

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

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 janvier 2005 (06.01.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/000843 A2

-
- (51) Classification internationale des brevets⁷ :** **C07D 417/14**
- (21) Numéro de la demande internationale :** PCT/FR2004/001578
- (22) Date de dépôt international :** 24 juin 2004 (24.06.2004)
- (25) Langue de dépôt :** français
- (26) Langue de publication :** français
- (30) Données relatives à la priorité :**
03/07648 25 juin 2003 (25.06.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et**
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** GALCERA CONTOUR, Marie-Odile [FR/FR]; 2, allée Jacques Anquetil, F-91070 Bondoufle (FR). LAVERGNE, Olivier [FR/FR]; 9, allée de la Butte de Rheims, F-91120 Palaiseau (FR).
- (74) Mandataire :** BOURGOUIN, André; IPSEN - S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) :** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

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

(54) Title: BENZOTHIAZOLE-4,7-DIONES AND BENZOXAZOLE-4,7-DIONES WITH SUBSTITUENTS IN POSITION 5 OR 6 AND METHOD FOR PRODUCTION THEREOF

(54) Titre : BENZOTHIAZOLE-4,7-DIONES ET BENZOXAZOLE-4,7-DIONES SUBSTITUEES EN POSITION 5 OU 6 ET LEURS PROCEDES DE PREPARATION

(57) Abstract: The invention relates to a targetted production method for benzothiazole-4,7-dione and benzoxazole-4,7-dione derivatives, mono-substituted in the 5 or 6 position with an amino group, itself optionally substituted. Said derivatives are Cdc25 phosphatase inhibitors and may be used for the production of medicaments for the treatment of cancer. Also disclosed are synthetic intermediates used in the above production. The invention particularly relates to the following benzothiazole-4,7-dione derivatives: 2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-5-[(2-(dimethylamino)ethyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione and 2-(2-chloro-6-fluorophenyl)-5-[(2-pyrrolidin-1-ylethyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet un procédé de préparation orienté de dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzoxazole-4,7-diones monosubstitués en position 5 ou en position 6 par un groupe amino lui-même éventuellement substitué. Lesdits dérivés sont des inhibiteurs des phosphatases Cdc25 et peuvent être utilisés pour préparer des médicaments destinés à traiter le cancer. L'invention offre aussi des intermédiaires de synthèse utiles dans la mise en œuvre du procédé de l'invention. L'invention concerne aussi notamment les dérivés de benzothiazole-4,7-diones suivants : 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-(diméthylamino)éthyl]amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ; 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione.

WO 2005/000843 A2

Benzothiazole-4,7-diones et benzoxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou 6 et leurs procédés de préparation

La présente invention a pour objet certains dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzoxazole-4,7-diones substituées en position 5 ou en position 6, lesquels inhibent les phosphatases Cdc25, en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45 ainsi qu'un procédé de préparation de tels dérivés et des intermédiaires de synthèse utiles dans la mise en œuvre de ce procédé.

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

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

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

En ce qui concerne les phosphatases Cdc25 humaines, 3 gènes (Cdc25-A, Cdc25-B et Cdc25-C) codent pour les protéines Cdc25. De plus, des variants issus de splicing alternatif des gènes Cdc25 ont été identifiés (cf. par exemple Baldin et coll., *Oncogene* (1997), 14, 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), **288**, 1425-1429.

- 5 En particulier, la surexpression des différentes formes de Cdc25 est maintenant reportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines :
- Cancer du sein : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;
 - Lymphomes : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez 10 et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;
 - Cancers du cou et de la tête : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**, 2366-2368 ;
 - Cancer du pancréas : cf Junchao Guo et coll., *Oncogene* (2004), 23, 71-81. Grégoire, es-tu d'accord pour cet ajout et as-tu d'autres références à proposer pour illustrer les 15 cancers importants pour nous ?

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de Cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de Cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

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

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

Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments 30 destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être

diminués ou modifiés par des produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

La phosphatase CD45 joue un rôle crucial dans la transmission des signaux à partir des récepteurs sur les lymphocytes T en régulant la phosphorylation et l'activité des 5 tyrosines kinases de la famille src, dont elle est capable de déphosphoryler les sites de régulation négative p56^{lck} et p59^{fyn}.

La phosphatase CD45 est donc une cible potentielle dans le traitement des maladies immunes. En effet, le blocage de la phosphatase CD45 par un anticorps anti-CD45 inhibe l'activation des lymphocytes T *in vitro* (Prickett et Hart, *Immunology* (1990), 69, 10 250-256). De même, les lymphocytes T de souris transgéniques n'exprimant pas CD45 (CD45 *knock-out mice*) ne répondent pas à la stimulation par un antigène (Trowbridge et Thomas, *Annu. Rev. Immunol.* (1994), 12, 85-116).

Par ailleurs, CD45 serait capable de déphosphoryler une sous-unité associée à Lyn, ce qui déclencherait un flux de calcium et l'activation des mastocytes. Hamaguchi et coll. 15 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 2657-2660) ont montré qu'un inhibiteur de CD45 particulier (de IC_{50} égale à 280 nM) supprimerait la libération d'histamine des mastocytes péritonéaux de rat et protègerait les souris des chocs anaphylactiques.

L'intérêt de trouver des inhibiteurs de phosphatase CD45 apparaît donc évident notamment lorsque l'on s'intéresse :

20 - à obtenir un effet immunosuppresseur en général, et en particulier :

- dans le cadre du traitement de maladies auto-immunes (Zong et coll., *J. Mol. Med.* (1998), 76(8), 572-580) comme par exemple la sclérose en plaques ou l'encéphalite auto-immune (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-8) et le diabète (Shimada et coll., *J. Autoimmun.* (1996), 9(2), 263-269) ;
- dans le cadre du traitement de rejets de greffes ;

- au traitement de l'inflammation en général, et en particulier :

- dans le cadre du traitement des arthrites (Pelegrí et coll., *Clin. Exp. Immunol.* (2001), 125(3), 470-477), des arthrites rhumatoïdes, des maladies rhumatismales, des conjonctivites (Iwamoto et coll., *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* (1999), 237(5), 407-414) et des maladies pruritiques ;

- 4 -

- dans le cadre du traitement des maladies inflammatoires digestives comme par exemple la maladie de Crohn (Yacyshyn et coll., *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-2498), la recto-colite hémorragique et les hépatites (Volpes et coll., *Hepatology* (1991), 13(5), 826-829) ; et
- 5 - au traitement des allergies (Pawlik et coll., *Tohoku J. Exp. Med.* (1997), 182(1), 1-8).

L'invention offre des inhibiteurs de phosphatases Cdc25 (en particulier de la phosphatase Cdc25-C), et/ou de la phosphatase CD 45, lesquels sont des dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzoxazole-4,7-diones répondant aux formules générales (I), (II) et (III) définies ci-après. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement des maladies / désordres suivants :

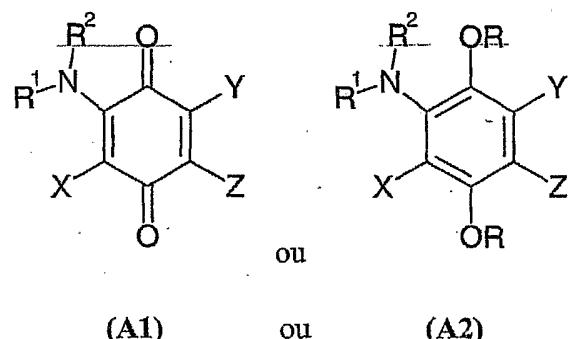
- l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- 15 • l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ;
- la prévention de l'alopecie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

- ### • le diabète.

Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases Cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Un certain nombre de dérivés de benzothiazole-4,7-diones et de benzoxazole-4,7-diones est déjà connu.

En particulier, le brevet GB 1 534 275 concerne des herbicides dont le principe actif est un composé répondant à l'une des formules générales :



10 dans lesquelles :

R^1 représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou cycloalkyle ;

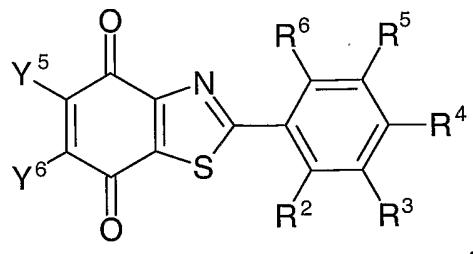
R^2 représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou cycloalkyle ;

X représente notamment un atome halogène ou un radical alkoxy :

Y et Z peuvent notamment représenter ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle thiazole éventuellement substitué par un radical alkyle ; et

R représente notamment un radical alkyle.

Par ailleurs, la demande de brevet PCT WO 99/32115 décrit les composés de formule générale (A3)



(A3)

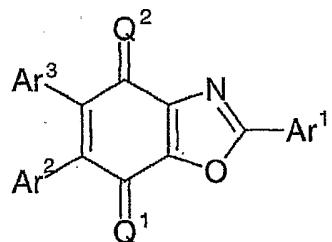
dans laquelle :

- les substituants R²-R⁶ sont choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, 5 de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons ; et Y⁵ et Y⁶ sont notamment choisis parmi le groupe constitué d'un atome d'hydrogène, de substituants donneurs d'électrons, de substituants attracteurs d'électrons et de substituants modulateurs d'électrons.
- 10 Dans la demande de brevet PCT WO 99/32115, le terme « substituant donneur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à donner de la densité électronique ; sont cités les substituants alkyle, alkényle et alkynyle. Toujours dans cette demande de brevet, « substituant attracteur d'électrons » fait référence à un groupe fonctionnel ayant tendance à attirer de la densité électronique ; sont cités les 15 substituants cyano, acyle, carbonyle, fluoro, nitro, sulfonyle et trihalométhyle. Enfin, un « substituant modulateur d'électrons » est défini dans cette demande comme un groupe fonctionnel ayant tendance à moduler la densité électronique, lequel peut à la fois se attirer et donner des électrons et est donc tel qu'il puisse stabiliser un intermédiaire cationique dans une réaction de substitution électrophile aromatique ; est cité un groupe 20 fonctionnel incluant, par exemple, des substituants amino (par exemple -NH₂, alkylamino ou dialkylamino), hydroxy, alkoxy ou aryle, des substituants hétérocycliques, des atomes halogènes, etc.

Les composés de formule générale (A3) sont présentés comme des modulateurs des récepteurs de la ryanodine qui peuvent être utilisés en tant que pesticides ou en tant 25 qu'agents thérapeutiques, par exemple dans le traitement de la défaillance cardiaque congestive, des maux de tête migraineux, de l'hypertension, de la maladie de Parkinson ou de la maladie d'Alzheimer ou dans la prévention de l'avortement prématuré.

- 7 -

Enfin, les dérivés de benzoxazole-4,7-diones de formule générale (A4)



(A4)

dans laquelle :

Ar¹ représente un radical aryle éventuellement substitué,

chacun de Ar² et Ar³ représente un atome d'hydrogène ou un radical aryle

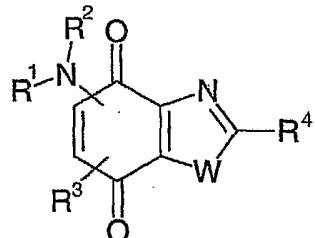
5 éventuellement substitué, et

chacun de Q¹ et Q² représente notamment O,

sont décrits en tant que constituants actifs de couches photosensibles de photorécepteurs.

Dans la demande de brevet PCT/FR02/04544 (publiée sous le numéro WO 03/055868),

10 la demanderesse a décrit les composés répondant à la formule générale (I)



(I)

dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et

R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou tétralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte

15 un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,

Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

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

R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ représentant un radical alkoxy carbonyle, haloalkoxy carbonyle ou aralkoxy carbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;

5 R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou bien R⁴ représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸, ou encore R⁴ représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

R¹⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

10 R¹⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²³ et un radical NR²⁴R²⁵, R²³ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R²⁴ et R²⁵ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

15 R²⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou encore R¹⁹ et R²⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR²⁶R²⁷-, -O-, -S- et -NR²⁸-, R²⁶ et R²⁷ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R²⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R²⁸ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

20 R²¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²⁹ et un radical NR³⁰R³¹, R²⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R³⁰ et R³¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

25 R²² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R²¹ et R²² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³²R³³-, -O-, -S- et -NR³⁴-, R³² et R³³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R³⁴ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R³⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
5 R³⁷ et R³⁸ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R³⁷ et R³⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³⁹R⁴⁰-, -O-, -S- et -NR⁴¹-, R³⁹ et R⁴⁰ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R⁴¹ représentant un atome d'hydrogène ou 10 un radical alkyle ; et
15

W représente O ou S ;

et les sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) définie ci-dessus

en tant qu'inhibiteurs de phosphatases Cdc25, et en particulier des inhibiteurs de la 20 phosphatase Cdc25-C, et/ou de la phosphatase CD 45. Lesdits composés peuvent donc être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 10 25 atomes de carbone et plus préférentiellement 1 à 8 atomes de carbone (et notamment de 1 à 6 atomes de carbone). Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cycloalkyle comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique de 1 à 3 cycles condensés comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant 30 dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S) ; lorsqu'un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est dit substitué sans qu'il soit donné plus de précision, on entend que ledit radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué de 1 à 3 fois, et de préférence de 1 à 2 fois 35 par des radicaux différents d'un atome d'hydrogène qui, s'ils ne sont pas précisés, sont choisis parmi un atome halogène et les radicaux alkyle ou alkoxy ; par ailleurs, lorsqu'il

n'est pas donné plus de précision, on entend par aryle un aryle carbocyclique exclusivement. Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

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

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

15 Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par haloalkyle, on entend notamment le radical trifluorométhyle. Par haloalkoxy, on entend notamment le radical trifluorométhoxy. Par aryle carbocyclique, on entend en particulier les radicaux phényle et naphtyle. Par aralkyle, on entend en particulier les radicaux phénylalkyle, et notamment le radical benzyle. Par système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, on entend en particulier les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclohexyle et adamantyle.

