spectres de Masse ont été réalisés soit par analyse:

- LC-MS-DAD-ELSD (MS=Waters ZQ)
- 5 - LC-MS-DAD-ELSD (MS=Platform II Waters Micromass)
- UPLC-MS-DAD-ELSD (MS=Quattro Premier XE Waters)

DAD longueur d'onde considérée λ =210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85 ; nebulisation temperature=35°C ;nebulisation pressure=3,7 bars

10

Exemple 1:

6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine

- a) Le 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé de la manière suivante :
- à travers une solution de 622mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial) dans 30cm³ d'éthanol, on fait barboter un courant d'argon pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 14mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,3cm³ d'eau, 1,39g de DL-dithiothréitol et 740mg de 3-chloro-6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 24h, puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié sur silice par dépôt solide en éluant avec un gradient dichlorométhane/(dichlorométhane 38 / méthanol 17 / ammoniac 2) de 95/05 à 80/20. On obtient ainsi 717mg de 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.13 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.21 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 2 H) 7.32 - 7.39 (m, 2 H) 7.50 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 7.64 (s, 2 H) 8.43 (d, J=9.8 Hz, 1 H)
- 30 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ m/z=393⁺ ; MH⁻ =391-

b) Le 3-chloro-6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 996mg de phénol dans 20cm³ de tétrahydrofurane, à 0°C sous argon, sont ajoutés 254mg d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile.

- 5 Après 15min d'agitation, on ajoute 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial). On agite le milieu réactionnel en laissant revenir progressivement à 20°C pendant 23h. Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau et le mélange obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est concentrée à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur
- 10 Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient de cyclohexane/acétate d'éthyle de 95 :5 à 50 :50. On obtient ainsi 1,07g de 3-chloro-6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ m/z=247+

15

Exemple 2:

N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide

- a) Le N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide peut être préparé de la manière suivante :
- 20

à un mélange de 250mg de 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (**1a**) dans 5cm³ de pyridine à 20°C sont ajoutés 0,120cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après

25 2,5h, le mélange réactionnel est concentré à sec et le résidu solide est chromatographié par dépôt solide sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63µM) en éluant avec un gradient dichlorométhane 100% à dichlorométhane/méthanol 96/4. On obtient ainsi 221mg de N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-

- 30 yl}cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 - 0.98 (m, 4 H)
 1.99 (quin, *J*=6.2 Hz, 1 H) 7.20 - 7.45 (m, 7 H) 7.60 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.86 (d,
J=1.7 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 12.67 (br. s., 1 H)
 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=461⁺ ; MH⁻ =459-

5

Exemple 3:**N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide**

Le N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-
 10 benzothiazol-2-yl}acétamide peut être préparé d'une manière similaire à
 l'exemple **2a** mais à partir de 302mg de 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-
b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (**1a**) dans 10cm³ de
 pyridine avec 0,220cm³ de chlorure d'acétyle après 24h de réaction à 20°C.
 On obtient ainsi 280mg de N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-
 15 yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide sous forme d'une poudre blanche
 dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.20 (s, 3 H) 7.23 (d,
J=7.6 Hz, 2 H) 7.26 - 7.33 (m, 2 H) 7.34 - 7.44 (m, 3 H) 7.61 (d, *J*=8.6 Hz, 1
 H) 7.87 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.46 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.39 (br. s., 1 H)

20 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=435⁺ ; MH⁻ =433-

Exemple 4:**1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée**

25 a) Le 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-
b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée peut être préparé d'une
 manière similaire à l'exemple 1a mais à partir de 533mg de 1-[2-(morpholin-
 4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 10cm³ d'éthanol
 dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau,
 30 de 606mg de DL-dithiothréitol et de 324mg de 3-chloro-6-
 phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine (**1b**), après 32h à 80°C. On obtient

ainsi 320mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.36 - 2.46 (m, 6 H)

5 3.24 - 3.29 (m, 2 H) 3.59 (t, *J*=4.4 Hz, 4 H) 6.80 (t, *J*=5.7 Hz, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 3 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.36 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.44 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.80 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.45 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.93 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=549⁺ ; MH⁻ =547-

10 b) Le 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparé de la manière suivante :

dans un mélange de 900mg de thiocyanate de 2-{[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle et 40cm³ d'éthanol à 20°C, on fait barboter un courant d'argon pendant 5min. On ajoute ensuite 11mg
15 de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,4cm³ d'eau et 1,1g DL-dithiothréitol. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 3,5h. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis versé sur de l'eau. La suspension est agitée pendant 45min en maintenant un léger barbotage d'argon. Le précipité formé est essoré et lavé avec 3x10cm³ d'eau, puis séché sous vide à 20°C.
20 On obtient ainsi 633mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : MH⁺ *m/z*=339⁺ ; (M-H)⁻ =337-

c) Le thiocyanate de 2-{[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 1g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,44 cm³ de 2-morpholin-4-yléthanamine à 20°C. Après 24h, le mélange réactionnel est évaporé à sec et le résidu obtenu chromatographié sur une cartouche Merck
30 70g (dépôt solide; élution avec un gradient dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol 90/10). On récupère ainsi 902mg de thiocyanate

de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle, sous forme d'une mousse incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : MH⁺ m/z=364+

d) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle a été
5 préparé de la manière suivante :

à une solution de 2,5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial dans 94 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 7,5g de chlorocarbonate de phényle puis 4,05g d'hydrogénocarbonate de sodium et 9,4 cm³ d'eau. Le mélange résultant est ensuite agité à 20°C pendant 20h
10 puis extrait par 2x150cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par 3x50cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 cm³ d'eau puis on essore et sèche sous vide à
15 20°C. On obtient ainsi 3,45g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : MH⁺ m/z=328+ ; (M-H)⁻ =326-

20 **Exemple 5:**

1-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

a) Le 1-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être
25 préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 305mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (**4b**), de 5cm³ d'éthanol dégazé, de 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau, de 347mg de DL-dithiothréitol et de 202mg de 3-chloro-6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 253mg de 1-
30 (6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-

benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.36 - 2.45 (m, 6 H)
 3.25 - 3.28 (m, 2 H) 3.59 (t, *J*=4.3 Hz, 4 H) 6.78 (br. s., 1 H) 7.14 (dd, *J*=8.3,
 5 1.7 Hz, 1 H) 7.18 (td, *J*=8.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.38 (d, *J*=9.8
 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.84 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 8.47 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)
 10.89 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=567⁺ ; MH⁻ =565-

b) Le 3-chloro-6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine peut
 10 être préparé d'une manière similaire à l'exemple 1b mais à partir de 1,19g de
 3-fluorophénol dans 15cm³ de tétrahydrofurane, 254mg d'hydruure de sodium
 à 60% dans l'huile et 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine
 (commercial). On obtient ainsi 837mg de 3-chloro-6-(3-
 fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazine sous forme de poudre blanche
 15 dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=265⁺

Exemple 6:

**6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-
 20 benzothiazol-2-amine**

Le 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-
 benzothiazol-2-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple
1a mais à partir de 529mg de 3-chloro-6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-
b]pyridazine (**5b**), de 10mg de dihydrogénophosphate de potassium dans
 25 0,1cm³ d'eau, de 926mg de DL-dithiothréitol et 414mg de thiocyanate de 2-
 amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), dans 10cm³ d'éthanol. On obtient
 ainsi 587mg de 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-*b*]pyridazin-3-
 yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont
 les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 7,11 à 7,25 (m, 4 H) ; 7,32 (td, $J=2,3$ et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,37 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 7,53 (dt, $J=6,8$ et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,63 (s large, 2 H) ; 7,65 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) ; 8,45 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 411 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z

5 409

Exemple 7:

N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide

10 a) Le N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide peut être préparé de la manière suivante :

un mélange de 131mg acide (2-méthoxyéthoxy)acétique (commercial), de 0,17cm³ de diisopropyle éthylamine et de 371mg de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU) dans 3cm³ de N,N-diméthylformamide à 20°C est agité pendant 1h à 20°C. Au milieu réactionnel sont ajoutés 200mg de 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**6**). Après 18h la solution brune est versée sur de l'eau glacée et le précipité est filtré. Après séchage du précipité on obtient 219mg de N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Spectre RMN ^1H (400 MHz, δ en ppm, DMSO- d_6) : 3,29 (s partiellement masqué, 3 H) ; 3,48 à 3,54 (m, 2 H) ; 3,66 à 3,71 (m, 2 H) ; 4,29 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, $J=2,2$ et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, $J=2,2$ et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, $J=2,2$ et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, $J=2,0$ et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 7,42 (dt, $J=6,9$ et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,63 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) ; 7,93 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) ; 8,49 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) ; 12,20 (m étalé, 1 H)

30 SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z 527 ; $[\text{M}-\text{H}]^-$: m/z 525

Exemple 8:**N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide**

- a) Le N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide peut être préparé de la manière suivante :
- un mélange de 373mg de N,N-diéthylglycinate de sodium (commercial) dans 2,4cm³ d'une solution 2N de chlorure d'hydrogène dans l'éther est agité pendant 1h à 20°C. La suspension résultante est évaporée à sec sous vide.
- 10 Au résidu blanc obtenu sont ajoutés, à 20°C, 4cm³ de pyridine, 100mg de 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine **(6)** et 467mg de chlorhydrate de N-(3-diméthylaminopropyl)N'-éthylcarbodiimide. Après 4,5h, le milieu réactionnel marron est évaporé à sec. Le résidu est repris dans de l'eau puis le mélange
- 15 est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est évaporée à sec. Le résidu huileux brun est repris dans de l'éther et le précipité est essoré. On obtient ainsi 76mg de N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont
- 20 les suivantes :
- Spectre RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 1,00 (t, J=6,9 Hz, 6 H) ; 2,63 (q, J=6,9 Hz, 4 H) ; 3,41 (s, 2 H) ; 7,06 à 7,20 (m, 2 H) ; 7,24 (d, J=9,5 Hz, 1 H) ; 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,35 à 7,47 (m, 2 H) ; 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,92 (s, 1 H) ; 8,49
- 25 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 9,44 à 14,07 (m très étalé, 1 H)
- SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺ : m/z 524 ; [M-H]⁻ : m/z 522

Exemple 9:

- 30 **N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide**

a) Le N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide peut être préparé de la manière suivante :

à 137mg de 2-chloro-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (**9b**) dans 1,5cm³ de pyridine à 20°C est ajouté 0,13cm³ de cyclopropylamine. Après 5h d'agitation le milieu réactionnel est évaporé à sec à 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur cartouche de silice Merck par dépôt solide en éluant avec un gradient de 100% de dichlorométhane à 97 :3 de dichlorométhane / méthanol. On obtient ainsi 52mg de N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,19 à 0,42 (m, 4 H) ; 2,18 (m, 1 H) ; 3,52 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (ddt, J=1,0 et 2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,3 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,45 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,45 (m étalé, 1 H) ; 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

