

(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
7 mai 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/056692 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 487/04 (2006.01) *A61P 11/06* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07D 487/02* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C07D 237/06* (2006.01)
C07D 249/12 (2006.01) *C07D 249/10* (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01) *C07D 235/04* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *C07D 277/82* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001172

(22) Date de dépôt international : 6 août 2008 (06.08.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

07/05789 9 août 2007 (09.08.2007) FR
08/01819 2 avril 2008 (02.04.2008) FR

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

(72) Inventeurs; et

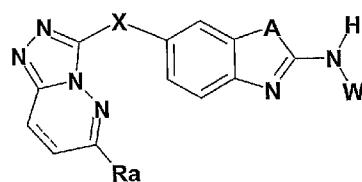
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : ALBERT, Eva [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR). BACQUE, Eric [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR). NEMECEK, Conception [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR). UGOLINI, Antonio [CA/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL 6-TRIAZOLOPYRIDAZINESULFANYL BENZOTHIAZOLE AND BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCTION THEREOF AND APPLICATION AS MEDICAMENTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE AS MET INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 6-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL BENZOTHIAZOLE ET BENZIMIDAZOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE MET

(I)



WO 2009/056692 A2

(57) Abstract: The invention relates to novel products of formula (I): where ---- is a single or double bond, Ra = H, Hal, alkoxy, O-cycloalkyl, heteroaryl, phenyl, NHCOalk, NHCOcycloalk or NR1 R2; X = S, SO or SO₂; A = NH or S; W = H, alkyl or COR with R = cycloalkyl; alkyl, optionally substituted with NR3R4, alkoxy, hydroxy, phenyl, heteroaryl, or heterocycloalkyl; alkoxy optionally substituted by NR3R4, in other words a O-(CH₂)_n-NR3R4 group, a O-phenyl or O-(CH₂)_n-phenyl group, with the phenyl optionally substituted and n = 1 to 4; where in the NR1 R2 group; R1 = H or alk and R2 = H, cycloalkyl or alkyl; R3 and R4 = H, alk, cycloalkyl, heteroaryl or phenyl, R1, R2 and/or R3, R4 form a ring with N optionally including O, S, N and/or NH; all heterocycloalkyl, heteroaryl and phenyl and cyclic groups being optionally substituted, said products being in all the isomeric forms and all salts as medicaments in particular as MET inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): dans laquelle ---- représente une liaison simple ou double; Ra représente H, Hal, alkoxy, O-cycloalkyle, hétéroaryle, phényle, NHCOalk, NHCOcycloalk ou NR1 R2; X représente S, SO ou SO₂; A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle éventuellement substitué par NR3R4, alkoxy,

[Suite sur la page suivante]



(FR). **WENTZLER, Sylvie** [FR/—]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR).

(74) **Mandataire** : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR).

(81) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,

RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle; alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, càd un radical O-(CH₂)_n-NR3R4, un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n= 1 à 4; ou le radical NR1 R2; R1 représente H ou alk et R2 représente H, cycloalkyle ou alkyle; R3 et R4 représentent H, alk, cycloalkyle, hétéroaryle ou phényle; R1, R2 et/ou R3.R4 forment avec N un cycle renfermant éventuellement O, S, N et/ou NH; tous hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle et cycliques étant éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de MET.

NOUVEAUX DERIVES DE 6-TRIAZOLOPYRIDAZINE-SULFANYL
BENZOTHIAZOLE ET BENZIMIDAZOLE, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE MEDICAMENTS,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE UTILISATION
5 NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE MET

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

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

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

survie cellulaire, certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des évènements du cycle cellulaire.

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

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases. Les produits selon la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le 20 traitement de maladies pouvant être modulées par l'inhibition de protéines kinases.

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

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

Ainsi, un des objets de la présente invention est de proposer des compositions ayant une activité anticancéreuse, en agissant en particulier vis-

à-vis de kinases. Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, MET est préférée.

Dans la partie pharmacologique ci-après, il est montré dans des tests biochimiques et sur des lignées cellulaires, que les produits de la présente 5 demande inhibent ainsi notamment l'activité d'autophosphorylation de MET et la prolifération des cellules dont la croissance dépend de MET ou de ses formes mutantes.

MET, ou Hepatocyte Growth Factor Receptor, est un récepteur à activité tyrosine kinase exprimé en particulier par les cellules épithéliales et 10 endothéliales. Le HGF, Hepatocyte Growth Factor, est décrit comme le ligand spécifique de MET. Le HGF est sécrété par les cellules mésenchymales et active le récepteur MET qui s'homodimérisé. Par voie de conséquence, le récepteur s'autophosphoryle sur les tyrosines du domaine catalytique Y1230, Y1234 et Y1235.

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

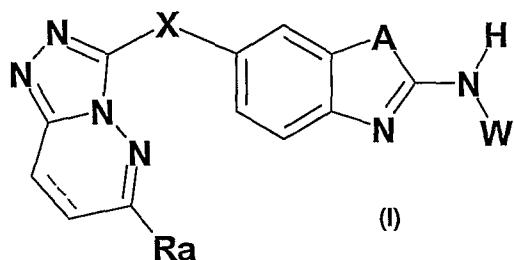
MET de même que le HGF, sont retrouvés surexprimés dans de nombreuses tumeurs humaines et une grande variété de cancers. MET est aussi retrouvé 20 amplifié dans des tumeurs gastriques et glioblastomes. De nombreuses mutations ponctuelles du gène MET ont aussi été décrites dans des tumeurs, en particulier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

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

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

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

5



dans laquelle

— représente une liaison simple ou double

10 Ra représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical alcoxy éventuellement substitué par un atome de chlore, un radical hydroxyle ou un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical O-cycloalkyle ; un radical hétéroaryle éventuellement substitué ; un radical phényl éventuellement substitué ; un radical NHCOalk ou NHCOcycloalk ; ou un radical NR1R2 tel que défini ci-après ;

15 X représente S, SO ou SO₂ ;

A représente NH ou S ;

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

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

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

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

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

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

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

5 La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- , X et A ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

Ra représente un radical alcoxy éventuellement substitué par un atome de chlore, un radical hydroxyle ou un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical O-cycloalkyle; un radical NHCOalk; ou un radical NR1aR2a; tel que R1a et R2a représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR3R4 et phényle éventuellement substitué ;

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

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- ou le radical NR1R2 dans lequel R1 et R2 sont tels que l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux

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

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

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

20 25 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle ~~----~~, X et A ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après ;

Ra représente un radical alcoxy éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical NHCOalk ou un radical NR1aR2a; tel que R1a et R2a représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR3R4 et phényle éventuellement substitué ;

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

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

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

tous les radicaux définis ci-dessus hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 10 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, hétéroaryle, CO-phényle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers 15 radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles 20 racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

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

25 — représente une liaison simple ou double

Ra représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical alcoxy éventuellement substitué par un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical hétéroaryle éventuellement substitué ; un radical phényl éventuellement substitué ; un radical NHCOalk ou 30 NHCOcycloalk ; ou un radical NR₁R₂ tel que défini ci-après ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

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

5 lequel R représente :

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué,
- avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétérocycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes

choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;

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

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

La présente invention qui concerne donc les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle --- représente une liaison simple ou 20 double, concerne donc précisément les produits de formule (I') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle --- représente une liaison simple et les produits de formule (I'') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle --- représente une liaison double.

Ainsi tous les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après 25 représentent particulièrement des produits de formule (I') dans laquelle --- représente une liaison simple.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après représentent également des produits de formule (I'') dans laquelle --- représente une liaison double.

La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis 5 ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- , Ra et X ont les valeurs définies ci-dessus ou ci-après et :

A représente NH ou S;

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

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

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

- ou le radical NR1R2 , dans lequel R1 et R2 sont tels que l'un de R1 20 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4 ou par alcoxy , ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel 25 NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;

avec NR3R4 tel que R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R3 et R4 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s)

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

les radicaux hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote

5 auquel ils sont liés, définis ci-dessus, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, hétéroaryle, CO-phényle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers 10 radicaux, les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que

définis ci-dessus dans laquelle --- , Ra, X, A et W ont l'une quelconque

20 des valeurs définies ci-dessus ou ci-après, et le radical NR₁R₂ est tel que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par NR₃R₄ ou par alcoxy, ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique

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

tous les autres substituants ayant les définitions indiquées ci-dessus ;

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

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

dans laquelle

— représente une liaison simple ou double

Ra représente un atome d'hydrogène ou bien un atome d'halogène ou bien

10 un radical phényl éventuellement substitué,

X représente S, SO ou SO₂

A représente NH ou S;

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

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

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR₃R₄, càd un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄ ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un

20 entier de 1 à 4 ;

- ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical

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

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

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

- 25 Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle
----, Ra et X ont les valeurs définies ci-dessus ou ci-après et :

A représente NH ou S;

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

-un radical alkyle éventuellement substitué par OCH₃ ou NR₃R₄ ;

-un radical cycloalkyle

5 -un radical alcoxy éventuellement substitué par OCH₃ ou NR₃R₄, càd un radical O-(CH₂)_n-OCH₃ ou un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

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

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

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

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

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

A représente NH ou S;

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

un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4 ;

un radical alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, càd un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-phényle ou O-(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

