

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :

2 941 949

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

09 00510

51 Int Cl⁸ : C 07 D 487/04 (2006.01), C 07 D 237/04, 237/20, 249/
12, 277/82, 235/30, A 61 K 31/5025, A 61 P 35/00

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 06.02.09.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 13.08.10 Bulletin 10/32.

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) : SANOFI AVENTIS Société anonyme
— FR.

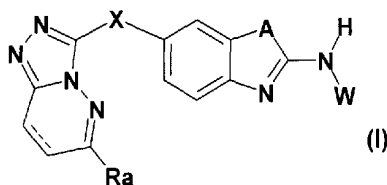
72 Inventeur(s) : UGOLINI ANTONIO, NEMECEK
CONCEPTION, WENTZLER SYLVIE et BACQUE
ERIC.

73 Titulaire(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme.

74 Mandataire(s) : SANOFI AVENTIS.

54 DERIVES DE 6-(6-O-CYCLOALKYL OU 6-NH-CYCLOALKYL-
SULFANYL)BENZOTHIAZOLES ET BENZIMIDAZOLES PREPARATION, TRIAZOLOPYRIDAZINE-
MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET. APPLICATION COMME

57 L'invention concerne les nouveaux produits de formu-
le (I):



dans laquelle

représente une liaison simple ou double; Ra représente
-O-cycloalkyle ou -NH-cycloalkyle; X représente S, SO ou
SO₂; A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR
avec R représente cycloalkyle; alkyle; alcoxy; O-phényle; -
O-(CH₂)_n-phényle avec n= 1 à 4; ou NR₁R₂ avec R₁ repré-
sente H ou alk et R₂ représente H, cycloalkyle ou alkyle; ou
bien R₁, R₂ forment avec N un cycle renfermant éventuel-

lement O, S, N et/ou NH; tous ces radicaux étant éventuel-
lement substitués;

ces produits étant sous toutes les formes isomères et les
sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs
de MET.

FR 2 941 949 - A1



DERIVES DE 6-(6-O-CYCLOALKYL ou 6-NH-CYCLOALKYL-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL) BENZOTHIAZOLES ET BENZIMIDAZOLES : PREPARATION, APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET UTILISATION COMME INHIBITEURS DE MET

5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 6-O-cycloalkyle ou 6-NH-cycloalkyle -triazolopyridazine-sulfanyl benzothiazole et benzimidazole, leur procédé de préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés de 6-triazolopyridazine-sulfanyl benzothiazole et benzimidazole.

La présente invention concerne plus particulièrement de nouveaux dérivés de 6-O-cycloalkyle ou 6-NH-cycloalkyle -triazolopyridazine-sulfanyl benzothiazole et benzimidazole, présentant une activité anticancéreuse, via la modulation de l'activité de protéines, en particulier des kinases.

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

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

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

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

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

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

25 des mutants de la protéine MET sont préférées.

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

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

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

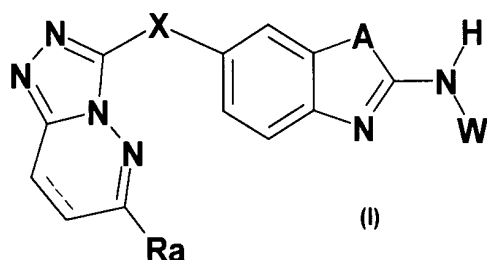
La stimulation de MET par le HGF induit la prolifération, le scattering (ou dispersion), la motilité cellulaire, la résistance à l'apoptose, l'invasion et l'angiogénèse.

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

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

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

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



10 dans laquelle

— — — — — représente une liaison simple ou double ;

Ra représente un radical -O-cycloalkyle, ou un radical -NH-cycloalkyle tous éventuellement substitués ;

X représente S, SO ou SO₂;

15 A représente NH ou S;

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

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

O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;

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

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

tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, -COOH, COOR₅, -CONH₂, CONHR₅, NH₂, NHR₅, NR₅R₅', -NH-CO-R₅ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou

plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂,

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

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

alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

étant entendu que W ne représente pas H quand A représente S, X
10 représente S, Ra représente le radical O-cyclohexyle ou le radical NH-cyclohexyle non substitués et $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double,

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

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

$\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison simple ou double ;

Ra représente un radical -O-cycloalkyle ou un radical -NH-cycloalkyle
20 éventuellement substitués ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

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

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


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

tous les radicaux définis ci-dessus alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, -O-CO-R₅, NH₂,

NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, CO-phényle, hétéroaryle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

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

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

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

A représente NH ou S;

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

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

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

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

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

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

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

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

A représente NH ou S;

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

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

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

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

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

25 tous les radicaux cycloalkyle, hétérocyclique et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux

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

5 N(alk)₂ ;

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

10 La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle A représente NH , les substituants $\overset{\text{---}}{\text{---}}$, Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

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

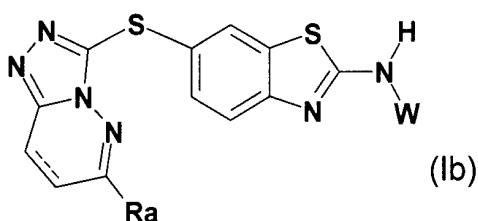
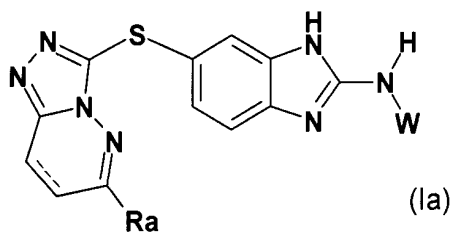
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle A représente S, les substituants $\overset{\text{---}}{\text{---}}$,

20 Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de

25 formule (I).

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

12



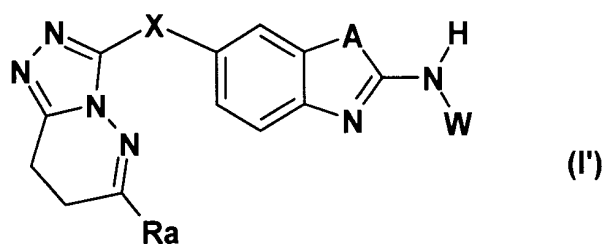
5

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

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

10

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



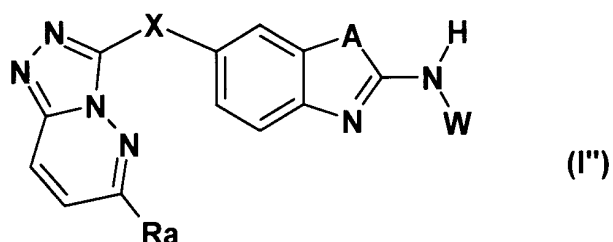
15

les substituants Ra, X, A et W ayant les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

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

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

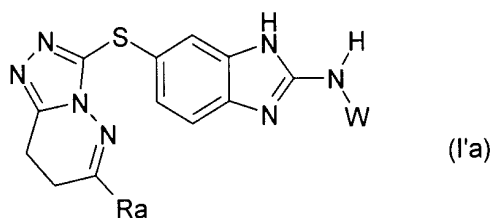
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double ré pondant aux produits de formule (I'') :



dans laquelle les substituants Ra, X, A et W ont les significations indiquées à l'une quelconque des autre revendications,

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

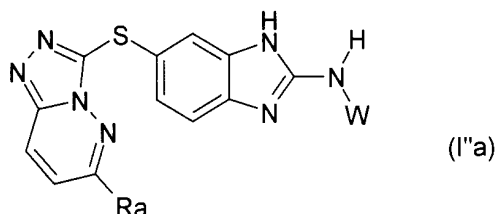
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple ré pondant aux produits de formule (I'a) :



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

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

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

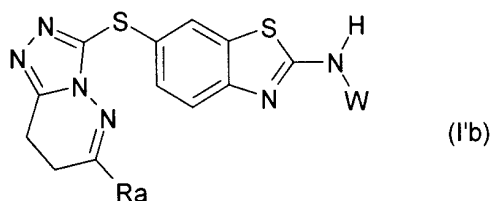


10

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

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

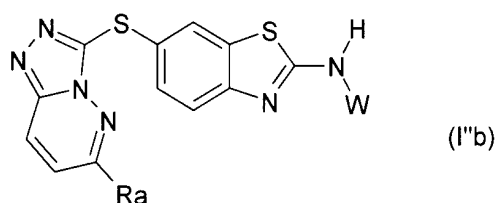
- La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple répondant aux produits de formule (I'b) :
- 20



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

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

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



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

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

15 minérales et organiques desdits produits de formule (I''b).

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

- le terme radical alkyle (ou Alk) désigne les radicaux, linéaires et le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle et également

20 heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et plus particulièrement les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;

- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant

25 ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires

ou ramifiés : on préfère les radicaux alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;

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

5 - le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé renfermant 3 à 10 atomes de carbone et désigne ainsi notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopropyl, cyclopentyle et cyclohexyle ;

- le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique, renfermant de 3 à 10 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, 15 tétrahydrofuranyyle, tétrahydrothiényle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, oxodihydropyridazinyle, ou encore oxétannyle ou thiétannyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux insaturés ou partiellement insaturés, respectivement carbocycliques et hétérocycliques, 20 monocycliques ou bicycliques, renfermant au plus 12 chaînons, pouvant éventuellement contenir un chaînon $-C(O)$, les radicaux hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, ou S avec N, le cas échéant, éventuellement substitué ;

- le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou 25 bicycliques renfermant 6 à 12 chaînons tels que par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphényle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus

particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon $-C(O)$ est par exemple le radical tétralone ;

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

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

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

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

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

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

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

Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R1 et R2 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi ceux indiqués ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux hétérocycloalkyle c'ad un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂; NHalk, N(alk)₂, et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, hétéroaryle, et CO-phényle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂; NHalk et N(alk)₂,

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

phényle, hétéroaryle, et phényle, dans lesquels les radicaux alkyle, pyrrolidinyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo et alcoxy .

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

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

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

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

— — — — représente une liaison simple ou double

Ra représente un radical -O-cycloalkyle, ou un radical -NH-cycloalkyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle, alcoxy ou -O-CO-R5;

X représente S;

A représente S;

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

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, ou alcoxy ;
- un radical O-phényle ;

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

avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

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

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

20 organiques desdits produits de formule (I).

Notamment dans les produits de formule (I), les radicaux cycloalkyle peuvent représenter un radical cycloheptyle, cyclohexyle, cyclopentyle, cyclobutyle ou cyclopropyle;

25 Notamment dans les produits de formule (I), les radicaux hétérocycloalkyle peuvent représenter un radical morpholinyle ou pyrrolidinyle.

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

- N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 1-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 5 1-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-(6-{{6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 10 N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée
- N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 N-[6-{{6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 20 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 25 La présente invention a encore pour objet tout procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus

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

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

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Les schémas 1, 2, 3, 4, 5 et 6 ci-dessous sont illustratifs des méthodes utilisées pour la préparation des produits de formule (I). A ce titre, il ne saurait constituer une limitation de la portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