20 SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : [M+H]⁺ : m/z 508 ; [M-H]⁻ : m/z 506

b) Le 2-chloro-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé de la manière suivante :

à 205mg de 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**6**) dans 2cm³ de dichlorométhane et de 0,5cm³ de pyridine à 0-5°C est ajouté goutte-à-goutte 0,06cm³ de chlorure de chloroacétyle. La suspension blanche résultante est agitée 30min à 20°C. On rajoute 0,03cm³ de chlorure de chloroacétyle et laisse sous agitation 30min de plus. Un peu de méthanol est ajouté au mélange, puis le milieu est évaporé à sec sous argon à 20°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur cartouche de silice Merck par dépôt solide en éluant avec un gradient de

100% dichlorométhane à 92 :8 de dichlorométhane / (dichlorométhane :38 /
méthanol :17 / ammoniacque :2). On obtient ainsi 137mg de 2-chloro-N-(6-([6-
(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-
benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'un solide blanc dont les
5 caractéristiques sont les suivantes :
SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : [M+H]⁺ : m/z 487 ; [M-H]⁻ : m/z 485

Exemple 10:

**N-[6-({6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy]][1,2,4]triazolo[4,3-
10 b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-
yl]cyclopropanecarboxamide**
a) Le N-[6-({6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy]][1,2,4]triazolo[4,3-
b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **2a** mais à partir de
15 85mg de 6-({6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy]][1,2,4]triazolo[4,3-
b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (**10b**) dans 5cm³ de
pyridine avec 0,124cm³ de chlorure de cyclopropanecarbonyl après 3.5h de
réaction à 50°C. On obtient ainsi 57,3mg de N-[6-({6-[3-(morpholin-4-
ylméthyl)phénoxy]][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-
20 benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre
blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
Spectre RMN ¹H (400 MHz, δ en ppm, DMSO-d₆) : 0,88 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,92
à 2,04 (m, 1 H) ; 2,30 à 2,35 (m, 4 H) ; 3,39 (s, 2 H) ; 3,51 à 3,57 (m, 4 H) ;
7,09 à 7,14 (m, 1 H) ; 7,20 à 7,25 (m, 2 H) ; 7,28 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ;
25 7,31 à 7,39 (m, 2 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,47
(d, J=9,8 Hz, 1H) ; 12,68 (m étalé, 1 H)
SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺ : m/z 560 ; [M-H]⁻ : m/z
558
b) Le 6-({6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy]][1,2,4]triazolo[4,3-
30 b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (**10b**) peut être préparé
d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 133mg de 3-chloro-6-

[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (**10c**), de 3mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau, de 176mg de DL-dithiothréitol et 79mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), dans 5cm³ d'éthanol. On obtient ainsi 111mg de 6-({6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une huile incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺ : m/z 492 ; [M+2H]²⁺ : m/z 246,5 (pic de base) ; [M-H]⁻ : m/z 490

10 c) Le 3-chloro-6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (**10c**) peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 310mg de 3-(morpholin-4-ylméthyl)phénol (**10d**) dans 5cm³ de tétrahydrofuranne, 76mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et 275mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial). On obtient ainsi 138mg de 3-chloro-6-[3-(morpholin-4-ylméthyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de huile brune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : [M+H]⁺ : m/z 346

20 d) Le 3-(morpholin-4-ylméthyl)phénol (**10d**) peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 188mg de 3-(bromométhyl)phénol (**10e**) dans 5cm³ de THF à 20°C sont ajoutés 438mg de morpholine. Après 24h la suspension blanche est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau puis extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est évaporée à sec pour donner une huile incolore qui cristallise progressivement. On obtient ainsi 182mg de 3-(morpholin-4-ylméthyl)phénol dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : [M+H]⁺ : m/z 194

30 e) Le 3-(bromométhyl)phénol (**10e**) peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 500mg de 1-(chlorométhyl)-3-méthoxybenzène (commercial) dans 5cm³ de dichlorométhane à 20°C sont ajoutés 3,19cm³ d'une solution 1M de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Après 19h la solution rouge est coulée sur de l'eau glacée puis extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est évaporée à sec sous vide pour donner une huile violette qui cristallise. Ce résidu est purifié par chromatographie sur un appareil SPOT II, muni d'une cartouche SVF D26 de silice de 15-40 µM, après dépôt solide en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à 100% méthanol. On obtient ainsi 328mg de 3-(bromométhyl)phénol sous forme de cristaux roses dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : [M-H]⁻ : m/z 185

D'autres exemples ainsi que leurs intermédiaires préparés par analogie avec les exemples ci-dessus, sont décrits dans le tableau ci dessous :

Ex.	Nom	préparation similaire à l'exemple :	à partir de :	Quantité isolée
11	N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	3	212mg de 6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 41mg de chlorure d'acétyle	201mg
12	N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	205mg de 6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 104mg de chlorure de cyclopropanecarboxyle	194mg
13	1-(6-([6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée	5a	200mg de 3-chloro-6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (13b) et de 358mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	133mg
13b	3-chloro-6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,46g de 4-fluorophénol	1,11g

14	1-(6-([6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée	5a	200mg de 3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (14b) et de 340mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	202mg
14b	3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,64g de 3-fluoro-4-méthylphénol	1,15g
15	6-([6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de 3-chloro-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (15b) et de 407mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	416mg
15b	3-chloro-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,35g de tétrahydro-2H-pyran-4-ol	929mg
16	6-([6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	350mg de 3-chloro-6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (13b) et de 274mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	246mg
17	1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-([6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée	5a	200mg de 3-chloro-6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (15b) et de 372mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	179mg
18	1-[6-([6-(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée	5a	200mg de 3-chloro-6-([1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (18b) et 336mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	153mg
18b	3-chloro-6-([1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 168g de 1-éthylpipéridin-4-ol	758mg
19	N-(6-([6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	354mg de 6-([6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (15) et de 0,162cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	198mg
20	N-(6-([6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	210mg de 6-([6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (16) et 0,094cm ³ de chlorure de	149mg

	yl)cyclopropanecarboxamide		cyclopropanecarbonyle	
21	N-(6-([6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	560mg de 6-([6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (21b) et de 0,241cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	326mg
21b	6-([6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de 3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (14b) et de 372mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	360mg
22	N-[6-([6-((1-éthylpipéridin-4-yl)oxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	235mg de 6-([6-((1-éthylpipéridin-4-yl)oxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (22b) et de 0,101cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	155mg
22b	6-([6-((1-éthylpipéridin-4-yl)oxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de 3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (14b) et de 368mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	286mg
23	rac-1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-([6-(3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée	5a	200mg de rac-3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (23b) et de 394mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	173mg
23b	rac-3-chloro-6-(3-chloro-6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 954mg de rac-tétrahydrofuran-3-ol	410mg
24	1-(6-([6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée	5a	200mg de 6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (24b) et de 327mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	174mg
24b	6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,8g de 1,3-benzodioxol-5-ol	1,07g
25	1-(6-([6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-	5a	200mg de 3-chloro-6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (25b) et de 300mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-	90mg

	yl)éthyl]urée		benzothiazol-2-yl)urée (4b)	
25b	3-chloro-6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 2,12g de 3,4-dichlorophénol	680mg
26	6-{{6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de 3-chloro-6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (25b) et de 328mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	155mg
27	rac-6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de rac-3-chloro-6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (23b) et de 431mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	297mg
28	1-(6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée	5a	250mg de 3-chloro-6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (28b) et 355mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (4b)	298mg
28b	3-chloro-6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,73g de 1H-indol-6-ol	1,01g
29	rac-N-(6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	228mg de rac-6-{{6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (27) et de 0,108cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	164mg
30	N-(6-{{6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	300mg de 6-{{6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (30b) et 0,127cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	202mg
30b	6-{{6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	360mg de 6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)-3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (24b) et 357mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	679mg
31	N-(6-{{6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	115mg de 6-{{6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (26) et de 0,046cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	75mg
32	N-(6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-	3	345mg de 6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (32b)	396mg

	benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide		et de 0,147cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	
32b	6-{{6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	500mg de 3-chloro-6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (28b) et de 363mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	396mg
33	N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide	3	200mg de 6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 0,111cm ³ de chlorure de cyclobutanecarbonyle	170mg
34	N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N ² ,N ² -diméthylglycinamide	3	200mg de 6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 116mg de chlorure de N,N-diméthylglycyl dans le dichlorométhane au reflux	129mg
35	2-éthoxy-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	7	200mg de 6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 101mg d'acide éthoxycétique et de 371mg d'HATU	223mg
36	2-(cyclohexyloxy)-N-(6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	7	200mg de 6-{{6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 154mg d'acide (cyclohexyloxy)acétique et de 371mg d'HATU	130mg
37	6-{{6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	460mg de 3-chloro-6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (37b) et de 347mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	400mg
37b	3-chloro-6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,01g de pyridine-3-ol	408mg
38	6-{{6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	200mg de 3-chloro-6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (38b) et de 126mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	111mg
38b	3-chloro-6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	500mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 950mg de 3-(trifluorométhoxy)phénol	216mg
39	[3-{{3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-	1a	550mg de {3-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)oxy]phényl}carbamate de	131mg

	yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy]phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle		2-méthylpropan-2-yle (39b) et de 315mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	
39b	{3-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy]phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 2,21g de (3-hydroxyphényl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle	1,43g
40	N-(6-[[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide	3	330mg de 6-[[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (37) et de 0,091cm ³ de chlorure de cyclobutanecarbonyle	262mg
41	N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide	9	225mg de 2-chloro-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (9b) et de 0,40cm ³ de morpholine	184mg
42	N ² -cyclohexyl-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide	9	225mg de 2-chloro-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (9b) et de 0,40cm ³ de cyclohexylamine	65mg
43	N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-N ² -méthyl-N ² -[2-(morpholin-4-yl)éthyl]glycinamide	9	243mg de 2-chloro-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (9b) et de 425mg de N-méthyl-2-(morpholin-4-yl)éthanamine	149mg
44	2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	7	200mg de 6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 247mg du bromhydrate de l'acide (4-éthylpipérazin-1-yl)acétique et de 371mg d'HATU	154mg
45	6-[[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	350mg de 3-chloro-6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (45b) et de 257mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	85mg
45b	3-chloro-6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,38g de 3,5-difluorophénol	363mg
46	6-[[6-(3-aminophénoxy)[1,2,4]triazolo	1a	550mg de {3-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy]phényl]carbamate de	137mg