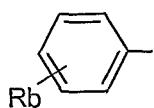
15 ou le radical NR1R2 , dans lequel R1 et R2 sont tels que l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4, ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique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

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

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

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

15 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle , $\text{---}^{\text{---}} \text{X}$, A et W ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, Ra représente un atome d'hydrogène ou bien un atome de chlore ou bien le radical :



20 avec Rb représente un atome d'halogène ou un radical S-hétéroaryle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂,

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

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

- le terme radical alkyle (ou Alk) désigne les radicaux, linéaires et le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isoheptyle et également heptyle, octyle, nonyle et décyle ainsi que leurs isomères de position linéaires
 - 5 ou ramifiés : on préfère les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et plus particulièrement les radicaux alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
 - le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire
 - 10 ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;
 - le terme atome d'halogène désigne les atomes de chlore, de brome, d'iode ou de fluor et de préférence l'atome de chlore, de brome ou de fluor.
- 15 - le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique saturé renfermant 3 à 10 atomes de carbone et désigne ainsi notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle et tout particulièrement les radicaux cyclopropyl, cyclopentyl et cyclohexyl ;
- 20 - le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique, renfermant de 3 à 10 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle,
- 25 tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, hexahdropyranne, oxodihydropyridazinyle, ou encore oxétanyle tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;
- les termes aryle et hétéroaryle désignent des radicaux insaturés ou partiellement insaturés, respectivement carbocycliques et hétérocycliques,

monocycliques ou bicycliques, renfermant au plus 12 chaînons, pouvant éventuellement contenir un chaînon –C(O), les radicaux hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N, ou S avec N, le cas échéant, éventuellement substitué ;

- 5 - le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 6 à 12 chaînons tels que par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphenyle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique
10 contenant un chaînon –C(O) est par exemple le radical tétralone ;
- le terme radical hétéroaryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 5 à 12 chaînons : des radicaux hétéroaryles monocycliques tels que par exemple les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, 3-furyle, pyrannyle, pyrrolyle, pyrrolinyle,
15 pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, oxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle tel que 3- ou 4-isoxazolyle, furazannyle, tétrazolyle libre ou salifié, tous ces radicaux étant éventuellement substitués parmi lesquels plus
20 particulièrement les radicaux thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyrazolinyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridyle, pyridazinyle, ces radicaux étant éventuellement substitués ; des radicaux hétéroaryles bicycliques tels que par exemple les radicaux benzothiényle tel que 3-benzothiényle,
25 benzothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, dihydroquinolyle, quinolone, tétralone, adamantyl, benzofuryle, isobenzofuryle, dihydrobenzofuranne, éthylènedioxyphényle, thianthrényle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphthyle, indolyle, azaindolyle, indazolyle, purinyle, thiénopyrazolyle, tétrahydroindazolyle, tétrahydrocyclopentapyrazolyle,
30 dihydrofuropyrrazolyle, tétrahydropsyrrolopyrazolyle,

oxotétrahydropyrrolopyrazolyle, tétrahydropyranopyrazolyle, tétrahydropyridinopyrazolyle ou oxodihydropyridino-pyrazolyle, tous ces radicaux étant éventuellement substitués ;

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

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

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

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

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

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

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

20 Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R1 et R2 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi ceux indiqués ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux hétérocycloalkyle càd un ou plusieurs radicaux 25 choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂; NHalk, N(alk)₂, et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, hétéroaryle, et CO-phényle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs 30 radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo,

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

Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R1 et R2 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R3 et R4 avec l'atome d'azote

5 auquel ils sont liés, sont notamment éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, CH₂-pyrrolidinyle, CH₂-phényle, hétéroaryle, et phényle, dans lesquels les radicaux alkyle, pyrrolidinyle et phényle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou
10 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, oxo et alcoxy .

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

Lorsque NR₁R₂ ou NR₃R₄ forme un cycle comme défini ci-dessus, un tel cycle aminé peut être choisi notamment parmi les radicaux pyrrolidinyle, pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, azépinyle, morpholino ou pipérazinyle,

20 ces radicaux étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après : par exemple par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, phényle et CH₂-phényle, les radicaux alkyle ou phényle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy .

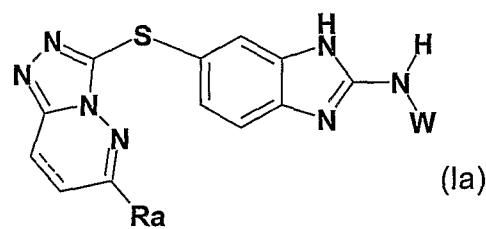
Le cycle NR₁R₂ ou NR₃R₄ peut plus particulièrement être choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, morpholino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle, phényle, ou et CH₂-phényle, eux-mêmes

30 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou

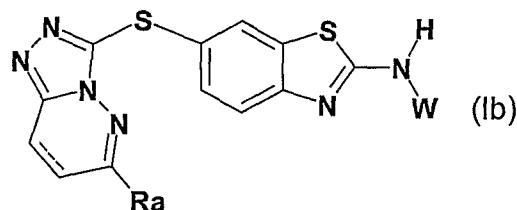
différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy.

- La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle A représente NH, les substituants Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux ci-dessus ou ci-dessous, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).
- 10 La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle A représente S, les substituants Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux ci-dessus ou ci-dessous, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition
- 15 avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Notamment la présente invention concerne les produits de formule (I) répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :



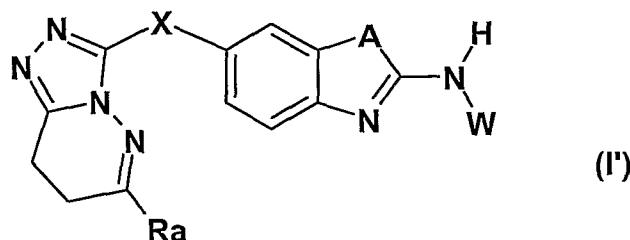
20



dans lesquelles --- , Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

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

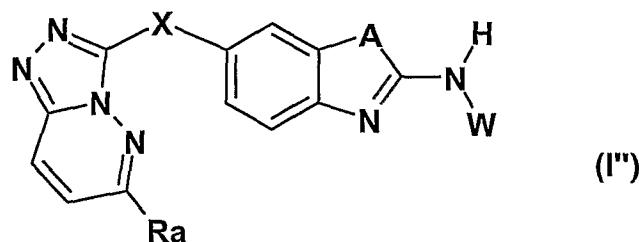


les substituants Ra, X, A et W sont choisis parmi toutes les significations

10 indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

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

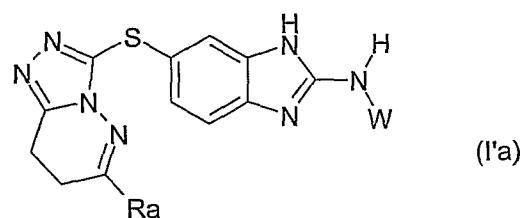


dans laquelle les substituants Ra, X, A et W sont choisis parmi toutes les

20 significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

- 5 La présente invention concerne donc particulièrement les produits de formule (Ia) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une liaison simple répondant aux produits de formule (Ia') :

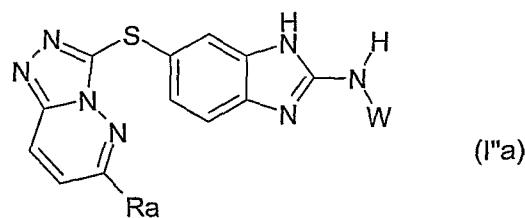


dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées

10 ci-dessus ou ci-après,

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

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



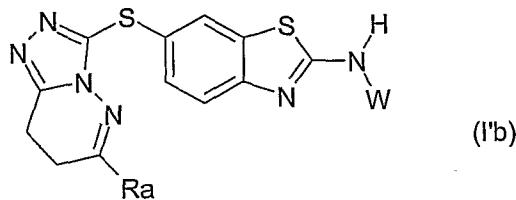
dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées

20 ci-dessus ou ci-après,

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

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

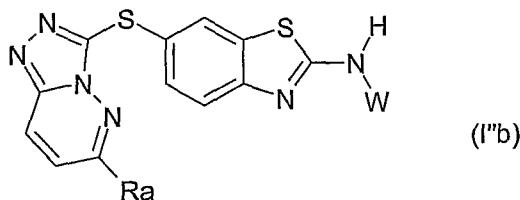
La présente invention concerne donc particulièrement les produits de formule (Ib) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une 5 liaison simple répondant aux produits de formule (I'b) :



dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

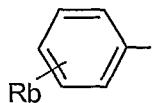
La présente invention concerne donc particulièrement les produits de formule (Ib) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle --- représente une 15 liaison double répondant aux produits de formule (I''b) :



dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

Lorsque dans les produits de formule (I), Ra représente le radical :



Rb est notamment en position para.

Lorsque Rb défini ci-dessus représente un atome d'halogène, Rb représente

5 notamment fluor.