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

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

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

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

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

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

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

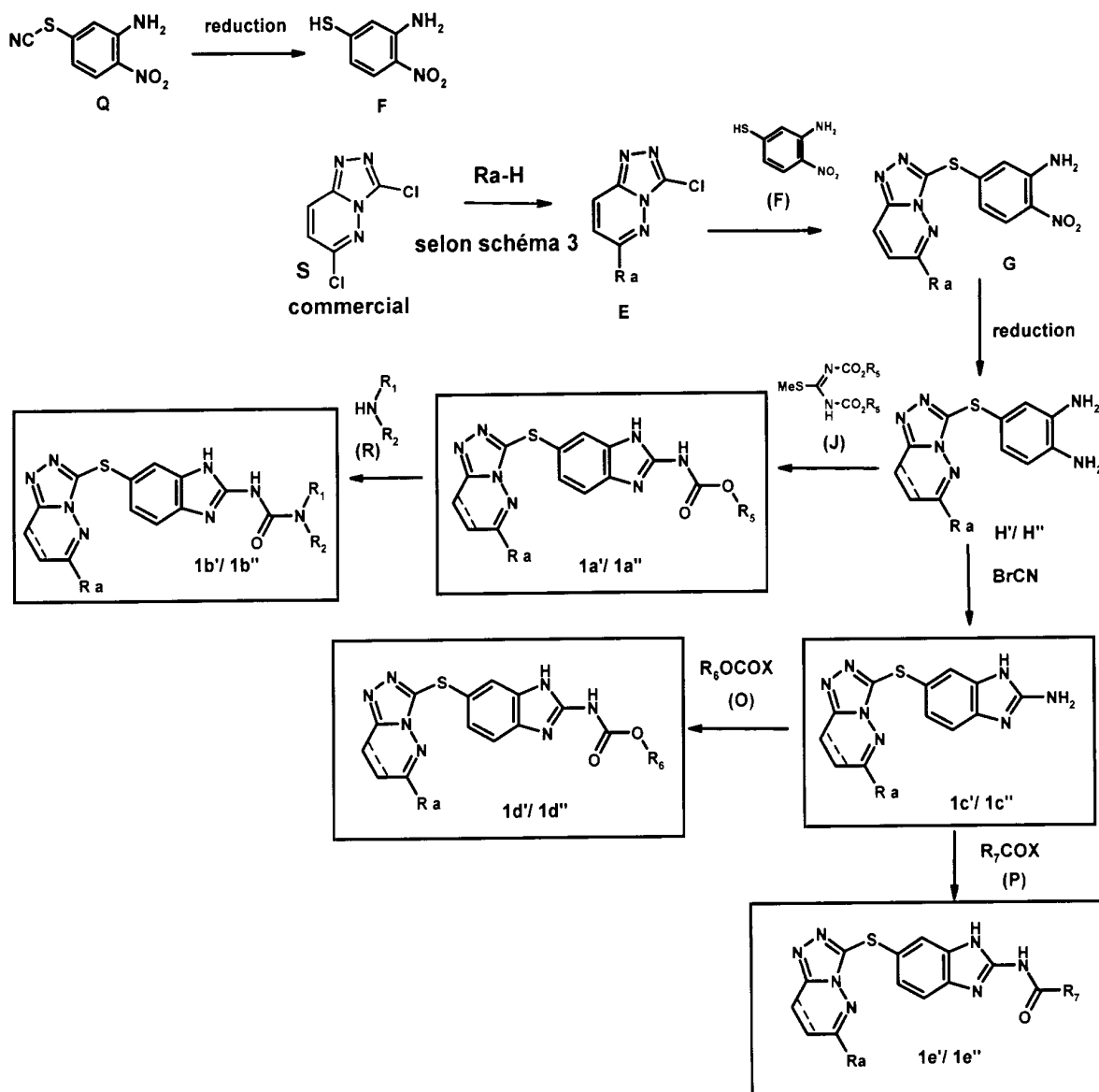
De même que, parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison simple ou double, on définit les produits de formule (I') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison simple et les produits de formule (I'') qui

5 représentent les produits de formule (I) dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double,

de même pour les intermédiaires de synthèse tels que définis ci-après de formules (a), (b), (c), (d), (e) et (f) dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison simple ou double, on définit les composés de formules (a'), (b'), (c'), (d'), (e')

10 et (f') dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison simple, et les composés de formules (a''), (b''), (c''), (d''), (e'') et (f'') dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double.

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

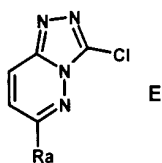


Dans le schéma 1 ci-dessus, le substituant Ra peut prendre les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''), le substituant R5, dans les composés de formules (J), (1a') et (1a''), représente un radical alkyle et le substituant R6, dans les composés de formules (O), (1d') et (1d''), représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4 (un radical $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}_3\text{R}_4$), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, phényle, $-(\text{CH}_2)_n\text{-phényle}$, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4. Le substituant R7 dans les composés de formules (P) et (1e')/(1e'')

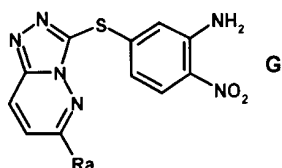
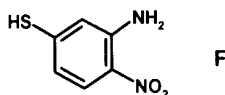
représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués.

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

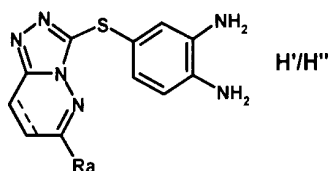
Dans le schéma ci-dessus 1, les benzimidazoles de formule générale (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') et (1e'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (1a'), (1b'), (1c'), (1d') et (1e') peuvent être préparés à partir de la
10 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale de formule (S).



Les composés (E) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction
d'alcools ou amines en présence ou non d'une base sur le composé (S). La
réaction est effectuée, par exemple, à une température voisine de 20°C à
15 80°C.



Les composés (G) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de 3-
amino-4-nitro-benzènethiol de formule (F) sur les composés de formule (E).
20 Les composés de formule (F) sont obtenus par réduction in situ du
thiocyanate de 3-amino-4-nitrophényle (Q) (composé commercial), par
exemple, en présence de borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-
diméthylformamide, à une température voisine de 20°C.



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

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

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

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

Plus particulièrement, les 2-amino benzimidazoles de formule générale (1c') et (1c'') peuvent être préparés par exemple, par réaction du bromure de cyanogène sur un composé de formule respectivement (H') et (H''), en

présence d'un solvant protique tel l'éthanol. La réaction est effectuée une température voisine de 80°C.

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

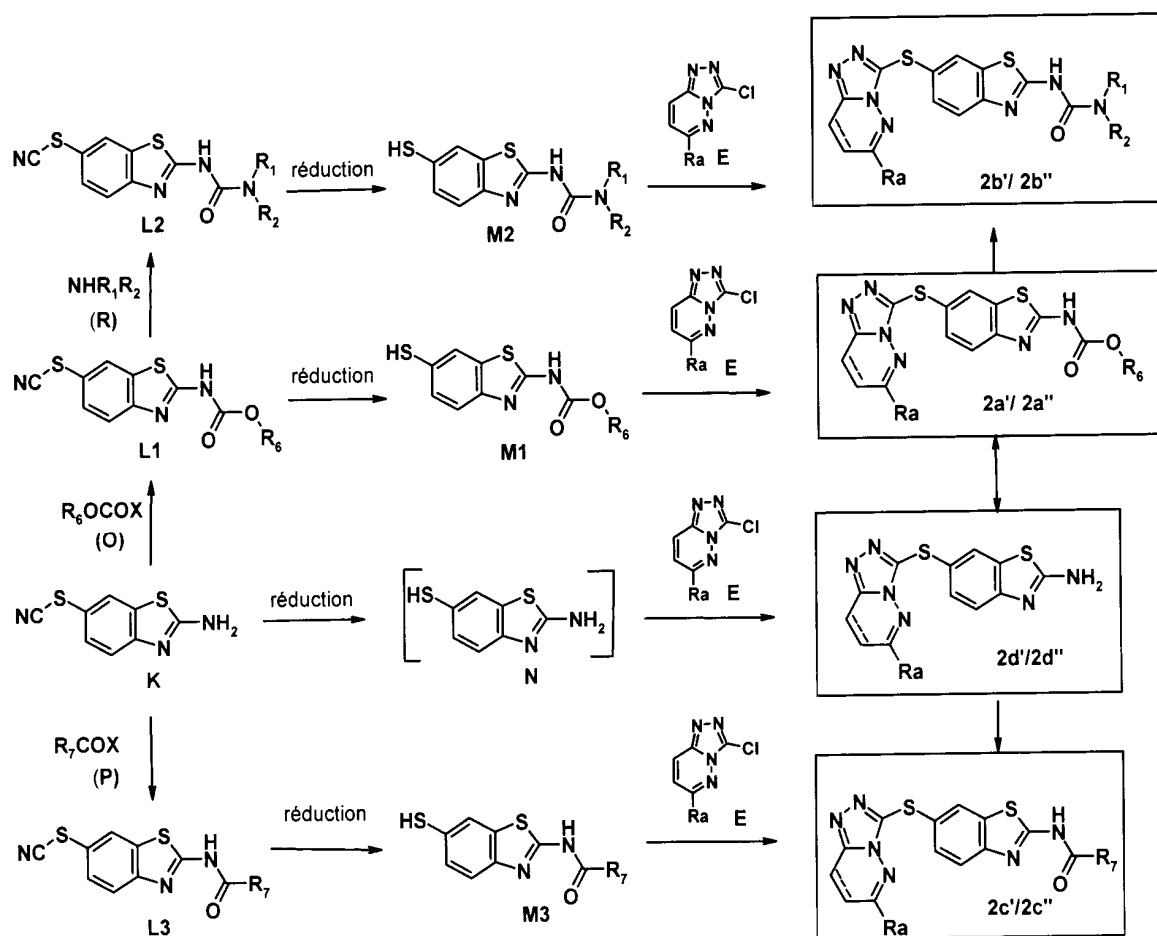
Plus particulièrement, les carboxamides (1e') et (1e'') peuvent être obtenus respectivement à partir des amines de formule générale (1c') et (1c'')

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

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

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

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



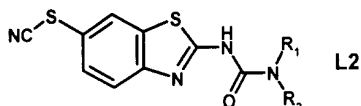
Dans le schéma 2 ci-dessus, le substituant Ra peut prendre les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I'').

- 5 Dans le schéma 2 ci-dessus, les groupes CONR₁R₂, CO₂R₆ et COR₇, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''), quand W≠H

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

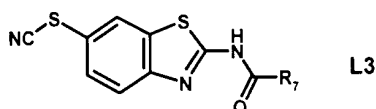


Les carbamates de formule générale (L1) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température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



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

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



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

- par réaction d'un chlorure d'acide de formule (P) (X = Cl) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine, à une température voisine de 20°C.

- par réaction d'un anhydride d'acide de formule (P) (X= OCOR7) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine à une température voisine de 20°C.

- par couplage du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K) avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en présence de

1-hydroxybenzotriazole et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 40°C.

De la même manière que les carboxamides (L3) peuvent être obtenues par acylation de l'amine (K), les carboxamides (2c') et (2c'') peuvent être obtenues respectivement à partir des amines (2d') et (2d'').

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

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

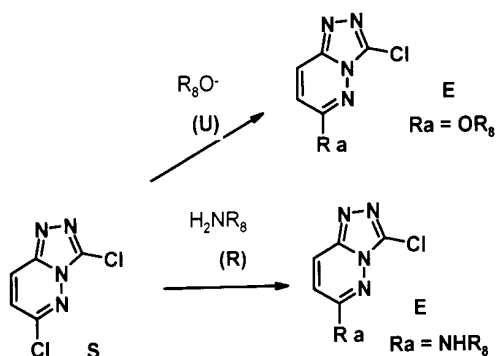
Plus particulièrement, les benzothiazoles de formule générale (2d') et (2d'') peuvent être également préparés respectivement à partir de carbamates de formule (2a') et (2a'') où R6 = t-butyl par réaction, par exemple, avec de l'acide trifluoro acétique dans un solvant tel le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C.

Réciproquement, les benzothiazoles de formule générale (2a') et (2a'') peuvent être également préparés à partir de benzothiazoles de formule respectivement (2d') et (2d''), par exemple, par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl), dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 20°C.

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

- 1) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré in situ par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) par le borohydrure de sodium, dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une
- 5 température voisine de 95°C ou bien comprise entre 50°C et 95°C.
- 2) soit par couplage des dérivés (M1), (M2) et (M3) isolés et d'un composé de formule (E), en présence de borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C.
- 10 3) soit par couplage des dérivés isolés (M1), (M2) et (M3) et d'un composé de formule (E) dans les conditions, par exemple, décrites par U. Schopfer et coll (Tetrahedron, 2001, 57, 3069) en présence de n-tributyl phosphine, de tert-butylate de potassium, de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) et de bis(2-diphénylphosphinophényl)ether dans un solvant tel le toluène à une
- 15 température voisine de 110°C
- 4) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré in situ par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) en présence de DL-dithioérythrite et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C.
- 20 Les conditions réductrices 1) et 2) peuvent donner des produits de formule (2a), (2b), (2c) et (2d) tels que $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représentent une liaison simple ou double alors que les conditions 3) et 4) donnent des produits de formule (2a), (2b), (2c) et (2d) tels que $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représentent une liaison double..

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



Dans le schéma 3 ci-dessus, le substituant Ra a les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I'').