20 Par aryle hétérocyclique ou hétéroaryle, on entend en particulier les radicaux thiényle, furannyle, pyrrolyle, imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle et pyridyle. Enfin, par halogène, on entend les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

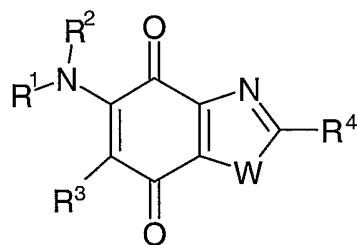
25 Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluenesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se 30 référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

35 Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité,

lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

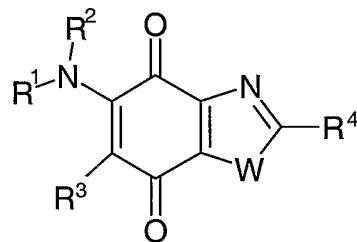
L'on peut distinguer quatre variantes pour les composés de formule générale (I) :

- selon une première variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à 5 la sous-formule générale (I)₁

(I)₁

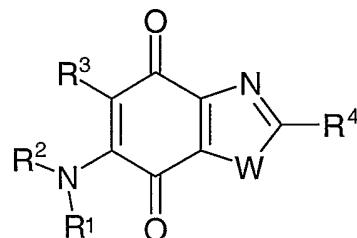
dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

- selon une deuxième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₂

(I)₂

10 dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I) ;

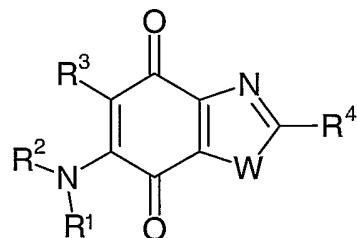
- selon une troisième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₃



(I)₃

dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I) ; et

- selon une quatrième variante, les composés de formule générale (I) répondent aussi à la sous-formule générale (I)₄

(I)₄

- 5 dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (I).

Les composés de formule générale (I)₁ ou (I)₂, ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront donc être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45. De même, les composés de formule générale (I)₃ ou (I)₄, ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD45.

15 De préférence, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R¹ représentant un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou-CHR³⁵R³⁶ ;
- R² représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ;
- 20 • R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons (de préférence de 5 à 7 chaînons, et notamment de 6 chaînons) comportant de 1 à 2 hétéroatomes (et de préférence 2 hétéroatomes), les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CH₂-,

-O- et -NR¹⁷ (et de préférence parmi les radicaux -CH₂- et -NR¹⁷-), R¹⁷ représentant un radical méthyle ou benzyle ;

- R³ représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- 5 • R⁴ représentant un radical alkyle, -CH₂-COOR¹⁸ ou -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²² ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou NR³⁷R³⁸.
- 10 D'une façon générale, on préférera, pour une utilisation pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome de soufre. Une autre alternative intéressante pour une utilisation pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, consistera 15 néanmoins à utiliser les composés de formule générale (I) dans lesquels W représente un atome d'oxygène.

Par ailleurs, le radical X représentera de préférence une liaison ou un radical alkylène linéaire comptant de 1 à 5 atomes de carbone. De préférence aussi, le radical Y représentera un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés 20 choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou Y représentera un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué (de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, SO₂NHR⁹ ou NR¹⁰R¹¹, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un 25 radical alkyle, alkoxy, SO₂NHR⁹ ou NR¹⁰R¹¹) ou encore Y représentera un radical aryle hétérocyclique éventuellement substitué, ledit radical aryle hétérocyclique étant de préférence choisi parmi les radicaux aryle à 5 chaînons (et notamment parmi les radicaux imidazolylique, thiénylique ou pyridinyllique) et de préférence éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, 30 alkoxy, haloalkoxy, SO₂NHR⁹ ou NR¹⁰R¹¹, et plus préférentiellement éventuellement substitué par 1 à 3 radicaux choisis parmi un atome halogène et un radical alkyle, alkoxy, SO₂NHR⁹ ou NR¹⁰R¹¹; R⁹ représentera de préférence un atome d'hydrogène et R¹⁰ et R¹¹ représenteront de préférence des radicaux choisis indépendamment parmi les radicaux alkyle. Le radical Z représentera de préférence un radical alkylène comptant de 35 1 à 5 atomes de carbone, et en particulier un radical -(CH₂)_p- dans lequel p représente un

entier de 1 à 3 (p étant de préférence égal à 1 ou 2 et plus préférentiellement égal à 1). De préférence également, R⁵ et R⁶ seront choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle, ou encore R⁵ et R⁶ formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle) ; de façon encore plus préférentielle, R⁵ et R⁶ seront choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ou alkoxy carbonyle (et en particulier R⁵ et R⁶ seront chacun un radical méthyle ou *tert*-butoxycarbonyle) ou R⁵ et R⁶ formeront ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence par 1 à 3 radicaux méthyle). R¹⁸ représentera de préférence un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ou éthyle.

De plus, les radicaux R⁷, R¹², R¹³, R¹⁵, R¹⁶, R²⁶, R²⁷, R³⁹ et R⁴⁰ seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle et les radicaux R⁸, R¹⁴, R¹⁷, R²⁸ et R⁴¹ seront de préférence choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle ou benzyle.

En outre, en ce qui concerne R¹⁹ et R²⁰, on préférera les cas dans lesquels R¹⁹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R²⁰ représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R¹⁹ et R²⁰ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux alkyle (et de préférence éventuellement substitués par 1 à 3 radicaux méthyle).

Par ailleurs, en ce qui concerne R²¹ et R²², on préférera les cas dans lesquels R²¹ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical benzyle et R²² représente un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, ainsi que ceux dans lesquels R²¹ et R²² forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, ledit hétérocycle étant alors de préférence l'un des radicaux azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, morpholinyle et thiomorpholinyle éventuellement substitués. En ce qui concerne les radicaux R³², R³³ et R³⁴ correspondants, ceux-ci seront de préférence

5 tels que R³² et R³³ soient choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle et de préférence parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle (R³² et R³³ représentant encore plus préférentiellement tous deux des atomes d'hydrogène) et que R³⁴ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy (R³⁴ représentant de façon encore plus préférentielle un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou phényle).

10 De plus, en ce qui concerne R³⁵ et R³⁶, on préférera les cas dans lesquels R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle.

15 Par ailleurs, en ce qui concerne R³⁷ et R³⁸, on préférera les cas dans lesquels R³⁷ et R³⁸ représentent indépendamment des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle.

20 Enfin, lorsque R⁴ est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, l'on préfère qu'il soit choisi dans le groupe consistant en des radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸ (et en particulier de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy) et le radical 2,3,4,5-tétrafluorophényle. Plus préférentiellement, lorsque R⁴ est un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois, R⁴ sera choisi dans le groupe consistant en des radicaux aryle carbocycliques et hétérocycliques éventuellement substitués de 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment un atome halogène, un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸ (et en particulier 1 à 2 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyl, alkoxy ou haloalkoxy), un radical 3,4,5-trihalophényle et le radical 2,3,4,5-tétrafluorophényle.

25 Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

30 35 • R¹ représentant un radical alkyle, cycloalkyle, ou -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ;

- R² représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;
- R³ représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou le radical méthoxy ;
- R⁴ représentant un radical alkyle, -CH₂-NR²¹R²², ou encore un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, ou NR³⁷R³⁸.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), (I)', (I)'', (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés selon l'invention incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 10 • R¹ représentant un radical -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ;
- R² représentant un atome d'hydrogène ;
- R³ représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore ou de brome) ;
- R⁴ représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes ou par un radical NR³⁷R³⁸.

De façon encore plus particulièrement préférée, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatasées Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R³ représentant un atome d'hydrogène ou un atome de chlore (et plus préférentiellement un atome d'hydrogène) ;
- R⁴ représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes (et en particulier R⁴ représentant un radical alkyle, et de préférence un radical alkyle comptant de 1 à 4 atomes de carbone, et plus préférentiellement encore un radical méthyle ou éthyle).

Selon une variante particulière de l'invention, W représente O. Dans ce cas particulier, l'on préférera que R¹ représente un radical aryle, et en particulier un radical phényle, éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy. Plus

préférentiellement, toujours lorsque W représente O, l'on préférera que R¹ représente un radical phényle éventuellement substitué par un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de fluor).

Selon un aspect particulier de l'invention, R⁴ représentera un radical phényle ou un radical aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes, le radical trifluorométhyle et le radical trifluorométhoxy (et de préférence choisis parmi le groupe consistant en des atomes halogènes et le radical trifluorométhyle). En particulier, ledit aryle hétérocyclique de 5 à 6 chaînons éventuellement substitué sera un cycle pyridine, thiophène, furanne ou pyrrole éventuellement substitué.

Selon un autre aspect particulier, des composés de formule générale (I) dans laquelle W représente S, R³ représente un atome d'hydrogène, le substituant -NR¹R² (les préférences indiquées précédemment pour R¹ et R² restant applicables) est attaché à la position 5 du cycle benzothiazoledione et R⁴ est choisi parmi les radicaux alkyle, cycloalkylalkyl, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ et -CH₂-NR²¹R²² (R⁴ étant de préférence alkyle ou cycloalkylalkyle et plus préférentiellement alkyle selon cet aspect particulier de l'invention) seront utilisés pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C.

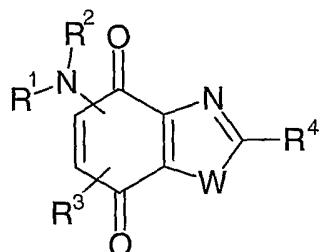
De préférence, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies.

Tout particulièrement, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Selon une variante particulière, les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés pour préparer un

médicament destiné à traiter l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes ou l'alopecie radio-induite.

Un objet de l'invention concerne un composé de formule générale (II)



(II)

dans laquelle :

- 5 R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou téralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,
- 10 R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy,
- 15 X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N
- 20 et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷- , -CO-, -NR⁸- , -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome
- 25

d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

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

5 R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ représentant un radical alkoxy carbonyle, haloalkoxy carbonyle ou aralkoxy carbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7

10 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle

15 éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter

20 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

25 R³ représente un atome d'hydrogène, un atome halogène, ou un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou alkylthio ;

30 R⁴ représente un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et en particulier de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR⁴²R⁴³, ou encore R⁴ représente un radical biphenyle,

35 R⁴² et R⁴³ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R⁴² et R⁴³ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR⁴⁴R⁴⁵-, -O-, -S- et -NR⁴⁶-, R⁴⁴ et R⁴⁵ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R⁴⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

et les sels de composés de formule générale (II) définie ci-dessus

Ces composés peuvent être utilisés en tant qu'inhibiteurs de phosphatases Cdc25, et en particulier des inhibiteurs de la phosphatase Cdc25-C, et/ou de la phosphatase CD 45.

L'invention concerne également, à titre de médicaments, les composés de formule générale (II) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de plus des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, l'un des composés de formule générale (II) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

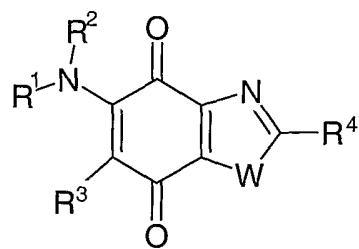
Elle a de plus pour objet l'utilisation des composés de formule générale (II) ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45. De préférence, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies. Tout particulièrement, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Les préférences indiquées plus haut pour les définitions de R¹, R², R³ et W des composés de formule générale (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux définitions de R¹, R², R³ et W des composés de formule générale (II).

L'on peut en particulier distinguer quatre variantes pour les composés de formule générale (II) :

- selon une première variante, les composés de formule générale (II) répondent aussi à la sous-formule générale (II)₁

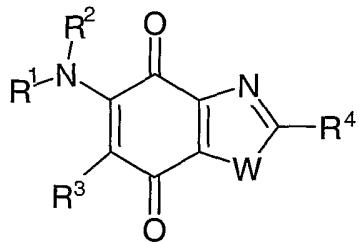
- 22 -



(III)1

dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (II) ;

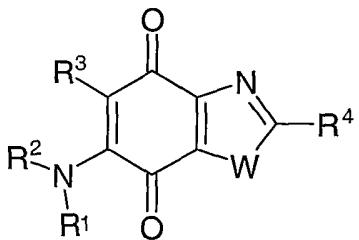
- selon une deuxième variante, les composés de formule générale (II) répondent aussi à la sous-formule générale (II)₂



(III)2

5 dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (II) ;

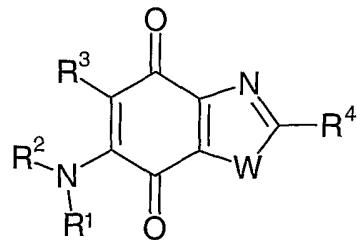
- selon une troisième variante, les composés de formule générale (II) répondent aussi à la sous-formule générale (II)₃



(III)3

10 dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (II) ; et

- selon une quatrième variante, les composés de formule générale (II) répondent aussi à la sous-formule générale (II)₄

(II)₄

dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (II).

- 5 Par ailleurs, en ce qui concerne R⁴, R⁴ représentera un radical -CH₂-Ar selon l'une des variantes possibles pour les composés de formule générale (II). Dans ce cas, l'on préférera que R⁴ représente un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy. Plus préférentiellement, R⁴ représentera un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou haloalkyle. Encore plus préférentiellement, R⁴ représentera un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué éventuellement substitué de 1 à 4 fois (en particulier de 1 à 3 fois et plus particulièrement de 1 à 2 fois) par des atome halogènes (lesquels seront de préférence choisis parmi les atomes de chlore et de fluor).
- 10
- 15

Selon une autre variante pour les composés de formule générale (II), R⁴ représentera un radical biphenyle, et en particulier le radical 4-phényl-phényle.

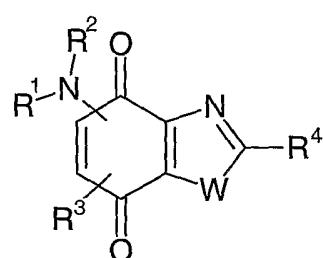
Selon la présente invention, les composés de formule générale (II) suivants :

- 20 - 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-benzyl-5- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6- {[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 6-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphthylméthyl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

5 ainsi que les sels de ces derniers seront préférés.

Par définition, les composés de formule générale (III)



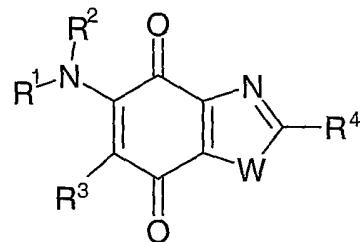
(III)

sont tels que R^1 , R^2 , R^3 et W sont tels que définis dans la formule générale (I) et R^4 est soit tel que défini dans la formule générale (I), soit tel que défini dans la formule générale (II).

10 Les préférences indiquées plus haut pour les définitions de R^1 , R^2 , R^3 et W des composés de formule générale (I) ou (II) pour sont applicables *mutatis mutandis* aux définitions de R^1 , R^2 , R^3 et W des composés de formule générale (III).