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

- (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle
- 10 - 6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle
- 15 - 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée
- 6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-amine
- 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée
- 20 - 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée
- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 25 - (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle

- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée
 - N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide
- 5 - 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
 - N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-10 1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide
 - 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
 - 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle
- 15 - 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
 - N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-20 1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropane carboxamide
 - 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-oxidomorpholin-4-yl)éthyl]urée
 - 6-{[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 25 - 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle

- N-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
 - N-(6-[[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
 - 5 - 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée
 - 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
 - 10 - 6-[[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
 - 1-cyclopropyl-3-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
 - N-(6-[[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
 - 15 - N-(6-[[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
 - 1-(6-[[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec
20 les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

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

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

25 NH.

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

Les produits selon l'invention peuvent être préparés à partir de méthodes conventionnelles de chimie organique. Les schémas 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ci-dessous sont illustratifs des méthodes utilisées pour la préparation des produits de formule (I). A ce titre, il ne saurait constituer une limitation de la 5 portée de l'invention, en ce qui concerne les méthodes de préparation des composés revendiqués.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent ainsi notamment être préparés selon les procédés décrits dans les schémas 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ci-dessous.

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

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

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

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

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

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

La présente invention a ainsi également pour objet le procédé de préparation de produits de formule (I) selon le schéma 7 tel que défini ci-après

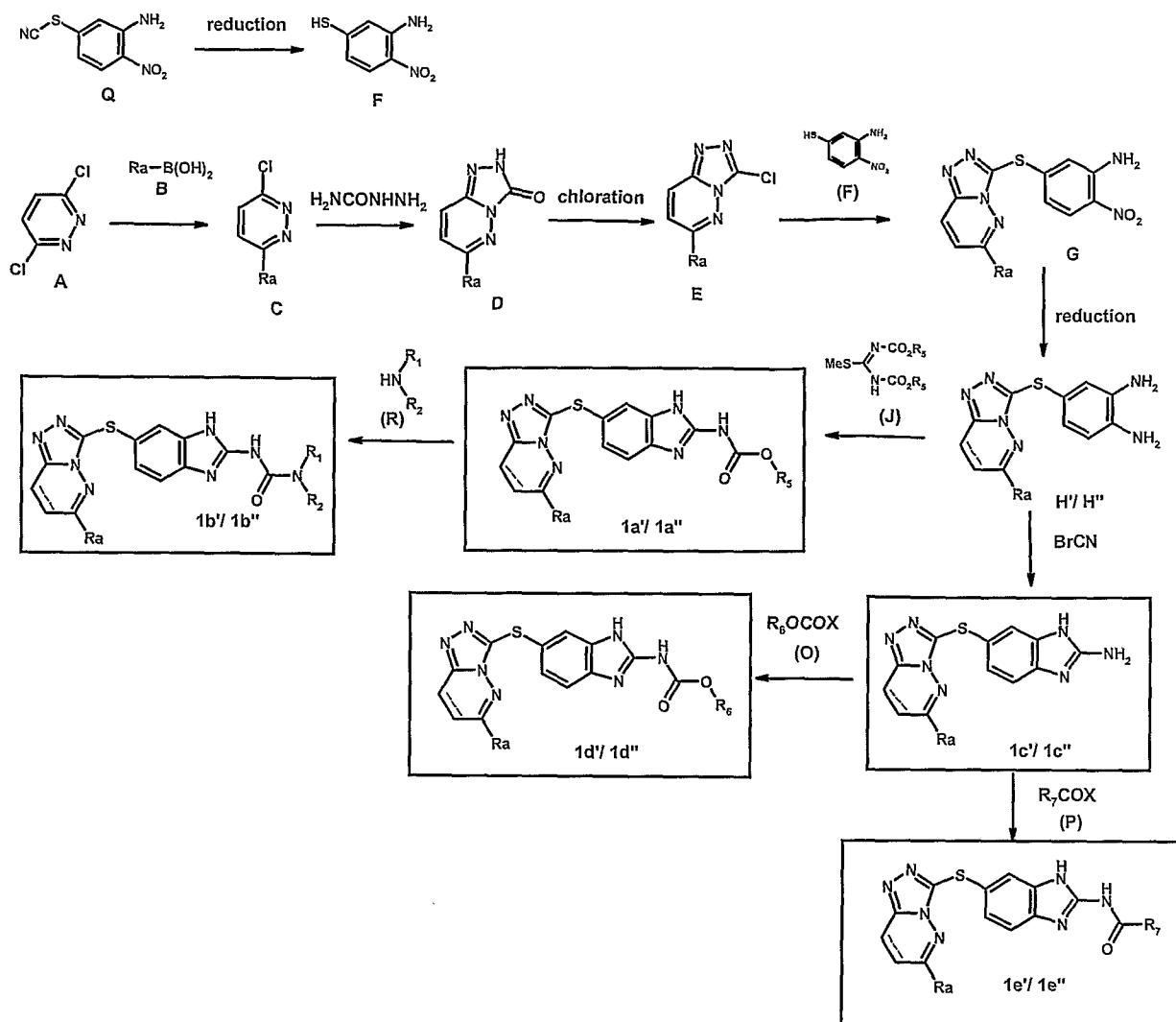
De même que, parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle ~~—~~ représente une liaison simple ou double, on définit les produits de formule (I') qui représentent les produits de formule (I) dans laquelle ~~—~~ représente une liaison simple et les produits de formule (I'') qui

représentent les produits de formule (I) dans laquelle --- représente une liaison double,

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

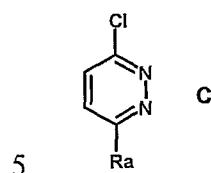
Schéma 1 : synthèses de dérivés benzimidazoles de formules (1a''), (1b''),

(1c''), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'), (1d') et (1e')

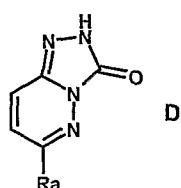


Dans le schéma 1 ci-dessus, les substituants , Ra, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''), le substituant R5, dans les composés de formules (J), (1a') et (1a''), représente un radical alkyle et le substituant R6, dans les composés de formules (O), (1d') et (1d''), représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, phényle, -(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4. Le substituant R7 dans les composés de formules (P) et (1e')/(1e'') représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4 , alcoxy, hydroxy phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués.

Dans le schéma ci-dessus 1, les benzimidazoles de formule générale (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') et (1e'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (1a'), (1b'), (1c'), (1d') et (1e') peuvent être préparés à partir du 3,6-dichloropyrazine (A) (composé commercial).

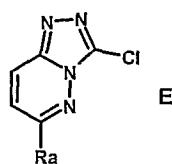


Les composés (C) peuvent être obtenus par exemple par couplage de la 3,6-dichloropyrazine avec un acide boronique de formule (B) avec Ra tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites par exemple par A .Gueiffier et coll (Synthesis; 2001 ; 4 ; 595) en présence de tétrakis (triphenylphosphine) palladium (0), dans un solvant tel le dioxane et en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température voisine de 115°C.

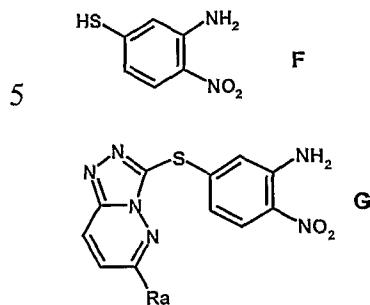


15 Les composés (D) tels que Ra différent de H peuvent être obtenus par exemple, par réaction du chlorhydrate d'hydrazinecarboxamide sur les composés de formule (C) dans un solvant, tel le butanol et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 140°C.

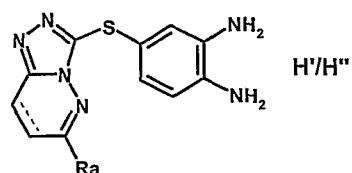
Les composés (D) tels que Ra=H peuvent être obtenus comme décrit par P .Francavilla et F.Lairia (Journal of Heterocyclic Chemistry; 1971 ;415) par hydrogénolyse d'un composé (D) avec Ra=Cl (composé commercial), par exemple, en présence de formiate d'ammonium et de palladium sur charbon, dans un solvant tel le méthanol à une température voisine de 70°C.



Les composés (E) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de trichlorure phosphoric (oxychlorure de phosphore) sur les composés de formule (D). La réaction est effectuée, par exemple, à une température voisine de 150°C, dans un tube scellé sous microondes.



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



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

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

Plus particulièrement, les carbamates de formule générale (1a') et (1a'') peuvent être préparés notamment comme décrit dans le brevet

WO03028721A2, mais à partir respectivement d'un 3,4-diamino phényl sulfure de formule (H') et (H'') et d'une pseudo thio-urée de formule (J), en présence d'acide acétique et dans un solvant protique tel le méthanol, à une température voisine de 80°C.

5 Plus particulièrement, les benzimidazoles de formule générale (1b') et (1b'') peuvent être préparés respectivement par réaction d'une amine NHR1R2 de formule (R) (avec R1 et R2 tels que définis ci-dessus) sur un carbamate de formule (1a') et (1a''), par exemple en présence d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-2-pyrrolidinone. La réaction est effectuée, par exemple, une 10 température voisine de 120°C, dans un tube scellé sous microondes.

Plus particulièrement, les 2-amino benzimidazoles de formule générale (1c') et (1c'') peuvent être préparés par exemple, par réaction du bromure de cyanogène sur un composé de formule respectivement (H') et (H''), en présence d'un solvant protique tel l'éthanol. La réaction est effectuée une 15 température voisine de 80°C.