Le substituant R8 représente un radical cycloalkyle tel que défini ci-dessus
5 pour les produits de formule (I)

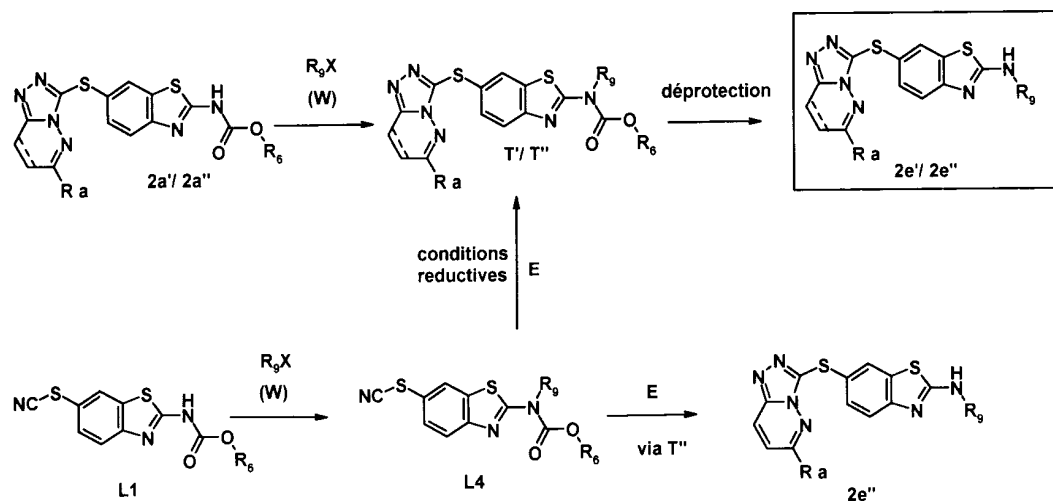
Les composés de formule (E) peuvent être obtenus, par exemple, comme indiqué dans le schéma 3 ci-dessus, à partir de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale de formule (S).

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un
10 radical OR8 peuvent être obtenus par le traitement de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (S) à une température voisine de 20°C à 80°C et dans un solvant tel le tétrahydrofurane avec un alcoolate de formule (U), lui-même obtenu par traitement d'un alcool (HOR8) avec, par exemple, de l'hydrure de sodium dans un solvant tel le tétrahydrofurane à
15 une température voisine de 0°C à 20°C,

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical R8NH peuvent être obtenus par le traitement de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (S) avec une amine de formule (R8NH2), à une température voisine de 20°C à 50°C et dans un solvant tel la
20 N,N-diméthylformamide .

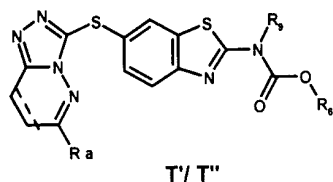
Schéma 4 : Synthèse des dérivés benzothiazoles de formule (2e') et (2e'')

34



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

- 5 Dans le schéma 4 ci-dessus, le substituant OR6 représente préférentiellement O-t-Butyl. Le substituant R9 représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR3R4 (R3 et R4 tels que définis ci-dessus).

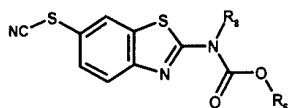


- 10 Les carbamates de formule générale (T') et (T'') peuvent être obtenus respectivement par réaction de carbamates de formule générale (2a') et (2a'') avec R6=tBu préférentiellement, par exemple, avec des halogénures d'alkyle de formule (W), dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide, en présence d'hydru de sodium, à une température comprise entre 20 et 90°C.
- 15 Les benzothiazoles de formule générale (2e') et (2e'') peuvent également être préparés à partir des composés de formule (L1), avec de préférence R6=tBu, via les composés de formule (T') et (T'').

Plus particulièrement, les composés de formule générale (2e') et (2e'') peuvent être obtenus respectivement par traitement des composés (T') et

(T'') isolés, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique, dans un solvant tel le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C,

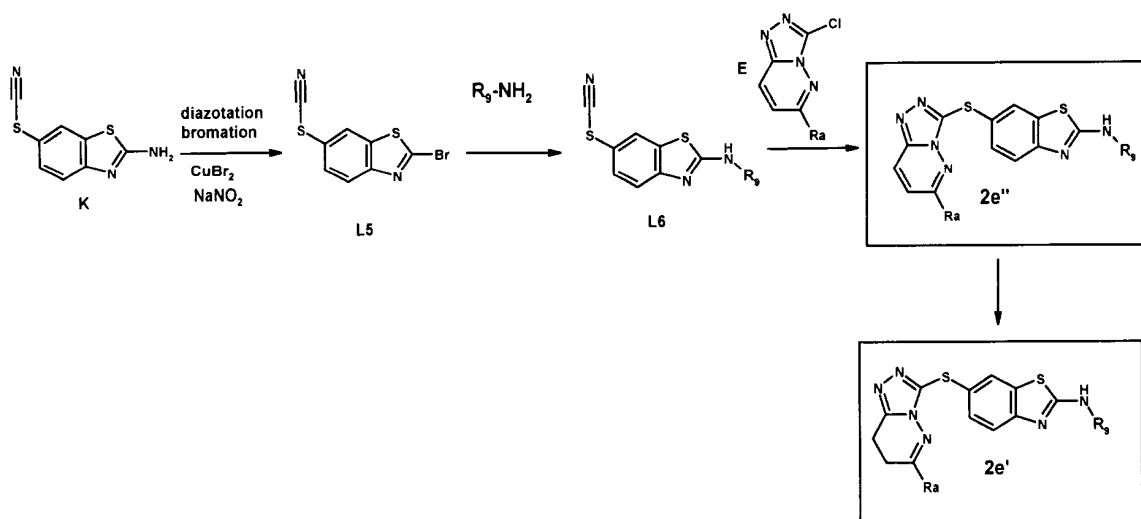
Alternativement, les composés de formule générale (2e'') peuvent être obtenus directement par réaction des composés de formule (L4) et (E), via le composé (T'') formé in situ, par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température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



L4

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

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



15

Alternativement, selon le schéma 5 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2e'') peuvent être préparés à partir des composés de formules (L6)

et (E), par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C.

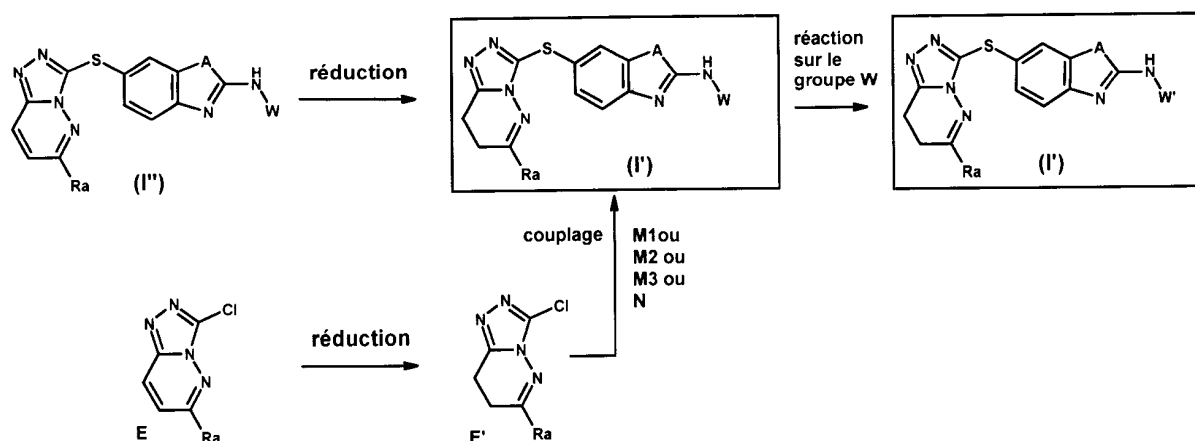
Les benzothiazoles de formule générale (2e') peuvent être préparés à partir
5 des composés de formule (2e''), selon les méthodes décrites ci-dessous pour la préparation des composés (I') à partir des composés (I'').

Les composés de formules (L6) peuvent être préparés à partir du dérivé 2-bromo benzothiazole (L5) par traitement avec un dérivé NH₂R₉, par exemple, dans un solvant tel le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

10 Le substituant R₉ représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ (R₃ et R₄ tels que définis ci-dessus).

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

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



20

Selon le schéma 6 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (I') peuvent également être préparés, à partir des composés de formule (I''), par

réduction, par exemple, avec du borohydrure de sodium, dans un solvant tel l'éthanol, à une température voisine de 80°C ou bien par réduction avec du zinc (0) en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

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

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

Dans les composés de formule générale (I) tels que définis ci-dessus, on peut oxyder le soufre S en sulfoxyde SO ou sulfone SO₂ selon les méthodes connues de l'homme du métier et en protégeant, si nécessaire, les
 20 groupements éventuellement réactifs par les groupements protecteurs appropriés.

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

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

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

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

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

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

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

15 On peut noter que l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, des produits intermédiaires ou des produits de formule (I) ainsi obtenus par les procédés indiqués ci-dessus, pour obtenir d'autres intermédiaires ou d'autres produits de formule (I), à une ou plusieurs réactions de transformations connues de l'homme du métier telles que par exemple :

- 20 a) une réaction d'estérification de fonction acide,
 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
 c) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonction alcool,
 d) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou
 25 encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

f) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,

g) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

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

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

- 10 a) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet, sur les éventuelles fonctions carboxy, de réactions d'estérification qui peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

- b) Les éventuelles transformations de fonctions ester en fonction acide des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réalisées dans les
15 conditions usuelles connues de l'homme du métier notamment par hydrolyse acide ou alcaline par exemple par de la soude ou de la potasse en milieu alcoolique tel que, par exemple, dans du méthanol ou encore par de l'acide chlorhydrique ou sulfurique.

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

- c) Les éventuelles fonctions carboxy libre ou estérifié des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes
25 connues de l'homme de métier : les éventuelles fonctions carboxy estérifié peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool par les méthodes connues de l'homme du métier et notamment par de l'hydrure de lithium et d'aluminium

dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.

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

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

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

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25 1-(6-{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

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

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

1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 15 La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

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

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

Les produits de la présente invention cités peuvent notamment être utilisés pour le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la

prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans les mélanomes, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du

5 pancréas.

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

De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être

10 utilisés seuls ou en association.

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

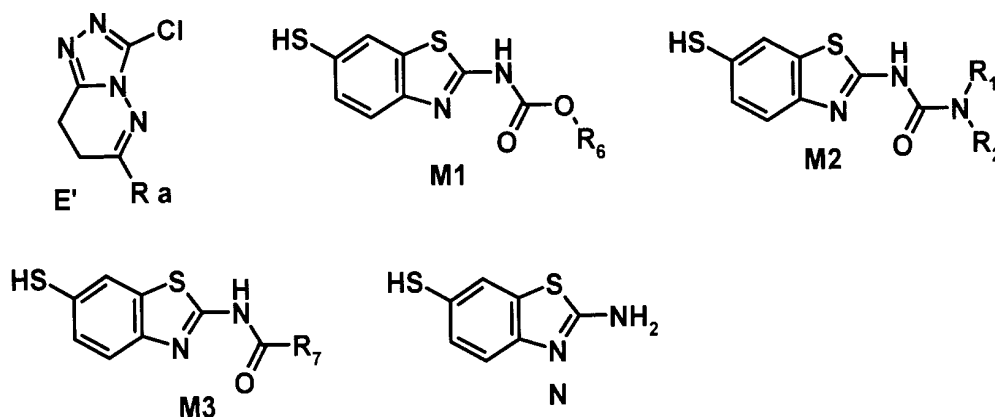
De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux

15 couramment utilisés.

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

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

20 tels que définis ci-dessus et rappelés ci-après :



dans lesquels les groupes CONR1R2, CO2R6 et COR7, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis ci-dessus pour les produits de formule (I), quand $W \neq H$, et le substituant Ra peut prendre les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I)

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

Partie expérimentale

- 10 La nomenclature des composés de cette présente invention a été effectuée avec le logiciel ACDLABS version 10.0.

Four micro-onde utilisé :

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

- 15 Les spectres de RMN ^1H à 400 MHz et ^1H à 300 MHz ont été effectués sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 ou BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) dans le solvant diméthylsulfoxyde- d_6 (DMSO- d_6) référencé à 2,5ppm à la température de 303K.

Les spectres de Masse ont été réalisés soit par analyse:

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

DAD longueur d'onde considérée $\lambda=210-400$ nm

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

25

Exemple 1:

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

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

à 2cm³ de pyridine à 20°C sont ajoutés 75mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine et 20µL de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après 3h on rajoute 20µL de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique et on agite le mélange pendant 18h. On rajoute 20µL de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique et laisse réagir une heure supplémentaire. Le mélange réactionnel est concentré à sec et le résidu solide est chromatographié par dépôt solide sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient de dichlorométhane/méthanol de 99,5/0,5 à 90/10. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique. On obtient ainsi 66mg de N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.88 - 1.01 (m, 4 H)
 1.13 - 1.53 (m, 6 H) 1.52 - 1.66 (m, 2 H) 1.71 - 1.86 (m, 2 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H)
 4.61 - 4.74 (m, 1 H) 7.02 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H)
 7.67 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H) 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 12.67 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ *m/z*=467+ ; MH- =465-.