L'on peut en particulier distinguer quatre variantes pour les composés de formule générale (III) :

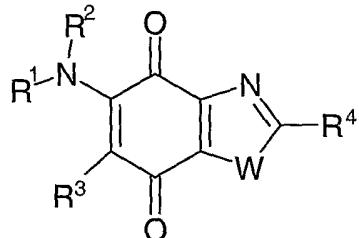
15 - selon une première variante, les composés de formule générale (III) répondent aussi à la sous-formule générale (III)₁



(III)₁

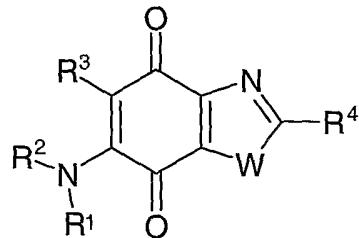
dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (III) ;

- selon une deuxième variante, les composés de formule générale (III) répondent aussi à la sous-formule générale (III)₂

(III)₂

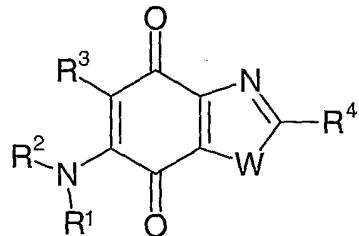
5 dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (III) ;

- selon une troisième variante, les composés de formule générale (III) répondent aussi à la sous-formule générale (III)₃

(III)₃

10 dans laquelle W représente S et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (III) ; et

- selon une quatrième variante, les composés de formule générale (III) répondent aussi à la sous-formule générale (III)₄

(III)₄

dans laquelle W représente O et R¹, R², R³ et R⁴ ont la même signification que dans la formule générale (III).

En particulier, seront préférés les composés de formule générale (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ qui incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 5 • R¹ représentant un radical alkyle, cycloalkyle, alkoxyalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou -CHR³⁵R³⁶ ;
- 10 • R² représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle, éthyle ou benzyle ;
- 15 • R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons (de préférence de 5 à 7 chaînons, et notamment de 6 chaînons) comportant de 1 à 2 hétéroatomes (et de préférence 2 hétéroatomes), les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CH₂-, -O- et -NR¹⁷ (et de préférence parmi les radicaux -CH₂- et -NR¹⁷-), R¹⁷ représentant un radical méthyle ou benzyle ;
- 20 • R³ représentant un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle, alkoxy ou alkylthio ;
- 25 • R⁴ représentant un radical alkyle, -CH₂-COOR¹⁸ ou -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et notamment de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou NR³⁷R³⁸ ou encore R⁴ représentant un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy.

Seront plus particulièrement préférés les composés de formule générale (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ qui incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- 30 • R¹ représentant un radical -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ;
- R² représentant un atome d'hydrogène ;
- R³ représentant un atome d'hydrogène ou un atome halogène (ledit atome halogène étant de préférence un atome de chlore ou de brome) ;
- R⁴ représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes

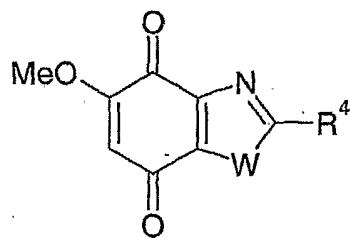
ou par un radical $NR^{37}R^{38}$ ou encore R^4 représentant un radical $-CH_2-Ar$ dans lequel Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy.

5 Seront tout particulièrement préférés les composés de formule générale (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ qui incluront au moins l'une des caractéristiques suivantes :

- R^3 représentant un atome d'hydrogène ou un atome de chlore (et plus préférentiellement un atome d'hydrogène) ;
- R^4 représentant un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle, furannyle, benzyle ou naphtylméthyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes sur la partie aromatique du radical.

10 Avantageusement, les composés de formule générale (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ (et notamment les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄ ou bien les composés de formule générale (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄) peuvent être préparés 15 selon un procédé de préparation orienté. Ledit procédé permet de substituer soit la position 5 soit la position 6 du noyau benzothiazole-4,7-dione ou benzoxazole-4,7-dione et donc d'obtenir un composé de formule générale (III)₁ et non le composé de formule générale (III)₃ correspondant (ou *vice versa*), ou encore un composé de formule générale (III)₂ et non le composé de formule générale (III)₄ correspondant (ou 20 *vice versa*).

L'invention concerne donc en premier lieu un procédé de préparation d'un composé de formule générale (III)₁ ou (III)₂ tel que défini précédemment dans lequel R^3 représente un atome d'hydrogène, ludit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (A)

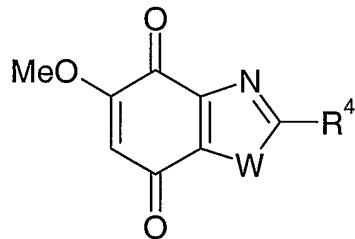


(A)

25 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R^4 a la même signification que dans la formule générale (III)₁ ou (III)₂ avec une amine de formule

générale R^1R^2NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

L'invention concerne en particulier un procédé de préparation d'un composé de formule générale **(I)₁** ou **(I)₂** tel que défini précédemment dans lequel R^3 représente un atome 5 d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale **(A)**

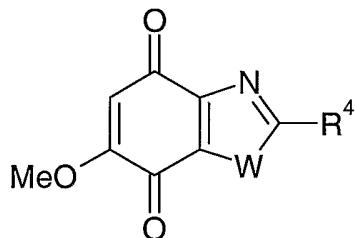


(A)

10 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R^4 a la même signification que dans la formule générale **(I)₁** ou **(I)₂** avec une amine de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

De préférence, le solvant protique pour les procédés susmentionnés sera choisi parmi l'éthanol et le méthanol.

15 L'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule générale **(III)₃** ou **(III)₄** tel que défini précédemment dans lequel R^3 représente un atome d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale **(K)**

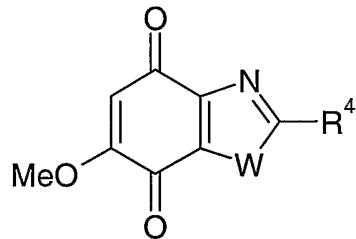


(K)

dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R^4 a la même signification que dans la formule générale **(III)₃** ou **(III)₄** avec une amine de formule

générale R^1R^2NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

L'invention concerne en particulier un procédé de préparation d'un composé de formule générale (I)₃ ou (I)₄ tel que défini précédemment dans lequel R³ représente un atome 5 d'hydrogène, ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (K)



(K)

10 dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R⁴ a la même signification que dans la formule générale (I)₃ ou (I)₄ avec une amine de formule générale R^1R^2NH dans un solvant protique à une température de préférence comprise entre 20 °C et la température d'ébullition du solvant.

De préférence, le solvant protique pour les procédés susmentionnés sera choisi parmi l'éthanol et le méthanol.

15 L'invention concerne aussi, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (A) dans lesquels W et R⁴ ont la signification indiquée précédemment, étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas méthyle, ainsi que les sels de ces derniers.

20 L'invention concerne ainsi notamment, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale (A) dans lesquels W représente un atome d'oxygène (ci-après respectivement les composés de formule générale (A')), ainsi que les sels de ces derniers.

Elle concerne de même les composés de formule générale (A) dans lesquels W 25 représente un atome de soufre et R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas méthyle (ci-après respectivement les composés de formule générale (A'')), ainsi que les sels de ces derniers. De préférence, les composés de formule générale (A'') ou leurs sels seront tels que R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas alkyle.

L'invention concerne également, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale **(K)** dans lesquels W et R⁴ ont la signification indiquée précédemment, étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas le groupe phényle (mais peut être un groupe phényle substitué), ainsi que les sels de ces derniers.

- 5 L'invention concerne donc notamment, à titre de produits nouveaux, les composés de formule générale **(K)** dans lesquels W représente un atome d'oxygène (ci-après respectivement les composés de formules générales **(K')**), ainsi que les sels de ces derniers.

Elle concerne de même les composés de formule générale **(K)** dans lesquels W 10 représente un atome de soufre et R⁴ a la signification indiquée précédemment mais ne représente pas le groupe phényle (mais peut être un groupe phényle substitué), composé nommés ci-après les composés de formule générale **(K'')**, ainsi que les sels de ces derniers. De préférence, les composés de formule générale **(K'')** ou leurs sels seront tels que R⁴ représente un groupe phényle substitué par au moins un atome halogène ou 15 encore tels que R⁴ représente un radical alkyle.

L'invention concerne encore les composés de formule générale **(III)** choisis parmi les composés suivants :

- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 30 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-(4-butyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-(3-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(3-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 2-(3,5-dibromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphtylméthyl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-dibromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-éthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 10 - 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 6-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}}-2-hexyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 15 ainsi que les sels de ces derniers ;
- et en particulier les composés de formule générale (I) suivants :
- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 20 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 25 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- et les sels de ces derniers.
- 30 Seront préférés parmi les composés de formule générale (III) susmentionnés et leurs sels les composés suivants :

- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(3-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-(2-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-dibromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 2-(2,3-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 10 - 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3,5-dibromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-éthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

ainsi que les sels de ces derniers.

Seront particulièrement préférés, parmi les composés de formule générale (III) susmentionnés et leurs sels, les composés suivants :

- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5 - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 10 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 15 - 2-(2,3-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 20 - 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 25 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 30 - 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5 ainsi que les sels de ces derniers.

Seront plus particulièrement préférés, parmi les composés de formule générale (III) susmentionnés et leurs sels, les composés suivants :

- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 10 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- ainsi que les sels de ces derniers.

15 L'invention concerne également, à titre de médicaments, lesdits composés de formule générale (I), (II) ou (III) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne de plus des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, l'un desdits composés de formule générale (I), (II) ou (III) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

20 Elle a de plus pour objet l'utilisation desdits composés de formule générale (I), (II) ou (III) ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour préparer un médicament destiné à inhiber les phosphatases Cdc25, et en particulier la phosphatase Cdc25-C, et/ou la phosphatase CD 45. De préférence, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables seront utilisés pour préparer un médicament destiné à traiter une maladie choisie parmi les maladies suivantes / les désordres suivants : les 25 maladies prolifératives tumorales, et en particulier le cancer, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopécie spontanée, l'alopécie induite par des produits exogènes, l'alopécie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires et les allergies. Tout particulièrement, lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour préparer un médicament 30 destiné à traiter le cancer, et notamment la cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.

Les composés de l'invention (c'est-à-dire les composés de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄, (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄ ou (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄) pourront aussi être utilisés dans une méthode de traitement des maladies prolifératives tumorales, et en particulier du cancer, des maladies prolifératives non tumorales, des maladies neurodégénératives, des maladies parasitaires, des infections virales, de l'alopecie spontanée, de l'alopecie induite par des produits exogènes, de l'alopecie radio-induite, des maladies auto-immunes, des rejets de greffes, des maladies inflammatoires et des allergies, ladite méthode comprenant l'administration d'une dose thérapeutiquement efficace d'un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄, (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄ ou (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ au patient ayant besoin de ce traitement.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention (c'est-à-dire un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄, (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄ ou (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄) peuvent se présenter sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention (c'est-à-dire un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄, (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄ ou (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄) peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

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

La dose d'administration envisagée pour un composé de formule générale (I), (I)₁, (I)₂, (I)₃ ou (I)₄, (II), (II)₁, (II)₂, (II)₃ ou (II)₄ ou (III), (III)₁, (III)₂, (III)₃ ou (III)₄ est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Pour les médicaments, compositions pharmaceutiques et utilisations selon l'invention, les préférences indiquées pour les composés de formules générales (I), (II) et (III) sont bien entendu applicables *mutatis mutandis*.

Les composés de formule générale (I), (II) et (III) peuvent être préparés par les procédés décrits ci-après.

Préparation des composés de formule générale (I), (II) et (III)

Les procédés de préparation ci-après sont donnés à titre illustratif et l'homme du métier 5 pourra leur faire subir les variations qu'il juge utiles, aussi bien en ce qui concerne les réactifs que les conditions et techniques des réactions.

Selon la présente invention, les procédés ci-après peuvent être utilisés pour obtenir exclusivement un composé de formule générale (III)₁ et non le composé de formule 10 générale (III)₃ correspondant (ou *vice versa*), ou encore un composé de formule générale (III)₂ et non le composé de formule générale (III)₄ correspondant (ou *vice versa*). Ce procédé est bien évidemment utilisable *mutatis mutandis* pour obtenir régiosélectivement les composés de formule générale (I) et (II). Seuls seront donc décrits ci-après les procédés d'obtention des composés de formule générale (III).

A) Procédé de préparation des régioisomères de formule générale (III)₁ ou (III)₂

15 D'une façon générale, les composés de formule générale (III)₁ ou (III)₂ dans lesquels R³ représente H peuvent être préparés selon la méthode illustrée dans le schéma 1 ci-après.

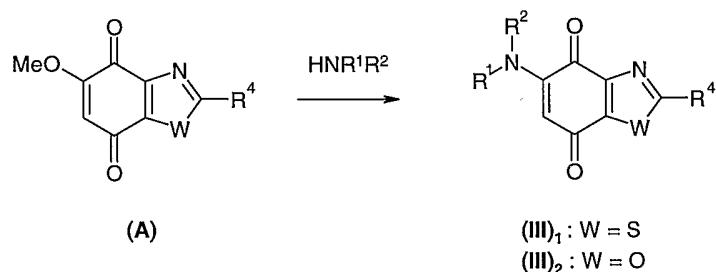


Schéma 1

Selon cette méthode, les composés de formule générale (III)₁ ou (III)₂, dans lesquels 20 W, R¹, R² et R⁴ sont tels que définis ci-dessus et R³ représente H, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (A) avec des amines de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température de

préférence comprise entre 25 °C et la température d'ébullition du solvant (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

Dans le cas où l'on souhaite aussi substituer la position 6 du noyau benzothiazoledione ou benzoxazoledione (composés de formule générale (III)₁ ou (III)₂ dans lesquels 5 R³ ≠ H), il suffit d'opérer une substitution supplémentaire en utilisant des conditions courantes pour l'homme du métier.

i) W représente un atome de soufre :

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Lorsque W représente un atome de soufre, les intermédiaires de formule générale (A) 10 peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 2 ci-après.