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

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

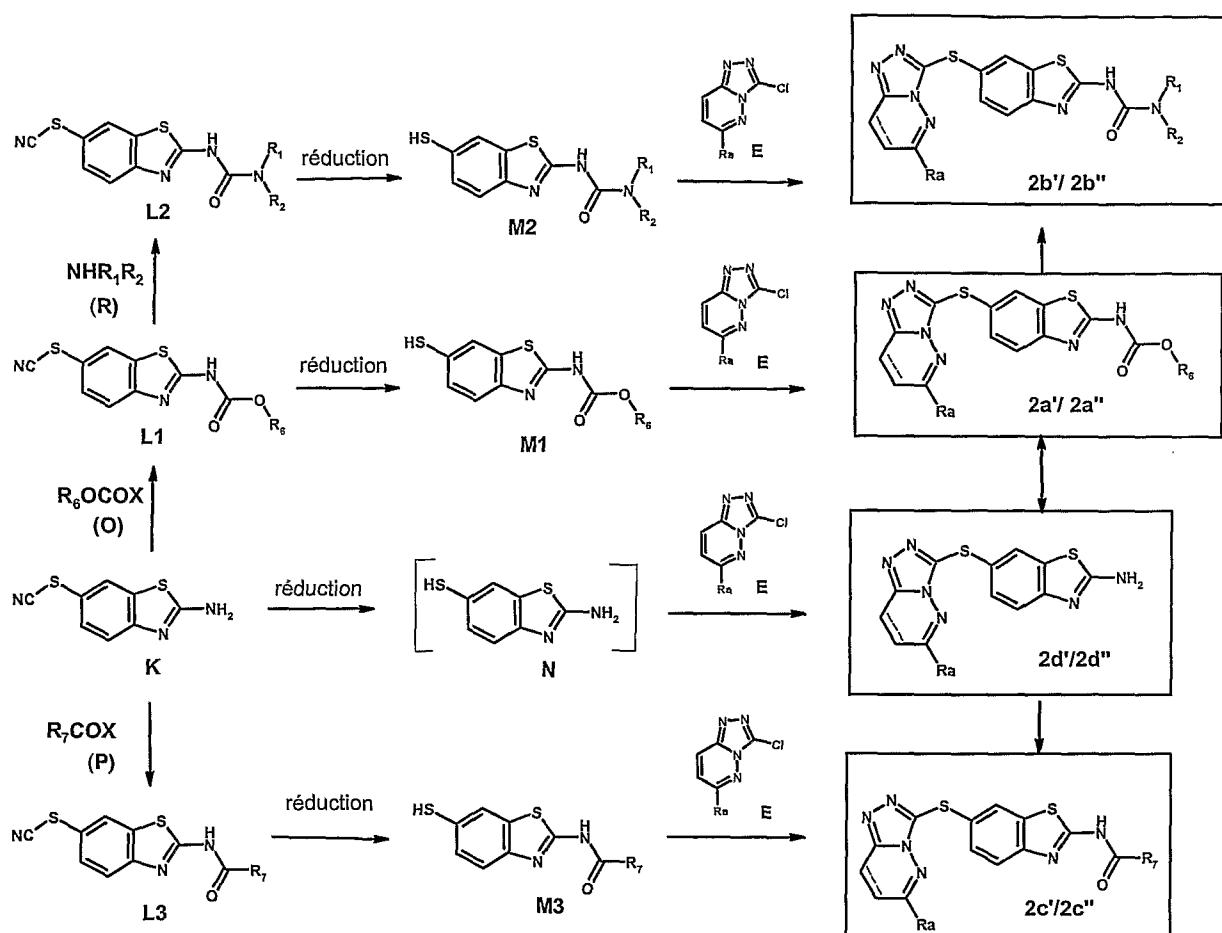
25 - par réaction des amines (1c') et (1c'') avec un chlorure d'acide de formule (P) (X = Cl), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine, à une température voisine de 20°C.

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

30 - par couplage des amines (1c') et (1c'') avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par D.D . DesMarteau;

V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en présence de 1-hydroxybenzotriazole et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 40°C.

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

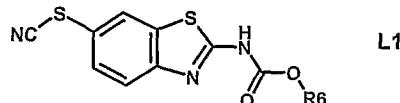
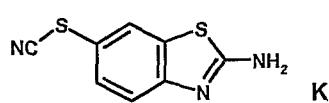


Dans le schéma 2 ci-dessus, les substituants, Ra, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I'') et le substituant R6, dans les composés de formules (O), (L1), (M1) et (2a')/ (2a''), représente un radical alkyle éventuellement substitué par un groupe NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyke, phényle, -(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4, tel que OR6 représentent les valeurs correspondantes de R

tel que défini ci-dessus pour les produits de formule (l') et (l''). Le substituant R7 dans les composés de formules (M3), (L3), (P) et (2c')/(2c'') représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy ou un radical phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués.

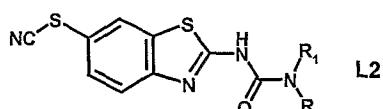
5 Dans le schéma ci-dessus 2, les benzothiazoles de formule générale (2a''), (2b''), (2c'') et (2d'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (2a'), (2b'), (2c') et (2d') peuvent être préparés à partir du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K) (composé commercial).

10



15

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

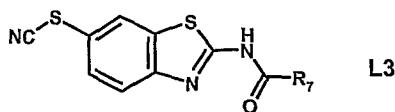


20

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

25

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



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

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

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

20 Le composé de formule générale (N) peut être préparé in situ par réduction du composé de formule (K) pour donner directement les dérivés amino de formule (2d') et (2d''), par exemple avec du borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide, en présence d'une base telle la triéthylamine et à une température voisine de 95°C ou comprise entre 20°C et 25 95°C.

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

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

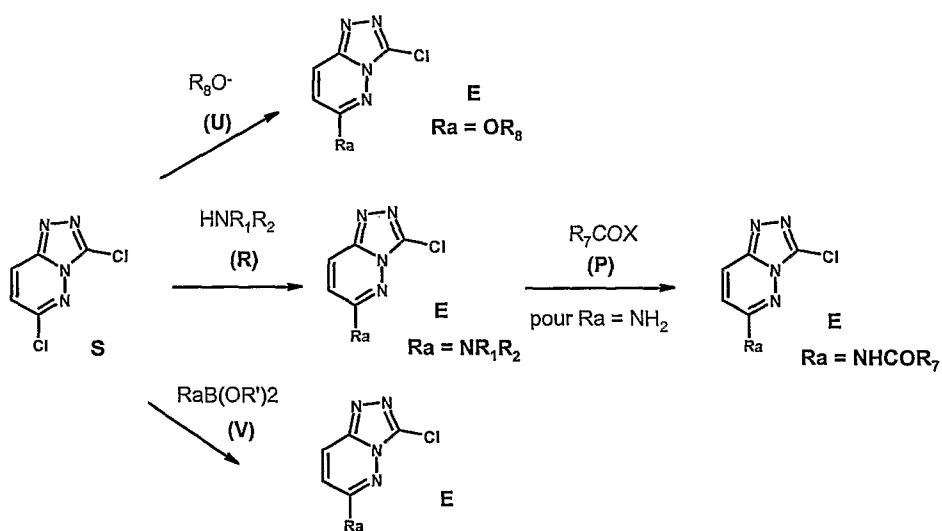
Plus particulièrement, les benzothiazoles de formule générale (2a''), (2b''), (2c'') et (2d'') ainsi que leurs analogues réduits de formule générale (2a'), (2b'), (2c') et (2d') peuvent être préparés par exemple :

- 15 1) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré *in situ* par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) par le borohydrure de sodium, dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C ou bien comprise entre 50°C et 95°C.
- 20 2) soit par couplage des dérivés (M1), (M2) et (M3) isolés et d'un composé de formule (E), en présence de borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C.
- 25 3) soit par couplage des dérivés isolés (M1), (M2) et (M3) et d'un composé de formule (E) dans les conditions, par exemple, décrites par U. Schopfer et coll (Tetrahedron, 2001, 57, 3069) en présence de n-tributyl phosphine, de tert-butylate de potassium, de tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) et de bis(2-diphénylphosphinophényl)ether dans un solvant tel le toluène à une température voisine de 110°C

4) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (N) engendré *in situ* par réduction des dérivés (L1), (L2), (L3) et (K) en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 5 80°C.

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

10 Schéma 3 : Autres voies de synthèse des dérivés triazolopyridazine de formule (E)



Dans le schéma 3 ci-dessus, les substituants Ra, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I''). Le substituant R7 représente un radical alkyle ou cycloalkyle.

Le substituant R8 représente :

- soit un radical alkyle éventuellement substitué par un atome de chlore, un radicale hydroxyle ou un radicale hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué,

20. - soit un radical cycloalkyle

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

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical OR₈ peuvent être obtenus par le traitement de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (S) avec un alcoolate de formule (U), à une température voisine de 80°C et dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide.

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical NR₁R₂ peuvent être obtenus par le traitement de la 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (S) avec une amine de formule (R), à une température voisine de 20°C et dans un solvant tel la N,N-diméthylformamide ou, dans le cas NR₁R₂ est NH₂, avec de l'ammoniaque aqueux, dans un solvant tel le dioxane, dans un tube scellé, à une température comprise entre 70°C et 90°C .

