

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 19.11.02.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 21.05.04 Bulletin 04/21.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA SA Société anonyme — FR.

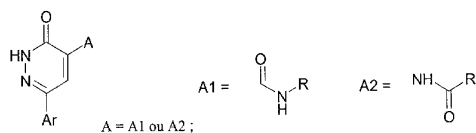
72 Inventeur(s) : LESUISSE DOMINIQUE, HALLEY FRANCK, BAUDOIN BERNARD, ROONEY THOMAS, HOELDER SWEN, NAUMANN THORSTEN et TIRABOSCHI GILLES.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX DERIVES DE PYRIDAZINONES A TITRE DE MEDICAMENTS ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT.

57 La présente invention concerne les nouveaux dérivés de pyridazinones de formule générale (I)



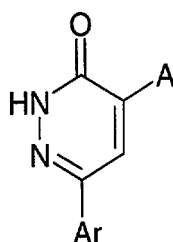
R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants;

Ar est un radical cyclique aromatique à 6 chaînons contenant de 0 à 6 atomes d'azote, un radical phényle ou pyridyle; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants.



Nouveaux dérivés de pyridazinones à titre de médicaments et
compositions pharmaceutiques les renfermant.

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés de formule (I):



5 ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables comme inhibiteur de kinase.

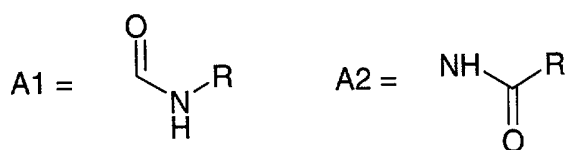
L'invention a pour objet l'utilisation des dérivés de pyridazinones de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies

10 neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le

15 syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux dérivés de pyridazinones et leurs sels pharmaceutiquement acceptables et les dérivés nouveaux de pyridazinones et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne des dérivés de formule (I) dans laquelle :

20 A représente une chaîne A1 ou A2



R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

Ar est un radical cyclique aromatique à 6 chaînons contenant de 0 à 6 atomes d'azote, un radical phényle ou pyridyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alkoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les dérivés de formule (I) dans laquelle :

A est A₁ ;

Ar est 4-pyridinyle ou phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alkoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne les dérivés de pyridazinones de formule (I) dans laquelle :

A est A₁ ;

Ar est 4-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- 5 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne les dérivés de pyridazinones de formule (I) dans laquelle :

A est A1 ;

- 10 Ar est 4-hydroxy-3-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 15 R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- 20

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- 25 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Et de manière préférée, la présente invention concerne les dérivés de pyridazinones de formule (I) dans laquelle :

A est A1 ;

Ar est 4-hydroxy-phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkenyle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Dans les définitions précédentes et celles qui suivent, les radicaux alkyle(1-6C) contiennent 1 à 6 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkenyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et une à 3 doubles liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; les radicaux alkynyles contiennent 2 à 6 atomes de carbone et 1 à 3 triples liaisons conjuguées ou non en chaîne droite ou ramifiée ; Les radicaux aromatiques à 6 chaînons contenant de 0 à 3 atomes d'azote sont choisis parmi phényl, 2-pyridinyle, 3-pyridinyle, 4-pyridinyle, 2-pyrimidinyle, 4-pyrimidinyle, 5-pyrimidinyle, 3-pyridazinyle, 4-pyridazinyle, 2-pyrazinyle, 3-pyrazinyle, 1,3,5-triazinyle ; les radicaux aryles sont choisis parmi phényle, naphthyle ou indényle ; les radicaux hétéroaryles contiennent 3 à 10 chaînons, contenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote

- en particulier, thiazolyle, thiényle, pyrrolyle, pyridinyle, furyle, imidazolyle, oxazolyle, pyrazinyle, tetrazolyle ; le radical halogène est soit, chlore, iode, fluor, brome ; les radicaux polycycloalkyles sont choisis parmi adamantyle, quinuclidinyle, bornanyle, norbornanyle, bornenyle, norbornenyle ; les radicaux hétéroaryles fusionnés à un cycloalkyle (1-10C) sont choisis parmi indanyle, isochromanyle, chromanyle, 1,2,3,4-tétrahydroisoquinolyle, 1,2,3,4-tétrahydroquinolyle ; les radicaux hétérocycles contiennent 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre, azote et représentent en particulier piperidinyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrrazolidinyle, isothiazolidinyle, thiazolidinyle, isoxazolidinyle, oxazolidinyle, piperazinyle.

Les composés de formule (I) présentent un ou plusieurs carbones asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères, de racémique, d'énantiomères et de diastéréoisomères; ceux-ci font également partie de l'invention ainsi que leurs mélanges.

- 15 Parmi les composés de formule (I) utiles selon l'invention on peut citer les composés suivants:

N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 20 *N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 25 *N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(*n*-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 *N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 *N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 *N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(*n*-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 *N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 2-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)acetamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyrimidin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

5-amino-N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

2-(2,4-dichlorophenyl)-N-(4-oxo-1-pyridin-4-yl-3,4-dihydrophthalazin-5-yl)acetamide

- 5 2-(2,4-dichlorophenyl)-N-[1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-5-yl]acetamide

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et plus particulièrement les composés suivants :

- 10 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-phényl-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-benzyl-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 15 *N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-

- 20 carboxamide

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(*n*-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

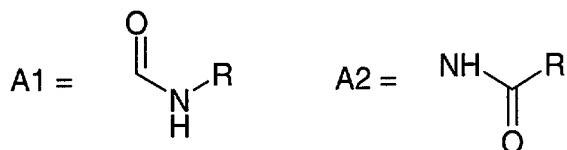
- 25 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester

- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-
- 5 carboxamide
- N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-
- carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-
- carboxamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[3-benzyl-4-hydroxyphenyl]-2,3-dihydropyridazine-
- 4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-2-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- Les documents EP 0075436, US4734415 et US 4353905 décrivent des dérivés 6-(substitué)phényl-3(2H)-pyridazinones comme agents anti hypertenseur et comme
- 20 agent augmentant la contractibilité cardiaque. Ces molécules comportent un substituant sur le phényle qui est un hétérocyle comportant au moins un atome d'azote. Ce type de substitution n'est pas prévu dans la présente demande.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) pour lequel soit

- 25 A représente une chaîne A1 ou A2



R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant
 5 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

10 Ar est un radical cyclique aromatique à 6 chaînons contenant de 0 à 6 atomes d'azote, un radical phényle ou pyridyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle,
 15 aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle,
 20 trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans
 25 laquelle :

A est A1 ;

Ar est 4-pyridinyle ou phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

A est A₁ ;

Ar est 4-hydroxy-3-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂,
 5 NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂,
 10 NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans
 15 laquelle :

A est A₁ ;

Ar est 4-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁,
 20 NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁,
 25 C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou

plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 De manière préférée, la présente invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant en tant que principe actif un dérivé de formule (I) dans laquelle :

A est A1 ;

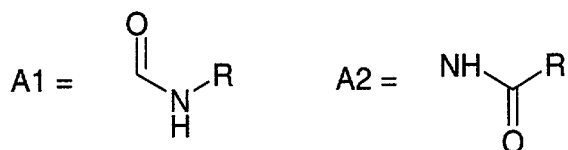
- Ar est 4-hydroxy-phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- 20 R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyridazinone de formule (I) dans laquelle :

A représente une chaîne A1 ou A2



R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant
5 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

10 Ar est un radical cyclique aromatique à 6 chaînons contenant de 0 à 6 atomes d'azote, un radical phényle ou pyridyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle,
15 aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle,
20 trifluorométhyle, trifluorométhoxy,

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyridazinone de formule (I) dans laquelle :

25 A est A1 ;

Ar est 4-pyridinyle ou phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -

O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyridazinone de formule (I) dans laquelle :

A est A₁ ;

Ar est 4-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁,

C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- 5 R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyridazinone de formule (I) dans laquelle :

A est A₁ ;

- Ar est 4-hydroxy-3-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -
15 O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

- R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN,
20 NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

- R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle,
25 alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière préférée, la présente invention concerne l'utilisation à titre de médicament des dérivés de pyridazinone de formule (I) dans laquelle :

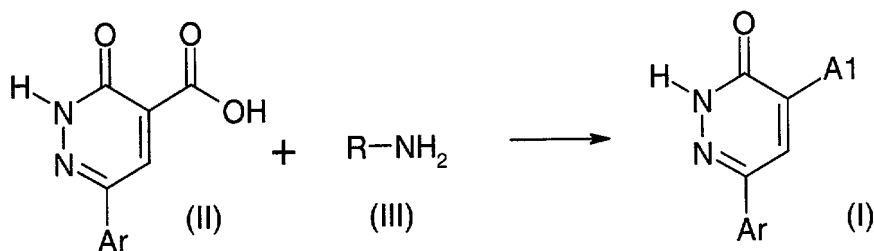
A est A1 ;

Ar est 4-hydroxy-phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants
5 choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant
10 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

15 R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères,
20 tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés de formule (I) pour lesquels A = A1= CONHR peuvent être obtenus par acylation des dérivés amines, soit à l'aide d'un chlorure d'acide préalablement préparé ou par réaction en présence d'un agent d'activation.