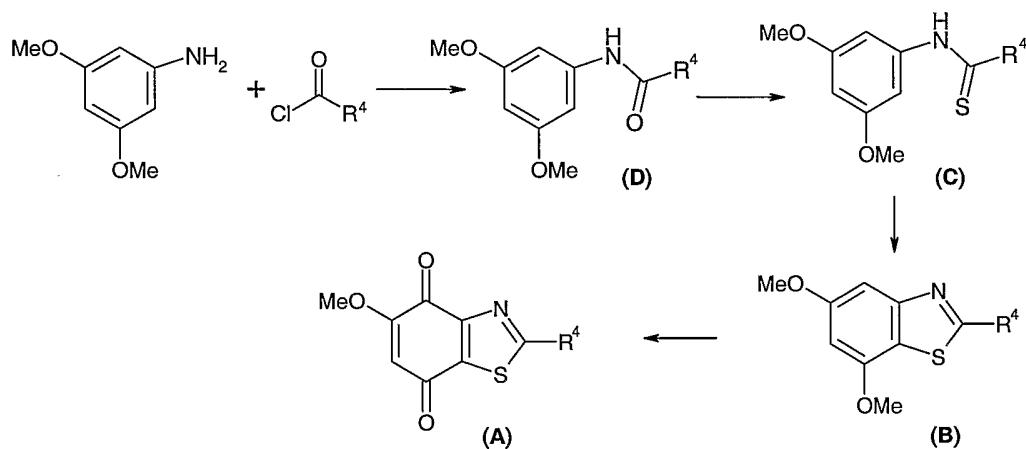


Schéma 2

Les composés de formule générale (A) dans lesquels R⁴ est tel que défini ci-dessus peuvent être obtenus par démethylation oxydative des composés de formule générale (B), par exemple par traitement par de l'oxyde de chrome (VI) dans l'acide acétique (J. M. de L. Vanderlei et coll., *Tetrahedron : Asymmetry* (1997), **8** (**16**), 2781-2785), ou 15 par traitement par une solution à 50% de peroxyde d'hydrogène en présence d'acide phosphomolybdique et d'acide formique (A. S. Chida et coll., *Synth Commun* (2001), **5**, 657-660), ou encore par traitement par de la dichlorodicyanoquinone (DDQ) dans un mélange H₂O/THF (K. Narayanan, *Heterocycles* (1991), **10**, 2005-2014) ou encore par 20 traitement par du nitrate de cérium et d'ammonium dans un mélange équimolaire acétonitrile / eau ou acétate d'éthyle / eau sous vigoureuse agitation à température ambiante.

Le composé nitré de formule générale (B.i) peut être obtenu par traitement du composé de formule générale (B) avec du nitrate de cérium et d'ammonium (CAN). Le composé de formule générale (A) peut alors être obtenu après réduction du groupement nitro par action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon ou par action de chlorure d'étain pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (B.ii) qui est ensuite oxydé pour donner enfin la quinone de formule générale (A) par action de nitrate de cérium et d'ammonium (cf. schéma 3 ci-après ; K. Mohri et coll., *Chem Pharm Bull*, (1998), **12**, 1872-1877).

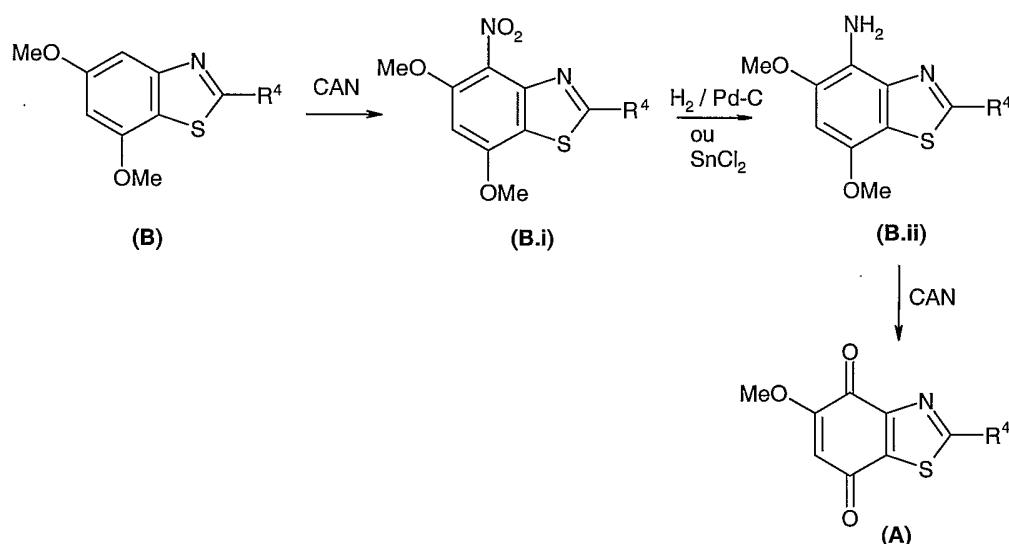


Schéma 3

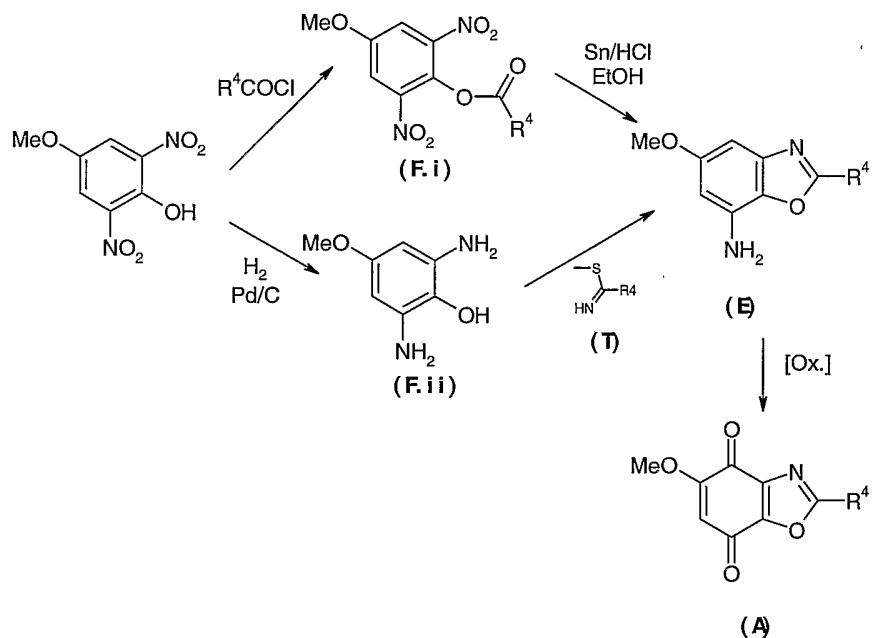
Préparation des intermédiaires de formule générale (B)

10 Les composés de formule générale (B), dans lesquels R⁴ est tel que défini ci-dessus, peuvent être obtenus en 3 étapes (M. A. Lyon et coll., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1999), 437-442) à partir de la 3,5-diméthoxyaniline transformée successivement en amide (D) par action du chlorure d'acide correspondant selon des méthodes classiques connues de l'homme de l'art. Les amides de formule générale (D) sont ensuite transformés en thioamides de formule générale (C) par traitement par le réactif de Lawesson dans du toluène sec à une température de préférence comprise entre 80 °C et le reflux pendant une durée de préférence comprise entre 2 heures et 18 heures, ou par du pentasulfure de potassium dans le DME à une température de préférence comprise entre 85 °C et le reflux. Les thioamides de formule générale (C) sont ensuite traités par 15 du ferricyanure de potassium en milieu aqueux en présence de soude selon la méthode de Jacobson (P. Jacobson, *Chem. Ber.* (1886), **19**, 1067) pour conduire aux composés de formule générale (B).
 20

ii) W représente un atome d'oxygène :

Préparation des intermédiaires de formule générale (A)

Lorsque W représente un atome d'oxygène, les intermédiaires de formule générale (A) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 4 ci-dessous.

**Schéma 4**

- 5 Les composés de formule générale (A), dans lesquels R^4 est tel que défini ci-dessus, peuvent être obtenus en 3 étapes à partir du 4-méthoxy-2,6-dinitrophénol (décris notamment par P. Cotelle et J.-P. Catteau, *Synth. Commun.*, **26**, (1996), 4105-4112), qui une fois estérifié pour donner l'intermédiaire de formule générale (F.i) selon les méthodes habituelles connues de l'homme de l'art peut être soumis à l'action d'un agent réducteur dans des conditions deshydratantes (telles que, par exemple, l'étain et le chlorure d'hydrogène dans l'éthanol décrit par Y.A.M. Marghlani et coll. *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*, **23**, (1980), 166-168) pour fournir un dérivé de 7-amino-5-méthoxybenzoxazole de formule générale (E). D'une façon alternative, le 4-méthoxy-2,6-dinitrophénol peut être réduit, par exemple par action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon, puis sans isoler l'intermédiaire (F.ii), peut être condensé avec un thioimidate de formule générale (T) dans un solvant protique tel que l'éthanol à une température comprise entre 25 °C et la température d'ébullition du solvant (selon la méthode décrite notamment par S. Rostamizadeh et coll. *J. Chem Res, Synop*, **6**, (2001), 227-228) pour fournir le dérivé de 7-amino-5-méthoxybenzoxazole de formule générale (E). Les thioimidates de formule générale (T) sont commerciaux ou sont
- 10
- 15
- 20

préparés par des méthodes connues de l'homme de l'art. La fonction 7-amino du composé de formule générale (E) permet alors d'obtenir son oxydation pour donner le composé de formule générale (A) selon des procédés décrits précédemment.

On peut aussi envisager la préparation d'intermédiaires de formule générale (A) dans 5 laquelle W représente un atome d'oxygène selon le procédé décrit dans le schéma 4bis ci-après.

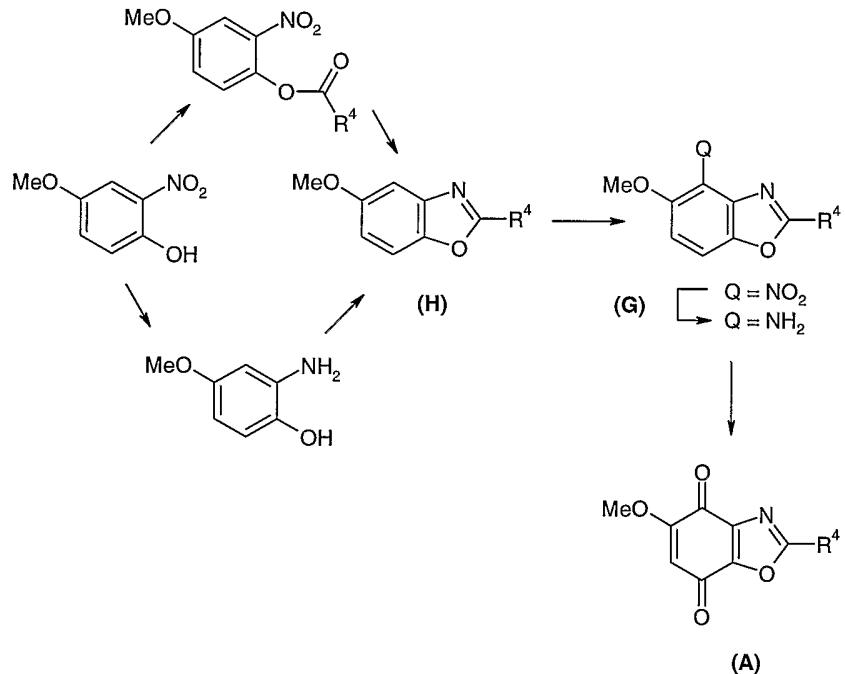


Schéma 4bis

Selon la synthèse alternative présentée dans le schéma 4bis, le 4-méthoxy-2-nitrophénol (commercial) est transformé en dérivé de 5-méthoxy-benzoxazole de formule générale (H), soit par estéification/réduction deshydratante du schéma 4, soit par réduction 10 suivie de condensation décrit précédemment. L'intermédiaire de formule générale (H) est ensuite nitré et réduit en amine correspondante selon une méthode déjà décrite plus haut (cf. schéma 3), puis oxydé comme précédemment en quinone de formule générale (A).

B) Procédé de préparation des régioisomères de formule générale (III)₃ ou (III)₄

15 D'une façon générale, les composés de formule générale (III)₃ ou (III)₄ dans lesquels R³ représente H peuvent être préparés selon la méthode illustrée dans le schéma 5 ci-après.

- 44 -

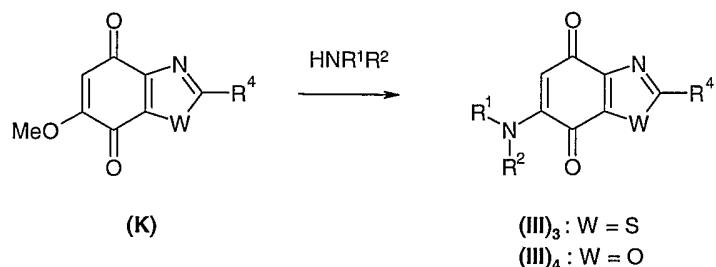


Schéma 5

Selon cette méthode, les composés de formule générale (III)₃ ou (III)₄, dans lesquels W, R¹, R² et R⁴ sont tels que définis ci-dessus et R³ représente H, sont obtenus par traitement des composés de formule générale (K) avec des amines de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température de préférence comprise entre 25 °C et la température d'ébullition du solvant (Yasuyuki Kita et coll., *J. Org. Chem.* (1996), **61**, 223-227).

Dans le cas où l'on souhaite aussi substituer la position 6 du noyau benzothiazole dione ou benzoxazole dione (composés de formule générale (III)₃ ou (III)₄ dans lesquels R³ ≠ H), il suffit d'opérer une substitution supplémentaire en utilisant des conditions courantes pour l'homme du métier.

i) W représente un atome de soufre :

Préparation des intermédiaires de formule générale (K)

Lorsque W représente un atome de soufre, les intermédiaires de formule générale (**K**) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 6 ci-après.