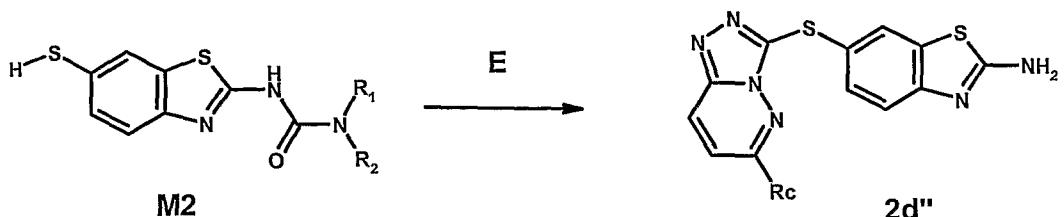
Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical NHCOR₇ peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (E) avec Ra = NH₂ avec un composé de formule (P) comme décrit pour les composés de formule générale (L3), (1e') et (1e'').

Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical aryle ou hétéroaryle peuvent être obtenus, par exemple :

- à partir des acides boroniques de formule (V) (R'=H), en présence d'hydroxyde de barium octahydrate et de (1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène) di-chloropalladium (II) dans un solvant tel, par exemple, la N,N-diméthyleformamide, à une température voisine de 80°C.

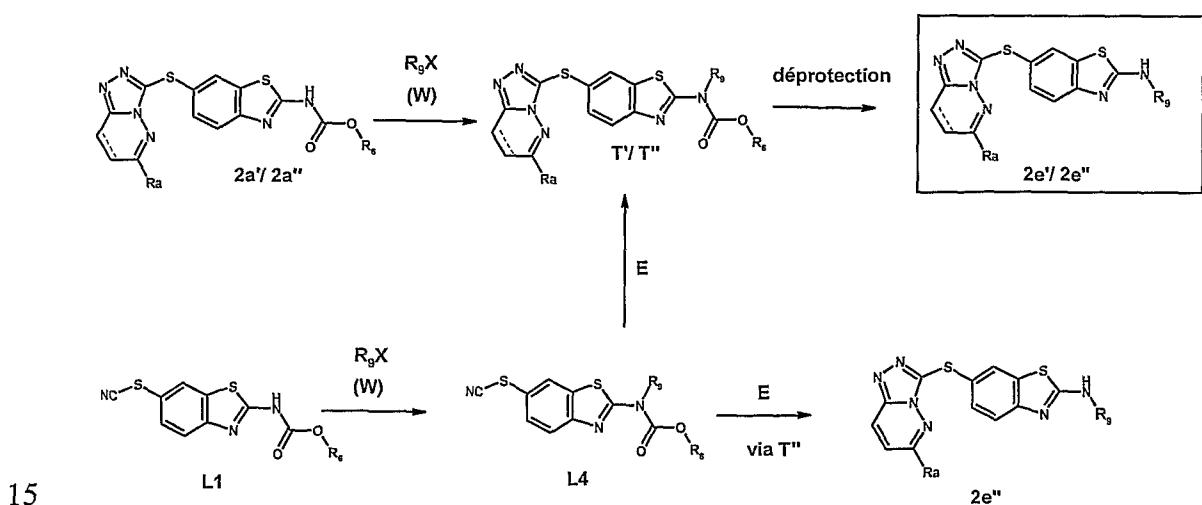
- ou alternativement, à partir des esters boroniques de formule (V), en présence de dichloro bis (triphénylphosphine) de palladium dans un solvant tel, par exemple, le 1,2-diméthoxyéthane, en présence d'une base telle la soude 1N, à une température voisine de 80°C .

Schéma 4 : Autre voie de synthèse des dérivés 2-amino benzothiazoles de formule (2d'')



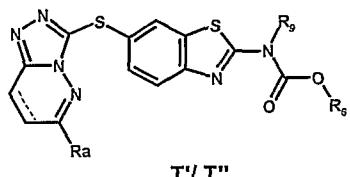
Selon le schéma 4 ci-dessus, les 2-amino benzothiazoles de formule générale (2d'') peuvent également être préparés à partir des composés de formule (M2) et un composé de formule (E), en présence de carbonate de potassium, dans un solvant tel que le dimethylsulfoxyde. La réaction est effectuée, par exemple, sous microondes, pendant environ 10min, à une température voisine de 190°C. Dans le composé obtenu de formule (2d''), le substituant R_c représente un atome d'hydrogène ou bien un radical hétéroaryle non lié par un atome d'azote ou bien un radical phényle, ces radicaux étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus pour le substituant R_a.

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



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

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



5

T' / T''

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

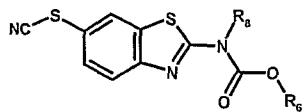
Les benzothiazoles de formule générale (2e') et (2e'') peuvent également être préparés à partir des composés de formule (L1), avec de préférence R6=tBu, via les composés de formule (T') et (T'').

Plus particulièrement, les composés de formule générale (2e') et (2e'')

15 peuvent être obtenus respectivement par traitement des composés (T') et (T'') isolés, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique, dans un solvant tel le dichlorométhane, à une température voisine de 20°C,

Alternativement, les composés de formule générale (2e'') peuvent être obtenus directement par réaction des composés de formule (L4) et (E), via le

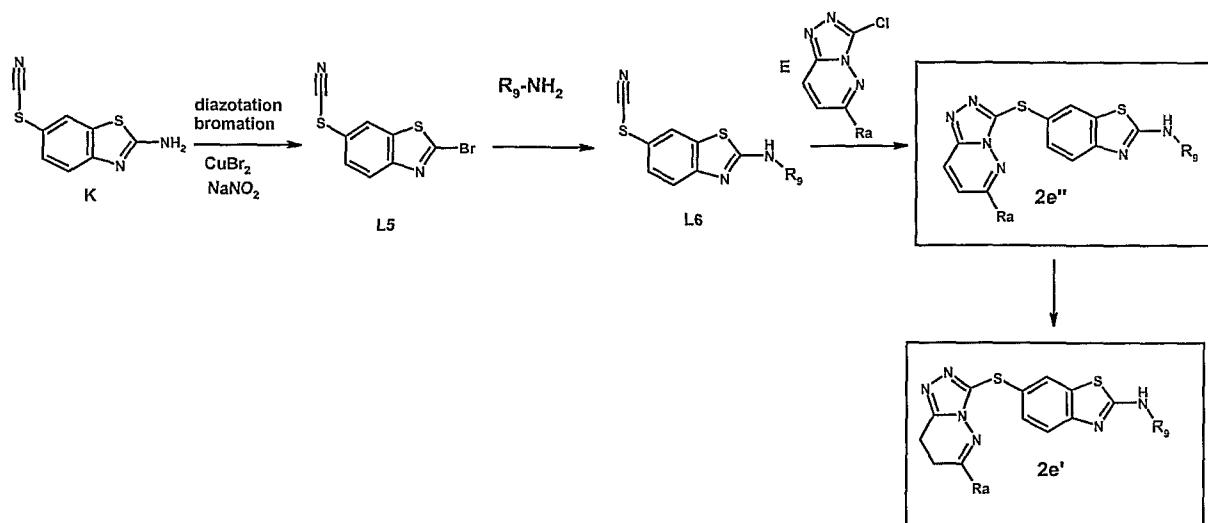
20 composé (T'') formé *in situ*, par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine de 80°C, suivi éventuellement d'un traitement *in situ* à l'acide trifluoroacétique à 20°C si nécessaire.



L4

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

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



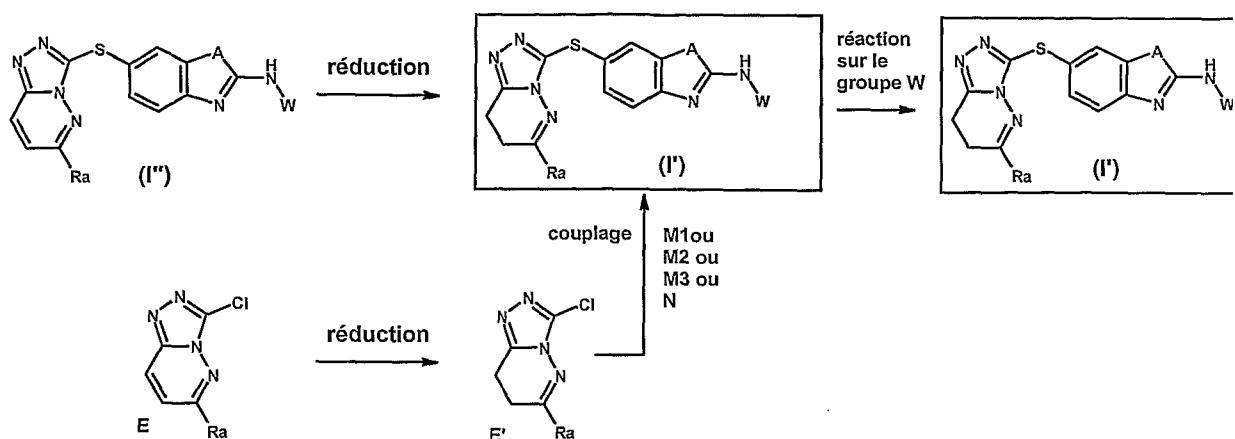
Alternativement, selon le schéma 5bis ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2e'') peuvent être préparés à partir des composés de formules (L6) et (E), par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine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

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

- 15 Les composés de formules (L6) peuvent être préparés à partir du dérivé 2-bromo benzothiazole (L5) par traitement avec un dérivé NH2R9, par exemple, dans un solvant tel le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C. Le substituant R9 représente un radical alkyle ou cycloalkyle éventuellement substitué par un radical alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR3R4 (R3 et R4 tels que définis ci-dessus).