La réaction peut se faire par formation du chlorure d'acide selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art ou plus précisément par action de chlorure d'oxalyle dans le toluène, le dichlorométhane (R.D.MILLER, J. Org. Chem, 56, (4) 1453, (1991)) qui ainsi formé réagira avec l'amine (III) en présence d'une base comme la
5 pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la réaction peut débuter à 0°C et lorsque l'addition du chlorure d'acide est terminée on laisse agiter à la température ambiante (G. DAIDONE, Heterocycles, 43, (11), 2385-96, (1996)) ou on chauffe si nécessaire.

La réaction peut aussi se faire en présence d'un agent d'activation type carbodiimide
10 seul (DCC, EDAC) (M. C. DESAI, Tetrahedron Lett., 34, 7685, (1993)) ou en présence d'hydroxybenzotriazole et de diméthylaminopyridine (J. P. GAMET, Tetrahedron, 40, 1995, (1984), K. BARLOS, J. Org. Chem., 50, 696, (1985)) ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY, Principles of Peptide Synthesis ; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58,
15 (1984)) ou de formation de la liaison amide.

Les dérivés de formule (II) sont obtenus par la méthode décrite dans le brevet F.R 2481284 et par Y.Shojiro. Chem. Pharm. Bull ; 19 (11) p 2354. Il est nécessaire de protéger les fonctions réactives. Les groupements protecteurs sont introduits selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment celles décrites par
20 T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991). Pour les phénols, on choisira de préférence plus particulièrement un groupement benzyle introduit en présence d'une base minérale telle que le carbonate de sodium au reflux de l'acétone ou de l'acétonitrile (A. R Mac Kenzie, Tetrahedron, 42, 3259, (1986)), qui peuvent être ensuite éliminés par hydrogénation
25 catalytique ou plus particulièrement par l'acide trifluoroacétique au reflux d'écrit dans le brevet W O 9727846.

Les produits de formule générale (III) peuvent être obtenus commercialement ou par fonctionnalisation et protection des fonctions réactives de produits disponibles commercialement selon les méthodes décrites par Larock, Comprehensive Organic

Transformations, VCH, New York, 1999. Les fonctions nitriles sont réduites par l'hydrogène en présence de catalyseurs, BH₃ ou plus précisément d'hydruire de lithium aluminium dans des solvants tels que le dioxane ou le THF (T.M. Koenig, Tetrahedron Letters, 35, 1339, (1994)). Les fonctions phénols sont protégées par le

5 triméthylsilyléthoxyméthyle en faisant réagir le composés de départ avec le chlorure de triméthylsilyléthoxyméthyle en présence d'hydruire de sodium dans un solvant tel que le diméthylformamide à température ambiante (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); M. P. EDWARDS, Tetrahedron, 42, 3723, (1986)). La

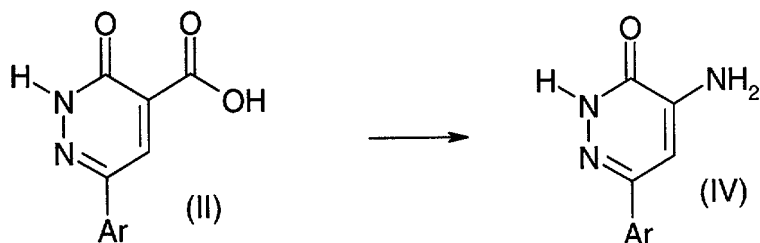
10 déprotection s'effectue selon des méthodes connues par l'homme du métier et décrites par T.W. GREENE, Protective groups in Organic Synthesis, J. Wiley-Interscience Publication (1991).

Les dérivés de formule (I) pour lesquels le groupement protecteur est un triméthylsilyléthoxyméthyle peuvent être déprotégés par réaction avec le fluorure de tétrabutylammonium au reflux dans des solvants tels que le tétrahydrofurane, le

15 dioxane. (J. P. WHITTEN, J. Org. Chem., 51, 1891, (1986); B. H. LIPSHUTZ, Tetrahedron Lett., 4095, (1986)).

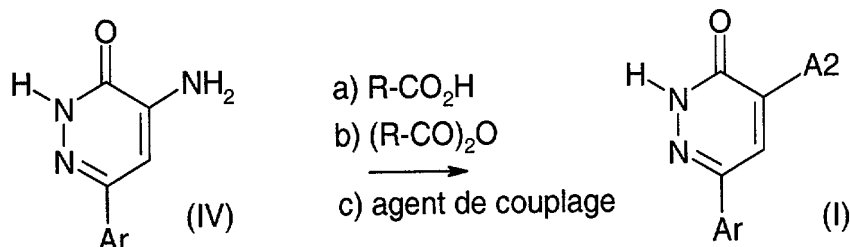
Les dérivés de formule (I) pour lesquels le groupement protecteur est un ester peuvent être saponifiés selon toutes les méthodes connues de l'homme de l'art et notamment par action de la soude au reflux (L. Anzalone, J. Org. Chem., 50, 2128, (1985).

20 Pour les dérivés de formule (I) pour lesquels A = A₂ = NHCOR, il est nécessaire de faire subir au dérivés de formule (II) un réarrangement selon les méthodes décrites par Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1999 ou plus particulièrement par B. Singh, HETEROCYCLES, 31, (12), 2163, (1990).



25 Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus selon la voie a) par acylation des dérivés de formule (IV) soit à l'aide d'un chlorure d'acide, ou selon la voie b) par

acylation des dérivés de formule (IV) soit à l'aide d'un anhydride, ou selon la voie c) par réaction d'un acide en présence d'un agent d'activation.



Par la voie (a) la réaction s'effectue en présence d'une base comme la pyridine, la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ; la réaction peut débuter à 0°C et lorsque l'addition du chlorure d'acide est terminée on laisse agiter à la température ambiante (G. DAIDONE, *Heterocycles*, **43**, (11), 2385-96, (1996) ou on chauffe si nécessaire.

Par la voie (b) la réaction s'effectue au reflux d'un solvant inerte tel le xylène ou le tétrahydrofuranne (F. ALBERICIO, *Synth. Commun.*, **31**, (2), 225-32, (2001)) ou le dichlorométhane, (G. PROCTER, *Tetrahedron*, **51**, (47), 12837-842, (1995)) ou dans l'anhydride lui-même.

Par la voie (c) la réaction s'effectue en présence d'un agent d'activation type carbodiimide seul (DCC, EDAC) (M. C. DESAI, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 7685, (1993)) ou en présence d'hydroxybenzotriazole et de diméthylaminopyridine (J. P. GAMET, *Tetrahedron*, **40**, 1995, (1984), K. BARLOS, *J. Org. Chem.*, **50**, 696, (1985)) ou selon les méthodes bien connues de couplage de la chimie peptidique (M. BODANSZKY, *Principles of Peptide Synthesis* ; Springer-Verlag, New York, NY, pages 9-58, (1984)) ou de formation de la liaison amide.

Les composés de formule (I) sont isolés et peuvent être purifiés par des méthodes connues, par exemple par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les composés de formule (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant organique tel qu'un alcool, une cétone, un éther ou un solvant chloré. Ces sels font également partie de l'invention.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels suivants : benzènesulfonate, bromhydrate, chlorhydrate, citrate, éthanesulfonate, fumarate, gluconate, iodate, maléate, iséthionate, méthanesulfonate, méthylène-bis-b-oxynaphtoate, nitrate, oxalate, pamoate, phosphate, salicylate, succinate, sulfate, tartrate, théophyllinacétate et p-toluènesulfonate.

Les composés de formule (I) sont des inhibiteurs de kinase et sont ainsi utiles pour la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Leurs activités ont été déterminées en mesurant l'inhibition de la phosphorylation de la protéine tau dans les coupes de cortex de rat adulte.