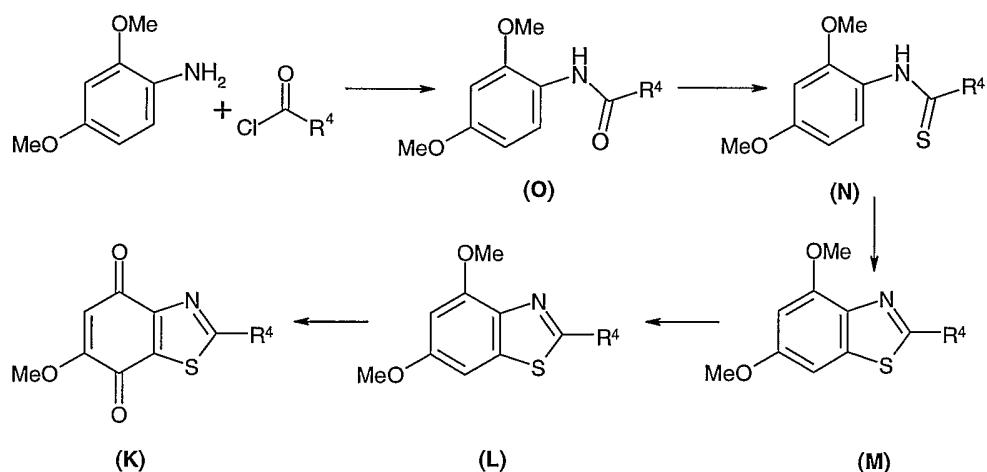


Schéma 6

Les composés de formule générale (K) dans lesquels R⁴ est tel que défini ci-dessus peuvent être obtenus selon un procédé analogue à celui décrit pour la préparation des intermédiaires de formule générale (A) (cf. schémas 2 et 3), le produit de départ étant la 2,4-diméthoxyaniline (commerciale).

- 5 On peut aussi envisager la préparation d'intermédiaires de formule générale (K) dans laquelle W représente un atome de soufre selon le procédé décrit dans le schéma 6bis ci-après.

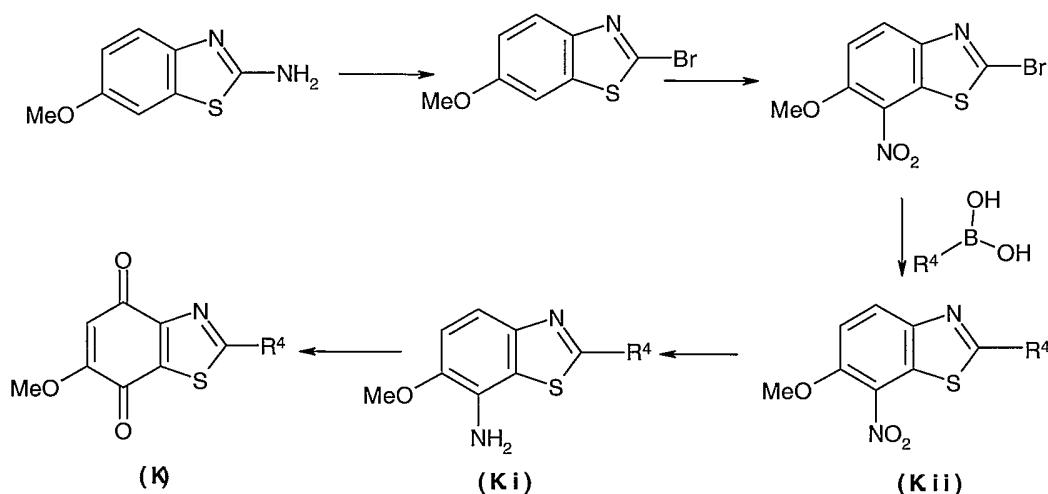


Schéma 6bis

- Selon la synthèse alternative présentée dans le schéma 6bis, la 6-méthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine (commerciale) est transformée, selon la méthode de Sandmeyer, connue de l'homme de l'art, en 2-bromo-6-méthoxy-1,3-benzothiazole, lui-même nitré selon les méthodes connues de l'homme de l'art pour obtenir le 2-bromo-6-méthoxy-7-nitro-1,3-benzothiazole. L'intermédiaire de formule générale (K.ii) est alors obtenu par condensation avec des acides boroniques, selon la méthode de Suzuki, connue de l'homme de l'art. Les intermédiaires de formule générale (K) sont obtenus après réduction du groupement nitro par action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon ou par action de chlorure d'étain pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (K.i) qui est ensuite oxydé pour obtenir la quinone de formule générale (K) par action de sel de Frémy dans l'acétone en présence d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium (G. R. Allen Jr et coll., *J Med Chem* (1967), **10**, 23).

ii) W représente un atome d'oxygène :

Préparation des intermédiaires de formule générale (K)

Lorsque W représente un atome d'oxygène, les intermédiaires de formule générale (K) peuvent être préparés selon le procédé représenté dans le schéma 7 ci-après.

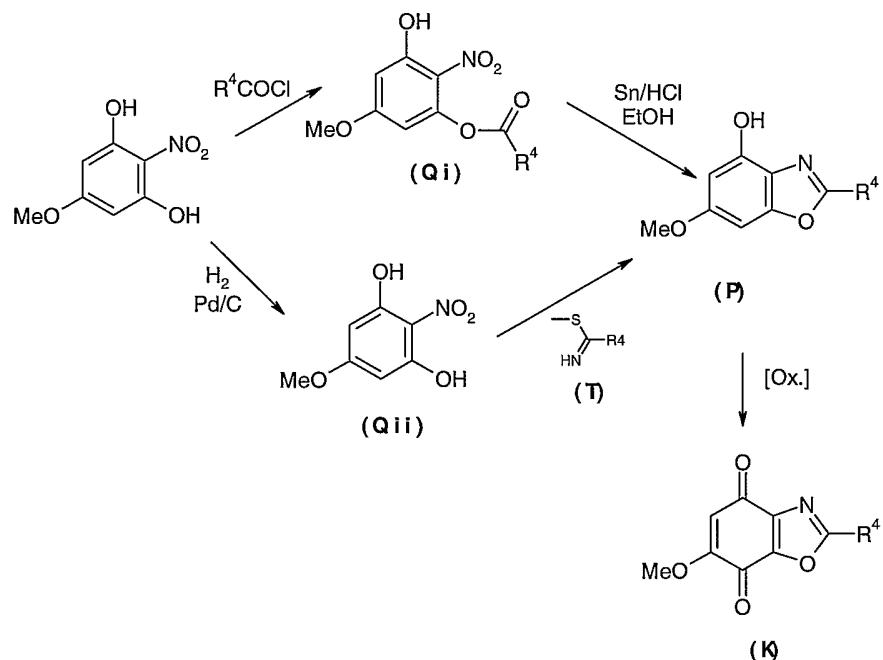
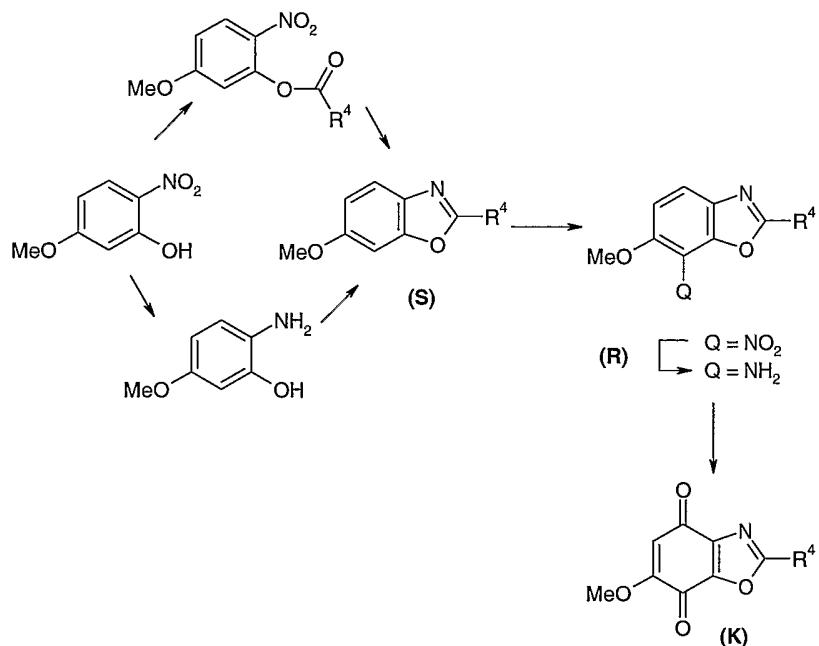


Schéma 7

- 5 Les méthodes présentées dans le schéma 7 sont analogues à celles présentées avec le schéma 4, mais cette fois le produit de départ est le 5-méthoxy-2-nitro-résorcinol (décrit notamment par J.F. Grove et coll. *J. Chem. Soc.* (1956), 1956-1963).

Alternativement, l'on peut aussi utiliser la méthode représentée dans le schéma 8 ci-après.

**Schéma 8**

Selon cette méthode, le 5-méthoxy-2-nitrophénol (commercial) est transformé en dérivé de 6-méthoxy-benzoxazole de formule générale (S), soit à l'aide d'une réaction d'estérification/réduction deshydratante telle celle présentée dans le schéma 4, soit par réduction suivie de condensation décrit précédemment. L'intermédiaire de formule générale (S) est ensuite nitré et réduit en l'amine correspondante de formule générale (R) selon le procédé présenté dans le schéma 3, puis oxydé comme précédemment en quinone de formule générale (K).

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

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

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

EXEMPLES

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

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

Pour les exemples 1 à 7 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : passage d'un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 8,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 10,5 minutes. Pour les exemples 8 à 60 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : élution avec un mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) pendant 1 minute, puis passage du mélange A à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 7,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 2 minutes.

20 Exemple 1 : 2-(2,6-difluorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

1.1) *N-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzamide :*

5,5 ml (39,2 mmol ; 1,2 équivalent) de triéthylamine et 4,5 ml (35,9 mmol ; 1,1 équivalent) de chlorure de 2,6-difluorobenzoyle sont ajoutés à 5 g (32,6 mmol) de 25 3,5-diméthoxyaniline en solution dans 100 ml de toluène anhydre. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 70 °C pendant 1 h 30, puis, après retour à température ambiante, est lavé par 3 fois 50 ml d'eau. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit attendu est obtenu sous forme d'une poudre blanche (8,75 g ; rendement = 97 %) 30 utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH+ = 294,11 ; t.r. = 9,93 min.

1.2) *N-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzene carbothioamide :*

A 9,8 g (33,4 mmol) de *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzamide en solution dans 150 ml de toluène anhydre sont ajoutés 20,3 g (50 mmol ; 1,5 équivalents) de réactif de Lawesson. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 120 °C pendant 5 8 heures, puis, après retour à température ambiante, est lavé par 3 fois 75 ml d'eau. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2) et le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile verte (10 g ; rendement = 96 %).

10 SM-CL : MH⁺ = 310,06 ; t.r. = 10,53 min.

1.3) *2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :*

A 10,3 g (33,3 mmol) de *N*-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzene carbothioamide dissous dans 150 ml d'une solution de soude à 1,5M sont ajoutés 170 ml (103 mmol ; 3 équivalents) d'une solution aqueuse fraîchement préparée de ferricyanure de potassium à 20%. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, puis le précipité beige formé est filtré, lavé par de l'eau et séché (6,8 g ; rendement = 66%). Les eaux-mères peuvent être extraites par 3 fois 75 ml de dichlorométhane, puis les phases organiques lavées par une solution saturée en chlorure de sodium. Après concentration sous pression réduite, le résidu obtenu peut être purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 1/3) pour fournir 2 g supplémentaires de produit attendu (rendement global = 86%). Point de fusion : 136-138°C.

20 RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,65 (m, 1H, H arom.) ; 7,36-7,31 (m, 3H, H arom.) ; 6,75 (m, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH₃) ; 3,87 (s, 3H, CH₃).
25 SM-CL : MH⁺ = 308,12 ; t.r. = 11,48 min.

1.4) *2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :*1.4.1) *2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole :*

A 3 g (9,76 mmol) de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole en solution dans 75 ml d'acétate d'éthyle, est ajoutée goutte à goutte une solution de 16 g (29,3 mmol ; 3 équivalents) de nitrate de cérium et d'ammonium dans 40 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à température ambiante, puis lavé par 3 fois 20 ml d'eau. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est

purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 3/7). Deux fractions sont séparées :

0,3 g (rendement = 10%) de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione sont obtenus sous forme de poudre jaune.

5 SM-CL : $\text{MH}^+ = 308,08$; t.r. = 10 min.

1,5 g de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-4-nitro-1,3-benzothiazole (rendement de 45%) sont obtenus sous forme de poudre orangée.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,38 (m, 2H, H arom.) ; 7,11 (m, 1H, H arom.) ; 4,12 (s, 3H, CH_3) ; 4,07 (s, 3H, CH_3).

10 SM-CL : $\text{MH}^+ = 353,05$; t.r. = 11,30 min.

1.4.2) 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazol-4-amine :

230 mg (0,65 mmol) d'intermédiaire 1.4.1 mis en solution dans 15 ml d'acide chlorhydrique concentré sont mis en réaction avec 0,5 g (2,2 mmol ; 3,4 équivalents) de chlorure d'étain dihydraté dans 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures à 50°C, puis après retour à température ambiante, est versé sur de la glace avant de le neutraliser avec une solution 5M de soude. Le produit est ensuite extrait par 3 fois 15 ml de dichlorométhane, les phases organiques sont réunies, lavées par une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis, après concentration sous pression réduite, le produit attendu est obtenu sous forme d'une huile jaune. Il sera utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,67 (m, 1H, H arom.) ; 7,34 (m, 2H, H arom.) ; 6,92 (s, 1H, H arom.) ; 3,91 (s, 3H, CH_3) ; 3,90 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 323,10$; t.r. = 9,86 min.

25 1.4.3) 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

A 343 mg (1,06 mmol) de 2-(2,6-difluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazol-4-amine en solution dans 25 ml d'acétate d'éthyle est ajoutée une solution de 1,22 g de cérium ammonium nitrate (2,23 mmol, 2,1 équivalents) dans 8 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous vigoureuse agitation à température ambiante pendant 1 heure 30 puis la phase organique est séparée et lavée par 3 fois 20 ml d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/heptane : 3/7) et 280 mg (rendement = 86%) de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione sont obtenus sous forme de poudre jaune.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,39 (m, 2H, H arom.) ; 6,32 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 308,05$; t.r. = 9,99 min.

5 1.5) 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

104 ml (0,95 mmol ; 1,5 équivalents) de N,N-diméthyléthylénediamine sont ajoutés à 195 mg de 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione en solution dans 20 ml d'éthanol anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 70°C pendant 2 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne de 10 silice (éluant : méthanol à 5% dans du dichlorométhane). 130 mg (rendement = 57%) de composé attendu sont obtenus sous forme d'une poudre rouge.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (m, 1H, H arom.) ; 7,52 (m, 1H, NH.) ; 7,38 (m, 2H, H arom.) ; 5,60 (s, 1H, CH) ; 3,28 (m, 2H, CH_2) ; 2,53 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (s, 6H, 2CH_3).