	[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine		2-méthylpropan-2-yle (39b) et 315mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial) note : le carbamate de 2-méthylpropan-2-yle est clivé dans ces conditions opératoires.	
47	N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N~2~-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)glycinamide	9	243mg de 2-chloro-N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (9b) et de 400mg de tétrahydro-2H-pyran-4-amine	81mg
48	N-[6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide	3	85mg de 6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (48b) et de 0,034cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	58mg
48b	6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	350mg de 3-chloro-6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (45b) et de 231mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	109mg
48c	3-chloro-6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,29g de 4-(trifluorométhyl)phénol	356mg
49	N-[6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide	3	144mg de 6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (38) et de 0,055cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	61mg
50	N-[6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide	3	84mg de 6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (50b) et de 0,040cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	71mg
50b	6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	550mg de 3-chloro-6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (50c) et de 436mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	84mg
50c	3-chloro-6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,16g de 2-méthylpyridin-3-ol	734mg
51	N-(6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-	3	75mg de 6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-	37mg

	yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide		2-amine (45) et de 0,033cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	
52	acétate de 2-[(6-[(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-2-oxoéthyle	3	112mg de 6-[(6-[(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (6) et de 0,107cm ³ de acétate de 2-chloro-2-oxoéthyle	62mg
53	N-[6-[(6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	69mg de 6-[(6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (53b) et de 0,031cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	45mg
53b	6-[(6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	255mg de 3-chloro-6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (53c) et de 202mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	69mg
53c	3-chloro-6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,16g de 6-méthylpyridin-3-ol	260mg
54	N-[6-[(6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	87mg de 6-[(6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (54b) et de 0,024cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	86mg
54b	6-[(6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	155mg de 3-chloro-6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (54c) et de 93mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	91mg
54c	3-chloro-6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	189mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 207mg de 4-(morpholin-4-yl)méthylphénol (54d)	158mg
54d	4-(morpholin-4-yl)méthylphénol	10d	185mg d'acétate de 4-(chlorométhyl)phényle et de 436mg de morpholine	207mg
55	(3-[(3-[(2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy]phényl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle	3	84mg de [3-[(3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy]phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle (39) et de 0,031cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	59mg

56	N-(6-[[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	150mg de 6-[[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (37) et de 0,070cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	143mg
57	N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	46mg de 6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (57b) et de 0,105cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle 4h à 50°C	31mg
57b	6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	103mg de 3-chloro-6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (57c) et de 60mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	51mg
57c	3-chloro-6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	85mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 110mg de 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénol (57d)	108mg
57d	3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénol	10d	188mg de 3-(bromométhyl)phénol (10e) et de 163mg du chlorhydrate de (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane (commercial)	111mg
58	N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide	3	46mg de 6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (58b) et de 0,013cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	30mg
58b	6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	160mg de N-{3-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)oxy]benzyl}-N-éthyléthanamine (58c) et de 120mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	157mg
58c	N-{3-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)oxy]benzyl}-N-éthyléthanamine	1b	148mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et 169mg de 3-[(diéthylamino)méthyl]phénol (58d)	163mg
58d	3-[(diéthylamino)méthyl]phénol	10d	375mg de 3-(bromométhyl)phénol (10e) et de 731mg de diéthylamine	188mg
59	N-(6-[[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazol	8	200mg de 6-[[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-	127mg

	o[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-N ² ,N ² -diéthylglycinamide		b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (45) et de 715mg du sel de sodium de la N,N-diéthylglycine	
60	N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyacétamide		510mg de l'acétate de 2-([6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-2-oxoéthyle (52) et de 42mg d'hydrate de lithine selon des conditions similaires à celles décrites par T. G. Murali Dhar <i>et al</i> dans J. Med. Chem. 2002 , <i>45</i> , 2127-2130	262mg
61	2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	9	243mg de 2-chloro-N-(6-([6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide (9b) et de 200mg du dichlorhydrate de 1-cyclopropyl-piperazine (commercial) avec de la triéthylamine dans le N,N-diméthylformamide	242mg
62	N-(6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-éthylpipérazin-1-yl)acétamide	8	200mg de 6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (45) et de 1,19g d'acide (4-éthylpipérazin-1-yl)acétique; (commercial)	144mg
63	2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	142mg de 6-([6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (45) et de 683mg du sel de potassium de l'acide (4-cyclopropylpipérazin-1-yl)acétique (63b)(ou commercial)	65mg
63b	sel de potassium de l'acide (4-cyclopropylpipérazin-1-yl)acétique	§	2,1g d'acide bromoacétique et de 3g de chlorhydrate de 4-cyclopropylpipérazine §selon des conditions similaires à celles décrites par D. T. Witiak <i>et al.</i> ; J. Med. Chem. 1985,28, 1228	2,66g
64	N-(6-([6-(3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	3	120mg de 6-([6-(3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (58b) et de 20mg de chlorure d'acétyle	84mg
65	N-(6-([6-(3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-	3	120mg de 6-([6-(3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (58b) et de 33mg de chlorure de 2-méthoxyacetyl	76mg

	méthoxyacétamide			
66	2-méthoxy-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide	3	135mg de 6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (57b) et de 35mg de chlorure de 2-méthoxyacétyl	109mg
67	6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine	1a	1,02g de 3-chloro-6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (67b) et de 1,12g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial)	383mg
67b	3-chloro-6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine	1b	2g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial) et de 1,96g d'oxétan-3-ol	1,01g
68	rac-2-(morpholin-4-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	250mg de rac-6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (27) et de 939mg d'acide morpholin-4-ylacétique (commercial)	86mg
69	N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide	8	150mg de 6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (45) et de 508mg d'acide morpholin-4-ylacétique (commercial)	111mg
70	rac-N ² ,N ² -diéthyl-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide	8	250mg de rac-6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (27) et de 991mg du sel de sodium de la N,N-diéthylglycine (commercial)	48mg
71	rac-2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	250mg de rac-6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (27) et de 655mg d'acide (4-éthylpipérazin-1-yl)acétique (commercial)	50mg
72	rac-2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	198mg de rac-6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (27) et de 619mg du sel de potassium de l'acide (4-cyclopropylpipérazin-1-yl)acétique (63b) (ou commercial)	83mg
73	N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-	3	60mg de 6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (67)	42mg

	benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide		et de 0,022cm ³ de chlorure de cyclopropanecarbonyle	
74	2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-[[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	150mg de 6-[[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (67) et de 357mg de l'acide (4-éthylpipérazin-1-yl)acétique (commercial)	123mg
75	2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-[[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide	8	143mg de 6-[[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine (67) et de 427mg du sel de potassium de l'acide (4-cyclopropylpipérazin-1-yl)acétique (63b) (ou commercial)	90mg

les caractéristiques des produits du tableau ci-dessus sont les suivantes :

Ex.	SM	RMN
11	[M+H] ⁺ : m/z 453 ; [M-H] ⁻ : m/z 451	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,20 (s, 3 H) ; 7,11 (dd large, J=2,2 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,16 (ddt, J=1,0 et 2,2 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,30 (dd, J=1,9 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (dt, J=7,1 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,39 (m étalé, 1 H)
12	[M+H] ⁺ : m/z 479 ; [M-H] ⁻ : m/z 477	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,92 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,94 à 2,04 (m, 1 H) ; 7,12 (dd large, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (ddt, J=1,0 et 2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,3 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=1,9 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (dt, J=6,8 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,69 (m étalé, 1 H)
13	[M+H] ⁺ : m/z 567 ; [M-H] ⁻ : m/z 565	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,36 à 2,46 (m, 6 H) ; 3,26 à 3,34 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,59 (m, 4 H) ; 6,78 (m large, 1 H) ; 7,18 à 7,26 (m, 3 H) ; 7,26 à 7,32 (m, 2 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,82 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,89 (m étalé, 1 H)
13b	Temps de rétention Tr (min) = 0,78 ; [M+H] ⁺ : m/z 265 ;	
14	[M+H] ⁺ : m/z 581 ; [M-H] ⁻ : m/z 579	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,27 (s, 3 H) ; 2,41 (m, 6 H) ; 3,25 à 3,35 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,60 (m, 4 H) ; 6,78 (m large, 1 H) ; 7,00 (d large, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,19 (d large, J=10,3 Hz, 1 H) ; 7,23 à 7,31 (m, 2 H) ; 7,35 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,48 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,89 (m étalé, 1 H)
14b	Temps de rétention Tr (min) = 0,88 ; [M+H] ⁺ :	

	m/z 279 ;	
15	[M+H] ⁺ : m/z 399 ; [M-H] ⁻ : m/z 401	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,55 (m, 2 H); 1,87 (m, 2 H); 3,41 (m, 2 H); 3,72 à 3,80 (m, 2 H); 4,91 (m, 1 H); 7,04 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,22 à 7,30 (m, 2 H); 7,61 (s, 2 H); 7,82 (d, J=1,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
15b	Temps de rétention Tr (min) = 2,74 ; [M+H] ⁺ : m/z 255 ;	
16	[M+H] ⁺ : m/z 411 ; [M-H] ⁻ : m/z 409	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,12 (dd, J=1,9 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,22 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,24 à 7,38 (m, 5 H) ; 7,62 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 7,64 (s large, 2 H) ; 8,44 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
17	[M+H] ⁺ : m/z 557 ; [M-H] ⁻ : m/z 555	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,52 (m, 2 H); 1,81 (m, 2 H); 2,35 à 2,45 (m, 6 H); 3,23 à 3,27 (m masqué, 2 H); 3,32 à 3,39 (m masqué, 2 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,71 (m, 2 H); 4,86 (m, 1 H); 6,79 (s large, 1 H); 7,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,33 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H); 7,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,01 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,91 (s large, 1 H)
18	[M+H] ⁺ : m/z 584	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,96 (t, J=7,2 Hz, 3 H); 1,49 (m, 2 H); 1,76 (m, 2 H); 1,93 (t, J=9,5 Hz, 2 H); 2,28 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,41 (m, 6 H); 2,51 à 2,59 (m, 2 H); 3,24 à 3,28 (m masqué, 2 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 4,61 (m, 1 H); 6,77 (s large, 1 H); 7,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,28 (dd, J=2,1 et 8,4 Hz, 1 H); 7,53 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,89 (s large, 1 H)
18b		Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,01 (t, J=7,2 Hz, 3 H) ; 1,67 à 1,86 (m, 2 H) ; 2,03 à 2,12 (m, 2 H) ; 2,21 à 2,28 (m, 2 H) ; 2,35 (q, J=7,2 Hz, 2 H) ; 2,61 à 2,75 (m, 2 H) ; 5,01 (tt, J=4,1 et 8,2 Hz, 1 H) ; 7,10 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 8,27 (d, J=10,0 Hz, 1 H)
19	[M+H] ⁺ : m/z 469 ; [M-H] ⁻ : m/z 467	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,90 à 0,98 (m, 4 H); 1,51 (m, 2 H); 1,78 (m, 2 H); 1,97 (m, 1 H); 3,31 à 3,36 (m masqué, 2 H); 3,70 (m, 2 H); 4,84 (m, 1 H); 7,05 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,38 (dd, J=2,0 et 8,8 Hz, 1 H); 7,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=1,2 Hz, 1 H); 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (s large, 1 H)
20	[M+H] ⁺ : m/z 479 ; [M-H] ⁻ : m/z 477	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,92 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,96 à 2,04 (m, 1 H) ; 7,18 (t, J=8,3 Hz, 2 H) ; 7,22 à 7,32 (m, 3 H) ; 7,37 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,47 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 12,70 (m étalé, 1 H)
21	[M+H] ⁺ : m/z 493 ; [M-H] ⁻ : m/z 491	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,92 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,96 à 2,03 (m, 1 H) ; 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H) ; 6,97 (dd, J=2,3 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,16 (dd, J=2,3 et 10,6 Hz, 1 H) ; 7,24 (t large, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,30 (dd, J=1,9 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,69 (m étalé, 1 H)