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

à travers une solution de 149mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial) dans 20cm³ d'éthanol on fait barboter un courant d'argon pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, 333mg de DL-dithiothréitol et 182mg de 3-

chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. Le mélange réactionnel est chauffée à 80°C pendant 23h puis concentré à sec sous vide. Le résidu est purifié sur silice par dépôt solide en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/(dichlorométhane 38 / méthanol 17 / ammoniaque 2) 80/20. On obtient ainsi 130mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
 10 MH+ m/z = 399+ ; MH- = 397-

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

à une solution de 3,18g de cyclohexanol dans 30cm³ de tétrahydrofurane à 0°C sous argon sont ajoutés 762mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. Après 15min d'agitation, on ajoute 3g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial). On agite la suspension marron pendant 22h en laissant revenir progressivement à 20°C. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. Après concentration à sec sous vide de la phase organique on obtient une huile brune. Le résidu huileux est chromatographié sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient cyclohexane /acétate d'éthyle de 95/5 à 65/35. On obtient ainsi 2,7g de 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de poudre jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
 25 MH+ = 253+

Exemple 2:

30 **1-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée**

a) Le 1-(6-[[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé de la manière suivante :

à travers une solution de 339mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée dans 20cm³ d'éthanol, on fait barboter un courant d'argon pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, 463mg de DL-dithiothréitol et 253mg de 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (**1c**). Le mélange réactionnel est alors chauffé à 80°C pendant 47h, puis la solution blanchâtre est évaporée à sec sous vide. Le résidu est purifié sur silice par dépôt solide en éluant avec un gradient 100% dichlorométhane à dichlorométhane/(dichlorométhane 38 / méthanol 17 / ammoniacque 2) 85/15. On obtient ainsi 246mg de 1-(6-[[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.00 - 1.55 (m, 6 H)
 1.62 (m, 2 H) 1.73 - 1.90 (m, 2 H) 2.29 - 2.47 (m, 6 H) 3.19 - 3.28 (m, 2 H)
 3.59 (m, 4 H) 4.57 - 4.80 (m, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.02 (d, J=9.8 Hz, 1 H)
 7.36 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1 H)
 8.27 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 10.90 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=555+ ; MH- =553-

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

dans un mélange de 900mg de thiocyanate de 2-[[2-(morpholin-4-yléthyl)carbamoyle]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle et 40cm³ d'éthanol à 20°C on fait barboter un courant d'argon pendant 5min. On ajoute ensuite 11mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,4cm³ d'eau et 1,1g DL-dithiothréitol. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 3,5h. Le milieu

réactionnel est refroidi à 20°C puis versé sur de l'eau. La suspension est agitée pendant 45min en maintenant un léger barbotage d'argon. Le précipité formé est essoré et lavé avec 3x10cm³ d'eau, puis séché sous vide à 20°C. On obtient ainsi 633mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

10 c) Le thiocyanate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :
à une solution de 1g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester dans 30 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,44 cm³ de 2-morpholin-4-yléthanamine à 20°C. Après 24h, le mélange réactionnel est
15 évaporé à sec et le résidu obtenu chromatographié sur une cartouche Merck 70g (dépôt solide; élution avec un gradient dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol 90/10). On récupère ainsi 902mg de thiocyanate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle, sous forme d'une mousse incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

20

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

d) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle a été préparé de la manière suivante :
25 à une solution de 2,5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial dans 94 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 7,5g de chlorocarbonate de phényle puis 4,05g d'hydrogencarbonate de sodium et 9,4 cm³ d'eau. Le mélange résultant est ensuite agité à 20°C pendant 20h puis extrait par 2x150cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
30 rassemblées puis lavées par 3x50cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogencarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée

sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 cm³ d'eau puis on essore et sèche sous vide à 20°C. On obtient ainsi 3,45g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

Exemple 3:

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

Le N-(6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide peut être préparé de la manière suivante : à 2cm³ de pyridine à 20°C sont ajoutés 0,276cm³ d'anhydride acétique et 15 160mg de 6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**1b**). Après 5h, on rajoute 0,3 cm³ d'anhydride acétique et on laisse agiter pendant 17h. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu solide jaunâtre est chromatographié sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient de 20 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5. On obtient ainsi 123mg de N-(6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.05 - 1.53 (m, 6 H)
1.52 - 1.68 (m, 2 H) 1.71 - 1.85 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 4.56 - 4.73 (m, 1 H)
7.02 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1 H)
8.06 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 12.37 (br. s., 1 H)

30 SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=441+ ; MH- =439-

Exemple 4:**(6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle**

Le (6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle peut être préparé de manière
5 suivante :

à 200mg de 6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**1b**) dans 5cm³ de pyridine, on ajoute à 20°C, 0,13cm³ de chlorocarbonate de phényle. Après 4h, la suspension jaune est
10 concentrée à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 92,5/7,5. On obtient ainsi 224mg de (6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle sous forme d'une poudre
15 blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.13 - 1.42 (m, 5 H)
1.43 - 1.66 (m, 3 H) 1.72 - 1.85 (m, 2 H) 4.63 - 4.74 (m, 1 H) 7.03 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 3 H) 7.40 - 7.50 (m, 3 H) 7.69 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 8.07
20 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 12.66 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=519+ ; MH- =517-

Exemple 5:

25 **1-(6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée**

a) Le 1-(6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée peut être préparé de manière suivante :

30 à une solution de 200mg de (6-{{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle (**4**)

dans 5cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 0,06 cm³ de 2-(pyrrolidin-1-yl)éthanamine et 0,14 cm³ de triéthylamine à 20°C. Après 2h à 20°C le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3h. La solution jaune est évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol de 99/1 à 50/50. On obtient ainsi 171mg de 1-(6-
 5 {[[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

10

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.08 - 1.87 (m, 14 H)
 2.52 - 2.63 (m masqué, 6 H) 3.32 - 3.38 (m masqué, 2 H) 4.57 - 4.80 (m, 1 H)
 6.82 (br. s., 1 H) 7.02 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.36 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.55
 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 10.78 (s, 1

15 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ *m/z*=539+ ; MH- =537-

Exemple 6:

20 **6-[[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine**

a) Le 6-[[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé de la manière suivante :

25 à une solution de 534mg de thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle dans 7cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés 686mg de 2-(pyrrolidin-1-yl)éthanamine. Le milieu réactionnel est agité 18h à 20°C, puis la suspension est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu huileux brun obtenu est repris dans 20cm³ d'éthanol. Le mélange est dégazé par barbotage d'argon pendant 5min à 20°C puis sont ajoutés 5mg de dihydrogénophosphate de
 30 potassium dans 0,2cm³ d'eau suivis de 617mg de DL-Dithiothreitol et 253mg

de 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (1c). Après 23h au reflux, la suspension rouge est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par dépôt sec sur Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60Å ; 32-63 μM) en éluant avec un gradient de 95:5 à 85:15 de dichlorométhane /
 5 (dichlorométhane :38 / méthanol :17 / ammoniacque :2). Le solide jaune obtenue est lavé à l'éther et au pentane. On obtient ainsi 218mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-N-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

10

SPECTRE RMN ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.17 - 1.59 (m, 7 H)
 1.60 - 1.73 (m, 7 H) 1.79 - 1.94 (m, 2 H) 2.45 (m masqué., 2 H) 2.55 - 2.71
 (m, 2H) 3.47 (q, *J*=6.0 Hz, 2 H) 4.68 - 4.81 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H)
 7.24 - 7.35 (m, 2 H) 7.82 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.15 (t, 1 H) 8.25 (d, *J*=10.0 Hz, 1

15

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=496⁺ ; MH⁻ =494-

b) Le thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :

20 une solution de 6,5g de bromure cuivreux dans 666cm³ d'acetonitrile est purgé à l'argon pendant 5min. La solution résultante est refroidie à 0-5°C, puis on ajoute 4,3cm³ de tert-butyle nitrite. On introduit ensuite 5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), par portion, à 0°C. Le mélange réactionnel est agitée 3h à 20°C puis concentré à sec sous
 25 pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis la solution obtenue est lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous vide. On obtient ainsi 5,05g de thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre jaune-or dont les caractéristiques
 30 sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=271+

Exemple 07:

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

Le N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-méthoxyacétamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 200mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**1b**) dans 5cm³ de pyridine avec 0,165cm³ de chlorure de méthoxyacétyle après 23h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 196mg de N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-méthoxyacétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

15

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 - 1.40 (m, 5 H) 1.41 - 1.65 (m, 3 H) 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 3.36 (s, 3 H) 4.19 (s, 2 H) 4.61 - 4.72 (m, 1 H) 7.02 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 12.32 (br. s., 1 H)

20

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=469+ ; MH- =471-

Exemple 8:

N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide

Le N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 100mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**1b**) dans 10cm³ de dichlorométhane avec 300mg de chlorure N,N-diméthylglycyl, 0,33cm³ de triéthylamine et 11mg de 4-N,N-

30

diméthylaminopyridine, après 27h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 75mg de N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide sous forme d'une poudre jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

5

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 - 1.64 (m, 8 H)
 1.69 - 1.87 (m, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 3.37 - 3.52 (m, 2 H) 4.52 - 4.75 (m, 1 H)
 7.02 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H)
 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H)

10

SPECTRE DE MASSE : Waters-ZQ : MH⁺ *m/z*=484⁺ ; MH⁻ =482-

Exemple 9:

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

Le N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthylbutanamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple 1a mais à partir de 102mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (1b) dans 5cm³ de pyridine avec 0,437cm³ de chlorure de 3-méthylbutanoyle après 46h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 98mg de N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthylbutanamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.93 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H) 1.08 - 1.63 (m, 8 H) 1.71 - 1.82 (m, 2 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 2.36 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H) 4.56 - 4.69 (m, 1 H) 7.02 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)

30

12.34 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ m/z=483+ ; MH- =481-

Exemple 10:

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

Le N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthoxypropanamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 146mg de 6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**1b**) dans 5cm³ de pyridine avec 0,191cm³ de chlorure de 3-méthoxypropanoyle après 23h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 132mg de N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthoxypropanamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.11 - 1.65 (m, 8 H)
1.74 - 1.83 (m, 2 H) 2.72 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.64 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 4.62 - 4.72 (m, 1 H) 7.02 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.41 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.37
20 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters-ZQ : MH+ m/z=485+ ; MH- =483-

Exemple 11:

25 6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine

a) Le 6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 889mg de 3-chloro-6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine dans 30cm³ d'éthanol dégazé,
30 de 17mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,3cm³ d'eau, de

1,72g de DL-dithiothréitol et 772mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle après 24h à 80°C. On obtient ainsi 1,04g de 6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les
5 suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.49 - 1.76 (m, 6 H)
1.83 - 1.97 (m, 2 H) 5.12 - 5.22 (m, 1 H) 6.99 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.28 (d, *J*=8.6
Hz, 1 H) 7.34 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.61 (s, 2H) 7.90 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)
10 8.23 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : UPLC-SQD : MH+ *m/z*=385+

b) Le 3-chloro-6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être
15 préparé d'une manière similaire à l'exemple **1c** mais à partir de 914mg de cyclopentanol dans 20cm³ de tétrahydrofurane, de 254mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et de 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial), après 6,5h de réaction. On obtient ainsi 896mg de
3-chloro-6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'huile
20 incolore qui cristallise et dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=239+

Exemple 12

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

Le N-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 300mg de 6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-
30 2-amine (**11a**) dans 5cm³ de pyridine avec 0,140cm³ de chlorure de l'acide

cyclopropane carboxylique après 3h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 277mg de N-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

5

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.84 - 1.00 (m, 4 H)
1.44 - 1.71 (m, 6 H) 1.73 - 1.88 (m, 2 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 5.04 - 5.17 (m, 1 H)
7.01 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)
8.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.26 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.67 (br. s., 1 H)

10

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=453+ ; MH- =451-

Exemple 13:

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

15

Le N-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 250mg de 6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine **11a** dans 5cm³ de pyridine avec 2,5cm³ d'anhydride acétique après 48h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 255mg de N-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

20

25

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.44 - 1.71 (m, 6 H)
1.71 - 1.88 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 5.04 - 5.15 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)
7.46 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)
8.26 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.37 (s, 1 H)

30

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=427+ ; MH- =425-

Exemple 14:**1-(6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée**

- 5 a) Le 1-(6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **5a** mais à partir de 778mg d'un mélange de (6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle et de (6-{{[6-
- 10 (cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)imidodicarbonate de diphenyle dans 10cm³ de tétrahydrofurane, de 0,32cm³ de 2-(morpholin-1-yl)éthanamine et de 1,04cm³ de triéthylamine à 20°C. On obtient ainsi 127mg de 1-(6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-
- 15 yl)éthyl]urée, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1.48 - 1.71 (m, 6 H)
 1.78 - 1.92 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 6 H) 3.27 (q, *J*=5.9 Hz, 2 H) 3.54 - 3.64
 20 (m, 4 H) 5.09 - 5.17 (m, 1 H) 6.80 (br. s., 1 H) 7.01 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H) 7.41
 (dd, *J*=8.5, 1.6 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H) 8.26
 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H)
 10.93 (br. s., 1 H)