Les coupes de cortex d'une épaisseur de 300µm sont préparées à partir de rats mâles OFA (Iffa-Credo) âgés de 8-10 semaines, sacrifiés par décapitation. Elles sont incubées dans 5 ml de milieu DMEM contenant du pyruvate et du glucose 4.5 g/l à 37°C pendant 40 min. Les coupes sont ensuite lavées 2 fois avec le milieu, distribuées dans des microtubes (50µl dans 500µl de milieu avec ou sans composés à tester), et incubées à 37°C sous agitation. Deux heures plus tard, l'expérience est arrêtée par centrifugation. Les coupes sont lysées, sonifiées et centrifugées à 18300g, 15 min à 4°C. La concentration en protéines du surnageant est déterminée par un dosage commercial (BCA Protein Assay, Pierce) basé sur la méthode de Lowry.

Les échantillons, dénaturés au préalable 10 min à 70°C, sont séparés sur gel vertical 4-12%Bis-Tris en présence de tampon MOPS-SDS et électrotansférés sur membrane de nitrocellulose. L'immunomarquage est réalisé par l'anticorps monoclonal AD2 qui reconnaît spécifiquement les épitopes phosphorylés Ser396/404 de la protéine tau. Les protéines immunoréactives sont visualisées par addition d'un deuxième anticorps dirigé contre les IgG de souris et couplé à la peroxydase et d'un substrat

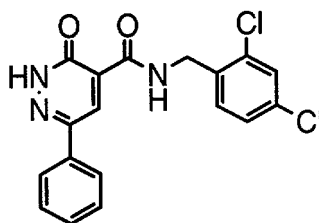
chimiluminescent. Les autoradiogrammes obtenus sont enfin quantifiés à l'aide du logiciel 'GeneTools' de Syngene (GeneGnome, Ozyme) pour déterminer une CI50.

Les composés de formule (I) présentent une activité très intéressante et en particulier certains composés ont une CI50 inférieure à 100 μ M.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention de manière non limitative.

Exemple 1

***N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-phényl-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

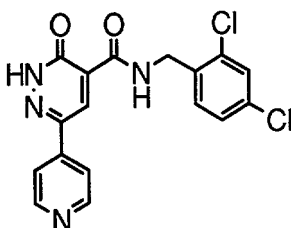


- 10 A 0,2 g d'acide 3-Oxo-6-phenyl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carboxylique acide préparé comme décrit par Y.Shojiro et col. *Chem. Pharm. Bull* ; 19(11) p 2354, dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,14 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,14 cm³ de 2,4-dichlorobenzylamine et 0,14 cm³ de triéthylamine. On additionne ensuite 0,2 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide . On laisse agiter
- 15 pendant 48 heures à 19°C. On ajoute 10 cm³ d'eau distillée. La phase organique est lavée à nouveau avec 3 fois 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale puis avec 10 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium. On filtre sur verre fritté puis on évapore sous pression réduite (2 kPa ; 45°C). Le résidu est repris avec 10
- 20 cm³ d'oxyde de diisopropyle. L'insoluble est filtré sur verre fritté puis rincé à nouveau avec 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après séchage (10 kPa ; 20 °C), on obtient 28 mg de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-phényl-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant vers 258°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 4,64 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; de 7,40 à 7,60 (mt : 5H) ; 7,66 (s large : 1H) ; 7,92 (mt : 2H) ; 8,55 (s : 1H) ; 10,04 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; de 13,80 à 14,15 (mf étalé : 1H).

Exemple 2

5 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

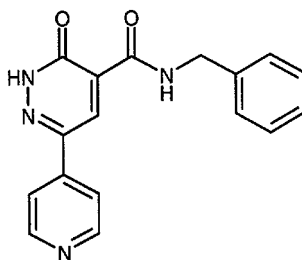


A 0,3 g d'acide 3-oxo-6-(pyridin-4-yl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique préparé comme décrit dans le brevet F.R 2481284 solubilisé dans 10 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,02 cm³ de diméthylformamide puis 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à 19 °C. On ajoute alors 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle supplémentaire et on laisse agiter à nouveau une heure à 19 °C. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur une solution 10 cm³ de dichlorométhane contenant : 0,19 cm³ de tréthylamine et 0,21 cm³ de 2,4-dichlorobenzylamine. On agite le milieu réactionnel pendant 12 heures à 19 °C, puis on le filtre sur verre fritté, on rince avec 10 cm³ de dichlorométhane, 10 cm³ d'eau distillée et avec 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale. Après séchage (10 kPa ; 20°C), on obtient 0,25 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide blanc, fondant à 233 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 4,64 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,45 (mt : 2H) ; 7,66 (s large : 1H) ; 7,91 (d large, $J = 5$ Hz : 2H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,73 (d large, $J = 5$ Hz : 2H) ; 9,95 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; 14,25 (mf : 1H).

Exemple 3

25 *N*-benzyl-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

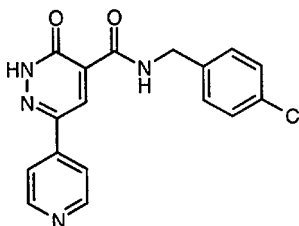


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,17 cm³ de benzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,22 g de *N*-benzyl-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 258 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,61 (d, J = 6 Hz : 2H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 7,92 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 8,64 (s : 1H) ; 8,73 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 9,93 (t large, J = 6 Hz : 1H).

Exemple 4

***N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

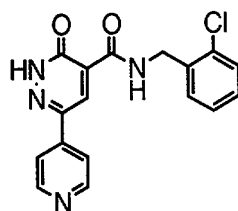


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,19 cm³ de 4-chlorobenzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,2 g de *N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 250 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,60 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,41 (mt : 4H) ; 7,92 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,64 (s : 1H) ; 8,73 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 9,91 (t large, $J = 6$ Hz : 1H).

Exemple 5

5 *N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

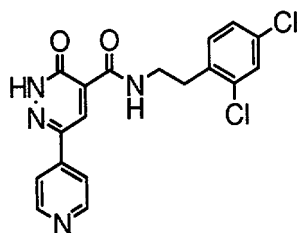


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,19 cm³ de 2-chlorobenzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,25 g de *N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant au dessus de 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,67 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,35 (mt : 2H) ; de 7,40 à 7,55 (mt : 2H) ; 7,92 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,63 (s : 1H) ; 8,72 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 9,95 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; 14,25 (s : 1H).

Exemple 6

N-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

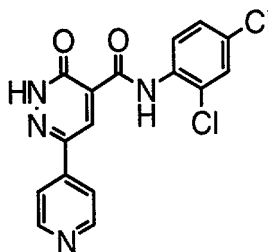


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,23 cm³ de 2,4-dichlorophényléthylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,23 g de *N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 202 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,00 (t, J = 7 Hz : 2H) ; 3,63 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 7,38 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,44 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,60 (d, J = 2 Hz : 1H) ; 7,90 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 8,49 (s : 1H) ; 8,68 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 9,96 (mf : 1H) ; de 13,50 à 14,50 (mf très étalé : 1H).

Exemple 7

***N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

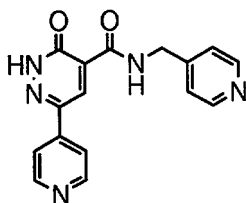


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,036 g de 2,4-dichloroaniline et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,16 g de *N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant au dessus de 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6 avec ajout de quelques gouttes de CD_3COOD d4, δ en ppm) : 7,52 (dd, $J = 8,5$ et $2,5$ Hz : 1H) ; 7,75 (d, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 7,96 (d mt, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,60 (d, $J = 8,5$ Hz : 1H) ; 8,75 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,77 (s : 1H).

5 Exemple 8

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

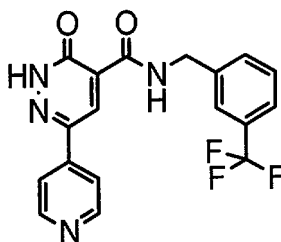


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,15 cm³ de 4-(aminométhyl)pyridine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,14 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 254 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 4,63 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,35 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,92 (d mt, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,53 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,72 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 9,99 (t, $J = 6$ Hz : 1H) ; 14,26 (mf : 1H).

20 Exemple 9

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

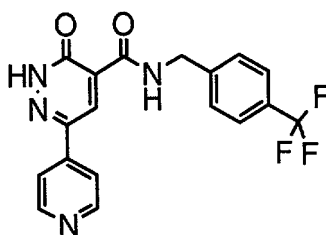


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,21 cm³ de 3-(trifluorométhyl)benzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,22 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 224 °C.

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,68 (d, J = 6 Hz : 2H) ; de 7,55 à 7,75 (mt : 3H) ; 7,74 (s large : 1H) ; 7,91 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 8,63 (s : 1H) ; 8,72 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 9,96 (t large, J = 6 Hz : 1H) ; 14,21 (mf : 1H).