21b	Temps de rétention Tr (min) = 0,82 ; [M+H] ⁺ : m/z 425 ; [M-H] ⁻ : m/z 423	
22	[M+H] ⁺ : m/z 496 ; [M-H] ⁻ : m/z 494	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,89 (d, J=6,1 Hz, 4 H); 0,94 (t, J=7,1 Hz, 3 H); 1,48 (m, 2 H); 1,75 (m, 2 H); 1,84 à 1,95 (m, 3 H); 2,26 (q, J=7,1 Hz, 2 H); 2,52 à 2,57 (m masqué, 2 H); 4,58 (m, 1 H); 7,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,29 (dd, J=1,8 et 8,4 Hz, 1 H); 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H); 8,03 (d, J=1,2 Hz, 1 H); 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,62 (s, 1 H)
22b	Temps de rétention Tr (min) = 0,36 ; [M+H] ⁺ : m/z 428 ; M+2H) ²⁺ : m/z 214,5 (pic de base) ; [M-H] ⁻ : m/z 426	
23	[M+H] ⁺ : m/z 543 ; [M-H] ⁻ : m/z 541	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,98 (m, 1 H); 2,17 (m, 1 H); 2,35 à 2,45 (m, 6 H); 3,22 à 3,28 (m masqué, 2 H); 3,59 (t, J=4,6 Hz, 4 H); 3,66 à 3,85 (m, 4 H); 5,32 (m, 1 H); 6,78 (t, J=5,9 Hz, 1 H); 7,07 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 7,42 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H); 7,57 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 10,88 (s large, 1 H)
23b	Temps de rétention Tr (min) = 0,49 ; [M+H] ⁺ : m/z 241	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,05 à 2,18 (m, 1 H) ; 2,25 à 2,39 (m, 1 H) ; 3,78 (m, 1 H) ; 3,88 (m, 1 H) ; 3,94 (m, 2 H) ; 5,52 (m, 1 H) ; 7,12 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 8,29 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
24	[M+H] ⁺ : m/z 593 ; [M-H] ⁻ : m/z 591	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,36 à 2,45 (m, 6 H) ; 3,25 à 3,32 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,59 (m, 4 H) ; 6,12 (s, 2 H) ; 6,72 (dd, J=2,4 et 8,6 Hz, 1 H) ; 6,79 (m large, 1 H) ; 6,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 6,95 (d, J=2,4 Hz, 1 H) ; 7,27 à 7,33 (m, 2 H) ; 7,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,90 (m étalé, 1 H)
24b	Temps de rétention Tr (min) = 0,73 ; [M+H] ⁺ : m/z 291	
25	[M+H] ⁺ : m/z 617 ; [M-H] ⁻ : m/z 615	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,37 à 2,45 (m, 6 H) ; 3,24 à 3,33 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,59 (m, 4 H) ; 6,78 (m large, 1 H) ; 7,24 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,30 (dd, J=2,7 et 8,8 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 7,74 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,92 (m étalé, 1 H)
25b	Temps de rétention Tr (min) = 0,98 ; [M+H] ⁺ : m/z 315	
26	[M+H] ⁺ : m/z 461 ; [M-	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,13 (dd, J=2,0

	H] ⁻ : m/z 459	et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 7,34 (dd, J=2,7 et 8,8 Hz, 1 H) ; 7,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,64 (s, 2 H) ; 7,66 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,71 (d, J=8,8 Hz, 1 H) ; 7,79 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
27	[M+H] ⁺ : m/z 387 ; [M-H] ⁻ : m/z 385	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,02 (m, 1 H) ; 2,22 (m, 1 H) ; 3,69 à 3,86 (m, 4 H) ; 5,35 (m, 1 H) ; 7,06 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,34 (dd, J=2,0 et 6,6 Hz, 1 H) ; 7,62 (s, 2 H) ; 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,28 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
28	[M+H] ⁺ : m/z 588 ; [M-H] ⁻ : m/z 586	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,38 à 2,45 (m, 6 H) ; 3,22 à 3,35 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,60 (m, 4 H) ; 6,51 (m, 1 H) ; 6,77 (m large, 1 H) ; 6,91 (dd, J=2,3 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,21 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,33 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,34 à 7,37 (m, 2 H) ; 7,42 (dd, J=2,3 et 3,0 Hz, 1 H) ; 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,41 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 10,89 (m étalé, 1 H) ; 11,25 (m étalé, 1 H)
28b	Temps de rétention Tr (min) = 0,76 ; [M+H] ⁺ : m/z 286 ; [M-H] ⁻ : m/z 284	
29	[M+H] ⁺ : m/z 455 ; [M-H] ⁻ : m/z 453	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,95 (m, 4 H) ; 1,97 (m, 2 H) ; 2,15 (m, 1 H) ; 3,63 à 3,73 (m, 3 H) ; 3,78 (q, J=7,7 Hz, 1 H) ; 5,33 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,46 (dd, J=2,1 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 8,11 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,67 (s large, 1 H)
30	[M+H] ⁺ : m/z 505 ; [M-H] ⁻ : m/z 503	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,90 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,92 à 2,05 (m, 1 H) ; 6,09 (s, 2 H) ; 6,70 (dd, J=2,3 et 8,4 Hz, 1 H) ; 6,89 (d, J=8,4 Hz, 1 H) ; 6,92 (d, J=2,3 Hz, 1 H) ; 7,32 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,35 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,43 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,68 (m étalé, 1 H)
30b	Temps de rétention Tr (min) = 0,70 ; [M+H] ⁺ : m/z 437 ; [M-H] ⁻ : m/z 435	
31	[M+H] ⁺ : m/z 529 ; [M-H] ⁻ : m/z 527	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,90 à 0,99 (m, 4 H) ; 1,94 à 2,05 (m, 1 H) ; 7,24 à 7,30 (m, 2 H) ; 7,40 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,55 à 7,61 (m, 2 H) ; 7,71 (d, J=2,7 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,70 (m étalé, 1 H)
32	[M+H] ⁺ : m/z 500 ; [M-H] ⁻ : m/z 499	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,86 à 1,03 (m, 4 H) ; 1,94 à 2,06 (m, 1 H) ; 6,50 (t, J=2,2 Hz, 1 H) ; 6,90 (dd, J=2,2 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,25 (dd, J=1,9 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,30 à 7,36 (m, 2 H) ; 7,40 à 7,46 (m, 2 H) ; 7,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,94 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 11,24 (s large, 1 H) ; 12,69 (m étalé, 1 H)
32b	Temps de rétention Tr (min) = 3,32 ; [M+H] ⁺ :	

	m/z 432 ; [M-H] ⁻ : m/z 430	
33	[M+H] ⁺ : m/z 493 ; [M-H] ⁻ : m/z 491	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,76 à 1,89 (m, 1 H) ; 1,89 à 2,04 (m, 1 H) ; 2,07 à 2,33 (m, 4 H) ; 3,34 à 3,45 (m, 1 H) ; 7,12 (dd, J=2,3 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,17 (dt large, J=2,3 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,3 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (dt, J=6,9 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,25 (m étalé, 1 H)
34	[M+H] ⁺ : m/z 496 ; [M-H] ⁻ : m/z 494	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,30 (s, 6 H) ; 3,22 à 3,42 (m partiellement masqué, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, J=2,3 et 9,9 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=1,9 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,42 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=1,9 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 11,93 (m très étalé, 1 H)
35	[M+H] ⁺ : m/z 497 ; [M-H] ⁻ : m/z 495	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 3,56 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 4,24 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,36 à 7,46 (m, 2 H) ; 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,29 (m étalé, 1 H)
36	[M+H] ⁺ : m/z 551 ; [M-H] ⁻ : m/z 549	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,11 à 1,36 (m, 5 H) ; 1,42 à 1,53 (m, 1 H) ; 1,68 (m, 2 H) ; 1,88 (m, 2 H) ; 3,36 à 3,44 (m, 1 H) ; 4,26 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,37 à 7,46 (m, 2 H) ; 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,19 (m étalé, 1 H)
37	[M+H] ⁺ : m/z 394 ; [M-H] ⁻ : m/z 392	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,10 (dd, J=1,8 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,53 (dd, J=4,8 et 8,4 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 7,64 (s, 2 H) ; 7,76 à 7,81 (m, 1 H) ; 8,47 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 8,59 (dd, J=1,2 et 4,6 Hz, 1 H) ; 8,63 (d, J=2,9 Hz, 1 H)
37b		Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,46 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,58 (ddd, J=0,5 et 4,7 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,90 (ddd, J=1,2 et 2,7 et 8,3 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 8,56 (dd, J=1,2 et 4,7 Hz, 1 H) ; 8,68 (d large, J=2,7 Hz, 1 H)
38	[M+H] ⁺ : m/z 477 ; [M-H] ⁻ : m/z 475	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,19 (dd, J=1,9 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,24 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,37 à 7,46 (m, 3 H) ; 7,58 (s large, 1 H) ; 7,63 à 7,75 (m, 4 H) ; 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
38b	Temps de rétention Tr (min) = 4,12 ; [M+H] ⁺ : m/z 331	
39	[M+H] ⁺ : m/z 508 ; [M-H] ⁻ : m/z 506	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,48 (s, 9 H) ; 6,86 (d large, J=7,8 Hz, 1 H) ; 7,17 (dd, J=1,8 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,22 (d, J=8,5 Hz, 1 H) ; 7,28 à 7,40 (m, 3 H) ; 7,51 (s large, 1 H) ; 7,62