Les composés de formules (L5) peuvent être préparés à partir du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K) (composé commercial), par exemple, par traitement avec un nitrite d'alkyle et du bromure cuivreux dans un solvant tel l'acétonitrile, à une température voisine de 0-20°C, selon la méthode 5 décrite par Jagabandhu Das et. al. dans J. Med. Chem. 2006, 49, 6819-6832.

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



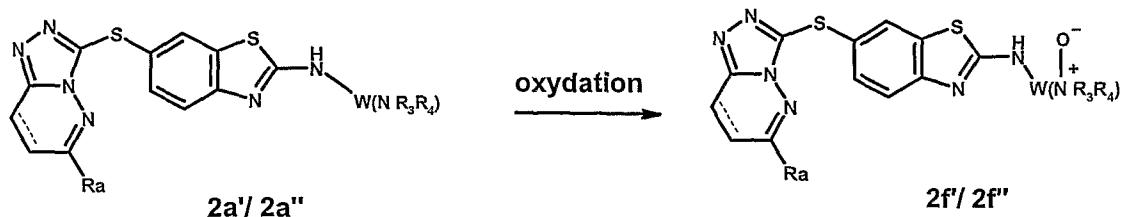
Selon le schéma 6 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (I') 10 peuvent également être préparés, à partir des composés de formule (I''), par réduction, par exemple, avec du borohydrure de sodium, dans un solvant tel l'éthanol, à une température voisine de 80°C ou bien par réduction avec du zinc (0) en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Alternativement les composés (I') peuvent également être préparés, à partir 15 des composés de formule (E') par couplage avec les composés de type M1, M2, M3 ou N, obtenus en tant qu'intermédiaires par réduction des composés L1, L2, L3 ou K in situ, comme décrit ci-dessus au schéma 2. Les composés de type M1, M2 ou M3 peuvent aussi être isolés et utilisés pour le couplage avec (E'). Les composés (E') peuvent être obtenus à partir des composés de formule (E) par réduction, par exemple, par réduction avec du zinc (0) en 20 présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

Alternativement les composés (I') peuvent également être préparés à partir d'autres composés (I') par transformation du groupement W en groupement

W' de même nature que défini ci-dessus pour W et selon le type de réactions défini au schéma 2 : les transformations de 2d'/2d " en 2a'/2a" et en 2c'/2c", les transformation de 2a'/2a" en 2d'/2d" et en 2b'/2b".

Schéma 7 : Synthèse de dérivés N-oxyde benzothiazoles de formules (2f') et (2f'')



Selon le schéma 7 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2f') et (2f'') peuvent être préparés respectivement à partir de composés de formule (2a') et (2a'') dont le substituant W contient une fonction basique du type NR3R4 (R3 et R4 tels que définis ci-dessus avec R3 et R4 différents de H), par oxydation, par exemple, avec du périodate de sodium, en présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

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

Parmi les produits de départs de formule A, B, J, K, O, P, Q, R, S, U, V, W certains sont connus et peuvent être obtenus soit commercialement, soit 20 selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, par exemple à partir de produits commerciaux.

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

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

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle,

5 méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,

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

Les fonctions acide peuvent être protégées par exemple sous forme d'esters

10 formés avec les esters facilement clivables tels que les esters benzyliques ou ter butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

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

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

20 a) une réaction d'estérification de fonction acide,

b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,

c) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifiée en fonction alcool,

d) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou

25 encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

- f) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
 - g) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- 5 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

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

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

La réaction de saponification peut être réalisée selon les méthodes usuelles

20 connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, en présence de soude ou de potasse.

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

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

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

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

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

Le groupement phtalimido peut être éliminé par l'hydrazine.

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

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

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

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

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

Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique et l'invention a particulièrement pour objet à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les

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

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les

20 produits répondant aux formules suivantes :

- (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle

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

25 - (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle

- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée

- 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-amine
- 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée
- 5 - 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée
- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 10 - (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle
- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée
- N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide
- 15 - 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 20 - N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide
- 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle
- 25 - 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

- 1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropane carboxamide
- 5 - 1-(6-[(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-oxidomorpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-{{6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 1-(6-[(6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 10 - (6-[(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle
- N-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- 15 - N-(6-[(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée
- 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-
- 20 amine
- 6-[(6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 1-cyclopropyl-3-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
- 25 - N-(6-[(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-[(6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

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

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits

5 produits de formule (I).

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

10 acceptable.

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

De telles compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent également, le cas échéant, renfermer des principes actifs d'autres

15 médicaments antimitotiques tels que notamment ceux à base de taxol, cis-platine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

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

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

d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

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

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

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

Un tel médicament peut notamment être destiné au traitement ou à la 15 prévention d'une maladie chez un mammifère.

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

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

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

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

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de 25 formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies liées à une prolifération non contrôlée.

La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament

destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, 5 rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

La présente invention a ainsi tout particulièrement pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies en 10 oncologie et notamment destiné au traitement de cancers.

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

Les produits de la présente invention cités peuvent notamment être utilisés pour le traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier 15 dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans les mélanomes, dans les tumeurs hématopoiétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du 20 pancréas.

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

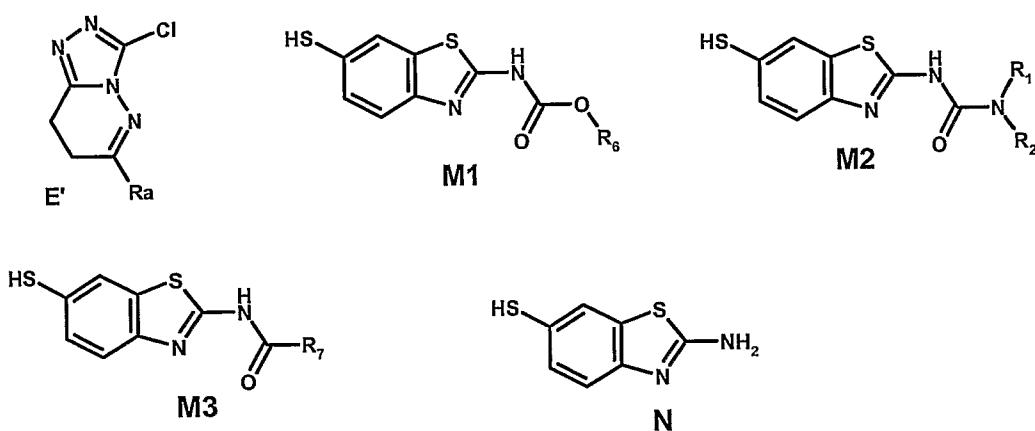
De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être 25 utilisés seuls ou en association.

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

De tels agents thérapeutiques peuvent être des agents anti-tumoraux 30 couramment utilisés.

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

La présente invention a encore pour objet à titre de produits industriels nouveaux, les intermédiaires de synthèse de formules E', M1, M2, M3 et N 5 tels que définis ci-dessus et rappelés ci-après :



10 dans lesquels R₆ représente un radical alkyle éventuellement substitué par un groupe NR₃R₄ (un radical -(CH₂)_n-NR₃R₄), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, phényle, -(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4, tel que OR₆ représentent les 15 valeurs correspondantes de R tel que défini ci-dessus ; R₇ représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou un radical phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus; et Ra, R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations indiquées ci-dessus.

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

Partie expérimentale

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

Four micro-onde utilisé :

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

Les spectres de RMN ^1H à 400 MHz et ^1H à 300 MHz ont été effectués sur spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 ou BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) dans le solvant 5 diméthylsulfoxyde-d6(DMSO-d6) référencé à 2,5ppm à la température de 303K.

Les spectres de Masse ont été réalisés soit par analyse:

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

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

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

Exemple 1 :

15 (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle

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

20 à une suspension de 242mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine et de 100mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle dans 3 cm^3 de N,N-diméthylformamide à 20°C on ajoute 0,14 cm^3 de triéthylamine et 31mg de borohydrure de sodium. La suspension violette-brune partiellement soluble est agitée à 95°C pendant 2h. La solution est refroidie à 25 20°C puis reprise dans un mélange 50/50 d'eau et d'acétate d'éthyle. La suspension résultante est essorée pour donner 155mg d'un insoluble blanc-crème qui contient du produit attendu avec 70% de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle. L'extraction des eaux-mères à l'acétate d'éthyle suivie du séchage des phases organiques sur sulfate de 30 magnésium, filtration et concentration à sec au rotavapor donne une huile

semi-cristallisée qui est ensuite filtrée. On obtient ainsi 48mg d'une poudre blanche contenant >80% de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle.

Les 155mg de produit contenant 70% de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sont remis en réaction avec 50mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine dans le N,N-diméthylformamide contenant 0,07 cm³ de triéthylamine et 15mg de borohydure de sodium. La suspension violette-brune partiellement soluble est agitée à 95°C pendant 2h. La solution est refroidie à 20°C puis reprise dans un mélange 50/ 50 d'eau et 10 d'acétate d'éthyle. La suspension résultante est filtrée pour donner 112mg d'un insoluble blanc-crème contenant le (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle.