25 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=541+ ; MH- =539-

- b) Le mélange de (6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle et de (6-{{[6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-
- 30 2-yl)imidodicarbonate de diphenyle peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **4a** mais à partir de 326mg de 6-{{[6-

(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-amine (**11a**) et de 0,21cm³ de chlorocarbonate de phényle dans 5cm³ de pyridine. On obtient ainsi 892mg d'une poudre beige d'un mélange de (6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle et de (6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}imidodicarbonate de diphényle, engagé tel quel dans l'étape suivante :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=505+ ; MH- =503-

10

Exemple 15:

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

a) Le 1-(6-{{6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 305mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (**2b**), de 5cm³ d'éthanol dégazé, de 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau, de 347mg de DL-dithiothréitol et de 202mg de 3-chloro-6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 253mg de 1-(6-{{6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.24 - 1.40 (m, 2 H) 1.42 - 1.58 (m, 6 H) 1.58 - 1.70 (m, 2 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 6 H) 3.22 - 3.28 (m, 2 H) 3.59 (t, J=4.4 Hz, 4 H) 4.81 - 4.91 (m, 1 H) 6.77 (br. s., 1 H) 7.01 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 7.36 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 10.87 (br. s., 1 H)

30

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=569+ ; MH- =567-

b) Le 3-chloro-6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1c** mais à partir de 1,21g de cycloheptanol dans 15cm³ de tétrahydrofurane, de 254mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile et de 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial). On obtient ainsi 453mg de 3-chloro-6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'huile incolore qui cristallise et dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ m/z=267+

10

Exemple 16:

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

Le 6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 249mg de 3-chloro-6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (**15b**) dans 5cm³ d'éthanol dégazé, de 5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau, de 432mg de DL-dithiothréitol et de 193mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle après 24h à 80°C. On obtient ainsi 260mg de 6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ . ppm 1.29 - 1.74 (m, 10 H) 1.86 - 1.97 (m, 2 H) 4.87 - 4.99 (m, 1 H) 7.00 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.60 (s, 2 H) 7.80 - 7.85 (m, 1 H) 8.24 (d, J=9.8 Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ m/z=413+ ; MH- =411-

30

Exemple 17:**N-(6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide**

Le N-(6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 85mg de 6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine (**16a**) dans 5cm³ de pyridine avec 0,160cm³ d'anhydride acétique après 24h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 90mg de N-(6-{{[6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20 - 1.35 (m, 2 H)
 1.40 - 1.55 (m, 6 H) 1.54 - 1.66 (m, 2 H) 1.76 - 1.89 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H)
 4.78 - 4.88 (m, 1 H) 7.01 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.40 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.06 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.38 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH⁺ m/z=455+ ; MH⁻ =453-

Exemple 18:**N-(6-{{[6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide**

a) Le N-(6-{{[6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 150mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine dans 1cm³ de pyridine avec 0,5cm³ d'anhydride acétique après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 65mg de N-(6-{{[6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-

benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'une poudre beige pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- SPECTRE RMN 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm 0.95 - 1.32 (m, 5 H)
 5 1.45 - 1.67 (m, 3 H) 1.68 - 1.84 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 3.35 - 3.45 (m, 1 H)
 6.79 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H) 7.38 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H)
 7.64 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 8.05 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.35
 (br. s., 1 H)
- 10 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=440+ ; MH- =438-

- b) Le 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 607mg de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine dans 10cm³ d'éthanol dégazé, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1cm³ d'eau, de 1,12g de DL-dithiothréitol et de 500mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle après 24h à 80°C. On obtient ainsi 768mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15
 20

- SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=398+ ; MH- =396-
- 25

- c) Le 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé de la manière suivante :
- à une solution de 5g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 50cm³ de N,N-diméthylformamide sont ajoutés 2,3cm³ de cyclohexylamine et 3,7cm³ de triéthylamine. La réaction est agitée à 20°C pendant 18h. On rajoute alors 1,1cm³ de cyclohexylamine et 7,5cm³ de
- 30

triéthylamine et la réaction est agitée à 50°C pendant 4h. Le mélange réactionnel est refroidi à 20°C puis on ajoute 60cm³ d'eau. Le précipité blanc est essoré, puis lavé successivement avec de l'eau et de l'éther. On obtient ainsi 3g de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre blanche. Après une nuit, le précipité formé dans le premier filtrat, obtenu ci-dessus, est essoré et lavé successivement au N,N-diméthylformamide, à l'eau déminéralisée et au méthanol. On obtient ainsi un deuxième lot de 1,42g de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=252+ ; MH- =250-

Exemple 19:

15 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée

a) Le 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée

VAC.DPN1.107.2 peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple

20 1b mais à partir de 300mg de thiocyanate de 2-{{(2-pyrrolidinyléthyl)carbamoyle}amino}-1,3-benzothiazol-6-yle dans 6cm³ d'éthanol dégazé, de 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,6cm³ d'eau, de 400mg de DL-dithiothréitol et de 240mg de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**18c**) après 18h à 80°C. On obtient ainsi 193mg de 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm 1.00 - 1.34 (m, 6 H) 1.46 - 1.74 (m, 6 H) 1.75 - 1.86 (m, 2 H) 2.40 - 2.57 masqué (m, 6 H) 3.21 -

3.28 (m, 2 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H) 6.79 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 6.81 - 6.88 (m, 1 H) 7.25 (d, $J=7.0$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 10.81 (br. s., 1 H)

5 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ $m/z=538+$; MH- =536-

b) Le thiocyanate de 2-[(2-pyrrolidinyléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 3g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle dans 90cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 1,4cm³ de 2-pyrrolidinyléthanamine à 20°C. Après 24h, le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Au résidu huileux jaune obtenu, on ajoute de l'éther éthylique. Le précipité formé est essoré. On obtient ainsi 3,33 g de thiocyanate de 2-[(2-pyrrolidinyléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ $m/z=348+$; MH- =346-

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

à une solution de 2,5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial dans 94 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 7,5g de chlorocarbonate de phényle puis 4,05g d'hydrogénocarbonate de sodium et 9,4 cm³ d'eau. Le mélange résultant est ensuite agité à 20°C pendant 20h puis extrait par 2x150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par 3X50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On reprend le résidu dans 50 cm³ d'eau puis on essore et sèche sous vide à 20°C. On obtient ainsi 3,45g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-

yl)carbamate de phényle, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : MH+ m/z =328+ ; MH- = 326-

5

Exemple 20:

**cyclopropanecarboxylate de trans-4-{{3-{{2-
 [(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-
 yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}amino}cyclohexyle**

- 10 a) Le cyclopropanecarboxylate de trans-4-{{3-{{2-
 [(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-
 b]pyridazin-6-yl}amino}cyclohexyle peut être préparé d'une manière similaire
 à l'exemple 1a mais à partir de 300mg de trans-4-{{3-{{2-amino-1,3-
 benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-
 15 yl}amino}cyclohexanol dans 2,1cm³ de pyridine avec 0,133cm³ de chlorure
 de l'acide cyclopropane carboxylique après 18h de réaction à 20°C. On
 obtient ainsi 303mg de cyclopropanecarboxylate de trans-4-{{3-{{2-
 [(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-
 b]pyridazin-6-yl}amino}cyclohexyle sous forme d'une poudre blanche dont les
 20 caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm 0.76 - 1.01 (m, 8 H)
 1.06 - 1.32 (m, 4 H) 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.67 - 1.81 (m, 4 H) 1.93 - 2.05 (m, 1
 H) 3.30 - 3.38 (m, 1 H) 4.44 - 4.61 (m, 1 H) 6.78 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.20 - 7.34
 25 (m, 2 H) 7.62 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=2.0 Hz, 1
 H) 12.64 (br. s.,
 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=550+ ; MH- =548-

30

b) Le trans-4-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}amino)cyclohexanol peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 1g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle dans 20cm³ d'éthanol dégazé, de 23mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 2cm³ d'eau, de 2,32g de DL-dithiothréitol et de 1,29g de trans-4-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)amino]cyclohexanol après 18h à 80°C. On obtient ainsi 1,8g de trans-4-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}amino)cyclohexanol sous forme d'une poudre blanche-crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ m/z=414+ ; MH- =412-

c) Le trans-4-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)amino]cyclohexanol peut être préparé de la manière similaire à l'exemple **18c** mais à partir de 5g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 50cm³ de N,N-diméthylformamide, de 6g de chlorhydrate de trans-4-aminocyclohexanol et de 17cm³ de triéthylamine après 48h à 20°C et 4h à 50°C. On obtient ainsi 3,5g de trans-4-[(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)amino]cyclohexanol sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=268+ ; MH- =266-

25 **Exemple 21:**

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

Le N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 300mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine

(18b) dans 2,1cm³ de pyridine avec 0,14cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 268mg de N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme d'une
5 poudre blanche crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ . ppm 0.86 - 1.00 (m, 4 H)
1.01 - 1.28 (m, 5 H) 1.48 - 1.66 (m, 3 H) 1.70 - 1.83 (m, 2 H) 1.92 - 2.04 (m, 1
H) 3.36 - 3.45 (m, 1 H) 6.79 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.39 (d,
10 *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.03 (s, 1 H)
12.65 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ m/z=466+ ; MH⁻ =464-

15 **Exemple 22:**

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

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

à une solution de 114mg de trans-4-{{3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}amino)cyclohexanol (**20b**) dans 2cm³ de dichlorométhane on ajoute 0,08cm³ de chlorure d'acétyle et 0,16cm³ de triéthylamine à 20°C. Après 18h le milieu réactionnel est concentré à sec
25 sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau. Le précipité blanc jaune formé est essoré et lavé à l'eau puis est purifié par dépôt sec sur Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60Å ; 32-63 μ M) en éluant avec un gradient de 95 :5 à 70 :30 de dichlorométhane / (dichlorométhane :38 / méthanol :17 / ammoniaque :2). On obtient ainsi 46mg de N-[6-{{6-[(trans-4-
30 hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-

benzothiazol-2-yl]acétamide sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm 1.01 - 1.27 (m, 4 H)
 5 1.68 - 1.86 (m, 4 H) 2.19 (s, 3 H) 3.35 - 3.44 (m, 2 H) 4.51 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H)
 6.77 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.4, 1.8 Hz, 1 H)
 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.92 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=1.7 Hz, 1 H) 12.34
 (br. s., 1 H)
- 10 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=456+ ; MH- =454-

Exemple 23:

- N-[6-({6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-
 b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-
 15 yl]cyclopropanecarboxamide**
- Le N-[6-({6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-
 3-yl)sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide peut être
 préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 300mg de
 trans-4-({3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl][1,2,4]triazolo[4,3-
 20 b]pyridazin-6-yl)amino)cyclohexanol (**20b**) dans 3cm³ de pyridine avec
 0,235cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, après 16h de
 réaction à 20°C. On obtient ainsi 51mg de N-[6-({6-[(trans-4-
 hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl)-1,3-
 benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre beige
 25 dont les caractéristiques sont les suivantes :

- SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm 0.89 - 0.99 (m, 4 H)
 1.02 - 1.27 (m, 4 H) 1.68 - 1.87 (m, 4 H) 1.92 - 2.03 (m, 1 H) 3.31 - 3.45 (m, 2
 H) 4.51 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 6.77 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.25 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H) 7.43
 30 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 7.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.00
 (d, *J*=1.7 Hz,

1 H) 12.64 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=482+ ; MH- =480-

5 **Exemple 24:**

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

a) Le 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 1,4g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle dans 41cm³ d'éthanol dégazé, de 32mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 4cm³ d'eau, de 3,13g de DL-dithiothréitol et de 1,42g de 3-chloro-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine après 18h à 80°C. On obtient ainsi 1,22g de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre blanche-crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ , ppm 0.41 - 0.48 (m, 2 H) 0.71 - 0.79 (m, 2 H) 2.56 - 2.65 (m, 1 H) 6.76 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.42 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (br. s., 3 H) 7.92 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=1.7 Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=356+ ; MH- =354-

25

b) Le 3-chloro-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine DPN1.150 peut être préparé de la manière similaire à l'exemple **18c** mais à partir de 2g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 20cm³ de N,N-diméthylformamide, de 1,1cm³ de cyclopropylamine et de 3cm³ de triéthylamine, après 18h à 20°C et 3h à 50°C. On obtient ainsi 1,53g de 3-