		(s large, 2 H) ; 7,71 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 8,42 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 9,59 (s large, 1 H)
39b	[M+H] ⁺ : m/z 362 ; [M-H] ⁻ : m/z 360	
40	[M+H] ⁺ : m/z 476 ; [M-H] ⁻ : m/z 474	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,78 à 2,04 (m, 2 H) ; 2,11 à 2,34 (m, 4 H) ; 3,41 (m, 1 H) ; 7,27 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,38 à 7,46 (m, 2 H) ; 7,60 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,72 (dd, J=3,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,89 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,47 à 8,55 (m, 2 H) ; 8,58 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 12,27 (s large, 1 H)
41	[M+H] ⁺ : m/z 538 ; [M-H] ⁻ : m/z 536	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,54 (m, 4 H) ; 3,34 (s, 2 H) ; 3,62 (m, 4 H) ; 7,11 (dd, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (ddt, J=0,9 et 2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,3 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,21 (m étalé, 1 H)
42	[M+H] ⁺ : m/z 550 ; [M-H] ⁻ : m/z 548	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,00 à 1,29 (m, 5 H) ; 1,50 à 1,57 (m, 1 H) ; 1,61 à 1,72 (m, 2 H) ; 1,83 (m, 2 H) ; 2,46 (m partiellement masqué, 1 H) ; 3,52 (s, 2 H) ; 7,09 à 7,20 (m, 2 H) ; 7,23 à 7,30 (m, 2 H) ; 7,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,44 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,88 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
43	[M+H] ⁺ : m/z 595 ; [M-H] ⁻ : m/z 593	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,35 à 2,46 (m, 9 H) ; 2,65 (t, J=6,1 Hz, 2 H) ; 3,39 (s, 2 H) ; 3,64 (m, 4 H) ; 7,11 (dd, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=1,7 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,42 (m, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,01 (m étalé, 1 H)
44	[M+H] ⁺ : m/z 565 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 283 (pic de base) ; [M-H] ⁻ : m/z 563	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,00 (t large, J=6,8 Hz, 3 H) ; 2,30 à 2,62 (m partiellement masqué, 10 H) ; 3,34 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,3 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, J=2,3 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,32 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (m, 1 H) ; 7,62 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,11 (m étalé, 1 H)
45	[M+H] ⁺ : m/z 429 ; [M-H] ⁻ : m/z 427	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 7,19 (s large, 2 H) ; 7,21 à 7,33 (m, 3 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,64 (s large, 2 H) ; 7,69 (s large, 1 H) ; 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
45b	Temps de rétention Tr (min) = 0,83 ; [M+H] ⁺ : m/z 283	
46	[M+H] ⁺ : m/z 408 ; [M-H] ⁻ : m/z 406	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 5,36 (s large, 2 H) ; 6,36 (dd, J=2,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 6,45 (t, J=2,0 Hz, 1 H) ; 6,54 (dd, J=2,0 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,11 (t, J=8,1 Hz, 1 H) ; 7,20 à 7,33 (m, 3 H) ; 7,63 (s large, 2 H) ; 7,74 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 8,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

47	[M+H] ⁺ : m/z 552 ; [M-H] ⁻ : m/z 550	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,22 à 1,34 (m, 2 H) ; 1,76 (m, 2 H) ; 2,68 (m, 1 H) ; 3,30 (m, 2 H) ; 3,52 (s, 2 H) ; 3,81 (m, 2 H) ; 7,12 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,0 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,30 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,44 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
48	[M+H] ⁺ : m/z 529 ; [M-H] ⁻ : m/z 527	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,89 à 1,01 (m, 4 H) ; 2,01 (m, 1 H) ; 7,25 (dd, J=1,8 et 8,7 Hz, 1 H) ; 7,37 à 7,47 (m, 3 H) ; 7,58 (d, J=8,7 Hz, 1 H) ; 7,66 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,83 (d, J=1,8 Hz, 1 H) ; 8,53 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,69 (s large, 1 H)
48b	[M+H] ⁺ : m/z 461 ; [M-H] ⁻ : m/z 459	
48c	Temps de rétention Tr (min) = 0,93 ; [M+H] ⁺ : m/z 315	
49	[M+H] ⁺ : m/z 545 ; [M-H] ⁻ : m/z 543	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,86 à 1,01 (m, 4 H) ; 1,99 (m, 1 H) ; 7,24 à 7,35 (m, 3 H) ; 7,40 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,46 (s large, 1 H) ; 7,52 (t, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,89 (s large, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,67 (m étalé, 1 H)
50	[M+H] ⁺ : m/z 476 ; [M-H] ⁻ : m/z 474	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,96 (m, 4 H) ; 1,98 (m, 1 H) ; 2,23 (s, 3 H) ; 7,17 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,25 (dd, J=5,1 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,45 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,61 (dd, J=1,6 et 8,2 Hz, 1 H) ; 7,79 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,42 (dd, J=1,7 et 4,6 Hz, 1 H) ; 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,67 (s large, 1 H)
50b	Temps de rétention Tr (min) = 0,48 ; [M+H] ⁺ : m/z 408 ; [M-H] ⁻ : m/z 406	
50c	Temps de rétention Tr (min) = 0,37 ; [M+H] ⁺ : m/z 262	
51	[M+H] ⁺ : m/z 497 ; [M-H] ⁻ : m/z 495	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,91 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,94 à 2,03 (m, 1 H) ; 7,11 à 7,25 (m, 3 H) ; 7,33 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,40 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,51 (d, J=10,0 Hz, 1 H) ; 12,67 (m étalé, 1 H)
52	[M+H] ⁺ : m/z 511 ; [M-H] ⁻ : m/z 509	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,14 (s, 3 H) ; 4,83 (s, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,1 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,15 (dt, J=2,1 et 8,5 Hz, 1 H) ; 7,24 (td, J=2,1 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,32 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,36 à 7,46 (m, 2 H) ; 7,64 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,64 (m étalé, 1 H)
53	[M+H] ⁺ : m/z 476 ; [M-	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,96 (m, 4 H) ;

	H ⁻ : m/z 474	1,99 (m, 1 H); 2,51 (masqué, 3 H); 7,20 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,26 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H); 7,41 (d, J=10,0 Hz, 1 H); 7,55 (dd, J=2,8 et 8,4 Hz, 1 H); 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H); 7,86 (d, J=2,0 Hz, 1 H); 8,40 (d, J=2,9 Hz, 1 H); 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H); 12,68 (s large, 1 H)
53b	Temps de rétention Tr (min) = 0,51 ; [M+H] ⁺ : m/z 408 ; [M-H] ⁻ : m/z 406	
53c	Temps de rétention Tr (min) = 0,40 ; [M+H] ⁺ : m/z 262	
54	[M+H] ⁺ : m/z 560 ; [M-H] ⁻ : m/z 558	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) : 0,89 à 1,00 (m, 4 H) ; 1,93 à 2,06 (m, 1 H) ; 2,33 (m, 4 H) ; 3,45 (s, 2 H) ; 3,52 à 3,59 (m, 4 H) ; 7,11 (d, J=8,6 Hz, 2 H) ; 7,17 à 7,26 (m, 3 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,83 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 2,70 (m étalé, 1 H)
54b	Temps de rétention Tr (min) = 0,42 ; [M+H] ⁺ : m/z 492 ; [M-H] ⁻ : m/z 490	
54c	Temps de rétention Tr (min) = 0,32 ; [M+H] ⁺ : m/z 346	
54d	Temps de rétention Tr (min) = 0,3 ; [M+H] ⁺ : m/z 194 ; [M-H] ⁻ : m/z 192	
55	[M+H] ⁺ : m/z 576 ; [M-H] ⁻ : m/z 574	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) : 0,95 (m, 4 H) ; 1,44 (s, 9 H) ; 1,99 (m, 1 H) ; 6,81 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,23 (t, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,33 (d, J=9,8 Hz, 3 H) ; 7,49 (s, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,95 (s, 1 H) ; 8,44 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 9,56 (s, 1 H) ; 12,52 (m étalé, 1 H)
56	[M+H] ⁺ : m/z 462 ; [M-H] ⁻ : m/z 460	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) : 0,96 (m, 4 H) ; 2,00 (m, 1 H) ; 7,27 (dd, J=1,7 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 à 7,47 (m, 2 H) ; 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,72 (dt, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,50 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 8,53 (d, J=4,9 Hz, 1 H) ; 8,58 (d, J=2,9 Hz, 1 H) ; 12,69 (, 1 H)
57	[M+H] ⁺ : m/z 572 ; [M-H] ⁻ : m/z 570	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm, DMSO-d ₆) : 0,90 à 0,99 (m, 4 H) ; 1,55 (d large, J=9,8 Hz, 1 H) ; 1,73 (d large, J=9,8 Hz, 1 H) ; 1,94 à 2,05 (m, 1 H) ; 2,39 (d large, J=9,8 Hz, 1 H) ; 2,70 (d large, J=9,8 Hz, 1 H) ; 3,41 (s large, 1 H) ; 3,49 (dd, J=1,5 et 7,6 Hz, 1 H) ; 3,61 (d, J=14,0 Hz, 1 H) ; 3,67 (d, J=14,0 Hz, 1 H) ; 3,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H) ; 4,29 (s, 1 H) ; 7,10 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,21 à 7,30 (m, 3 H) ; 7,31 à 7,39 (m, 2 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,68 (m étalé, 1 H)

57b	Temps de rétention Tr (min) = 0,43 ; [M+H] ⁺ : m/z 504 ; [M-H] ⁻ : m/z 502	
57c	Temps de rétention Tr (min) = 0,34 ; [M+H] ⁺ : m/z 358	
57d	Temps de rétention Tr (min) = 0,16 ; [M+H] ⁺ : m/z 206	
58	[M+H] ⁺ : m/z 546 ; [M-H] ⁻ : m/z 544	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,93 (t, J=7,2 Hz, 6 H) ; 0,95 (m, 4 H) ; 1,97 à 2,04 (m, 1 H) ; 2,42 (q, J=7,2 Hz, 4 H) ; 3,45 (s, 2 H) ; 7,08 (dd large, J=2,0 et 8,2 Hz, 1 H) ; 7,19 à 7,26 (m, 2 H) ; 7,28 (dd, J=2,0 et 6 Hz, 1 H) ; 7,33 (t, J=8,2 Hz, 1 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,84 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,68 (m étalé, 1 H)
58b	Temps de rétention Tr (min) = 0,46 ; [M+H] ⁺ : m/z 478 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 239,5 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 476	
58c	Temps de rétention Tr (min) = 0,40 ; [M+H] ⁺ : m/z 332	
58d	Temps de rétention Tr (min) = 0,22 ; [M+H] ⁺ : m/z 180	
59	[M+H] ⁺ : m/z 542 ; [M-H] ⁻ : m/z 540	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,00 (t, J=7,2 Hz, 6 H) ; 2,62 (q, J=7,2 Hz, 4 H) ; 3,40 (s, 2 H) ; 7,09 à 7,25 (m, 3 H) ; 7,33 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 11,79 (m étalé, 1 H)
60	[M+H] ⁺ : m/z 469 ; [M-H] ⁻ : m/z 467	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 4,19 (s large, 2 H) ; 5,49 (s large, 1 H) ; 7,11 (dd large, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (, J=1,0 et 2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,42 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,09 (m étalé, 1 H)
61	[M+H] ⁺ : m/z 577 ; [M-H] ⁻ : m/z 575	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,26 (m, 2 H) ; 0,39 (m, 2 H) ; 1,61 (m, 1 H) ; 2,43 à 2,60 (m partiellement masqué, 8 H) ; 3,31 (s large, 2 H) ; 7,11 (dd, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,16 (dt, J=2,2 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,25 (td, J=2,2 et 10,0 Hz, 1 H) ; 7,31 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,39 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,43 (dt, J=6,9 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,49