Exemple 10

15 **3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**



En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure

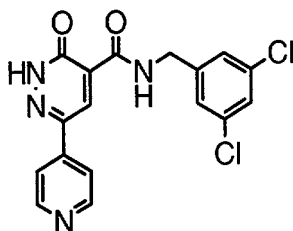
20

d'oxalyle, de 0,21 cm³ de 4-(trifluorométhyl)benzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,22 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 227 °C.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,69 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 7,59 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,73 (d large, J = 8 Hz : 2H) ; 7,91 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,72 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 10,04 (t très large, J = 6 Hz : 1H) ; 14,24 (mf : 1H).

Exemple 11

- 10 ***N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

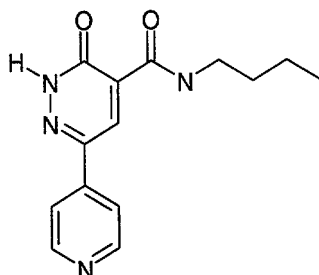


- En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,19 cm³ de 3,5-dichlorobenzylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,025 g de *N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant au dessus de 260 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,59 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 7,43 (mt : 2H) ; 7,51 (mt : 1H) ; 7,91 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 8,57 (s : 1H) ; 8,70 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 10,14 (mf : 1H) ; 14,18 (mf étalé : 1H).

Exemple 12

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(*n*-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

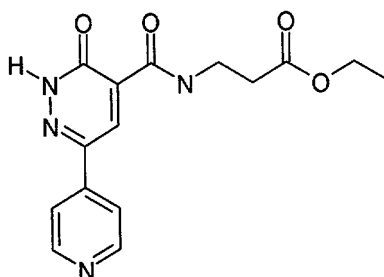


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g
 5 d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 0,02 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,15 cm³ de *n*-butylamine et de 0,19 cm³ de triéthylamine. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63μm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et
 10 de méthanol (97,5/2,5 en volumes) 0,23 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(*n*-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 209 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 1,38 (mt : 2H) ; 1,55 (mt : 2H) ; 3,37 (mt : 2H) ; 7,90 (d mt, J = 6 Hz : 2H) ; 8,60 (s : 1H) ; 8,72 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 9,50 (t, J = 6 Hz : 1H) ; 14,20 (mf : 1H).

15 Exemple 13

3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester



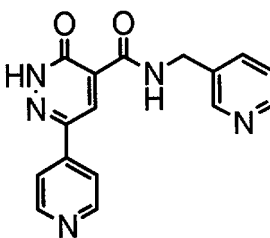
A 0,94 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique
 20 solubilisé dans 100 cm³ de N,N-diméthylformamide, on additionne successivement

0,733 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,833 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de la
 b β ta alanine, de 0,96 cm³ de N,N-diisopropyl $\acute$ thylamine et de 2,06 g de O-(7-
 azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-t $\acute$ tram $\acute$ thyluronium hexafluoro-phosphate. Le milieu
 5 r $\acute$ actionnel est agit $\acute$ pendant 12 heures $\acute$ 19 $^{\circ}$ C. Le solvant est $\acute$ vap $\acute$ or $\acute$ sous pression
 r $\acute$ duite (2 kPa ; 55 $^{\circ}$ C). Le r $\acute$ sidu solide est tritur $\acute$ dans 20 cm³ de dichlorom $\acute$ thane,
 essor $\acute$ et s $\acute$ ch $\acute$ $\acute$ l' $\acute$ tuve sous pression r $\acute$ duite (10 kPa ; 20 $^{\circ}$ C). On obtient apr $\acute$ s
 purification par chromatographie sur gel de silice (granulom $\acute$ trie 40-63 μ m, sous une
 pression d'argon de 150 kPa) en $\acute$ luant avec du dichlorom $\acute$ thane 0,45 g de 3-[(3-Oxo-
 6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid $\acute$ thyl ester
 10 sous forme d'un solide blanc fondant $\acute$ 180 $^{\circ}$ C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,22 (t, J = 7 Hz : 3H) ;
 2,63 (t large, J = 6,5 Hz : 2H) ; 3,62 (q, J = 6,5 Hz : 2H) ; 4,12 (q, J = 7 Hz : 2H) ;
 7,92 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 8,61 (s : 1H) ; 8,73 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 9,69 (t
 large, J = 6,5 Hz : 1H).

15 **Exemple 14**

**3-oxo-6-pyridin-4-yl-N-(pyridin-3-yl-m $\acute$ thyl)-2,3-dihydropyridazine-4-
 carboxamide**



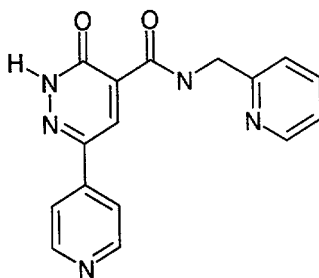
En op $\acute$ rant comme dans l'exemple 13 pour la pr $\acute$ paration du 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-
 20 yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid $\acute$ thyl ester, mais $\acute$ partir
 0,3 g d'acide 3-oxo-6- pyridin-4-yl -2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 30 cm³
 de N,N-dim $\acute$ thylformamide, de 0,233 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,18 cm³ de 3-
 (aminom $\acute$ thyl)pyridine, de 0,31 cm³ de N,N-diisopropyl $\acute$ thylamine et de 0,65 g de O-
 (7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-t $\acute$ tram $\acute$ thyluronium hexafluoro-phosphate.

On obtient 0,046 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-3-ylméthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à 262 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,62 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,38 (dd large, $J = 8$ et 5 Hz : 1H) ; 7,79 (d très large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,91 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,48 (d large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 8,60 (s large : 1H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,72 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 9,94 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; 14,15 (mf : 1H).

Exemple 15

3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



10

En opérant comme dans l'exemple 13 pour la préparation 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionique acid éthyl ester, mais à partir 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 30 cm³ de *N,N*-diméthylformamide, de 0,233 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,18 cm³ de 2-(aminométhyl)pyridine, de 0,31 cm³ de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,65 g de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate.

15

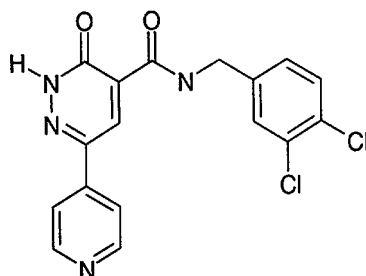
On obtient 0,125 g de 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-2-ylméthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide blanc fondant à 242 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,71 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,33 (dd large, $J = 8$ et 5,5 Hz : 1H) ; 7,42 (d large, $J = 8$ Hz : 1H) ; 7,81 (t dédoublé, $J = 8$ et 2 Hz : 1H) ; 7,93 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 8,57 (d large, $J = 5,5$ Hz : 1H) ; 8,63 (s : 1H) ; 8,73 (d large, $J = 6$ Hz : 2H) ; 10,24 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; de 14,00 à 14,50 (mf très étalé : 1H).

20

Exemple 16

***N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**



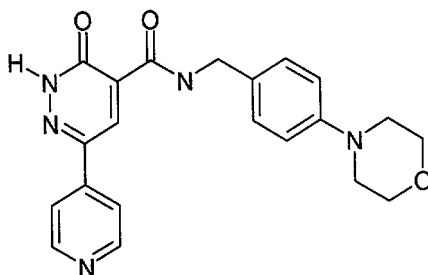
- En opérant comme dans l'exemple 13 pour la préparation du 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester, mais à partir
- 5 0,3 g d'acide 3-oxo-6- pyridin-4-yl -2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 30 cm³ de N,N-diméthylformamide, de 0,233 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,19 cm³ de 3,4-dichlorobenzylamine, de 0,31 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et de 0,65 g de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate.
- 10 On obtient 0,28 g de *N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à 265 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,58 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 7,37 (dd, J = 8 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,62 (d, J = 8 Hz : 1H) ; 7,64 (mt : 1H) ; 7,91 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,72 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 9,92 (t large, J = 6 Hz : 1H) ; de 14,00 à 14,40 (mf très étalé : 1H).

15

Exemple 17

***N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**



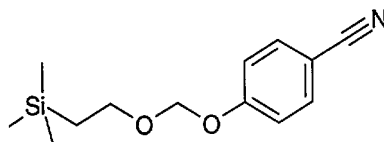
En opérant comme dans l'exemple 13 pour la préparation du 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester, mais à partir 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 30 cm³ de N,N-diméthylformamide, de 0,233 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,265 g de 4-morpholinobenzylamine, de 0,31 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et de 0,65 g de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate.