30

chloro-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ m/z=210+ ; MH- =208-

5

Exemple 25:

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

a) Le N-(6-{{[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 300mg de 3-{{(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl}-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**24a**) dans 2,1cm³ de pyridine avec 1,04cm³ d'anhydride acétique après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 100mg de N-(6-{{[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) □ ppm 0.34 - 0.45 (m, 2 H)
 20 0.61 - 0.74 (m, 2 H) 2.19 (s, 3 H) 2.53 - 2.58 (m, 1 H) 6.77 (d, J=9.5 Hz, 1 H)
 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H) 7.62 - 7.73 (m, 2 H) 7.94 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H)
 12.38 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=398+ ; MH- =396-

25

Exemple 26:

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

a) Le N-(6-{{[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 300mg de 3-{{(2-

30

amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**24a**) dans 3cm³ de pyridine avec 0,16cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique, après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 208mg de N-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
 5 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm 0.34 - 0.44 (m, 2 H)
 10 0.62 - 0.73 (m, 2 H) 0.89 - 1.01 (m, 4 H) 1.93 - 2.03 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 6.77 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.53 (dd, *J*=8.6, 1.7 Hz, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 7.94 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.19 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H) 12.66 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ m/z=424⁺ ; MH⁻ =422-
 15

Exemple 27:

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

a) Le 1-(6-[[6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être
 20 préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 300mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (**2b**), de 7,5cm³ d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,7cm³ d'eau, de 552mg de DL-dithiothréitol et de 403mg de 3-chloro-N-
 25 cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**18c**). On obtient ainsi 370mg de 1-(6-[[6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

30 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ , ppm 1.08 - 1.30 (m, 5 H) 1.47 - 1.70 (m, 3 H) 1.71 - 1.89 (m, 2 H) 2.32 - 2.46 (m, 6 H) 3.22 - 3.28 (m

masqué, 2 H) 3.36 - 3.52 (m, 1 H) 3.59 (t, $J=4.3$ Hz, 4 H) 6.69 - 6.93 (m, 2 H)
 7.25 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H)
 7.90 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=1.7$ Hz, 1 H) 10.90 (br. s., 1 H)

5 SPECTRE DE MASSE : Waters ZQ : MH+ $m/z=554+$; MH- =552-

Exemple 28:

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

10 a) Le N-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthoxypropanamide peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 220mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**24a**) dans 7cm³ de pyridine avec 0,2cm³ de chlorure de
 15 3-méthoxypropanoyle après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 81mg de N-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-méthoxypropanamide sous forme d'une poudre beige claire dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0.33 - 0.43 (m, 2 H)
 0.62 - 0.73 (m, 2 H) 2.53 - 2.59 (m, 1 H) 2.73 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H) 3.24 (s, 3 H)
 3.64 (t, $J=6.0$ Hz, 2 H) 6.77 (d, $J=9.5$ Hz, 1 H) 7.53 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1 H)
 7.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.72 (d, $J=2.7$ Hz, 1 H) 7.96 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H) 12.46 (br. s., 1 H)

25

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ $m/z=442+$

Exemple 29:

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

30

a) Le 1-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 300mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée (**2b**), de 5 12cm³ d'éthanol dégazé, de 5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,2cm³ d'eau, de 410mg de DL-dithiothréitol et de 187mg de 3-chloro-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**24b**), après 18h à 80°C. On obtient ainsi 133mg de 1-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche-crème dont les 10 caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆CD₃COOD) δ , ppm 0.36 - 0.49 (m, 2 H) 0.65 - 0.82 (m, 2 H) 2.57 - 2.65 (m, 1 H) 2.96 - 3.16 (m, 6 H) 15 3.50 (t, *J*=5.7 Hz, 4H) 3.79 (br. s., 2 H) 6.79 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 6.90 - 7.05 (m, 1 H) 7.48 - 7.63 (m, 2 H) 7.66 (br. s., 1 H) 7.91 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ *m/z*=512+ ; MH- =510-

20 **Exemple 30:**

N-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide

a) Le N-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide peut être 25 préparé d'une manière similaire à l'exemple **1a** mais à partir de 220mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclopropyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (**24a**) dans 8cm³ de dichlorométhane avec 197mg de chlorhydrate de chlorure N,N-diméthylglycyl et 0,26cm³ de triéthylamine, après 18h de réaction à 20°C. On obtient ainsi 167mg de N-(6-[[6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3- 30

benzothiazol-2-yl)-N²,N²-diméthylglycinamide sous forme d'une poudre beige claire dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm 0.39 (br. s., 2 H)

5 0.69 (d, *J*=5.2 Hz, 2 H) 2.29 (s, 6 H) 2.52 - 2.59 (m, 1 H) 3.10 - 3.25 (m masqué, 2 H) 6.77 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.61 - 7.74 (m, 2 H) 7.95 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 12.06 (br. s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=441⁺ ; MH⁻ =439-

10

Exemple 31:

3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine

a) Le 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl-7,8-
15 dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé d'une manière similaire à l'exemple **1b** mais à partir de 250mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle, de 8cm³ d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm³ d'eau, de 660mg de DL-dithiothréitol et de 306mg de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-
20 b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 202mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine SAR201923 sous forme d'une poudre blanche-crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , ppm 1.00 - 1.35 (m, 5 H) 1.48 - 1.74 (m, 3 H) 1.78 - 1.90 (m, 2 H) 2.56 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 2.96 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H) 3.45 - 3.55 (m, 1 H) 7.08 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H) 7.16 - 7.37 (m, 2 H) 7.66 (br. s., 2 H) 7.81 (s, 1 H)

30 SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH⁺ *m/z*=400⁺ ; MH⁻ =398-

- b) Le 3-chloro-N-cyclohexyl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé de la manière suivante :
- à 500mg de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (18c) dans 16cm³ d'acide acétique glacial à 20°C sont ajoutés 1,3g de poudre
- 5 de zinc. Après 2h d'agitation la suspension est filtrée sur papier filtre et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu solide obtenu est purifié par chromatographie sur silice par depot sec sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 μM) en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol de 95/5 à 90/10. On obtient ainsi 317mg de 3-
- 10 chloro-N-cyclohexyl-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : Waters UPLC-SQD : MH+ m/z=254+ ; MH- =252-

15 **Exemple 32 : Composition pharmaceutique**

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

Exemple 33 : Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

- Produit de l'exemple 4..... 0,2 g
- 25 Excipient pour un comprimé terminé à 1 g
- (détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).

Les exemples 1 et 4 sont pris à titre d'exemples de préparation pharmaceutique, cette préparation pouvant être réalisée si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

Partie pharmacologique :Protocoles expérimentauxI) Expression et Purification de MET, domaine cytoplasmiqueExpression en Baculovirus:

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

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

Purification :

- Les culots cellulaires sont remis en suspension dans le tampon de lyse
15 (tampon A [50 mM HEPES, pH 7.5, 250 mM NaCl, Glycérol 10%, TECP 1 mM]; + cocktail d'inhibiteurs de protéases Roche Diagnostics sans EDTA, réf 1873580), agités à 4°C jusqu'à homogénéité, puis lysés mécaniquement en utilisant un appareil de type « Dounce ».

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

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

- Après clivage enzymatique du tag Histidine, la protéine est réinjectée sur une
nouvelle colonne de chromatographie IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast
30 Flow TM, GE HealthCare) équilibrée en Tampon A. Les fractions éluées par un

gradient de tampon B et contenant la protéine d'intérêt après électrophorèse (SDS PAGE), sont finalement rassemblées et conservées à -80°C .

Pour la production de protéine autophosphorylée, les fractions précédentes sont incubées 1h à température ambiante après ajout d'ATP 2mM, MgCl_2 2mM, et Na_3VO_4 4mM. Après arrêt de la réaction avec 5mM d'EDTA, le mélange réactionnel est injecté sur une colonne de dessalage HiPrep (GE HealthCare) préalablement équilibré en tampon A + Na_3VO_4 4mM, les fractions contenant la protéine d'intérêt (analyse SDS PAGE) sont rassemblées et stockées à -80°C . Le taux de phosphorylation est vérifié par spectrométrie de masse (LC-MS), et par peptide mapping.

II) Tests A et B

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

Dans un volume final de $50\mu\text{l}$ de réaction enzymatique, MET 5nM final est incubé en présence de la molécule à tester (pour une gamme concentration finale de 0,17 nM à $10\mu\text{M}$, DMSO 3% final) en tampon MOPS 10mM pH 7.4, DTT 1mM, Tween 20 0.01%. La réaction est initiée par la solution substrats pour obtenir les concentrations finales de poly-(GAT) $1\mu\text{g/ml}$, ATP $10\mu\text{M}$ et MgCl_2 5mM. Après une incubation de 10 min à température ambiante, la réaction est arrêtée par un mix de $30\mu\text{l}$ pour obtenir une solution finale d'Hepes 50mM pH 7.5, fluorure de potassium 500mM, BSA 0,1% et EDTA 133mM en présence de 80ng Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. et 18ng anti-Phosphotyrosine Mab PT66-Europium Cryptate par puits. Après 2 heures d'incubation à température ambiante, la lecture est faite à 2 longueur d'ondes 620nm et 665 nm sur un lecteur pour la technique TRACE / HTRF et le % d'inhibition est calculé d'après les ratios 665/620.

Les résultats obtenus par ce test A pour les produits de formule (I) en exemples dans la partie expérimentale sont tels que IC_{50} inférieure à 500nM et notamment à 100nM.

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

- a) Lysats cellulaires : Ensemencer les cellules MKN45 en plaque 96 puits (Cell coat BD polylysine) à 20 000 cellules/puits sous 200µl en milieu RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamine. Laisser adhérer 24h à l'incubateur.
- Les cellules sont traitées le lendemain de l'ensemencement avec les produits
- 5 à 6 concentrations en duplicate pendant 1h. Au moins 3 puits contrôles sont traités avec la même quantité de DMSO finale.
- Dilution des produits : Stock à 10mM dans le DMSO pur - Gamme de 10mM à 30µM avec un pas de 3 en DMSO pur - Dilutions intermédiaires au 1/50 dans du milieu de culture puis prélèvement de 10µl ajoutés directement aux
- 10 cellules (200µl) : gamme finale de 10000 à 30nM.
- A la fin de l'incubation, éliminer délicatement le surnageant et faire un rinçage avec 200µl de PBS. Puis mettre 100µl de tampon de lyse directement dans les puits sur la glace et incuber à 4°C pendant 30minutes. Tampon de lyse :
- 15 100, 10% glycerol, 0.1% SDS, 0.5% deoxycholate, 20mM NaF, 2mM Na₃VO₄, 1mM PMSF et cocktail anti protéases.
- Les 100µl de lysats sont transférés dans une plaque en polypropylène fond en V et l'ELISA est réalisé de suite ou la plaque est congelée à -80°C.
- 20 b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281
- Dans chaque puits de la plaque du kit, ajouter 70µl de tampon de dilution du kit + 30µL de lysat cellulaire ou 30µl de tampon de lyse pour les blancs. Incuber pendant 2h sous agitation douce à température ambiante.
- Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec
- 25 100µl d'Anticorps anti-phospho MET pendant 1h à température ambiante.
- Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec 100 µl d'Anticorps anti-lapin HRP pendant 30 minutes à température ambiante (sauf pour les puits chromogen seul).

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

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

5

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

Les cellules sontensemencées dans des plaques Cytostar 96 puits sous 180µl pendant 4 heures à 37°C et 5% CO₂ : Les cellules HCT116 à raison de 2500 cellules par puits dans du milieu DMEM + 10% sérum de veau foetal + 10 1% de L-Glutamine et les cellules MKN45 à raison de 7500 cellules par puits dans du milieu RPMI + 10% sérum de veau foetal + 1% de L-Glutamine. Après ces 4 heures d'incubation, les produits sont ajoutés sous 10µl en solution 20 fois concentrée selon la méthode de dilution citée pour l'ELISA. Les produits sont testés à 10 concentrations en duplicate de 10000nM à 15 0,3nM avec un pas de 3.

Après 72h de traitement, ajouter 10µl de 14C-thymidine à 10µCi/ml pour obtenir 0,1µCi par puits. L'incorporation de 14C-thymidine est mesurée sur un Micro-Beta (Perkin-Elmer) après 24 heures de pulse et 96h de traitement.

Toutes les étapes de l'essai sont automatisées sur les stations BIOMEK 2000 20 ou TECAN.

Les résultats obtenus par ce test B pour les produits de formule (I) en exemples dans la partie expérimentale sont tels que IC₅₀ inférieure à 10microM et notamment à 1microM.