		(d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,07 (m étalé, 1 H)
62	[M+H] ⁺ : m/z 583 ; [M-H] ⁻ : m/z 581	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,00 (t, J=6,8 Hz, 3 H) ; 2,28 à 2,62 (m partiellement masqué, 10 H) ; 3,34 (s, 2 H) ; 7,10 à 7,26 (m, 3 H) ; 7,34 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 11,88 (m étalé, 1 H)
63	[M+H] ⁺ : m/z 595 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 298 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 593	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,23 à 0,30 (m, 2 H) ; 0,35 à 0,44 (m, 2 H) ; 1,61 (m, 1 H) ; 2,40 à 2,60 (m partiellement masqué, 8 H) ; 3,31 (s, 2 H) ; 7,08 à 7,24 (m, 3 H) ; 7,33 (dd, J=1,7 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,94 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 8,52 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,10 (m étalé, 1 H)
63b	Temps de rétention Tr (min) = 0,1 ; [M+H] ⁺ : m/z 185	
64	[M+H] ⁺ : m/z 520 ; [M-H] ⁻ : m/z 518	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,93 (t, J=7,1 Hz, 6 H) ; 2,19 (s, 3 H) ; 2,43 (q, J=7,0 Hz, 4 H) ; 3,46 (s, 2 H) ; 7,08 (dd, J=1,7 et 8,1 Hz, 1 H) ; 7,21 à 7,38 (m, 5 H) ; 7,58 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,86 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,37 (m étalé, 1 H)
65	[M+H] ⁺ : m/z 550 ; [M-H] ⁻ : m/z 548	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,93 (t, J=7,1 Hz, 6 H) ; 2,43 (q, J=7,1 Hz, 4 H) ; 3,37 (s, 3 H) ; 3,46 (s, 2 H) ; 4,19 (s, 2 H) ; 7,03 à 7,10 (m, 1 H) ; 7,21 à 7,34 (m, 4 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,34 (m étalé, 1 H)
66	[M+H] ⁺ : m/z 576 ; [M-H] ⁻ : m/z 574	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,55 (d large, J=9,3 Hz, 1 H) ; 1,73 (dd, J=2,0 et 9,3 Hz, 1 H) ; 2,39 (d, J=9,9 Hz, 1 H) ; 2,70 (dd, J=1,7 et 9,9 Hz, 1 H) ; 3,37 (s, 3 H) ; 3,41 (s large, 1 H) ; 3,49 (dd, J=1,7 et 7,6 Hz, 1 H) ; 3,61 (d, J=14,0 Hz, 1 H) ; 3,67 (d, J=14,0 Hz, 1 H) ; 3,87 (d, J=7,6 Hz, 1 H) ; 4,20 (s, 2 H) ; 4,29 (s large, 1 H) ; 7,03 à 7,13 (m, 1 H) ; 7,22 à 7,34 (m, 4 H) ; 7,36 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H) ; 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,38 (m étalé, 1 H)
67	[M+H] ⁺ : m/z 373 ; [M-H] ⁻ : m/z 371	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 4,53 (m, 2 H) ; 4,81 (m, 2 H) ; 5,40 à 5,55 (m, 1 H) ; 7,17 (d, J=10,3 Hz, 1 H) ; 7,22 à 7,36 (m, 2 H) ; 7,61 (s large, 2 H) ; 7,82 (s large, 1 H) ; 8,34 (d, J=9,8 Hz, 1 H)
67b	Temps de rétention Tr (min) = 0,41 ; [M+H] ⁺ : m/z 227	
68	[M+H] ⁺ : m/z 514 ; [M-H] ⁻ : m/z 512	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,91 à 2,05 (m, 1 H) ; 2,08 à 2,20 (m, 1 H) ; 2,53 (m, 4 H) ; 3,34 (s, 2 H) ; 3,58 à 3,63 (m, 4 H) ; 3,65 à 3,82 (m, 4 H) ; 5,30 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,47 (dd, J=2,1 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,12 (d, J=2,1 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,16 (m étalé, 1 H)

		H)
69	[M+H] ⁺ : m/z 556 ; [M-H] ⁻ : m/z 554	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 2,53 (m, 4 H) ; 3,32 (s, 2 H) ; 3,56 à 3,63 (m, 4 H) ; 7,12 à 7,24 (m, 3 H) ; 7,32 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,41 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,47 à 13,46 (m très étalé, 1 H)
70	[M+H] ⁺ : m/z 500	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 1,00 (t, J=7,1 Hz, 6 H) ; 1,90 à 2,03 (m, 1 H) ; 2,07 à 2,22 (m, 1 H) ; 2,62 (q, J=7,1 Hz, 4 H) ; 3,40 (s, 2 H) ; 3,63 à 3,84 (m, 4 H) ; 5,29 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,47 (dd, J=2,0 et 8,3 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,3 Hz, 1 H) ; 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,11 (m étalé, 1 H)
71	[M+H] ⁺ : m/z 541 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 271 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 539	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,98 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 1,92 à 2,03 (m, 1 H) ; 2,10 à 2,22 (m, 1 H) ; 2,31 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 2,22 à 2,48 (m large partiellement masqué, 8 H) ; 3,30 (s partiellement masqué, 2 H) ; 3,64 à 3,84 (m, 4 H) ; 5,30 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,47 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 11,96 (m étalé, 1 H)
72	[M+H] ⁺ : m/z 553 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 277 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 551	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,22 à 0,30 (m, 2 H) ; 0,36 à 0,43 (m, 2 H) ; 1,54 à 1,64 (m, 1 H) ; 1,90 à 2,03 (m, 1 H) ; 2,06 à 2,19 (m, 1 H) ; 2,40 à 2,60 (m large partiellement masqué, 8 H) ; 3,36 (m partiellement masqué, 2 H) ; 3,64 à 3,83 (m, 4 H) ; 5,30 (m, 1 H) ; 7,08 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,47 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,31 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 10,51 à 13,65 (m très étalé, 1 H)
73	[M+H] ⁺ : m/z 441 ; [M-H] ⁻ : m/z 439	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,90 à 0,98 (m, 4 H) ; 1,94 à 2,04 (m, 1 H) ; 4,47 (m, 2 H) ; 4,71 (m, 2 H) ; 5,39 à 5,48 (m, 1 H) ; 7,19 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,44 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,05 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,37 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,68 (m étalé, 1 H)
74	[M+H] ⁺ : m/z 527 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 264 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 525	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,97 (t, J=7,1 Hz, 3 H) ; 2,30 (q, J=7,1 Hz, 2 H) ; 2,32 à 2,57 (m large partiellement masqué, 8 H) ; 3,31 (s, 2 H) ; 4,46 (m, 2 H) ; 4,70 (m, 2 H) ; 5,42 (m, 1 H) ; 7,20 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,44 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,03 (m étalé, 1 H)
75	[M+H] ⁺ : m/z 539 ; [M+2H] ²⁺ : m/z 270 (pic de base); [M-H] ⁻ : m/z 537	Spectre RMN ¹ H (400MHz, δ en ppm , DMSO-d ₆) : 0,23 à 0,29 (m, 2 H) ; 0,35 à 0,42 (m, 2 H) ; 1,60 (m, 1 H) ; 2,40 à 2,60 (m large partiellement masqué, 8 H) ; 3,31 (s, 2 H) ; 4,46 (m, 2 H) ; 4,70 (m, 2 H) ; 5,42 (m, 1 H) ; 7,20 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 7,44 (dd, J=2,0 et 8,6 Hz, 1 H) ; 7,70 (d, J=8,6 Hz, 1 H) ; 8,06 (d, J=2,0 Hz, 1 H) ; 8,38 (d, J=9,8 Hz, 1 H) ; 12,09 (m étalé, 1 H)

Exemple 76 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 2..... 0,2 g
Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,
5 stéarate de magnésium).

Exemple 77 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Produit de l'exemple 5 0,2 g
10 Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Les exemples 2 et 5 sont pris à titre d'exemples de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant être réalisée si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

15

Partie pharmacologique :

Protocoles expérimentaux

I) Expression et Purification de MET, domaine cytoplasmique

Expression en Baculovirus:

20 L'ADN recombinant His-Tev-MET (956-1390) en pFastBac(Invitrogen) est transfecté dans des cellules d'insectes et après plusieurs étapes d'amplification virale, le stock de baculovirus final est testé pour l'expression de la protéine d'intérêt.

Après infection pendant 72h à 27°C avec le virus recombinant, les cultures
25 de cellules SF21 sont récoltées par centrifugation et les culots cellulaires sont stockés à -80°C.

Purification :

Les culots cellulaires sont remis en suspension dans le tampon de lyse
(tampon A [50 mM HEPES, pH 7.5, 250 mM NaCl, Glycérol 10%, TECP 1
30 mM]; + cocktail d'inhibiteurs de protéases Roche Diagnostics sans EDTA,

réf 1873580), agités à 4°C jusqu'à homogénéité, puis lysés mécaniquement en utilisant un appareil de type « Dounce ».

Après centrifugation, le surnageant de lyse est incubé 2h à 4°C avec de la résine Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow TM, GE HealthCare). Après lavage avec 20 volumes de Tp A, la suspension est packée dans une colonne, et les protéines sont éluées par un gradient de tampon B (TpA + 290 mM imidazole).

Les fractions contenant la protéine d'intérêt au vu de l'analyse électrophorétique (SDS PAGE) sont rassemblées, concentrées par Ultrafiltration (cut-off 10kDa) et injectées sur une colonne de chromatographie d'exclusion (Superdex TM 200 , GE HealthCare) équilibrée en tampon A .

Après clivage enzymatique du tag Histidine, la protéine est réinjectée sur une nouvelle colonne de chromatographie IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow TM, GE HealthCare) équilibrée en Tampon A. Les fractions éluées par un gradient de tampon B et contenant la protéine d'intérêt après électrophorèse (SDS PAGE), sont finalement rassemblées et conservées à -80°C.

Pour la production de protéine autophosphorylée, les fractions précédentes sont incubées 1h à température ambiante après ajout d'ATP 2mM, MgCl₂ 2mM, et Na₃VO₄ 4mM. Après arrêt de la réaction avec 5mM d'EDTA, le mélange réactionnel est injecté sur une colonne de dessalage HiPrep (GE HealthCare) préalablement équilibré en tampon A + Na₃VO₄ 4mM, les fractions contenant la protéine d'intérêt (analyse SDS PAGE) sont rassemblées et stockées à -80°C. Le taux de phosphorylation est vérifié par spectrométrie de masse (LC-MS), et par peptide mapping.

25

II) Tests A et B et C

A) Test A : Essai HTRF MET en format 96 puits

Dans un volume final de 50µl de réaction enzymatique, MET 5nM final est incubé en présence de la molécule à tester (pour une gamme concentration finale de 0,17 nM à 10 µM, DMSO 3% final) en tampon MOPS 10mM pH 7.4

30

, DTT 1mM, Tween 20 0.01%. La réaction est initiée par la solution substrats pour obtenir les concentrations finales de poly-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10µM et MgCl₂ 5mM. Après une incubation de 10 min à température ambiante, la réaction est arrêtée par un mix de 30 µl pour obtenir une solution finale d'

5 Hepes 50mM pH 7.5, fluorure de potassium 500mM, BSA 0,1% et EDTA 133mM en présence de 80ng Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. et 18ng anti-Phosphotyrosine Mab PT66-Europium Cryptate par puits. Après 2 heures d' incubation à température ambiante, la lecture est faite à 2 longueur d' ondes 620nm et 665 nm sur un lecteur pour la technique TRACE / HTRF et

10 le % d' inhibition est calculé d' après les ratios 665/620.