On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec du dichlorométhane, 0,13 g de N-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à 252 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 3,09 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 3,74 (t, J = 5 Hz : 4H) ; 4,48 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 6,93 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,24 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,91 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 8,62 (s : 1H) ; 8,72 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 9,85 (t très large, J = 6 Hz : 1H) ; 14,22 (mf : 1H).

15 **Exemple 18**

(Triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzonitrile



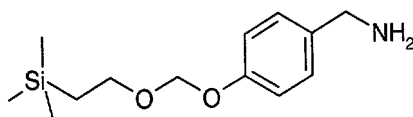
A 3 g de 4-hydroxybenzonitrile dissout dans 60 cm³ de dichlorométhane, on additionne successivement 0,085 g de 4-diméthylaminopyridine et 4,9 cm³ de chlorométhyléthoxy(triméthylsilyle), puis 5,62 cm³ de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 12 heures à 19 °C puis lavé par trois fois 10 cm³ d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique normale, puis par 10 cm³ d'eau, puis par 10 cm³ de soude normale et enfin 10 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon

de 150 kPa) en éluant avec du dichlorométhane, 3,5 g de (triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzonitrile sous forme d'une huile incolore.

Spectre de masse : EI, $m/z=206$ ($M - \text{SiCH}_3$)⁺, $m/z=191$ ($M - \text{Si}(\text{CH}_3)_2$)⁺, $m/z=176$ ($M - \text{Si}(\text{CH}_3)_3$)⁺ pic de base, $m/z=103$ (PhCN)⁺, $m/z=73$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)⁺

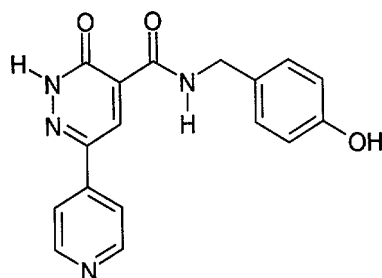
- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : - 0,03 (s : 9H) ; 0,89 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,72 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,35 (s : 2H) ; 7,18 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 7,79 (d, J = 9 Hz : 2H).

(Triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzylamine



- 10 A 3,5 g de (triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzonitrile dissout dans 70 cm³ de tétrahydrofurane, on additionne à une température voisine de 19°C, 15,5 cm³ d'une solution molaire d'hydruure de lithium – aluminium. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux du tétrahydrofurane pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 19°C, on ajoute au milieu réactionnel 0,6 cm³ d'eau, puis
- 15 0,6 cm³ d'une solution aqueuse de soude 0,5 N et 1,8 cm³ d'eau. La suspension obtenue est filtrée sur verre fritté, le résidu est lavé par 5 fois 1,8 cm³ de tétrahydrofurane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). On obtient 3,3 g de (triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzylamine sous forme d'une huile jaune.
- 20 Spectre de masse : EI, $m/z=253$ M⁺, $m/z=194$ ($M - \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$)⁺ pic de base, $m/z=180$ ($M - \text{Si}(\text{CH}_3)_3$)⁺, $m/z=73$ ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)⁺
- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 0,00 (s : 9H) ; 0,90 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 3,66 (s : 2H) ; 3,71 (t, J = 8 Hz : 2H) ; 5,20 (s : 2H) ; 6,95 (d large, J = 8,5 Hz : 2H) ; 7,24 (d large, J = 8,5 Hz : 2H).
- 25 **N-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

37

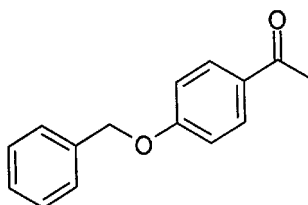


En opérant comme dans l'exemple 13 pour la préparation du 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester, mais à partir 0,6 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 60 cm³ de N,N-diméthylformamide, de 0,466 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,91 g de (triméthylsilyl)-2-éthoxyméthoxy-4-benzylamine, de 0,6 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et de 1,31 g de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate. On obtient, après purification par chromatographie liquide à haute performance sur colonne 100x30mm HyPURITY® de 5µ en éluant avec un mélange croissant de 25% à 95% d'acétonitrile – eau (contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique), 0,16 g de N-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à une température supérieur à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,48 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 6,75 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,19 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 8,05 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; 8,69 (s : 1H) ; 8,79 (d large, J = 6 Hz : 2H) ; de 9,00 à 9,60 (mf étalé : 1H) ; 9,74 (t, J = 6 Hz : 1H) ; 14,28 (s large : 1H).

Exemple 19

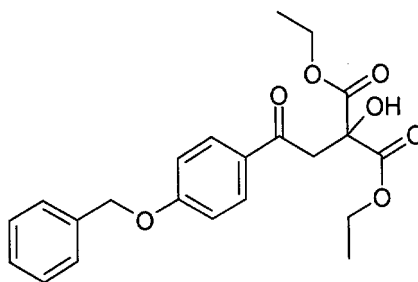
4-benzyloxyacétophénone



A 15 g de 4-hydroxyacétophénone dissout dans 180 cm³ d'acétone, on additionne à une température voisine de 19°C, 14,5 cm³ de bromure de benzyle et 16,75 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux de l'acétone pendant 4 heures. Après refroidissement à une température voisine de 19°C, le milieu réactionnel est essoré sur verre fritté et l'insoluble est rincé à nouveau avec 10 cm³ d'acétone. La phase organique est évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C) et le solide obtenu est dissout dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 100 cm³ d'eau et ensuite par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu solide est trituré dans 20 cm³ de pentane, essoré sur verre fritté et séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa ; 20°C). On obtient 23,1 g de 4-benzyloxyacétophénone sous forme d'un solide blanc fondant à 99 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 2,52 (s : 3H) ; 5,21 (s : 2H) ; 7,13 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,95 (d, J = 9 Hz : 2H).

Diéthyl hydroxy[2-(4-benzyloxyphényl)-2-oxoéthyl]malonate

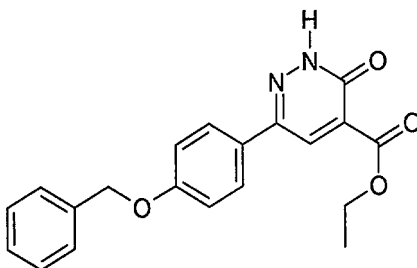


A 23,1 g de 4-benzyloxyacétophénone, on ajoute 19 cm³ de cétomalonate d'éthyle et 2,5 cm³ de pyridine. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (99/1 en volumes). Les fractions contenant le produit sont réunies, puis concentrées sous pression réduites (45 °C ; 5 kPa). Le produit obtenu est trituré dans 150 cm³ d'éthanol, filtré sur verre fritté, lavé avec deux fois 50 cm³ d'éthanol et 50 cm³

d'éther isopropylique, pour donner après séchage sous pression réduite (2 kPa ; 55 °C), 5,6 g de diéthyl hydroxy[2-(4-benzyloxyphényl)-2-oxoéthyl]malonate fondant à 80°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,21 (t, $J = 7 \text{ Hz} : 6\text{H}$) ;
 5 3,65 (s : 2H) ; 4,18
 (q, $J = 7 \text{ Hz} : 4\text{H}$) ; 5,22 (s : 2H) ; 6,25 (s : 1H) ; 7,14 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,94 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 2\text{H}$).

Ester éthylique du 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique

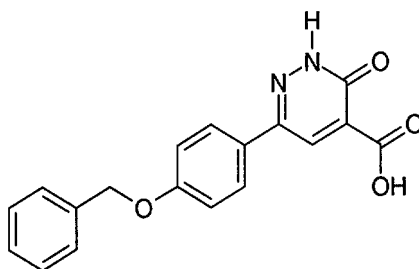


10

A 5,6g de diéthyl hydroxy[2-(4-benzyloxyphényl)-2-oxoéthyl]malonate dissout dans 180 cm³ d'éthanol, on additionne à une température voisine de 19°C 1,69 g de dichlorhydrate d'hydrazine. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite
 15 (2 kPa ; 55 °C). Le résidu solide est trituré dans 20 cm³ d'éthanol, essoré sur verre fritté et séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa ; 50°C). On obtient 3,85 g d'ester éthylique du 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique sous forme de solide vert fondant à 239°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,32 (t, $J = 7 \text{ Hz} : 3\text{H}$) ;
 20 4,32 (q, $J = 7 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 5,19 (s : 2H) ; 7,14 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,84 (d, $J = 9 \text{ Hz} : 2\text{H}$) ; 8,30 (s : 1H) ; 13,51 (s large : 1H).

Acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4-carboxylique

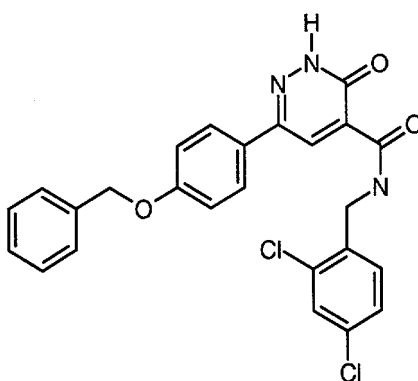


A 3,85 g d'ester éthylique de l'acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, on ajoute 33 cm³ d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, on additionne 33 cm³ d'une solution molaire d'acide chlorhydrique.

La suspension obtenue est filtrée sur verre fritté, le résidu est lavé par 2 fois 25 cm³ d'eau et séché à l'étuve sous pression réduite (10 kPa ; 50°C). On obtient 3,05 g de l'acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4-carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant au dessus de 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 5,20 (s : 2H) ; 7,15 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 5H) ; 7,92 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,42 (s : 1H).

N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



15

En opérant comme dans l'exemple 13 pour la préparation du 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester, mais à partir 1 g d'acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4-

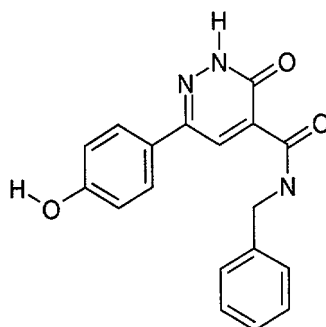
carboxylique, de 100 cm³ de N,N-diméthylformamide, de 0,523 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,56 cm³ de 2,4-dichlorobenzylamine, de 1,1 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et de 1,47 g de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluoro-phosphate.

- 5 On obtient 1,02 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à 225 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,53 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 5,19 (s : 2H) ; 7,15 (d, J = 9 Hz : 2H) ; de 7,30 à 7,55 (mt : 7H) ; 7,66 (s large : 1H) ; 7,86 (d, J = 9 Hz : 2H) ; 8,47 (s : 1H) ; 10,24 (mf : 1H) ; de 13,75 à 13,95 (mf étalé :

10 1H).

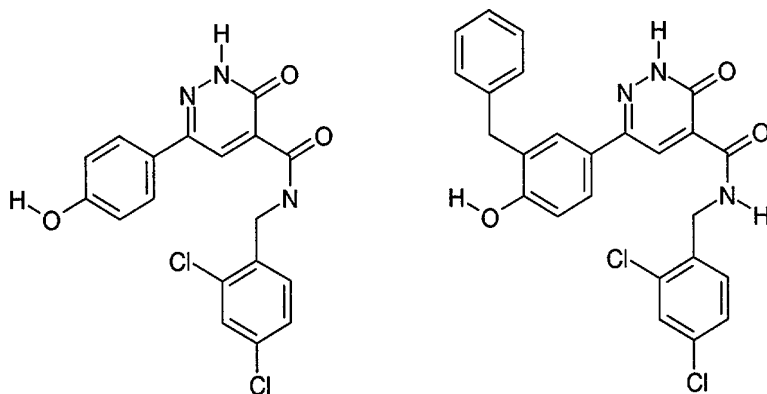
***N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**



- A 0,4 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide dissout dans 10 cm³ de méthanol, on ajoute 0,525 g de formiate d'ammonium, 0,022 g d'hydroxyde de palladium. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est essoré sur verre fritté et l'insoluble est rincé à nouveau avec trois fois 10 cm³ de méthanol chaud. La phase organique est évaporée sous pression réduite (2 kPa ; 45 °C). Le résidu est recristallisé dans le méthanol. On obtient après filtration
- 20 sur verre fritté, lavages avec 2 fois 10 cm³ de méthanol et séchage à l'étuve sous pression réduite (10 kPa ; 50°C), 0,022g de *N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à une température supérieure à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,53 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 6,89 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; de 7,20 à 7,45 (mt : 5H) ; 7,75 (d large, $J = 9$ Hz : 2H) ; 8,50 (s : 1H); 10,02 (t, $J = 6$ Hz : 1H).

5 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide et *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[3-benzyl-4-hydroxyphényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide



- A 0,4 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide on ajoute 5 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est chauffé et maintenu au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le solvant est éliminé sous pression réduite (2 kPa ; 55 °C). Le résidu est purifié par chromatographie liquide à haute performance sur colonne 100x30mm HyPURITY® de 5 μ en éluant avec un mélange croissant de 5% à 95% d'acétonitrile – eau (contenant 0,05% d'acide trifluoroacétique).
- 15 On obtient 0,021 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à une température supérieure à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 4,63 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 6,88 (d, $J = 8$ Hz : 2H) ; 7,45 (s : 2H) ; 7,65 (s : 1H) ; 7,75 (d, $J = 8$ Hz : 2H) ; 8,47 (s : 1H) ; 9,90 (mf : 1H) ; 10,11 (t large, $J = 6$ Hz : 1H) ; 13,78 (mf étalé : 1H).

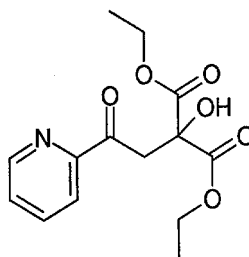
20

On obtient aussi 0,040 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[3-benzyl-4-hydroxyphenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide jaune fondant à température voisine de 270 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 3,95 (s : 2H) ; 4,62 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 6,94 (d, J = 8,5 Hz : 1H) ; de 7,10 à 7,35 (mt : 5H) ; 7,44 (mt : 2H) ; 7,60 (dd, J = 8,5 et 2 Hz : 1H) ; 7,65 (mt : 2H) ; 8,45 (s : 1H) ; 9,95 (s large : 1H) ; 10,07 (t large, J = 6 Hz : 1H) ; 13,81 (mf : 1H).

Exemple 20

Diéthyl hydroxy(pyridin-2-oxoéthyl)malonate



10

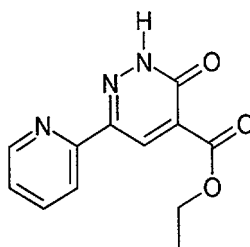
En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation du diéthyl hydroxy[2-(4-benzyloxyphényl)-2-oxoéthyl]malonate, mais à partir de 13 cm³ de 2-acétylpyridine, de 21 cm³ de cétomalonate d'éthyle et de 2,5 cm³ de pyridine. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec du dichlorométhane, 31,1 g de diéthyl hydroxy(pyridin-2-oxoéthyl)malonate sous forme d'une huile marron.

15

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 1,20 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 3,90 (s : 2H) ; 4,19 (q, J = 7 Hz : 4H) ; 6,38 (s : 1H) ; 7,71 (ddd, J = 7,5 - 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,97 (d large, J = 7,5 Hz : 1H) ; 8,04 (t dédoublé, J = 7,5 et 1,5 Hz : 1H) ; 8,76 (d large, J = 5 Hz : 1H).

20

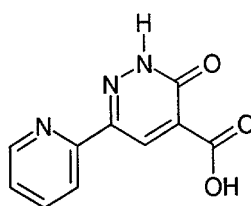
Ester éthylique du 6-pyridin-2-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique



En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation de l'ester éthylique du 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique, mais à partir de 31,1 g de diéthyl hydroxy(pyridin-2-oxoéthyl)malonate, de 11,55 g de
 5 dichlorhydrate d'hydrazine et de 700 cm³ d'éthanol. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec du dichlorométhane, puis recristallisation dans l'éthanol, 6,9 g d' ester éthylique du 6-pyridin-2-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique sous forme d'un solide jaune fondant à 182 °C.

10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,33 (t, J = 7 Hz : 3H) ; 4,33 (q, J = 7 Hz : 2H) ; 7,50 (ddd, J = 8 - 5 et 1,5 Hz : 1H) ; 7,97 (t dédoublé, J = 8 et 2 Hz : 1H) ; 8,08 (d large, J = 8 Hz : 1H) ; 8,67 (s : 1H) ; 8,70 (ddd, J = 5 - 2 et 1,5 Hz : 1H) ; 13,72 (s large : 1H).