On rassemble les lots de 48mg et de 112mg et on purifie par chromatographie sur colonne Biotage Si 12M+ en éluant avec un gradient de 95/5 puis de 90/10 15 de dichlorométhane et d'une solution 38/17/2 de dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque aqueux.

On obtient 56mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 POINT DE FUSION > 270°C (Köfler)

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, δ ppm) (DMSO-d6): 3,78 (s, 3H) ; 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,54 (dd, J = 2,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,10 (dd, J = 5,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H).

25 SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 451(-)=(M-H)(-); 453(+)=(M+H)(+)

b) Le (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

à une suspension blanche de 280mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle dans 11 cm³ d'éthanol à 20°C, on ajoute une solution de 5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,1 cm³ d'eau à 20°C, suivi de 480mg de DL-dithiothreitol. La suspension blanche est agitée 18h au 5 reflux. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C puis on additionne 10 cm³ d'eau et on agite pendant 15 minutes. Le précipité est essoré puis lavé à grands volumes d'eau. On obtient 231mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 SPECTRE DE MASSE: LC-MS-DAD-ELSD : 239(-)=(M-H)(-) ;
241(+)=(M+H)(+)

- c) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution verte de 1g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle 15 commercial dans 12 cm³ de pyridine à 0°C, on ajoute 0,467 cm³ de chlorocarbonate de méthyle à la seringue en maintenant la température à 0°C. La suspension est agitée 2h à 20°C avant ajout de 6 cm³ d'un mélange 50 /50 d'eau et d'acétate d'éthyle. On filtre la poudre blanche obtenue sur fritté puis on la lave successivement à l'eau et à l'acétate d'éthyle.
- 20 On obtient 816mg d'une poudre blanche de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC-MS-DAD-ELSD : 264(-)=(M-H)(-) ;
266(+)=(M+H)(+)

25 d) Le 3-chloro-6-(4-fluorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante : dans un tube pour microonde muni d'une agitation magnétique, on introduit à 20°C 700mg de 6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol et 3,5 cm³ d'oxy chlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est alors chauffé au

microonde pendant 1h à 150°C avant ajout de 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis ajout supplémentaire d'hydrogénocarbonate de sodium pour neutraliser le milieu. Le mélange obtenu est extrait par 3x100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont 5 rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec pour donner 696mg d'un solide orange que l'on chromatographie sur une cartouche Analogix 40g de silice 50µm (élution par du dichlorométhane pur puis par un mélange 80/20 de dichlorométhane/ acétate d'éthyle). On obtient ainsi 597mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine 10 sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H (400 MHz ; δ ppm) (DMSO-d6): 7,47 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 8,07 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,21 (dd, J = 5,0 et 9,0 Hz, 2H) ; 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 249(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl 15 present)

e) Le 6-(4-fluorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol peut être préparé de la manière suivante:
à un mélange de 4,3g de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)pyridazine dans 70 cm³ de butanol, à 20°C on ajoute 4,6g de chlorhydrate d'hydrazinecarboxamide et 20 5,7 cm³ de triéthylamine. Le mélange résultant est chauffé à 140°C pendant 65h puis refroidi à 20°C avant ajout de 300 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite lavé par 150 cm³ d'eau déminéralisée. Les phases organiques sont ensuite rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec pour donner 4,93g d'un solide orange. Ce 25 solide est ensuite repris dans de l'oxyde de diéthyle puis essoré pour donner 2,5g de 6-(4-fluorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 231(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl present)

f) Le 3-chloro-6-(4-fluorophényl)pyridazine peut être préparé de la manière suivante:

à une solution de 300mg de 3,6-dichloropyrazine commerciale dans 12cm³ de dioxane sont ajoutés 140mg d'acide 4-fluorobenzène boronique et 231mg 5 d'hydrogénocarbonate de sodium dans 7 cm³ d'eau déminéralisée. Le milieu est dégazé par barbotage d'argon pendant 5 minutes puis 115mg de tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) sont ajoutés. Le mélange obtenu est chauffé à 115°C pendant 1h30 puis refroidi à 20°C avant ajout de 20 cm³ d'eau déminéralisée. Le précipité formé est essoré puis lavé à l'eau déminéralisée.

10 Après séchage on obtient 213mg d'un solide rose. L'extraction des phases aqueuses par 40 cm³ de dichlorométhane suivie du séchage sur sulfate de magnésium et concentration à sec de la phase organique donne 213mg d'une poudre beige.

Les 2 solides sont rassemblés et chromatographiés sur une cartouche Analogix

15 12g de silice 50µm – (élution : dichlorométhane). On récupère ainsi 285mg de produit attendu que l'on chromatographie à nouveau dans les mêmes conditions pour donner 175mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)pyridazine sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 209(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl
20 present)

Exemple 2 :

(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle

a) Le (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé comme dans l'exemple 1a mais à partir de 56mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle et de 50mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine. On chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec dichlorométhane/solution B 95/5 (solution B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/2). On obtient 27

mg (6-[(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 495(+)=(M+H)(+)

5 SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 7,40 (t, J=9 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=9,0, 5,6 Hz, 2 H) 8,19 (d, J=2,0 Hz, 1H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 11,82 (br, s, 1 H)

b) Le (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle 10 peut être préparé comme dans l'exemple 1b mais à partir de 615mg de (6-thiocyanato-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, de 10mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 926mg de DL-dithiothreitol. On obtient ainsi 659mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont 15 les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 281(-)=(M-H)(-) ; 227(+)=(M+H)(-) - tBu

c) Le (6-thiocyanato-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut 20 être préparé de la manière suivante : à un mélange de 1g de 6-thiocyanato-benzothiazol-2-ylamine commercial et de 2 cm³ de triéthylamine dans 20 cm³ de dichlorométhane à 0°C sous argon, on additionne 2,1g de dicarbonate di-tert butyle et on agite le mélange obtenu 1 heure à 0°C. On rajoute alors 147 mg de N,N-diméthylpyridin-4-amine et le mélange résultant est ensuite ramené progressivement à 20°C sur 2 heures, 25 sous agitation. La solution limpide verte est coulée sur de l'eau et extraite à l'acétate d'éthyle. On obtient 1,765g d'une poudre jaune que l'on purifie par chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63μm) en éluant avec un gradient cyclohexane /acétate d'éthyle 95/5, 90/10, 85/15, 80/20,

70/30, 60/40. On obtient 1,058g de (6-thiocyanato-benzothiazol-2-yl) carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 308(+)=(M+H)(+)

5 Exemple 3 :

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

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

10 à un mélange de 127mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 5 cm³ de dichlorométhane agité à 20°C, on rajoute 4x0,1 cm³ d'acide trifluoro-acétique (à 10% d'anisole) sur 7h, jusqu'à disparition du produit de départ. On concentre alors le mélange réactionnel sous pression
15 réduite pour récupérer 186,5mg de poudre jaune que l'on purifie par chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µm) en éluant avec un gradient de dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol : 99,5/0,5, 99/1, 98,5/1,5, 98/2, 97,5/2,5, 97/3. On obtient ainsi 36,6mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-
20 amine sous forme d'une poudre blanchâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION >260°C (Köfler)

SPECTRE RMN 66292V 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7,31 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,35 - 7,48 (m, 3 H) 7,66 (s, 2 H) 7,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,49 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 393(-)=(M-H)(-) ; 395(+)=(M+H)(+)

Exemple 4 :

(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle

- a) Le (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :
- à un mélange de 110mg de 4-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}benzène-1,2-diamine dans 4 cm³ de méthanol, on ajoute 0,02 cm³ d'acide acétique glacial et 65mg de [(Z)-(méthylthio)méthylidyne]biscarbamate de diméthyle. On chauffe le mélange résultant à environ 80°C pendant 2h30 puis on laisse sous agitation le week-end à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à pH basique par une solution d'ammoniaque aqueuse à 28%. Le précipité obtenu est filtré puis lavé par de l'eau et de l'acétate d'éthyle et séché sous vide. On obtient ainsi 53mg d'un solide beige de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 434(-)=(M-H)(-) ; 436(+)=(M+H)(+)

- SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3.74 (s, 3 H) 7.33 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.35 - 7.48 (m, masqué, 1 H) 7.42 (t, J=9.0 Hz, 2 H) 7.67 (s large, 1 H) 8.01 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=9.0, 5.5 Hz, 2 H) 8.49 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 10.92 - 12.44 (m étalé, 2 H)