Les résultats obtenus par ce test A pour les produits de formule (I) en exemples dans la partie expérimentale sont tels que IC₅₀ inférieure à 500nM et notamment à 100nM.

15 **B) Test B :** Inhibition de l'autophosphorylation de MET ; technique ELISA (pppY1230,1234,1235)

a) Lysats cellulaires : Ensemencer les cellules MKN45 en plaque 96 puits (Cell coat BD polylysine) à 20 000 cellules/puits sous 200µl en milieu RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamine. Laisser adhérer 24h à l'incubateur.

20 Les cellules sont traitées le lendemain de l'ensemencement avec les produits à 6 concentrations en duplicate pendant 1h. Au moins 3 puits contrôles sont traités avec la même quantité de DMSO finale.

Dilution des produits : Stock à 10mM dans le DMSO pur - Gamme de 10mM à 30µM avec un pas de 3 en DMSO pur - Dilutions intermédiaires au 1/50

25 dans du milieu de culture puis prélèvement de 10µl ajoutés directement aux cellules (200µl) : gamme finale de 10000 à 30nM.

A la fin de l'incubation, éliminer délicatement le surnageant et faire un rinçage avec 200µl de PBS. Puis mettre 100µl de tampon de lyse directement dans les puits sur la glace et incubé à 4°C pendant 30minutes. Tampon de lyse :

10mM Tris,HCl pH7.4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0.1% SDS, 0.5% deoxycholate, 20mM NaF, 2mM Na₃VO₄, 1mM PMSF et cocktail anti protéases.

- Les 100µl de lysats sont transférés dans une plaque en polypropylène fond en V et l'ELISA est réalisé de suite ou la plaque est congelée à -80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

Dans chaque puits de la plaque du kit, ajouter 70µl de tampon de dilution du kit + 30µL de lysat cellulaire ou 30µl de tampon de lyse pour les blancs. Incuber pendant 2h sous agitation douce à température ambiante.

- 10 Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec 100µl d'Anticorps anti-phospho MET pendant 1h à température ambiante.

Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec 100 µl d'Anticorps anti-lapin HRP pendant 30 minutes à température ambiante (sauf pour les puits chromogen seul).

- 15 Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Mettre 100µL de chromogen et incuber 30minutes dans le noir à température ambiante.

Arrêter la réaction avec 100µl de solution stop. Lire sans tarder à 450nm 0,1 seconde au Wallac Victor plate reader.

- 20 C) **Test C** : Mesure de la prolifération cellulaire par pulse de ¹⁴C-thymidine

- Les cellules sontensemencées dans des plaques Cytostar 96 puits sous 180µl pendant 4 heures à 37°C et 5% CO₂ : Les cellules HCT116 à raison de 2500 cellules par puits dans du milieu DMEM + 10% sérum de veau fœtal + 1% de L-Glutamine et les cellules MKN45 à raison de 7500 cellules par puits dans du milieu RPMI + 10% sérum de veau fœtal + 1% de L-Glutamine.
- 25 Après ces 4 heures d'incubation, les produits sont ajoutés sous 10µl en solution 20 fois concentrée selon la méthode de dilution citée pour l'ELISA.

Les produits sont testés à 10 concentrations en duplicate de 10000nM à 0,3nM avec un pas de 3.

Après 72h de traitement, ajouter 10µl de ¹⁴C-thymidine à 10µCi/ml pour obtenir 0,1µCi par puits. L'incorporation de ¹⁴C-thymidine est mesurée sur un

5 Micro-Beta (Perkin-Elmer) après 24 heures de pulse et 96h de traitement.

Toutes les étapes de l'essai sont automatisées sur les stations BIOMEK 2000 ou TECAN.

Les résultats obtenus par ce test B pour les produits de formule (I) en exemples dans la partie expérimentale sont tels que IC₅₀ inférieure à

10 10microM et notamment à 1microM.

Les résultats obtenus pour les produits en exemples dans la partie expérimentale sont donnés dans le tableau de résultats pharmacologiques ci-après, comme suit :

pour le test A, le signe + correspond à inférieur à 500nM et le signe ++
15 correspond à inférieur à 100nM.

pour le test B le signe + correspond à inférieur à 500nM et le signe ++ correspond à inférieur à 100nM.

pour le test C le signe + correspond à inférieur à 10microM et le signe ++ correspond à inférieur à 1microM.

20

Tableau de résultats pharmacologiques :

numéro ex	test A	test B	test C
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	++	++
6	++	++	++

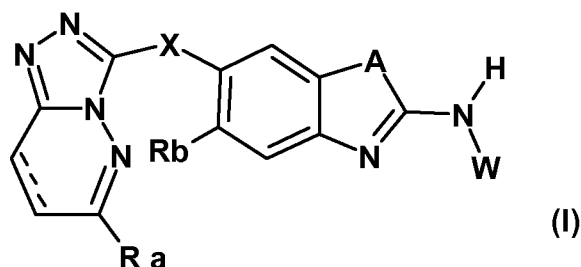
7	++	++	++
8	++		++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	+		++
16	++	+	++
17	++	++	++
18	++	+	
19	++	++	++
20	++	++	++
21	++	++	++
22	++	++	++
23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	+	++
27	+		++
28	++	+	++
29	++	++	++
30	++	++	++
31	++	++	++
32	++	++	++
33	++	++	++
34	++	++	++
35	++	++	++
36	++		++

37	++		++
38	++	+	++
39	++		++
40	++	+	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++	++	++
46	++	+	++
47	++	++	++
48	+		++
49	++	++	++
50	++	++	++
51	++	++	++
52	++	+	++
53	++	+	++
54	++	+	++
55	++	+	++
56	++	++	++
57	++	++	++
58	++	++	++
59	++	+	++
60	++	++	++
61	++	++	++
62	++	++	++
63	++	++	++
64	++	++	++
65	+	+	++
66	++	+	++

67	+		++
68	++	+	++
69	++	++	++
70	+	+	++
71	++	+	++
72	++	++	++
73	++	++	++
74	+		++
75	+		++

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I):



5 dans laquelle

--- représente une liaison simple ou double ;

R_b représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor;

R_a représente un radical -O-Z-R_c dans lequel :

10 Z représente une simple liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et éventuellement substitué par un groupement alkyle ou un atome d'halogène;

R_c représente un radical cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle éventuellement substitués ;

X représente S, SO ou SO₂;

15 A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :

20 - un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
 - 5 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les
10 radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ; ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être
15 éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
 - avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle, tous
20 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NH₂, NAlk, N(Alk)₂, phényle éventuellement substitué; ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et
25 éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;
- tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle,
30 hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux

cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R5, -OR5 -COOH, COOR5, -CONH2, CONHR5, NH2, NHR5, NR5R5', -NH-CO-R5, -NHCOOR5 et les radicaux alkyle, hétérocycloalkylalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH2-hétérocycloalkyle, phényle, CH2-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, alcoxy, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH2, NHalk et N(alk)2 ;

tous les radicaux définis ci-dessus cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle étant de plus éventuellement substitués par un radical Si(alk)3 ;

R5 et R5', identiques ou différents, représentent un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone;

alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ; étant entendu que :

i) lorsque Rb représente Hydrogène et Z représente une simple liaison, alors Rc ne représente pas un radical cycloalkyle; et ii) lorsque Rb représente Hydrogène et Z représente un radical alkylène, alors Rc ne représente pas un radical hétérocycloalkyle;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle

--- représente une liaison simple ou double ;

Ra représente un radical -O-Z-Rc dans lequel Z représente simple liaison et R_c représente aryle éventuellement substitué ;

R_b représente un atome d'hydrogène ou de fluor ;

X représente S, SO ou SO₂;

5 A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitués par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :

- 10
 - un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
 - un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical
- 15
 - O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène,
- 20
 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec
- 25
 - l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

avec R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NH₂, NHAIk, N(Alk)₂ ou phényle éventuellement substitué ; ou bien R3 et R4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, avec l'éventuel S pouvant être éventuellement sous forme SO ou SO₂; ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;

tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, aryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, -OR₅, NH₂, NHAIk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHAIk et N(alk)₂ ;

R₅ représente un radical alkyle ou cycloalkyle renfermant au plus 6 atomes de carbone ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle --- , Ra, Rb et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

- 5 W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement substitué par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄; ou le radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, -O-cycloalkyle, -O-CO-R₅, hydroxy, phényle ou
10 hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

- 15 - ou le radical NR₁R₂ , dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle, ou NR₃R₄ ; ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés
20 un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical hétérocycloalkyle
25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle ou NH₂, NAlk, N(Alk)₂, ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N

et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

tous les radicaux alkyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou
 5 R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, O-cycloalkyle, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle et hétéroaryle, tels que dans ces
 10 derniers radicaux, les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

15 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des
 20 revendications dans laquelle --- , Ra, Rb et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans
 25 lequel R représente :

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitués par un radical NR₃R₄, ou alcoxy ;

-un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

- ou le radical NR₁R₂, dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocyclique ou NR₃R₄, ou
 5 bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un
 10 atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

15 tous les radicaux cycloalkyle, hétérocyclique et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, -O-cycloalkyle, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle
 20 et phényle, ces derniers étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

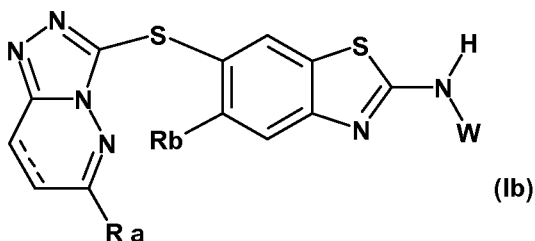
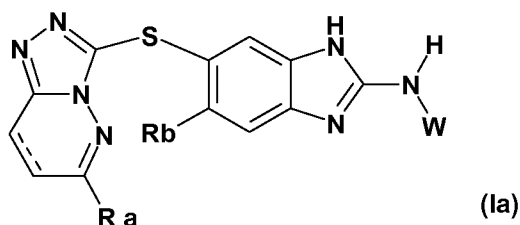
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
 25 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle A représente NH, les substituants --- , Ra,
 30 Rb, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à

l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de
5 formule (I).

6) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle A représente S, les substituants --- , Ra, Rb, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I)
10 étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

7) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :
15

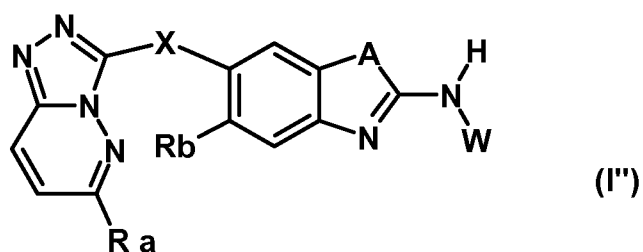


dans lesquelles --- , Ra, Rb, et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
20

lesdits produits de formule (Ia) et (Ib) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels

d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia) et (Ib).