Acide 6 pyridin-2-yl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique

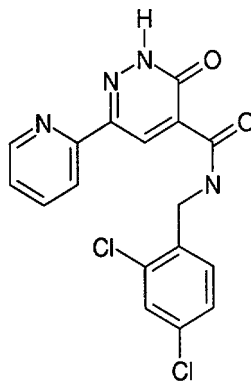


15

En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation de l'acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique, mais à partir de 4 g d' ester éthylique du 6-pyridin-2-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique de 49 cm³ d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium et de 50 cm³
 20 d'une solution molaire d'acide chlorhydrique. On obtient 3,44 g d' acide 6 pyridin-2-yl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique sous forme d'un solide beige fondant à une température supérieure à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 7,53 (dd large, $J = 7,5$ et 5 Hz : 1H) ; 7,99 (t dédoublé, $J = 7,5$ et 1,5 Hz : 1H) ; 8,13 (d large, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; 8,72 (d large, $J = 5$ Hz : 1H) ; 8,83 (s : 1H) ; de 13,55 à 14,30 (mf : 2H).

***N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-2-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**

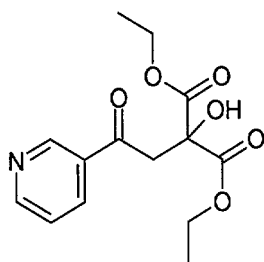


En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-2-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 1 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,21 cm³ de 2,4-dichlorobenzylamine et de 0,22 cm³ de triéthylamine. On obtient 0,22 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-2-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à une température supérieure à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm) : 4,65 (d, $J = 6$ Hz : 2H) ; 7,46 (s : 2H) ; 7,55 (dd large, $J = 8$ et 5 Hz : 1H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 8,31 (ddd, $J = 8 - 2,5$ et 2 Hz : 1H) ; 8,59 (s : 1H) ; 8,68 (dd, $J = 5$ et 2 Hz : 1H) ; 9,10 (d large, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 10,09 (t, $J = 6$ Hz : 1H).

Exemple 21

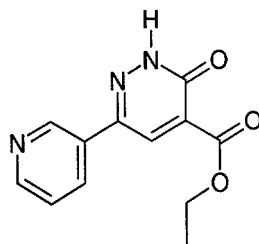
Diéthyl hydroxy(pyridin-3-oxoéthyl)malonate



En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation du diéthyl hydroxy[2-(4-benzyloxyphényl)-2-oxoéthyl]malonate, mais à partir de 8 cm³ de 3-acétylpyridine, de 14 cm³ de cétomalonate d'éthyle et de 2 cm³ de pyridine. On obtient, après
 5 purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec du dichlorométhane, 8,85 g de diéthyl hydroxy(pyridin-3-oxoéthyl)malonate sous forme d'une huile marron.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,21 (t, J = 7 Hz : 6H) ; 3,76 (s : 2H) ; 4,20 (q, J = 7 Hz : 4H) ; 6,44 (s : 1H) ; 7,59 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 8,31 (ddd, J = 8 – 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,83 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 9,12 (d large, J = 2,5 Hz : 1H).
 10

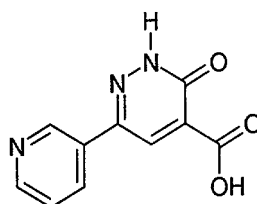
Ester éthylique du 6-pyridin-3-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique



En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation de l'ester éthylique du 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique, mais à partir de 8,85 g de diéthyl hydroxy(pyridin-3-oxoéthyl)malonate, de 3,67 g de dichlorhydrate d'hydrazine et de 250 cm³ d'éthanol. On obtient, après recristallisation dans l'éthanol 3,6 g d'ester éthylique du 6-pyridin-3-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-
 20 4-acide carboxylique sous forme d'un solide vert fondant à température voisine de 150 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 1,33 (t, $J = 7$ Hz : 3H) ; 4,34 (q, $J = 7$ Hz : 2H) ; 7,54 (dd large, $J = 8$ et 5 Hz : 1H) ; 8,28 (ddd, $J = 8 - 2,5$ et 2 Hz : 1H) ; 8,41 (s : 1H) ; 8,67 (dd, $J = 5$ et 2 Hz : 1H) ; 9,09 (d large, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; 13,75 (mf : 1H).

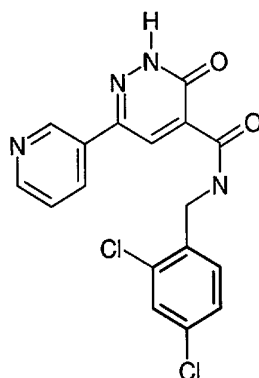
5 Acide 6 pyridin-2-yl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique



En opérant comme dans l'exemple 19, pour la préparation de l'acide 6-[4-(benzyloxy)phényl]-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique, mais à partir de 2 g d'ester éthylique du 6-pyridin-3-yl-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-acide carboxylique de 24,5 cm³ d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium et de 25 cm³ d'une solution molaire d'acide chlorhydrique. On obtient 1,65 g d'acide 6 pyridin-3-yl-3-oxo-2,3,4,5-tétrahydropyridazine-4- carboxylique sous forme d'un solide crème fondant à une température supérieure à 260 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm) : 7,55 (dd large, $J = 8$ et 5 Hz : 1H) ; 8,33 (ddd, $J = 8 - 2,5$ et 2 Hz : 1H) ; 8,56 (s : 1H) ; 8,68 (dd, $J = 5$ et 2 Hz : 1H) ; 9,12 (d large, $J = 2,5$ Hz : 1H) ; de 13,50 à 14,80 (mf très étalé : 2H).

***N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide**



En opérant comme dans l'exemple 2 pour la préparation du *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide mais à partir de 0,3 g d'acide 3-oxo-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxylique, de 10 cm³ de dichlorométhane, de 1 cm³ de diméthylformamide, de 0,12 cm³ de chlorure d'oxalyle, de 0,21 cm³ de 2,4-dichlorobenzylamine et de 0,22 cm³ de triéthylamine. On obtient, après purification par chromatographie sur gel de silice (granulométrie 40-63µm, sous une pression d'argon de 150 kPa) en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (90/10 en volumes), 0,204 g de *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide sous forme d'un solide crème fondant à une température voisine de 260 °C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 4,65 (d, J = 6 Hz : 2H) ; 7,46 (s : 2H) ; 7,55 (dd large, J = 8 et 5 Hz : 1H) ; 7,67 (s large : 1H) ; 8,31 (ddd, J = 8 – 2,5 et 2 Hz : 1H) ; 8,59 (s : 1H) ; 8,68 (dd, J = 5 et 2 Hz : 1H) ; 9,10 (d large, J = 2,5 Hz : 1H) ; 10,09 (t, J = 6 Hz : 1H).

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des

substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

- Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme
- 5 solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou d'autres solvants organiques convenables. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.
- 10 La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.
- 15 Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

- 20 L'invention a pour objet les composés et leur utilisation de pyridazinones de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à prévenir et traiter les maladies pouvant résulter d'une activité anormale de kinases comme par exemple celles impliquées dans les maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence
- 25 frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer,

Comme activité anormale de kinase on peut citer par exemple celle de la PI3K, Akt, GSK3b β , des CDK's ...

En thérapeutique humaine, les composés selon l'invention sont particulièrement utiles pour le traitement et/ou la prévention des maladies neurodégénératives, la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale, la maladie de Pick, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée; elles sont généralement comprises entre 5 mg et 1000 mg par jour par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 1 mg à 250 mg de substance active.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention :

EXEMPLE A

On prépare, selon la technique habituelle, des gélules dosées à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

20	- Composé de formule (I).....	50 mg
	- Cellulose.....	18 mg
	- Lactose.....	55 mg
	- Silice colloïdale.....	1 mg
25	- Carboxyméthylamidon sodique.....	10 mg
	- Talc.....	10 mg
	- Stéarate de magnésium.....	1 mg

EXEMPLE B

On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 50 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	50 mg
5	- Lactose.....	104 mg
	- Cellulose.....	40 mg
	- Polyvidone.....	10 mg
	- Carboxyméthylamidon sodique.....	22 mg
	- Talc.....	10 mg
10	- Stéarate de magnésium.....	2 mg
	- Silice colloïdale.....	2 mg
	- Mélange d'hydroxyméthylcellulose, glycérine, oxyde de titane (72-3,5-24,5) q.s.p. 1 comprimé pelliculé terminé à	245 mg

EXEMPLE C

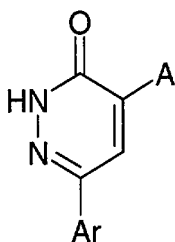
15 On prépare une solution injectable contenant 10 mg de produit actif ayant la composition suivante :