Les résultats obtenus pour les produits en exemples dans la partie 25 expérimentale sont donnés dans le tableau de résultats pharmacologiques ci-après, comme suit :

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

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

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

5

Tableau de résultats pharmacologiques :

numéro ex	test A	test B	test C
1	++	++	++
2	++	++	++
3	++	++	++
4	++	+	++
5	++	++	++
6	++		++
7	++	++	++
8	++	+	++
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	++	++	++
16	++	+	++
17	++	++	++
18	++	++	++
19	++	++	++
20	++	+	++
21	++	++	++
22	++		++

23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	++	++
26	++	++	++
27	++	++	++
28	++	++	++
29	++	++	++
30	++	++	++
31	++		++

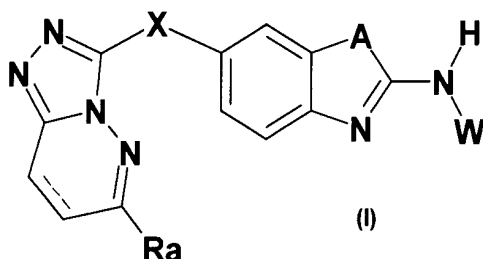
5

10

15

REVENDICATIONS

1 Produits de formule (I):



dans laquelle

- 5 --- représente une liaison simple ou double ;
- Ra représente un radical -O-cycloalkyle, ou un radical -NH-cycloalkyle éventuellement substitués ;
- X représente S, SO ou SO₂;
- A représente NH ou S;
- 10 W représente un atome d'hydrogène; un radical alkyle éventuellement substitué par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR₃R₄ ; ou le radical COR dans lequel R représente :
- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy,, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
- 15
- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- 20
- ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par

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

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

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

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

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

alk représente un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

étant entendu que W ne représente pas H quand A représente S, X
 5 représente S, Ra représente le radical O-cyclohexyle ou le radical NH-cyclohexyle non substitués et --- représente une liaison double",

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

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

--- représente une liaison simple ou double ;

Ra représente un radical -O-cycloalkyle, ou un radical -NH-cycloalkyle éventuellement substitués ;

15 X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

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

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

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

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

avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;

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

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

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

3 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle $\overset{\cdot\cdot\cdot\cdot}{\text{---}}$, Ra et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

10 A représente NH ou S;

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

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

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

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

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

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

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

4 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$, Ra et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

25 A représente NH ou S;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

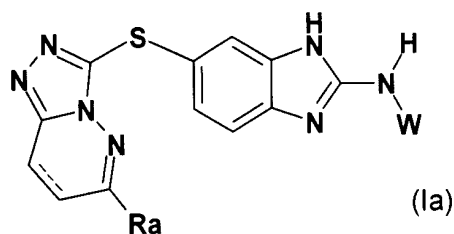
10 formule (I).

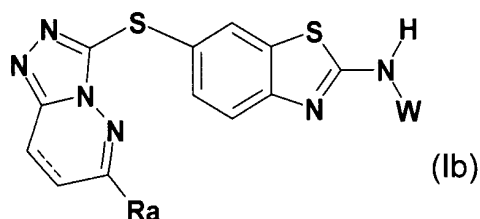
6 Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle A représente S, les substituants $\overset{\text{---}}{\text{---}}$, Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits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

15 formule (I).

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

20

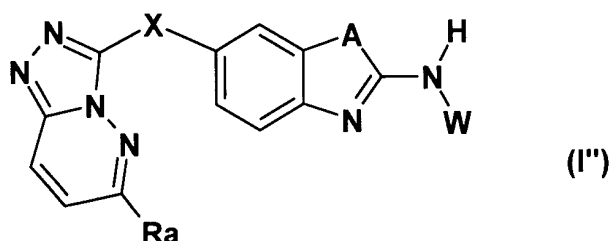




dans lesquelles --- , Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

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

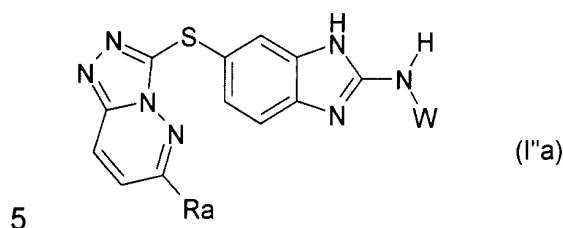
- 8- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle --- représente une liaison double répondant aux produits de formule (I') :



- 15 dans laquelle les substituants Ra, X, A et W ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

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

9 - Produits de formule (Ia) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double répondant aux produits de formule (I'a) :



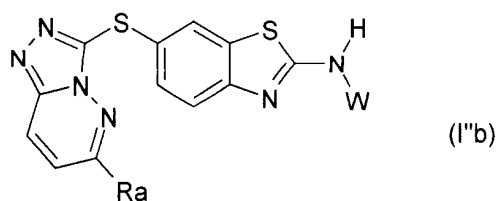
dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

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

10

10 - Produits de formule (Ib) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ représente une liaison double répondant aux produits de formule (I'b) :

15



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

20

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

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

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

5 --- représente une liaison simple ou double

Ra représente un radical -O-cycloalkyle, ou un radical -NH-cycloalkyle ; éventuellement substitué par un radical hydroxyle, alcoxy ou -O-CO-R5 ;

X représente S;

A représente S;

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

- un radical cycloalkyle, ou un radical alkyle, éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, ou alcoxy ;
- un radical O-phényle;

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

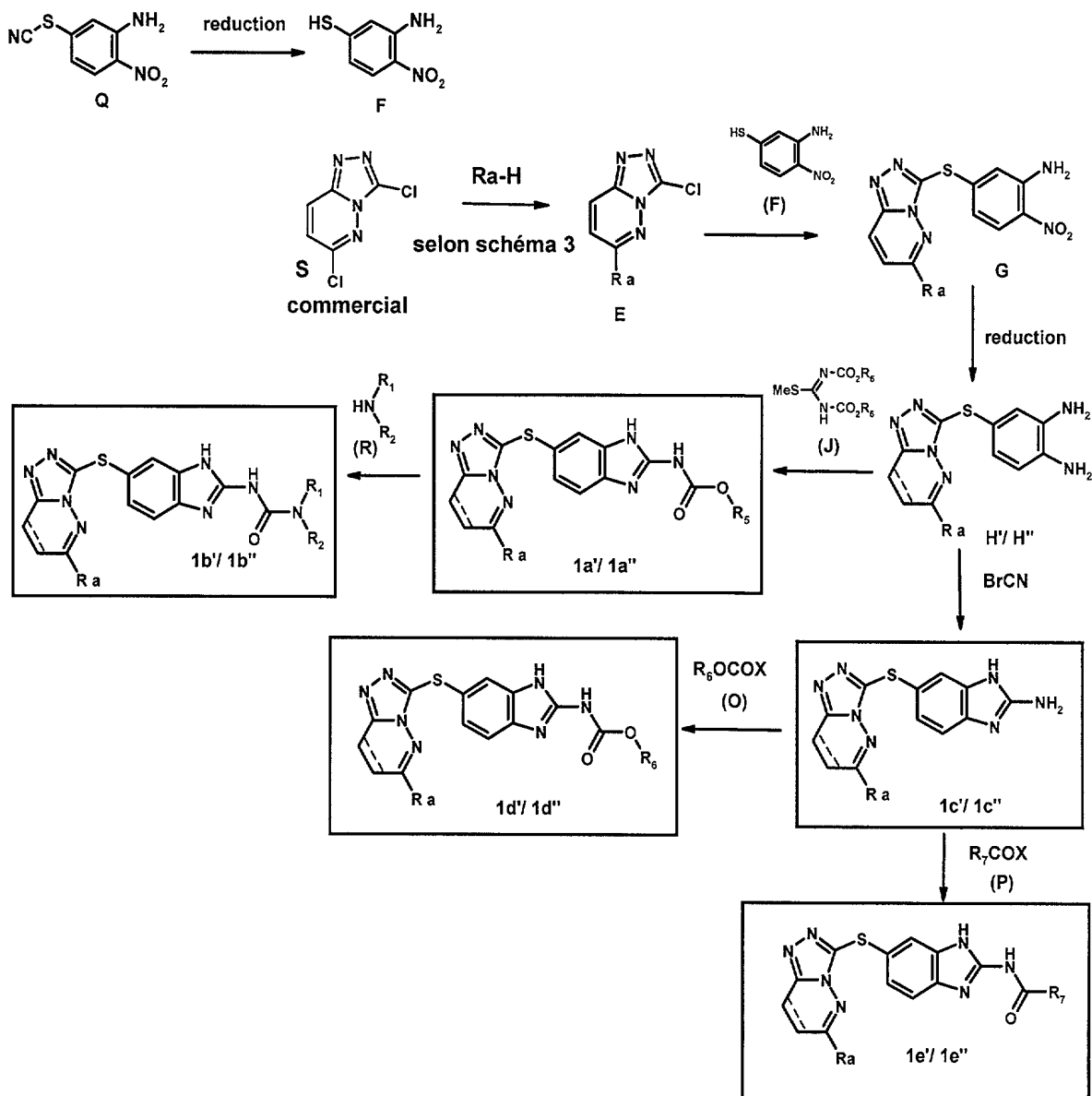
avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

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

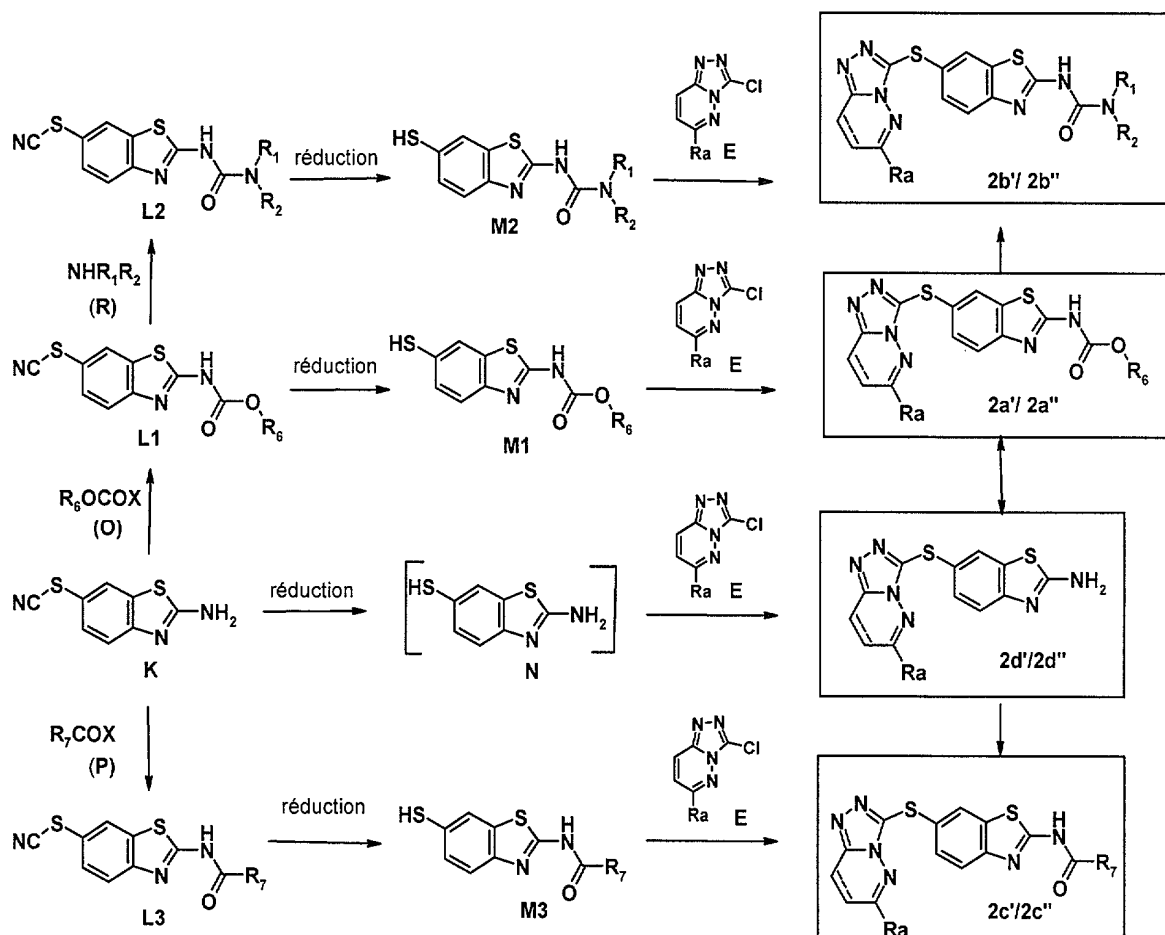
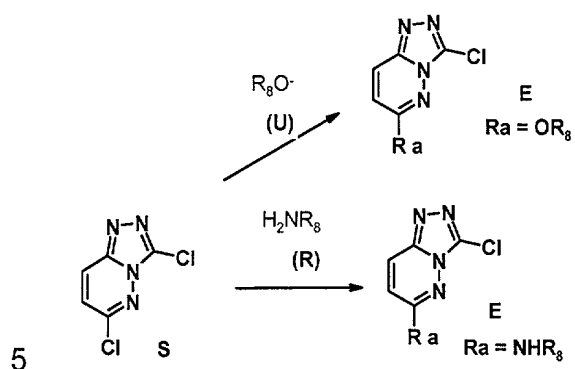
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
25 organiques desdits produits de formule (I).