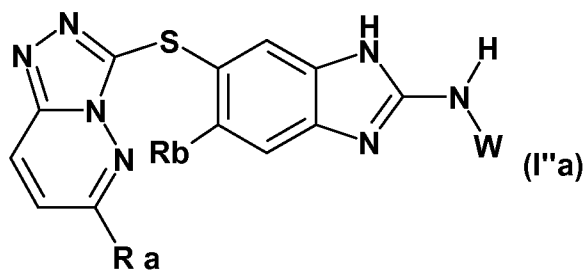
- 8) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle --- représente une liaison double répondant aux produits de formule (I'') :



dans laquelle les substituants R a, R b, X, A et W ont l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 9) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle --- représente une liaison double répondant aux produits de formule (I''a) :



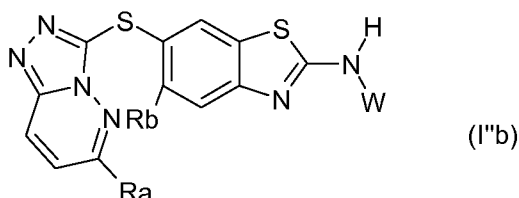
dans lesquelles R a, R b, et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

- lesdits produits de formule (I''a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels

d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I''a).

10) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle $\equiv$ représente une liaison double répondant

5 aux produits de formule (I''b) :



dans lesquelles Ra, Rb et W sont choisis parmi l'une quelconque des significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

lesdits produits de formule (I''b) étant sous toutes les formes isomères
10 possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I''b).

11) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans laquelle

15 $\equiv$ représente une liaison simple ou double

Ra représente un radical -O-phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

Rb représente un atome d'hydrogène ;

X représente S;

20 A représente S;

W représente un atome d'hydrogène; ou le radical COR dans lequel R représente :

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle ;

ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, et l'autre de R₁ et R₂ représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
 5 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

12) La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-dessous répondant aux formules suivantes :

- 10 - 6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- N-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-
15 benzothiazol-2-yl}acétamide
- 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-{6-[(6-phénoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
- 1-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 20 - 6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(2-méthoxyéthoxy)acétamide
- N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-
25 yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- N²-cyclopropyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide

- N-[6-({6-[3-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 5 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 1-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 10 - 6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 15 - 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-{[6-(tétrahydro-2H-pyran-4-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 - N-(6-{[6-(4-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3-fluoro-4-méthylphénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 25 - N-[6-({6-[(1-éthylpipéridin-4-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

- 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-[[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-(6-[[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 5 - 1-(6-[[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-[[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-[[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 10 - 1-(6-[[6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-[[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-(6-[[6-(1,3-benzodioxol-5-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-[[6-(3,4-dichlorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-[[6-(1H-indol-6-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 - N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide
- 25 - 2-éthoxy-N-(6-[[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

- 2-(cyclohexyloxy)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- 5 - 6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- [3-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}oxy)phényl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- N-(6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclobutanecarboxamide
- 10 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- N²-cyclohexyl-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 15 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²-méthyl-N²-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]glycinamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- 20 - 6-{[6-(3-aminophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine
- N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N~2~-(tétrahydro-2H-pyran-4-yl)glycinamide
- 25 - N-[6-({6-[4-(trifluorométhyl)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide

- N-[6-({6-[3-(trifluorométhoxy)phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-[6-({6-[(2-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 5 - N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- acétate de 2-[(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]amino]-2-oxoéthyle
- N-[6-({6-[(6-méthylpyridin-3-yl)oxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- 10 - N-[6-({6-[4-(morpholin-4-yl)méthyl]phénoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- (3-{[3-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]oxy}phényl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle
- 15 - N-(6-{[6-(pyridin-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-yl)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 - N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diéthylglycinamide
- 25 - N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-hydroxyacétamide

- 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3-fluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(4-éthylpipérazin-1-yl)acétamide
- 5 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 10 - N-{6-[(6-{3-[(diéthylamino)méthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-2-méthoxyacétamide
- 2-méthoxy-N-{6-[(6-{3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylméthyl]phénoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide
- 15 - 6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 2-(morpholin-4-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- N-(6-{[6-(3,5-difluorophénoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-(morpholin-4-yl)acétamide
- 20 - N²,N²-diéthyl-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)glycinamide
- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 25 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(tétrahydrofuran-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

- N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

- 2-(4-éthylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

5 - 2-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)-N-(6-{[6-(oxétan-3-yloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

10 **13)** Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications.

14) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels A représente NH.

15) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels A représente S.

15 **16)** A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

20 **17)** A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication **12**, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

25 **18)** Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

19) Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité de la protéine kinase MET et ses formes mutantes

5 **20)** Utilisation telle que définie à la revendication **19** dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

21) Utilisation telle que définie à la revendication **19** ou **20** dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

10 **22)** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie,
15 psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

23) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

20 **24)** Utilisation selon la revendication **23** destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.

25) Utilisation selon la revendication **23** ou **24** destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

25 **26)** Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications **23** à **24** destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoïétiques

lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

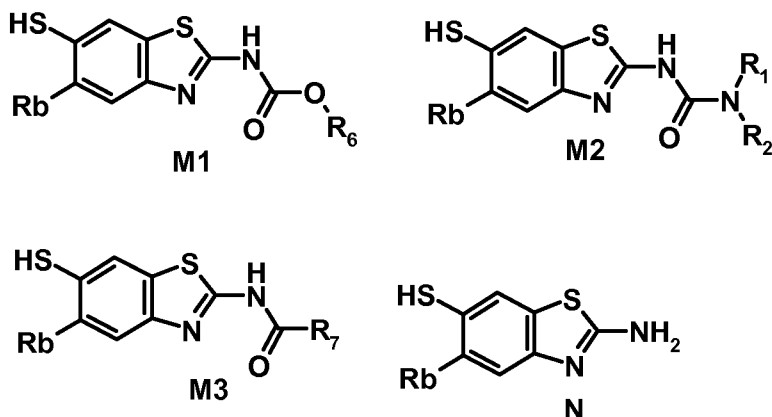
27) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à **12**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de
5 cancers.

28) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à **12**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en association.

29) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des
10 revendications 1 à **12** comme inhibiteurs de kinases.

30) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **12** comme inhibiteurs de MET.

31) A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules M1, M2, M3 et N avec Rb représente un atome de fluor F, tels que
15 définis ci-après :



dans lesquels les groupes CONR₁R₂, CO₂R₆ et COR₇, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 pour les produits de formules (I') et (I''), quand W≠H.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D277/82 C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 June 2007 (2007-06-07) paragraph [0001] compound 521 claim 1	1-31
Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN []) 17 January 2008 (2008-01-17) claim 1 formula I	1-31
Y	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 May 2008 (2008-05-02) claims 1-3,21	1-31
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2010

Date of mailing of the international search report

10/05/2010

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2010/050178

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 July 2007 (2007-07-05) claim 1	1-31
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENG MIAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 December 2007 (2007-12-06) claim 1	1-31
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 May 2009 (2009-05-07) claim 1	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2010/050178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		JP 2009518296 T	07-05-2009
		KR 20080080584 A	04-09-2008
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1	15-10-2008
		AU 2007272783 A1	17-01-2008
		CA 2657327 A1	17-01-2008
		CN 101528743 A	09-09-2009
		CR 10614 A	23-03-2009
		EA 200900178 A1	30-06-2009
		EP 2081931 A2	29-07-2009
		JP 2009543789 T	10-12-2009
		KR 20090029843 A	23-03-2009
		US 2009124612 A1	14-05-2009
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1	28-01-2009
		AU 2007309149 A1	02-05-2008
		CA 2667428 A1	02-05-2008
		CR 10803 A	16-06-2009
		EA 200970403 A1	30-10-2009
		EP 2084162 A2	05-08-2009
		JP 2010507578 T	11-03-2010
		KR 20090071612 A	01-07-2009
		SV 2009003235 A	15-10-2009
		US 2009258855 A1	15-10-2009
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		EA 200870085 A1	30-12-2008
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		JP 2009525263 T	09-07-2009
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		UY 30041 A1	31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1	06-12-2007
		EP 2032578 A2	11-03-2009
		JP 2009538899 T	12-11-2009
WO 2009056692 A	07-05-2009	AR 068055 A1	04-11-2009
WO 2009056692 A		AU 2008320791 A1	07-05-2009
		CA 2695628 A1	07-05-2009
		PA 8792501 A1	23-04-2009
		PE 09002009 A1	06-08-2009
		UY 31277 A1	31-03-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D277/82 C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 juin 2007 (2007-06-07) alinéa [0001] composé 521 revendication 1	1-31
Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN []) 17 janvier 2008 (2008-01-17) revendication 1 formula I	1-31
Y	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 mai 2008 (2008-05-02) revendications 1-3,21	1-31
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 avril 2010

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10/05/2010

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Samsam Bakhtiary, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 juillet 2007 (2007-07-05) revendication 1 -----	1-31
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENG MIAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 décembre 2007 (2007-12-06) revendication 1 -----	1-31
A,P	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 mai 2009 (2009-05-07) revendication 1 -----	1-31

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2010/050178

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		JP 2009518296 T	07-05-2009
		KR 20080080584 A	04-09-2008
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1	15-10-2008
		AU 2007272783 A1	17-01-2008
		CA 2657327 A1	17-01-2008
		CN 101528743 A	09-09-2009
		CR 10614 A	23-03-2009
		EA 200900178 A1	30-06-2009
		EP 2081931 A2	29-07-2009
		JP 2009543789 T	10-12-2009
		KR 20090029843 A	23-03-2009
		US 2009124612 A1	14-05-2009
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1	28-01-2009
		AU 2007309149 A1	02-05-2008
		CA 2667428 A1	02-05-2008
		CR 10803 A	16-06-2009
		EA 200970403 A1	30-10-2009
		EP 2084162 A2	05-08-2009
		JP 2010507578 T	11-03-2010
		KR 20090071612 A	01-07-2009
		SV 2009003235 A	15-10-2009
		US 2009258855 A1	15-10-2009
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		EA 200870085 A1	30-12-2008
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		JP 2009525263 T	09-07-2009
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		UY 30041 A1	31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1	06-12-2007
		EP 2032578 A2	11-03-2009
		JP 2009538899 T	12-11-2009
WO 2009056692 A	07-05-2009	AR 068055 A1	04-11-2009
WO 2009056692 A		AU 2008320791 A1	07-05-2009
		CA 2695628 A1	07-05-2009
		PA 8792501 A1	23-04-2009
		PE 09002009 A1	06-08-2009
		UY 31277 A1	31-03-2009