15 SM-CL : $\text{MH}^+ = 364,14$; t.r. = 7,85 min.

20 *Les composés des exemples 2 à 7 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 1, les chlorures d'acyles adéquats remplaçant le chlorure de 2,6-difluorobenzoyle dans la première étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylénediamine dans la dernière étape pour les exemples 3, 5 et 7.*

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

2.1) 2,5-dichloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)thiophène-3-carboxamide :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,20 (s, 1H, NH) ; 7,47 (s, 1H, H arom.) ;

25 6,95 (s, 1H, H arom.) ; 6,27 (s, 1H, H arom.) ; 3,72 (s, 6H, 2CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 332,01$; t.r. = 11,08 min.

2.2) 2,5-dichloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)thiophène-3-carbothioamide :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 11,96 (s, 1H, NH) ; 7,30 (s, 1H, H arom.) ;

7,25 (s, 1H, H arom.) ; 6,44 (s, 1H, H arom.) ; 3,74 (s, 6H, 2CH_3).

30 SM-CL : $\text{MH}^+ = 348,00$; t.r. = 11,55 min.

2.3) 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (s, 1H, H arom.) ; 7,22 (s, 1H, H arom.) ; 6,73 (s, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (s, 3H, CH_3).
SM-CL : $\text{MH}^+ = 345,94$; t.r. = 12,77 min.

5 2.4) 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,75 (s, 1H, H arom.) ; 6,31 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH_3).
SM-CL : $\text{MH}^+ = 345,98$; t.r. = 11,52 min.

10 2.5) 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,72 (s, 1H, H arom.) ; 7,51 (m, 1H, NH.) ; 5,58 (s, 1H, CH) ; 3,36 (m, 2H, CH_2) ; 2,54 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (s, 6H, 2CH_3).
SM-CL : $\text{MH}^+ = 402,06$; t.r. = 8,42 min.

15 Exemple 3 : 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

SM-CL : $\text{MH}^+ = 427,97$; t.r. = 8,70 min.

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

4.1) N-(3,5-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzamide :

20 RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,15 (s, 1H, NH) ; 8,01 (m, 2H, H arom.) ; 7,36 (m, 2H, H arom.) ; 7,05 (m, 2H, H arom.) ; 6,26 (s, 1H, H arom.) ; 3,73 (s, 6H, 2CH_3).
SM-CL : $\text{MH}^+ = 276,17$; t.r. = 10,07 min.

4.2) N-(3,5-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzene carbothioamide :

25 SM-CL : $\text{MH}^+ = 292,17$; t.r. = 10,72 min.

4.3) 2-(4-fluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,11 (m, 2H, H arom.) ; 7,40 (m, 2H, H arom.) ; 7,22 (s, 1H, H arom.) ; 6,69 (s, 1H, H arom.) ; 3,95 (s, 3H, CH_3) ; 3,86 (s, 3H, CH_3).
 SM-CL : $\text{MH}^+ = 290,07$; t.r. = 11,93 min.

5 4.4) 2-(4-fluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,15 (m, 2H, H arom.) ; 7,42 (m, 2H, H arom.) ; 6,28 (s, 1H, CH) ; 3,87 (s, 3H, CH_3).
 SM-CL : $\text{MH}^+ = 290,14$; t.r. = 11,95 min.

10 4.5) 5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,11 (m, 2H, H arom.) ; 7,48 (m, 1H, NH) ; 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 5,57 (s, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 2,55 (m, 2H, CH_2) ; 2,22 (s, 6H, 2CH_3).
 SM-CL : $\text{MH}^+ = 346,18$; t.r. = 8,01 min.

15 Exemple 5 : 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,12 (m, 2H, H arom.) ; 7,58 (m, 1H, NH) ; 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 5,55 (s, 1H, CH) ; 3,41 (m, 2H, CH_2) ; 2,69 (m, 2H, CH_2) ; 2,51 (m, 2H, CH_2) ; 2,44 (m, 2H, CH_2) ; 1,70 (m, 4H, 2CH_2).
 SM-CL : $\text{MH}^+ = 372,19$; t.r. = 8,12 min.

Exemple 6 : 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

6.1) 2-chloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)-6-fluorobenzamide :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 10,69 (s, 1H, NH) ; 7,53 (m, 1H, H arom.) ; 7,43 (m, 1H, H arom.) ; 7,37 (m, 1H, H arom.) ; 6,93 (m, 2H, H arom.) ; 6,29 (s, 1H, H arom.) ; 3,72 (s, 6H, 2CH_3).
 SM-CL : $\text{MH}^+ = 310,15$; t.r. = 10,11 min.

6.2) *2-chloro-N-(3,5-diméthoxyphényl)-6-fluorobenzene carbothioamide* :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,41 (m, 2H, H arom.) ; 7,27 (m, 3H, H arom.) ; 6,46 (s, 1H, H arom.) ; 3,75 (s, 6H, 2CH₃).
SM-CL : MH⁺ = 326,09 ; t.r. = 10,73 min.

5 6.3) *2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5,7-diméthoxy-1,3-benzothiazole* :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,66 (m, 1H, H arom.) ; 7,56 (m, 1H, H arom.) ; 7,47 (m, 1H, H arom.) ; 7,30 (s, 1H, H arom.) ; 6,77 (s, 1H, H arom.) ; 3,96 (s, 3H, CH₃) ; 3,88 (s, 3H, CH₃).
SM-CL : MH⁺ = 324,03 ; t.r. = 11,60 min.

10 6.4) *2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione* :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,69 (m, 1H, H arom.) ; 7,61 (m, 1H, H arom.) ; 7,52 (m, 1H, H arom.) ; 6,32 (s, 1H, CH) ; 3,88 (s, 3H, CH₃).
SM-CL : MH⁺ = 324,03 ; t.r. = 9,23 min.

15 6.5) *2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione* :

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,67 (s, 1H, H arom.) ; 7,59 (m, 1H, H arom.) ; 7,55 (m, 1H, NH.) ; 7,49 (m, 1H, H arom.) ; 5,61 (s, 1H, CH) ; 3,36 (m, 2H, CH₂) ; 2,54 (m, 2H, CH₂) ; 2,19 (s, 6H, 2CH₃).
SM-CL : MH⁺ = 380,10 ; t.r. = 7,88 min.

20 Exemple 7 : *2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione* :

SM-CL : MH⁺ = 406,10 ; t.r. = 8,01 min.

Exemple 8 : *6-{{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione* :25 8.1) *N-(2,4-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzamide* :

Le protocole est identique à celui décrit pour l'exemple 1.1, le chlorure de 4-fluorobensoyle remplaçant le chlorure de 2,6-difluorobensoyle et la 2,4-diméthoxyaniline remplaçant la 3,5-diméthoxyaniline.

SM-CL : MH⁺ = 276,14 ; t.r. = 10,11 min.

8.2) *N*-(2,4-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzénecarbothioamide :

A 9 g (32,7 mmol) de *N*-(2,4-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzamide dissous dans 350 ml de 1,2-diméthoxyéthane sont ajoutés 11 g (131 mmol ; 4 équivalents) de NaHCO₃. 29 g (65,2 mmol ; 2 équivalents) de pentasulfide de phosphore (P₂S₅) sont 5 ensuite ajoutés par parties au milieu réactionnel qui est maintenu sous agitation sous atmosphère inerte d'argon à 85 °C pendant 4 heures. 250 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ sont ensuite ajoutés au milieu puis le produit est extrait avec 3 fois 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec 2 fois 200 ml d'une 10 solution saturée en NaCl, puis séchées sur sulfate de sodium. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu purifié sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:4) pour fournir 4,65 g (rendement = 49%) de produit attendu.
SM-CL : MH⁺ = 292,11 ; t.r. = 10,70 min.

8.3) 2-(4-fluorophényl)-4,6-diméthoxy-1,3-benzothiazole :

Le protocole est identique à celui décrit pour l'étape 1.3 de l'exemple 1, le 15 N-(2,4-diméthoxyphényl)-4-fluorobenzénecarbothioamide remplaçant le N-(3,5-diméthoxyphényl)-2,6-difluorobenzénecarbothioamide.
SM-CL : MH⁺ = 290,12 ; t.r. = 11,51 min.

8.4) 2-(4-fluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

A 3,8 g (13,1 mmol) de 2-(4-fluorophényl)-4,6-diméthoxy-1,3-benzothiazole en 20 solution dans 100 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés, goutte à goutte, 63 ml d'une solution à 0,65 M fraîchement préparée de nitrate de cérium et d'ammonium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 3 heures puis la phase aqueuse est séparée et lavée avec 3 fois 75 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et les solvants sont 25 évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:3) pour fournir 0,6 g (rendement de 16%) de produit attendu.

SM-CL : MH⁺ = 290,05 ; t.r. = 10,30 min.

8.5) 6-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-30 4,7-dione :

Le protocole est identique à celui décrit pour l'étape 1.5 de l'exemple 1, la 2-(4-fluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione remplaçant la

2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazole-4,7-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

Point de fusion : 246-247 °C.

5 RMN 1 H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,14-8,18 (m, 2H, H arom.) ; 7,40-7,45 (m, 2H, H arom.) ; 7,30 (t, 1H, NH.) ; 5,50 (s, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH₂) ; 2,50 (m, 2H, CH₂) ; 2,20 (s, 6H, 2CH₃).
10 SM-CL : MH⁺ = 346,14 ; t.r. = 8,21 min.

10 *Les composés des exemples 9 à 12 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 8, les chlorures d'acyles adéquats remplaçant le chlorure de 4-fluorobenzoyle dans la première étape.*

Exemple 9 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune. Point de fusion : 172-173 °C.

15 SM-CL : MH⁺ = 378,14 ; t.r. = 8,52 min.

Exemple 10 : 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 194-195 °C.

20 SM-CL : MH⁺ = 404,13 ; t.r. = 9,07 min.

Exemple 11 : 2-(4-butyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune. Point de fusion : 126-127 °C.

25 SM-CL : MH⁺ = 384,19 ; t.r. = 9,35 min.

Exemple 12 : 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

SM-CL : MH⁺ = 380,06 ; t.r. = 7,89 min.

Exemple 13: 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

13.1) *2-bromo-6-méthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine* :

20 g (111 mmol) de 6-méthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine sont mis en solution dans 5 400 ml d'acétonitrile, puis 13,2 ml (111 mmol ; 1 équivalent) de nitrite de *tert*-butyle et 29 g (130 mmol ; 1,2 équivalent) de CuBr₂ sont ajoutés au milieu réactionnel qui est ensuite maintenu sous agitation à 80 °C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, puis le résidu est repris par 250 ml d'acétate d'éthyle et lavé 2 fois avec 200 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, puis le solvant 10 est évaporé sous pression réduite et 24 g (rendement = 89%) de 2-bromo-6-méthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine sont obtenus et sont utilisés sans autre purification dans l'étape suivante.

SM-CL : MH⁺ = 243,98 ; t.r. = 10,89 min.

13.2) *2-bromo-6-méthoxy-7-nitro-1,3-benzothiazole* :

15 24 g (100 mmol) de 2-bromo-6-méthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine sont dissous dans 30 ml d'acide sulfurique à 0 °C, puis 30 ml d'acide nitrique (densité 1,41) sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à 0 °C puis 1 heure à température ambiante. Après neutralisation du mélange réactionnel par une solution de soude à 35% (13,5M), le produit formé est extrait par 3 fois 100 ml de dichlorométhane. 20 La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis le solvant évaporé sous pression réduite et le solide ainsi obtenu est repris dans du dichlorométhane, filtré et lavé par un mélange dichlorométhane/heptane 1:1. Les eaux-mères sont purifiées par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:1). 9,9 g (rendement = 35%) de 2-bromo-6-méthoxy-7-nitro-1,3-benzothiazole sont obtenus 25 sous forme de poudre orangée.

SM-CL : MH⁺ = 288,75 ; t.r. = 10,70 min.

13.3) *6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-7-nitro-1,3-benzothiazole* :

A une suspension de 1,09 g (3,78 mmol) de 2-bromo-6-méthoxy-7-nitro-1,3-benzothiazole et 131 mg (0,114 mmol ; 0,03 équivalent) de tétrakis-triphénylphosphine de palladium dans 30 ml de 1,2-diméthoxyéthane sont ajoutés 0,716 g (4,16 mmol ; 1,1 équivalent) d'acide 2-naphthalène boronique ainsi qu'une solution de 1,2 g (11,35 mmol ; 3 équivalents) de carbonate de sodium dans 15 ml d'eau. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 85,5 °C pendant 18 heures, puis après concentration sous pression réduite, 100 ml d'acétate d'éthyle sont

ajoutés au milieu qui est ensuite lavé avec 2 fois 75 ml d'une solution d'eau saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:2). 1,06 g (rendement de 83%) de 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-7-nitro-1,3-benzothiazole sont obtenus sous forme de poudre beige.

5 SM-CL : MH⁺ = 337,14 ; t.r. = 12,54 min.

13.4) 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-7-amine :

10 1,06 g (3,15 mmol) de 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-7-nitro-1,3-benzothiazole sont mis en suspension dans 50 ml de méthanol et 5 ml d'acide acétique. 105 mg (10%) de palladium sur charbon sont ajoutés au mélange réactionnel qui est maintenu sous agitation sous 2,5 bars d'hydrogène pendant 24 heures. Le catalyseur est filtré, puis les solvants évaporés sous pression réduite. 0,51 g (rendement = 53%) de 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-7-amine est obtenu et utilisé dans l'étape suivante sans 15 autre purification.

SM-CL : MH⁺ = 307,14 ; t.r. = 11,57 min.

13.5) 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-4,7-dione :

20 0,8 g (3 mmol ; 1,8 équivalent) de sel de Frémy dissous dans 45 ml d'une solution 0,3 M d'hydrogénophosphate de sodium est ajouté à 0,51 g (1,67 mmol) de 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-7-amine en solution dans 20 ml d'acétone. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 18 heures puis concentré sous pression réduite. Le produit formé est extrait avec 3 fois 50 ml de dichlorométhane et la phase aqueuse est lavée avec 50 ml d'une solution d'eau saturée en chlorure de sodium. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de 25 sodium et le solvant évaporé sous pression réduite. 0,5 g (rendement = 93%) de 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-4,7-dione est obtenu et utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

SM-CL : MH⁺ = 322,08 ; t.r. = 11,26 min.

13.6) 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-4,7-dione :

30 Le protocole est identique à celui décrit pour l'étape 1.5 de l'exemple 1, la 6-méthoxy-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazol-4,7-dione remplaçant la 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazol-4,7-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 167-168 °C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 8,76 (s, 1H, H arom.) ; 8,09-8,16 (m, 3H, H arom.) ; 8,00-8,03 (m, 1H, H arom.) ; 7,61-7,68 (m, 2H, H arom.) ; 7,30 (t, 1H, NH.) ; 5,52 (s, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,20 (s, 6H, 2CH_3).
SM-CL : $\text{MH}^+ = 378,19$; t.r. = 8,34 min.