	- Composé de formule (I).....	10 mg
	- Acide benzoïque.....	80 mg
	- Alcool benzylique.....	0,06 ml
20	- Benzoate de sodium.....	80 mg
	- Ethanol à 95 %.....	0,4 ml
	- Hydroxyde de sodium.....	24 mg
	- Propylène glycol.....	1,6 ml
	- Eau.....q.s.p.	4 ml

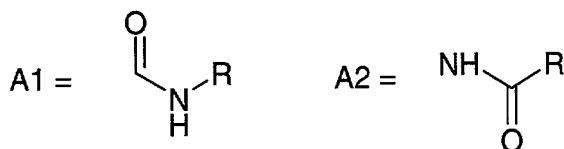
La présente invention concerne également la méthode de prévention et de traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est impliquée par administration d'un composé de formule (I) et ses sels pharmaceutiquement acceptables.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I)



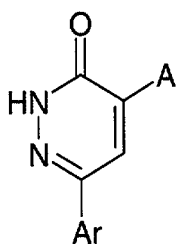
5 A représente une chaîne A1 ou A2



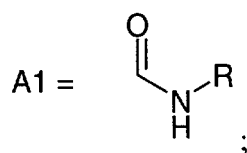
- R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant
- 10 éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- 15 Ar est un radical cyclique aromatique à 6 chaînons contenant de 0 à 6 atomes d'azote, un radical phényle ou pyridyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle,
- 20 aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy
- R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement

- substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy,
- leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs
- 5 tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés de formule (I) dans laquelle :



A est A1

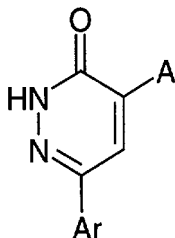


- 10 Ar est 4-pyridinyle ou phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle(1-6C)alkyle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;
- 15 R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryle(1-6C)alkyle, aryle ou hétéroaryle fusionné à un cycloalkyle (1-10C), hétérocycle, cycloalkyle, adamantyle, polycycloalkyles, alkényle, alkynyle ; ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;
- 20

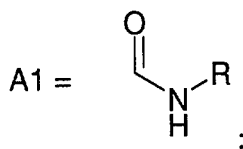
R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

3. Composés de formule (I) dans la laquelle



10 A est A1



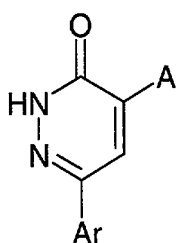
Ar est 4-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

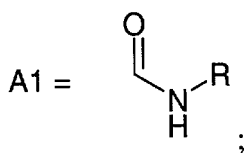
R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

5 leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

4. Composés de formule (I) dans la laquelle



A est A1



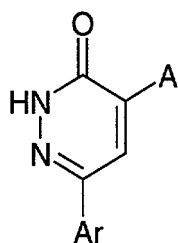
Ar est 4-hydroxy-3-pyridinyle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, NHC(S)R1, C(S)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR1, COOH, C(O)OR1, -O-C(O)R1, NR1R2, NHC(O)R1, C(O)NR1R2, SR1, S(O)R1, SO₂R1, NHSO₂R1, SO₂NR1R2, C(S)NR1R2, NHC(S)R1, -O-SO₂R1, -SO₂-O-R1, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

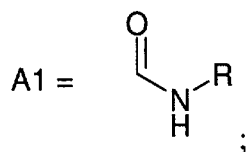
20 R1, R2 sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou

plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 5. Composés de formule (I) dans la laquelle



A est A1



Ar est 4-hydroxy-phényle éventuellement substitué par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, NHC(S)R₁, C(S)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R est un radical (1-6C)alkyle, aryle, aryle(1-6C)alkyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, CN, NO₂, NH₂, OH, OR₁, COOH, C(O)OR₁, -O-C(O)R₁, NR₁R₂, NHC(O)R₁, C(O)NR₁R₂, SR₁, S(O)R₁, SO₂R₁, NHSO₂R₁, SO₂NR₁R₂, C(S)NR₁R₂, NHC(S)R₁, -O-SO₂R₁, -SO₂-O-R₁, aryle, hétéroaryle, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhylsulfanyle, trifluorométhoxy ;

R₁, R₂ sont indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, (1-6C)alkyle, aryle, alkényle, alkynyle, hétéroaryle étant eux mêmes éventuellement substitués par 1 ou plusieurs substituants choisis parmi halogène, (1-6C)alkyle, (1-6C)alcoxy, CN, NO₂, NH₂, OH, COOH, COOalkyle, CONH₂, formyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

6. Composé selon la revendication 1 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :

- 5 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 *N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 *N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(n-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 *N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 *N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 *N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(n-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 *N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)-pyridin-3-yl]-2,3-dihydropyridazine-4-
- 10 carboxamide
- 2-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)acetamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyrimidin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5-amino-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-
- 15 carboxamide
- 2-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-(4-oxo-1-pyridin-4-yl-3,4-dihydrophthalazin-5-yl)acetamide
- 2-(2,4-dichlorophenyl)-*N*-[1-(4-hydroxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydrophthalazin-5-yl]acetamide
- 20 leurs isomères, leurs mélanges, leurs racémiques énantiomères, diastéréoisomères, tautomères ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi :
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-phényl-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

- N*-(2-chlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-[2-(2,4-dichlorophényl)éthyl]-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorophényl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 5 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-4-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 10 *N*-(3,5-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(n-butyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 3-[(3-Oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydro-pyridazine-4-carbonyl)-amino]-propionic acid éthyl ester
- 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-3-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 15 3-oxo-6-pyridin-4-yl-*N*-(pyridin-2-yl-méthyl)-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(3,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-morpholin-4-yl-benzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(4-hydroxybenzyl)-3-oxo-6-pyridin-4-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 20 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(benzyloxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-benzyl-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[4-(hydroxy)phényl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide
- 25 *N*-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-[3-benzyl-4-hydroxyphenyl]-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-2-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

N-(2,4-dichlorobenzyl)-3-oxo-6-pyridin-3-yl-2,3-dihydropyridazine-4-carboxamide

leur racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, leurs tautomères et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 utilisé à titre de médicament.
9. Composition pharmaceutique caractérisée par le fait qu'elle comprend dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 10 10. Médicament selon la revendication 8 caractérisé par le fait qu'il contient au moins un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies dans lesquelles une phosphorylation de la protéine Tau est observée.
11. Médicament selon la revendication 8 caractérisé par le fait qu'il contient au moins
- 15 un composé défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour son application thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, les accidents cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens et spinaux et neuropathies périphériques, l'obésité, les maladies du métabolisme, le diabète de type II, l'hypertension essentielle, les maladies cardiovasculaires athérosclérotiques, le
- 20 syndrome des ovaires polycystiques, le syndrome X, l'immunodéficience et le cancer.
12. Médicament selon la revendication 11 caractérisé par le fait que la maladie neurodégénérative est soit la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la démence frontopariétale, la dégénération corticobasale ou la maladie de Pick.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 626147
FR 0214443

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	US 5 418 233 A (HIMMELSBACH FRANK ET AL) 23 mai 1995 (1995-05-23) * exemple 11 *	1,2	C07D405/14 C07D401/14 C07D401/04 C07D237/14 A61K31/537 A61K31/501 A61K31/50 A61P25/28 A61P25/02 A61P9/12 A61P37/00 A61P35/00 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/00
A	* le document en entier *	3-12	
X	EP 1 061 077 A (KOWA CO) 20 décembre 2000 (2000-12-20) ex. 58 (1)	1,2	
A	* le document en entier *	3-12	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 avril 2003		Fritz, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0214443 FA 626147

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
 Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01-04-2003
 Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5418233 A	23-05-1995	DE 4134467 A1	22-04-1993
		AU 662930 B2	21-09-1995
		AU 2706292 A	22-04-1993
		CA 2080748 A1	19-04-1993
		EP 0537696 A1	21-04-1993
		FI 924687 A	19-04-1993
		HU 62272 A2	28-04-1993
		JP 5221992 A	31-08-1993
		MX 9205908 A1	01-05-1993
		NO 924027 A	19-04-1993
		NZ 244766 A	27-01-1995
		US 5563268 A	08-10-1996
		ZA 9207994 A	18-04-1994
EP 1061077 A	20-12-2000	AU 739431 B2	11-10-2001
		AU 2641499 A	20-09-1999
		CA 2321254 A1	10-09-1999
		EP 1061077 A1	20-12-2000
		HU 0101461 A2	28-03-2002
		NO 20004353 A	01-09-2000
		NZ 506144 A	30-11-2001
		US 6403586 B1	11-06-2002
		CN 1291979 T	18-04-2001
		WO 9944995 A1	10-09-1999