12 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications, répondant aux formules suivantes :

- N-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 1-(6-{{6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 5 1-(6-{{6-(cyclopentyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-(6-{{6-(cycloheptyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 10 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée
- N-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 15 N-[6-{{6-[(trans-4-hydroxycyclohexyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 1-(6-{{6-(cyclohexylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 20 1-(6-{{6-(cyclopropylamino)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 25 **13** - Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications décrits dans les schémas suivants :

Schéma 1 :

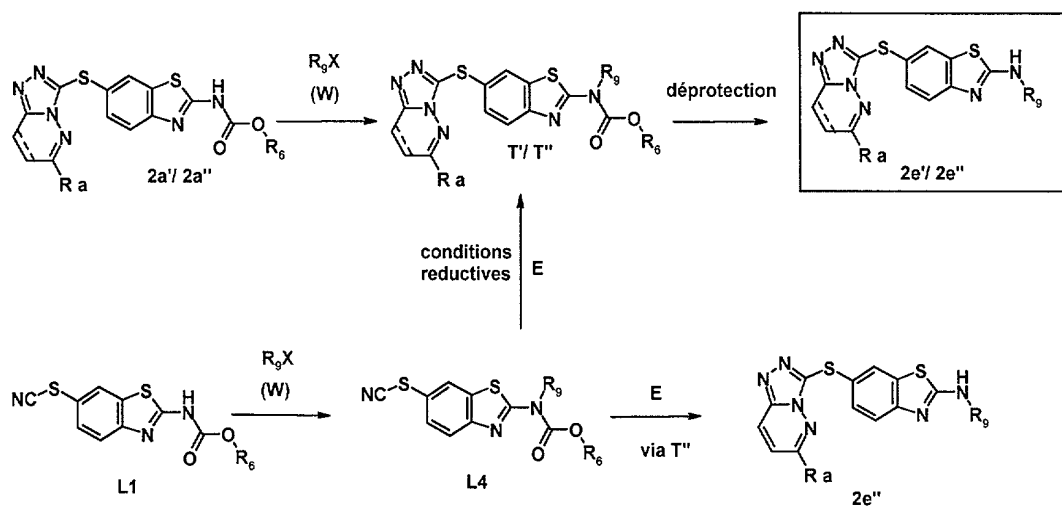
dans lequel R₅ représente un radical alkyle ; R₆ représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR₃R₄ (un radical -(CH₂)_n-NR₃R₄), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, phényle, -(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ; R₇ représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués ;

Schéma 2 :**Schéma 3 :**

dans lequel R8 représente un radical cycloalkyle ;

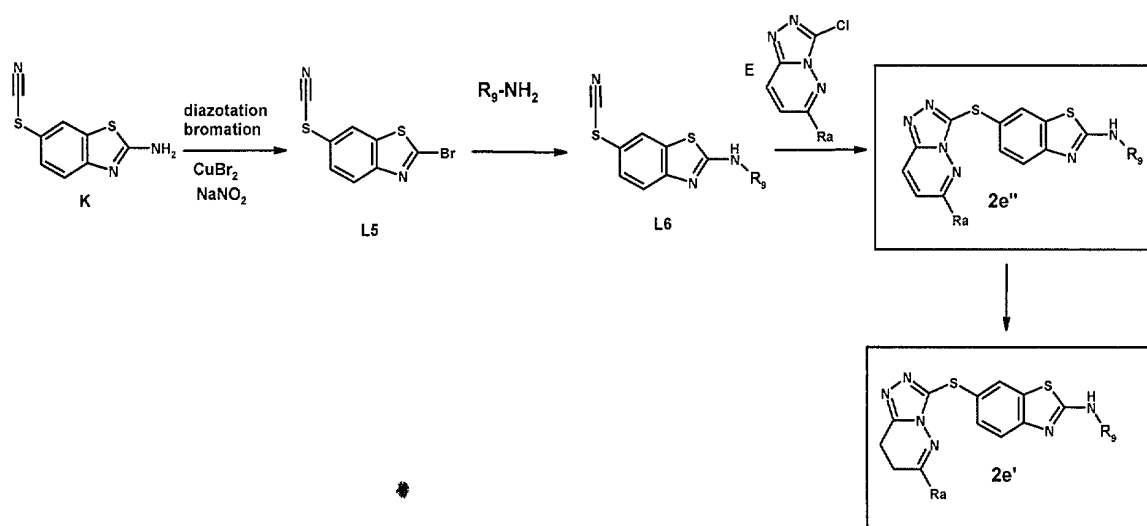
Schéma 4

98



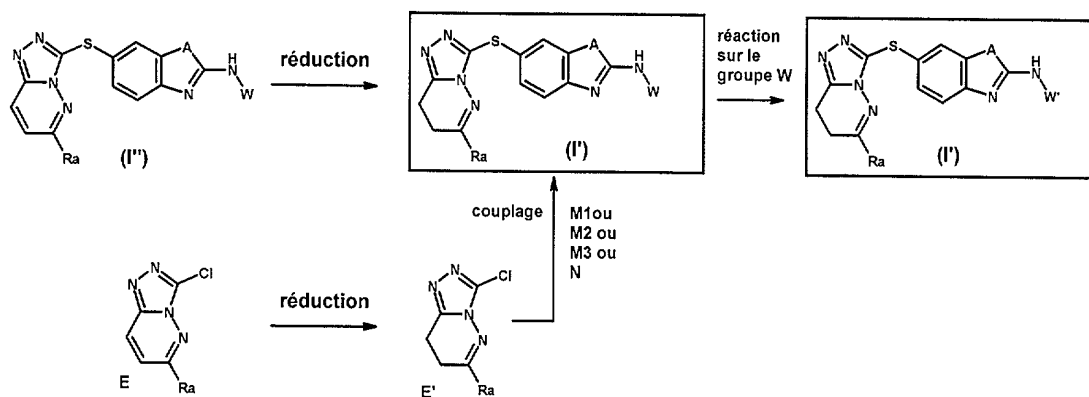
dans lequel OR6 représente O-t-Butyl ;

Schéma 5 :



5

Schéma 6



- dans tous ces schémas, le cas échéant, les groupes CONR1R2, CO2R6 et COR7, qui constituent W, peuvent prendre les valeurs de W tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 quand $W \neq H$; R9 représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR3R4 tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 11 ; Ra et NR3R4 peuvent prendre les significations indiquées à l'une quelconque des revendications 1 à 11.
- 10 **14-** Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels A représente NH, décrit aux schémas 1 et 3 tels que définis à la revendication 13
- 15** **15** - Procédé défini à la revendication 13 de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans lesquels A représente S, décrit à l'un quelconque des schémas 2, 3, 4 ou 5 tels que définis à la revendication 13.
- 16** – A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 20 **17** - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication **12**, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et

organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

5 **18** - Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12** , ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

10 **19** - Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité de la protéine kinase MET et ses formes mutantes

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

15 **21** - Utilisation telle que définie à la revendication **19** ou **20** dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

20 **22** - Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12**, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

25 **23** - Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **12** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

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

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

26 - Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications **23** à **24** destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans
5 les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les
10 cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

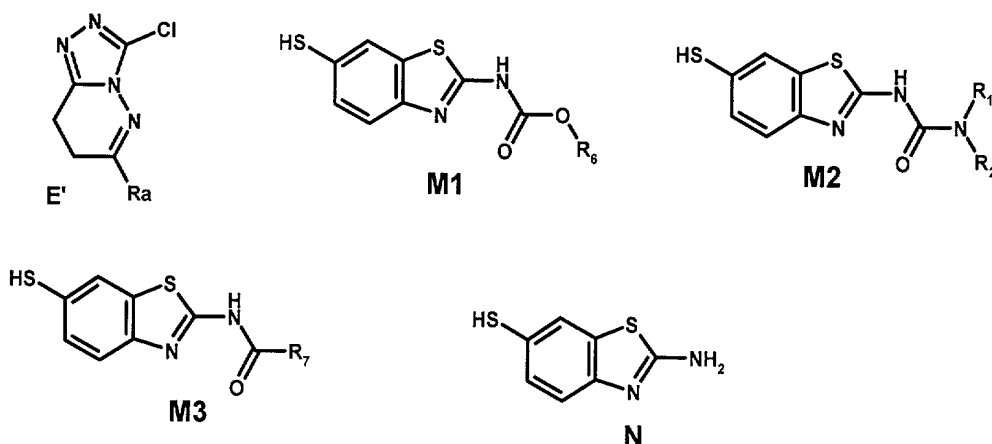
27 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications **1** à **12**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

28 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications
15 **1** à **12**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

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

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

31- A titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules E', M1, M2, M3 et N:



dans lesquels R6 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un groupe NR3R4 (un radical $-(CH_2)_n-NR_3R_4$), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, phényle, $-(CH_2)_n$ -phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4, tel que OR6 représentent les valeurs correspondantes de R tel que défini ci-dessus ; R7 représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy ou un radical phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ; et Ra, R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à la revendication 1.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 720130
FR 0900510

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	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 juin 2007 (2007-06-07) * alinéa [0001] * * composé 521 * * revendication 1 *	1-31	C07D487/04 C07D237/04 C07D237/20 C07D249/12 C07D277/82 C07D235/30 A61K31/5025 A61P35/00
Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN []) 17 janvier 2008 (2008-01-17) * revendication 1 * formula I	1-31	
Y	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 mai 2008 (2008-05-02) * revendications 1-3,21 *	1-31	
A	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 juillet 2007 (2007-07-05) * revendication 1 *	1-31	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
A	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 décembre 2007 (2007-12-06) * revendication 1 *	1-31	C07D
E	WO 2009/056692 A (SANOFI AVENTIS [FR]; ALBERT EVA [FR]; BACQUE ERIC [FR]; NEMECEK CONCEP) 7 mai 2009 (2009-05-07) * revendication 1 *	1-31	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 août 2009		Samsam Bakhtiary, M	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

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

FA 720130
FR 0900510

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	ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK :2-amino-6-benzothiazolethiol" INTERNET CITATION, [Online] 1 janvier 2007 (2007-01-01), page 1, XP002523730 Extrait de l'Internet: URL: http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81296260.htm [extrait le 2009-04-15] * le document en entier * -----	31	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
18 août 2009		Samsam Bakhtiary, 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	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0900510 FA 720130**

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 **18-08-2009**

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
WO 2007064797	A	07-06-2007	AU 2006320580	A1 07-06-2007
			CA 2630884	A1 07-06-2007
			EP 1963329	A2 03-09-2008
			JP 2009518296	T 07-05-2009
			KR 20080080584	A 04-09-2008

WO 2008008539	A	17-01-2008	AR 062056	A1 15-10-2008
			AU 2007272783	A1 17-01-2008
			CA 2657327	A1 17-01-2008
			CR 10614	A 23-03-2009
			EA 200900178	A1 30-06-2009
			EP 2081931	A2 29-07-2009
			KR 20090029843	A 23-03-2009
			US 2009124612	A1 14-05-2009

WO 2008051808	A	02-05-2008	AR 063520	A1 28-01-2009
			AU 2007309149	A1 02-05-2008
			CA 2667428	A1 02-05-2008
			EP 2084162	A2 05-08-2009

WO 2007075567	A	05-07-2007	AR 058703	A1 20-02-2008
			AU 2006331912	A1 05-07-2007
			CA 2634721	A1 05-07-2007
			CN 101374843	A 25-02-2009
			EA 200870085	A1 30-12-2008
			EC SP088573	A 30-07-2008
			EP 1966214	A1 10-09-2008
			JP 2009525263	T 09-07-2009
			KR 20080085154	A 23-09-2008
			US 2009098181	A1 16-04-2009
			US 2007203136	A1 30-08-2007
UY 30041	A1 31-05-2007			

WO 2007138472	A	06-12-2007	CA 2651979	A1 06-12-2007
			EP 2032578	A2 11-03-2009

WO 2009056692	A	07-05-2009	PA 8792501	A1 23-04-2009
			UY 31277	A1 31-03-2009