- 5 *Le composé de l'exemple 14 est obtenu de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 13, l'acide 2,5-difluorophénylboronique remplaçant l'acide 2-naphthalène boronique dans la troisième étape.*

Exemple 14 : 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

- 10 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.
SM-CL : $\text{MH}^+ = 364,18$; t.r. = 8,03 min.

Exemple 15 : 2-(2,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

- 15.1) *2,5-difluorobenzènecarbothioamide :*
15 10 g (71,9 mmol) de 2,5-difluorobenzonitrile et 16,2 g (215,7 mmol ; 3 équivalents) de thioacétamide sont mis en solution dans 80 ml de diméthylformamide contenant 10% d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 100 °C pendant 48 heures. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur de la glace et un insoluble est filtré. Les eaux-mères sont extraites avec 3 fois 80 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques sont lavées avec 2 fois 50 ml d'eau. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur du sulfate de sodium et les solvants évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:2) et 10,8 g (rendement = 87%) de 2,5-difluorobenzènecarbothioamide sont obtenus.
20 25 SM-CL : $\text{MH}^+ = 174,04$; t.r. = 8,94 min.

15.2) Iodhydrate du 2,5-difluorobenzènecarbimidothioate de méthyle :

- A 10,8 g (62 mmol) de 2,5-difluorobenzènecarbothioamide en solution dans 70 ml d'acétone sont ajoutés 5,9 ml (94,2 mmol ; 1,5 équivalents) d'iodure de méthyle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 25 °C pendant 24 heures, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'iodhydrate du 2,5-difluorobenzène carbimidothioate de méthyle est obtenu (18,4 g ; rendement = 93%), après cristallisation dans de l'éther éthylique, sous forme de poudre beige.
30

SM-CL : MH⁺ = 188,03 ; t.r. = 7,27 min.

15.3) 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazol-7-amine :

7,1 g (33,3 mmol) de 4-méthoxy-2,6-dinitrophénol (obtenu selon la méthode décrite par P. Cotelle et J.-P. Catteau, *Synth. Commun.*, **26**, (1996), 4105-4112) sont dissous dans 5 100 ml d'éthanol. 710 mg (10%) de palladium sur charbon sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 20 heures. Puis l'hydrogène est chassé par un courant d'argon et une solution de 7 g (22,2 mmol ; 0,67 équivalents) d'iodhydrate du 2,5-difluorobenzène carbimidothioate de méthyle dans 60 ml d'éthanol est ajoutée goutte à goutte au mélange précédent. La réaction est 10 maintenue sous agitation à 25 °C pendant 24 heures, puis le palladium est filtré, les solvants sont évaporés sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange acétate d'éthyle/heptane 1:2). 3,2 g (rendement de 52%) de 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazol-7-amine sont ainsi obtenus sous forme de poudre beige.

15 SM-CL : MH⁺ = 277,17 ; t.r. = 10,07 min.

15.4) 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

A une solution de 2,04 g (7,38 mmol) de 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazol-7-amine dans 75 ml d'un mélange acetonitrile/eau 4:1 à -5 °C, sont ajoutés goutte à goutte 7 g (16,2 mmol ; 2,2 équivalents) de bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène dissous dans 130 ml d'un mélange acetonitrile/eau 4/1. Après 1 heure d'agitation à -5 °C, 150 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et le produit formé est extrait avec 2 fois 300 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange dichlorométhane/méthanol 98:2) et 200 mg (rendement de 10%) de 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione sont obtenus sous forme d'une poudre jaune.

SM-CL : MH⁺ = 292,07 ; t.r. = 9,98 min.

15.5) 2-(2,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-30 4,7-dione :

Le protocole est identique à celui décrit pour l'exemple 1.5, la 2-(2,5-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione remplaçant la 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazol-4,7-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 181-182 °C.

RMN ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,87-7,91 (m, 1H, H arom.) ; 7,56-7,60 (m, 3H, NH, H arom.) ; 5,43 (s, 1H, CH) ; 3,26 (m, 2H, CH_2) ; 2,50 (m, 2H, CH_2) ; 2,18 (s, 6H, 2 CH_3).

SM-CL : $\text{MH}^+ = 348,24$; t.r. = 7,80 min.

- 5 *Les composés des exemples 16 à 23 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 15, le carbimidothioate de méthyle adéquat remplaçant l'iodhydrate du 2,5-difluorobenzene carbimidothioate de méthyle dans la troisième étape.*

Exemple 16 : 2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

- 10 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 153-154 °C.
SM-CL : $\text{MH}^+ = 390,02$; t.r. = 7,93 min.

Exemple 17 : 2-(3-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

- 15 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 187-188 °C.
SM-CL : $\text{MH}^+ = 390,06$; t.r. = 8,03 min.

Exemple 18 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

- 20 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 181-182 °C.
SM-CL : $\text{MH}^+ = 330,18$; t.r. = 7,20 min.

Exemple 19 : 2-(3,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

- 25 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 187-188 °C.
SM-CL : $\text{MH}^+ = 348,14$; t.r. = 7,86 min.

Exemple 20 : 2-(2,3-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 178-179 °C.

5 SM-CL : MH⁺ = 348,30 ; t.r. = 7,84 min.

Exemple 21 : 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 200-201 °C.

10 SM-CL : MH⁺ = 266,27 ; t.r. = 8,10 min.

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

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 169-170 °C.

15 SM-CL : MH⁺ = 340,23 ; t.r. = 8,20 min.

Exemple 23 : 2-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 135-136 °C.

20 SM-CL : MH⁺ = 326,22 ; t.r. = 7,82 min.

Les composés des exemples 24 à 26 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 15, le carbimidothioate de méthyle adéquat remplaçant l'iodhydrate du 2,5-difluorobenzénecarbimidothioate de méthyle dans la troisième étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylénediamine dans la dernière étape.

Exemple 24 : 2-(3-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 169-170 °C.

SM-CL : MH⁺ = 416,05 ; t.r. = 8,61 min.

Exemple 25 : 2-(3,5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 182-183 °C.

SM-CL : MH⁺ = 374,12 ; t.r. = 8,03 min.

Exemple 26 : 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 193-194 °C.

SM-CL : MH⁺ = 392,27 ; t.r. = 8,21 min.

Exemple 27: 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

27.1) 2-amino-5-méthoxybenzène-1,3-diol :

15 3,36 g (18,1 mmol) de 5-méthoxy-2-nitrobenzène-1,3-diol (obtenu selon le protocole décrit par J. F. Grove et coll., *J. Chem. Soc.* (1956), 1956-1963), sont dissous dans 50 ml d'éthanol. 336 mg (10%) de palladium sur charbon sont ajoutés au mélange réactionnel qui est ensuite agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 20 heures. Le palladium est filtré et le solvant évaporé sous pression réduite. Le 2-amino-5-méthoxybenzène-1,3-diol est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

27.2) 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-4-ol :

A une solution de 1,4 g (9,02 mmol) de 2-amino-5-méthoxybenzène-1,3-diol dans 80 ml d'éthanol sont ajoutés 2,8 g (9,02 mmol ; 1 équivalent) d'iodhydrate du 2,5-difluorobenzène carbimidothioate de méthyle en solution dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 78 °C pendant 5 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange dichlorométhane/méthanol 98:2) et 860 mg (rendement de 34%) de 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-4-ol sont obtenus.

30 SM-CL : MH⁺ = 278,15 ; t.r. = 10,49 min.

27.3) 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

A une solution de 0,86 g (3,10 mmol) de 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazol-7-amine dans 30 ml d'un mélange acétonitrile/eau 4:1 à -5 °C, sont ajoutés goutte à goutte 2,9 g (6,81 mmol ; 2,2 équivalents) de bis(trifluoroacétoxy)iodo benzène dissous dans 75 ml d'un mélange acétonitrile/eau 4:1. Après 30 minutes d'agitation à -5 °C, 70 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel et le produit formé est extrait par 2 fois 100 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium, puis les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : mélange dichlorométhane/méthanol 99:1) et 475 mg (rendement = 53%) de 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione sont obtenus sous forme d'une poudre jaune.

SM-CL : MH⁺ = 292,10 ; t.r. = 9,97 min.

27.4) 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le protocole est identique à celui décrit pour l'étape 1.5 de l'exemple 1, la 2-(2,5-difluorophényl)-6-méthoxy-1,3-benzoxazole-4,7-dione remplaçant la 2-(2,6-difluorophényl)-5-méthoxy-1,3-benzothiazol-4,7-dione. Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 162-163 °C.

20 RMN ¹H (DMSO d6, 400 MHz, δ) : 7,91-7,95 (m, 1H, H arom.) ; 7,58-7,62 (m, 2H, H arom.) ; 7,38 (t, 1H, NH) ; 5,40 (s, 1H, CH) ; 3,23 (m, 2H, CH₂) ; 2,49 (m, 2H, CH₂) ; 2,18 (s, 6H, 2CH₃).

SM-CL : MH⁺ = 348,26 ; t.r. = 7,80 min.

25 *Les composés des exemples 28 à 44 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 27, le carbimidothioate de méthyle adéquat remplaçant l'iodhydrate du 2,5-difluorobenzene carbimidothioate de méthyle dans la troisième étape.*

Exemple 28 : 2-(2-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

30 Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rose. Point de fusion : 147-148 °C.

SM-CL : MH⁺ = 390,12 ; t.r. = 7,94 min.

Exemple 29 : 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 174-175 °C.

5 SM-CL : MH⁺ = 390,21 ; t.r. = 8,10 min.

Exemple 30 : 2-(3-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 174-175 °C.

10 SM-CL : MH⁺ = 346,21 ; t.r. = 8,20 min.

Exemple 31 : 2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 181-182 °C.

15 SM-CL : MH⁺ = 390,13 ; t.r. = 8,37 min.

Exemple 32 : 2-(3,5-dibromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 206-207 °C.

20 SM-CL : MH⁺ = 468,03 ; t.r. = 8,74 min.

Exemple 33 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 169-170 °C.

25 SM-CL : MH⁺ = 330,26 ; t.r. = 7,79 min.

Exemple 34 : 2-(3,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 176-177 °C.

SM-CL : MH⁺ = 348,19 ; t.r. = 7,91 min.

Exemple 35 : 2-(2,3-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 178-179 °C.

SM-CL : MH⁺ = 348,25 ; t.r. = 7,84 min.

Exemple 36 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 188-189 °C.

SM-CL : MH⁺ = 366,17 ; t.r. = 8,06 min.

Exemple 37 : 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 165-166 °C.

SM-CL : MH⁺ = 404,13 ; t.r. = 8,67 min.

Exemple 38 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 151-152 °C.

SM-CL : MH⁺ = 340,20 ; t.r. = 8,19 min.

Exemple 39 : 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 163-164 °C.

SM-CL : MH⁺ = 424,12 ; t.r. = 8,36 min.

Exemple 40 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune.

SM-CL : MH⁺ = 402,26 ; t.r. = 7,78 min.

5 **Exemple 41 : 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 181-182 °C.

SM-CL : MH⁺ = 372,27 ; t.r. = 7,70 min.

10 **Exemple 42 : 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 172-173 °C.

SM-CL : MH⁺ = 394,08 ; t.r. = 8,19 min.

15 **Exemple 43 : 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 178-179 °C.

SM-CL : MH⁺ = 378,17 ; t.r. = 8,21 min.

20 **Exemple 44 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphtylméthyl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 153-154 °C.

SM-CL : MH⁺ = 376,24 ; t.r. = 8,42 min.

25 *Les composés des exemples 45 à 59 sont obtenus de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 27, le carbimidothioate de méthyle adéquat remplaçant l'iodhydrate du 2,5-difluorobenzénecarbimidothioate de méthyle dans la troisième étape et la N-(2-aminoéthyl)pyrrolidine remplaçant la N,N-diméthyléthylénediamine dans la dernière étape.*

Exemple 45 : 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 123-124 °C.

- 5 SM-CL : $\text{MH}^+ = 416,13$; t.r. = 8,04 min.

Exemple 46 : 2-(3-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 163-164 °C.

- 10 SM-CL : $\text{MH}^+ = 416,22$; t.r. = 8,21 min.

Exemple 47 : 2-(3-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 161-162 °C.

- 15 SM-CL : $\text{MH}^+ = 372,14$; t.r. = 8,27 min.

Exemple 48 : 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 165-166 °C.

- 20 SM-CL : $\text{MH}^+ = 416,16$; t.r. = 8,50 min.

Exemple 49 : 2-(3,5-dibromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 202-203 °C.

- 25 SM-CL : $\text{MH}^+ = 494,04$; t.r. = 8,90 min.

Exemple 50 : 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 170-171 °C.

- 5 SM-CL : MH⁺ = 356,24 ; t.r. = 7,92 min.

Exemple 51 : 2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 163-164 °C.

- 10 SM-CL : MH⁺ = 374,20 ; t.r. = 8,02 min.

Exemple 52 : 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre noire. Point de fusion : 171-172 °C.

- 15 SM-CL : MH⁺ = 392,17 ; t.r. = 8,20 min.

Exemple 53 : 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 171-172 °C.

- 20 SM-CL : MH⁺ = 430,14 ; t.r. = 8,78 min.

Exemple 54 : 2-(4-éthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 176-177 °C.

- 25 SM-CL : MH⁺ = 266,24 ; t.r. = 8,36 min.

Exemple 55 : 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 153-154 °C.

5 SM-CL : MH⁺ = 450,14 ; t.r. = 8,49 min.

Exemple 56 : 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune.

SM-CL : MH⁺ = 428,27 ; t.r. = 7,90 min.

10 **Exemple 57 : 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 198,5-199,5 °C.

SM-CL : MH⁺ = 398,26 ; t.r. = 7,93 min.

15 **Exemple 58 : 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge. Point de fusion : 173-174 °C.

SM-CL : MH⁺ = 404,16 ; t.r. = 8,33 min.

20 **Exemple 59 : 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione :**

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre brune. Point de fusion : 171-172 °C.

SM-CL : MH⁺ = 382,15 ; t.r. = 7,95 min.

25 *Le composé de l'exemple 60 est obtenu de façon analogue à celle décrite pour l'exemple 13, l'acide n-hexylboronique remplaçant l'acide 2-naphthalène boronique dans la troisième étape.*

Exemple 60 : 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-hexyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione :

Le composé attendu est obtenu sous forme d'une poudre rouge.

SM-CL : MH⁺ = 336,17 ; t.r. = 8,29 min.

5 **Etude pharmacologique des composés de l'invention**

Protocoles des tests

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

L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 10 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante Cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-Cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La

15 protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ; 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de 20 l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 µM. La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 µM finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma #M2629)) . Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

ii) Mesure de l'activité tyrosine phosphatase de l'enzyme CD45 :

La mesure de l'activité tyrosine phosphatase de CD45 est basée sur la déphosphorylation par CD45 du peptide pp60^{c-src}. Seul le domaine cytoplasmique de l'enzyme purifiée humaine CD45 (acides aminés 584 à 1281, poids moléculaire = 95 kDa) exprimé dans un système d'expression chez la levure est utilisé pour la mesure. Le substrat est un peptide synthétique basé sur la séquence du domaine régulateur négatif de pp60^{c-src}. Le phosphate libéré est mesuré par un réactif du type vert de malachite.

La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits avec un volume final de 20 µl. Le substrat pp60^{c-src} (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est dilué à la concentration de 925 µM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Hépès pH 7,2 ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 0,05% de surfactant NP-40. La concentration finale de substrat est de 185 µM. Les produits candidats sont testés en gamme de concentrations décroissantes à partir de 160 µM. La réaction est initiée par l'ajout de CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) à 15 U/µl (1 U = 1 pmol/min) dilué en tampon de réaction. La concentration finale d'enzyme est de 1,75 U/µl. Après une incubation de 1 heure à 30 °C, le réactif BIOMOL Green (AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA) est ajouté sous un volume de 50 µl / puits. Après 20 à 30 min pendant lesquelles la couleur se développe, l'absorbance à 620 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes.

iii) Caractérisation de l'activité anti-proliférative :

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 µl de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont été ensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 µM. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération

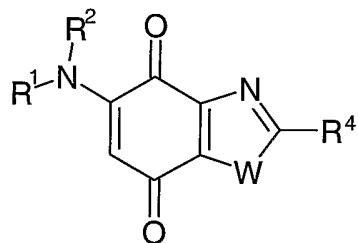
cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondrielles dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour 5 chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50} . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,1% DMSO en final.

Résultats des tests

- 10 a) Les composés des exemples 1 à 60 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée.
- b) Les composés des exemples 1 à 60 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2.
- c) Les composés des exemples 1 à 60 présentent une CI_{50} inférieure ou égale à 10 μM
15 sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145.

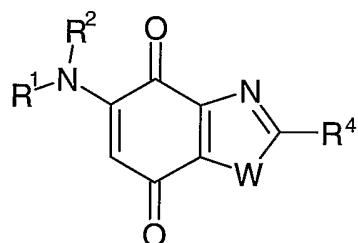
Revendications

1. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (III)₁



(III)₁

ou d'un composé de formule générale (III)₂



(III)₂

dans lesquelles :

- 5 W représente un atome de soufre dans la formule générale (III)₁ et un atome d'oxygène dans la formule générale (III)₂,
- R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou téralinyle, ou encore R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,

- R¹ pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi -CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O- et -S-, R⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR⁹ et un radical NR¹⁰R¹¹, R⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R¹⁰ et R¹¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R⁵ et R⁶ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou -(CH₂)_n-OH dans lequel n représente un entier de 1 à 6, ou R⁵ représentant un radical alkoxy carbonyle, haloalkoxy carbonyle ou aralkoxy carbonyle et R⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou encore R⁵ et R⁶ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹²R¹³-, -O-, -S- et -NR¹⁴-, R¹² et R¹³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁴ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R¹⁴ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- R² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;
- ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; et

R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou bien R⁴ représente un radical 5 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸, ou encore R⁴ représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

10 R¹⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R¹⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un 15 radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²³ et un radical NR²⁴R²⁵, R²³ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R²⁴ et R²⁵ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R²⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R¹⁹ et R²⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 20 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR²⁶R²⁷-, -O-, -S- et -NR²⁸-, R²⁶ et R²⁷ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R²⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R²⁸ représentant un radical phényle 25 éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R²¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un 30 radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²⁹ et un radical NR³⁰R³¹, R²⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R³⁰ et R³¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R²² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R²¹ et R²² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 35 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³²R³³-, -O-, -S- et -NR³⁴-, R³² et R³³ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un

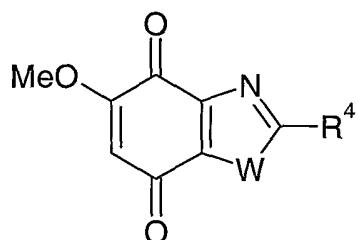
atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

- 5 R³⁷ et R³⁸ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R³⁷ et R³⁸ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR³⁹R⁴⁰-, -O-, -S- et -NR⁴¹-, R³⁹ et R⁴⁰ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R⁴¹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

ou encore R^4 représente un radical $-CH_2-Ar$ dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et en particulier de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou $NR^{42}R^{43}$, ou encore R^4 représente un radical biphenyle.

R⁴² et R⁴³ étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R⁴² et R⁴³ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux –CR⁴⁴R⁴⁵–, –O–, –S– et –NR⁴⁶–, R⁴⁴ et R⁴⁵ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R⁴⁶ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

25 ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale
(A)



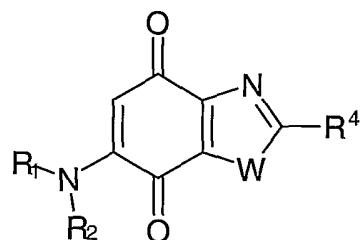
(A)

dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R⁴ a la même signification que dans la formule générale (III)₁ ou (III)₂ avec une amine de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule générale (III)₁ ou (III)₂ est tel que :

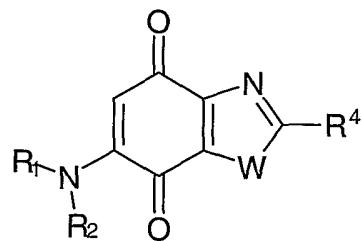
- R¹ représente un radical -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ;
- R² représente un atome d'hydrogène ; et
- 5 • R⁴ représente un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes ou par un radical NR³⁷R³⁸ ou encore R⁴ représente un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalcoxy.

10 3. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (III)₃



(III)₃

ou d'un composé de formule générale (III)₄



(III)₄

dans lesquelles :

15 W représente un atome de soufre dans la formule générale (III)₃ et un atome d'oxygène dans la formule générale (III)₄,

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, cycloalkyle, -(CH₂)-X-Y, -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ ou un radical -CHR³⁵R³⁶ dans lequel R³⁵ et R³⁶ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un radical indanyle ou

- tétralinyle, ou encore R^{35} et R^{36} forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un hétérocycle saturé comptant de 5 à 7 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, N et S, les atomes d'azote dudit hétérocycle étant éventuellement substitués par des radicaux choisis parmi les radicaux alkyle et le radical benzyle,
- 5 R^1 pouvant aussi, lorsque W représente O, représenter en outre un radical aryle carbocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle ou alkoxy, X représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 Y représentant un système cyclique carboné saturé comptant de 1 à 3 cycles condensés choisis indépendamment parmi des cycles de 3 à 7 chaînons, ou bien Y représentant un hétérocycle saturé comptant de 1 à 2 hétéroatomes choisis indépendamment parmi O, N et S et attaché au radical X par un chaînon N ou CH, ledit hétérocycle saturé comptant par ailleurs de 2 à 6 chaînons supplémentaires choisis indépendamment parmi $-CHR^7-$,
15 $-CO-$, $-NR^8-$, $-O-$ et $-S-$, R^7 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R^8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore Y représentant un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un
20 radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO_2NHR^9 et un radical $NR^{10}R^{11}$, R^9 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R^{10} et R^{11} représentant indépendamment des radicaux alkyle,
- 25 Z représentant une liaison ou un radical alkylène linéaire ou ramifié comptant de 1 à 5 atomes de carbone,
- R^5 et R^6 étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aralkyle ou $-(CH_2)_n-OH$ dans lequel n représente un entier de 1 à 6,
 ou R^5 représentant un radical alkoxy carbonyle, haloalkoxy carbonyle ou aralkoxy carbonyle et R^6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- 30 ou encore R^5 et R^6 formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{12}R^{13}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{14}-$, R^{12} et R^{13} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{14} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{14} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,
- 35 R^2 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ;

ou encore R¹ et R² formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 8 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR¹⁵R¹⁶-, -O-, -S- et -NR¹⁷-, R¹⁵ et R¹⁶ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un 5 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R¹⁷ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle ; et

R⁴ représente un radical alkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, cyano, amino, -CH₂-COOR¹⁸, -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ ou -CH₂-NR²¹R²², ou bien R⁴ représente un radical 10 aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué de 1 à 4 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou NR³⁷R³⁸, ou encore R⁴ représente un radical phényle possédant deux substituants qui forment ensemble un radical méthylènedioxy ou éthylènedioxy,

R¹⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
15 R¹⁹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²³ et un radical 20 NR²⁴R²⁵, R²³ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R²⁴ et R²⁵ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R²⁰ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
ou encore R¹⁹ et R²⁰ formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter 25 l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux -CR²⁶R²⁷-, -O-, -S- et -NR²⁸-, R²⁶ et R²⁷ représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R²⁸ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R²⁸ représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment 30 parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R²¹ représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aralkyle dont le groupe aryle est éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi le groupe constitué par un atome halogène, un radical alkyle, un radical haloalkyle, un radical alkoxy, un radical haloalkoxy, un radical hydroxy, un radical nitro, un radical cyano, le radical phényle, un radical SO₂NHR²⁹ et un radical 35 NR³⁰R³¹, R²⁹ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou phényle, et R³⁰ et R³¹ représentant indépendamment des radicaux alkyle,

R²² représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

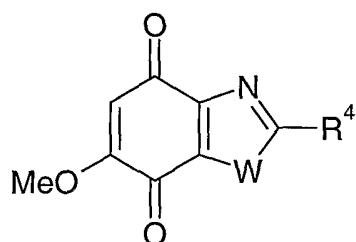
ou encore R^{21} et R^{22} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{32}R^{33}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{34}-$, R^{32} et R^{33} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un 5 atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{34} représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou aralkyle, ou encore R^{34} représentant un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle ou alkoxy,

R^{37} et R^{38} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{37} et R^{38} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{39}R^{40}-$, $-O-$, $-S-$ et $-NR^{41}-$, R^{39} et R^{40} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{41} représentant un atome d'hydrogène ou 10 un radical alkyle ;

ou encore R^4 représente un radical $-CH_2-Ar$ dans lequel Ar représente un radical aryle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et en particulier de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy ou $NR^{42}R^{43}$, ou encore R^4 représente un radical 15 biphenyle,

R^{42} et R^{43} étant choisis indépendamment parmi un atome d'hydrogène et un radical alkyle ou R^{42} et R^{43} formant ensemble avec l'atome d'azote un hétérocycle de 4 à 7 chaînons comportant de 1 à 2 hétéroatomes, les chaînons nécessaires pour compléter l'hétérocycle étant choisis indépendamment parmi les radicaux $-CR^{44}R^{45}-$, $-O-$, $-S-$ et 20 $-NR^{46}-$, R^{44} et R^{45} représentant indépendamment à chaque fois qu'ils interviennent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, et R^{46} représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ledit procédé étant caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule générale (K)



(K)

dans laquelle W représente un atome de soufre ou un atome d'oxygène et R⁴ a la même signification que dans la formule générale (III)₃ ou (III)₄ avec une amine de formule générale R¹R²NH dans un solvant protique.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le composé de formule 5 générale (III)₃ ou (III)₄ est tel que :

- R¹ représente un radical -(CH₂)₂-Z-NR⁵R⁶ ;
- R² représente un atome d'hydrogène ; et
- R⁴ représente un radical alkyle ou encore un radical phényle, pyridyle, thiényle ou furannyle éventuellement substitué par 1 à 4 (de préférence 1 à 3) atomes halogènes 10 ou par un radical NR³⁷R³⁸ ou encore R⁴ représente un radical -CH₂-Ar dans lequel Ar représente un radical phényle ou naphthyle éventuellement substitué de 1 à 4 fois (et de préférence de 1 à 3 fois) par des substituants choisis indépendamment parmi un atome halogène et un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy ou haloalkoxy.

5. Composé répondant à l'une des formules générales (III)₁, (III)₂, (III)₃ et (III)₄ telles 15 que définies dans les revendications 1 et 3, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 25 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 30 - 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphthyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;

- 2-(1,1'-biphényl-4-yl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(4-butyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-benzyl-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 2-(3,5-dibromophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,3-difluorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2,6-dichlorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 6-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(1-naphtylméthyl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(2-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-bromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-dibromophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(4-fluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
- 2-(3,5-difluorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;

- 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-trifluorophényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-bromo-3-méthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 5 - 2-(4-éthylphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-bromo-2-chlorophényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 10 - 2-(3,4-diméthoxyphényl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(2-chloro-6-fluorobenzyl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 2-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
 - 15 - 6-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-hexyl-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
ou sel d'un de ces derniers.
- 6.** Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :
- 20 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 6-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(2-naphtyl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 6-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-éthylphényl)-1,3-benzoxazole-4,7-dione ;
ou sel d'un de ces composés.
- 25 **7.** Composé de formule générale (III)₁ tel que défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :
- 2-(2,6-difluorophényl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-{{2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- 30

- 2-(2,5-dichlorothién-3-yl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-2-(4-fluorophényl)-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(4-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 5 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-{[2-(diméthylamino)éthyl]amino}-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
 - 2-(2-chloro-6-fluorophényl)-5-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)amino]-1,3-benzothiazole-4,7-dione ;
- ou sel d'un de ces derniers.
- 10 **8.** A titre de médicament, un composé choisi parmi les composés des revendication 5 à 7, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces composés.
- 9.** Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 5 à 7, ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable d'un de ces composés, pour préparer un médicament destiné à traiter le cancer.
- 15 **10.** Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le cancer est choisi parmi le cancer du sein, les lymphomes, les cancers du cou et de la tête, le cancer du poumon, le cancer du colon, le cancer de la prostate et le cancer du pancréas.
- 11.** A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (A) tel que défini à la revendication 1,
- 20 étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas méthyle,
- ou un sel de ce dernier.
- 12.** A titre de produit industriel nouveau, un composé de formule générale (K) tel que défini à la revendication 3,
- 25 étant entendu toutefois que si W représente un atome de soufre alors R⁴ n'est pas le groupe phényle,
- ou un sel de ce dernier.