- b) Le 4-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}benzène-1,2-diamine peut être préparé de la manière suivante :
- à un mélange de 146mg de 5-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-2-nitroaniline dans 7cm³ de méthanol, on ajoute 0,6 cm³ d'acide acétique et 145mg de fer(0). Le mélange réactionnel est alors agité au reflux pendant 5h15 puis une nuit à 20°C avant ajout de 10 cm³ d'une solution

aqueuse de soude 5N et 10 cm³ d'eau déminéralisée. Le mélange obtenu est extrait par 2x30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 20 cm³ d'eau puis sèchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le solide beige obtenu est repris dans de l'oxyde de 5 diéthyle, essoré puis séché sous vide. On obtient ainsi 71mg de 4-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}benzène-1,2-diamine dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 353(+)=(M+H)(+)

c) Le 5-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-2-10 nitroaniline peut être préparé de la manière suivante : à un mélange de 1,76g de thiocyanate de 3-amino-4-nitrophényle commercial dans 15 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute 342mg de borohydure de sodium. La réaction est agité 2h à température ambiante puis on ajoute 746mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine et 1,25 cm³ de 15 triéthylamine. Le mélange résultant est alors chauffé à 95°C puis agité 1h à 20°C. Après addition d'eau déminéralisée, le mélange obtenu est extrait par 3x100 cm³ d'acétate d'éthyle (un peu de méthanol est ajouté pour des problèmes de solubilité). Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec pour donner un solide 20 marron qui est chromatographié sur une cartouche Merck 25g de silice 15-40 µm (élution avec de l'acétate d'éthyle). On obtient ainsi 360mg de 5-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-2-nitroaniline, sous forme d'un solide vert dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 383(+)=(M+H)(+)

25 Exemple 5 :

(6-{{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle

a) Le (6-{{6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 223mg de 4-{{6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}benzène-1,2-diamine dans 9 cm³ de méthanol et 0,038 cm³ d'acide acétique glacial, on ajoute 130mg de [(Z)-(méthylthio)méthylidyne]biscarbamate de diméthyle commercial. On chauffe le mélange résultant à 80°C pendant 5,5h. On rajoute alors 0,038 cm³ d'acide acétique glacial et 130 mg de [(Z)-(méthylthio)méthylidyne]biscarbamate de diméthyle et on chauffe à 80°C pendant 8h. Après une nuit à 20°C, on ajoute au mélange obtenu une solution aqueuse d'ammoniaque à 28% afin d'obtenir un pH basique. Le précipité formé est filtré puis lavé successivement à l'eau et à l'acétate d'éthyle. Le solide résultant est séché sous vide puis chromatographié sur une cartouche Merck (25g de silice 15-40µm) en éluant avec de l'acétate d'éthyle. On récupère ainsi 105 mg de (6-{{6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle, sous forme d'un solide marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD: 438(+)=(M+H)(+)

SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,16 (s, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 7,29 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 0 H) 7,35 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,95 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 11,33 (br, s, 1H) 11,94 (br, s, 1 H)

b) Le 4-{{6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}benzène-1,2-diamine peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 240 mg de 5-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-2-nitroaniline dans 13 cm³ d'acide acétique, on ajoute 422mg de zinc(0) et on agite le mélange résultant 1h à 20°C. On additionne alors au mélange réactionnel 30 cm³ d'eau et on passe en milieu alcalin par ajout de 16 cm³ d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 28%. On extrait le

mélange obtenu avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique résultante est lavée successivement avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis est sèchée sur sulfate de magnésium, filtrée et 5 évaporée à sec. Le résidu est empâté dans l'éther, filtré puis séché sous vide à 20°C. On obtient ainsi 479mg de 4-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}benzène-1,2-diamine dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 355(+)=(M+H)(+)

10 Exemple 6 :

1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée

Le 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée peut être préparé de la 15 manière suivante :

on charge 200mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle, 60mg de N-(2-aminoéthyl)-morpholine et 2 cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone dans un tube de microonde. Le mélange résultant est chauffé à 120°C pendant 25mn. On 20 concentre alors le solvant sous pression réduite (~7mBar/80°C) pour récupérer 292,6 mg de poudre marron. Ce solide est mélangé avec un autre lot de 50,4mg obtenu de façon similaire dans un autre essai. Le lot brut de 343mg est ensuite purifié par chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient dichlorométhane puis 25 dichlorométhane/éluant B : 99/1, 98/2, 95/5, 90/10, 85/15, 82,5/17,5 (éluant B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/2). On obtient ainsi 190mg de 11-(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 2,35 - 2,45 (m, 6 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,50 - 3,58 (m, 4 H) 7,29 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=6,8 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,61 (br, s., 1 H) 8,00 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,48 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,05 (br, s., 1 H) 11,70 (br, s., 5 1H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 532(-)=(M-H)(-) ; 534(+)=(M+H)(+)

Exemple 7 :

6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1H-10 benzimidazol-2-amine

Le 6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-amine peut être préparé de la manière suivante : un mélange de 4-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}benzène-1,2-diamine et de 42mg de bromure de cyanogène dans 10 15 cm³ d'éthanol est porté au reflux pendant 3 heures. Le mélange réactionnel résultant est alors coulé sur une solution aqueuse de soude 2,5N et le mélange obtenu est ensuite extrait avec un mélange d'acétate d'éthyle et méthanol 90/10. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium puis évaporées. On récupère une poudre jaune que l'on 20 chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63μM) en éluant avec un gradient dichlorométhane puis dichlorométhane/ éluant B : 95/5, 92,5/7,5, 90/10, 87,5/12,5, 85/15 (éluant B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/2). On obtient ainsi 43,2mg de 6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-25 amine, sous forme d'une poudre blanchâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 6,33 (br, s., 2 H) 7,07 - 7,12 (m, 1 H) 7,19 (br, s., 2 H) 7,38(br, s., 1 H) 7,43 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,99 (d,

J=9,8 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,46 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,85 (br, s,, 1 H)

SPECTRE DE MASSE: LC-MS-DAD-ELSD : 376(-)=(M-H)(-) ; 378(+)=(M+H)(+)

5 Exemple 8 :

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

Le 6-[(4-{3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}phényl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-

10 amine peut être préparé de la manière suivante :

à une solution de 500mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle dans 6 cm³ de N,N-diméthylformamide, on ajoute 92mg de borohydrure de sodium. Le mélange obtenu est agité à 20°C pendant 2h. A la suspension de

couleur rouille obtenue sont alors ajoutés 200mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine et 0,34 cm³ de triéthylamine. Le

15 mélange résultant est agité à 90-110°C pendant 1h puis refroidit à 20°C. Le mélange réactionnel est repris dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle. Après séparation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium

puis concentrée à sec sous vide. Le résidu est chromatographié sur colonne

20 Biotage Si 12M+ en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ éluant B 95/5 (éluant B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/2). On obtient ainsi 41mg de 6-[(4-{3-[(2-amino-1,3-

benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}phényl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine, sous forme d'une poudre jaune

25 dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 182°C (Köfler)

NMR : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 3,12 (dd, J=6,6, 4,6 Hz, 4 H) 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,34 - 7,46 (m, 3H) 7,62 (s, 2 H) 7,69 (s, 2 H) 7,80 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,90 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,0 Hz, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 559(+)=(M+H)(+)

5 Exemple 9 :

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

a) Le 1-(6-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée a été préparé selon la 10 méthode décrite dans l'exemple 1a mais à partir de 240mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, de 338mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 0,14 cm³ de triéthylamine et de 38mg de borohydrure de sodium. Le brut obtenu est chromatographié sur une cartouche Merck (30g de silice 15-40μm) en éluant avec du 15 dichlorométhane. On récupère ainsi 117 mg de 1-(6-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée, sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 2,34 - 2,46 (m, 6 H) 20 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,59 (t, J=3,9 Hz, 4 H) 6,77 (br, s,, 1 H) 7,41 (t, J=8,8 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,17 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,90 (br, s,, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 549(-)=(M-H)(-);
25 551(+)=(M+H)(+)

b) Le 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée

a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 1b mais à partir de 900mg de thiocyanate de 2-{[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle, de 11mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 1,1g DL-dithiothreitol. On obtient ainsi 633mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-5 sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

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

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 364(+)=(M+H)(+)

20 d) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle a été préparé de la manière suivante :
à une solution de 2,5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial dans 94 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 7,5g de chlorocarbonate de phényle puis 4,05g d'hydrogénocarbonate de sodium et 25 9,4 cm³ d'eau. Le mélange résultant est ensuite agité à 20°C pendant 20h puis extrait par 2x150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par 3X50 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite. On reprend

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

5 SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 326(-)=(M-H)(-) ;
328(+)=(M+H)(+)

Exemple 10 :

1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée

10 a) Le 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 462mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée dans 5,5 cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 277mg de n-tributyl phosphine. Ce mélange est agité 1h à 20°C sous barbotage d'argon 15 avant ajout de 176mg de 3-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, 166mg de tert-butyrate de potassium, 12mg de tétraphényldiphosphoxane et 11 cm³ de toluène et agitation 30 mn à 20°C sous barbotage d'argon. On additionne alors au mélange résultant 10mg de tris(1,5-diphénylpenta-1,4-dién-3-one)dipalladium(0) et on porte au reflux pendant 17h. On concentre le solvant 20 sous pression réduite puis on reprend le résidu dans de l'eau et de l'acide chlorhydrique HCl 0,1N. Le mélange obtenu est alors extrait avec un mélange d'acétate d'éthyle/méthanol 90/10. On obtient 632mg d'huile jaune que l'on chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient dichlorométhane puis dichlorométhane/méthanol 99/1, 98/2, 25 97/3, 96/4, 95/6, 92/8, 90/10, 80/20. On obtient ainsi 75 mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION: 252°C (Köfler)

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 2.36 - 2.45 (m, 6 H) 3.24 - 3.36 (m, 2 H) 3.55 - 3.63 (m, 1 H) 6.78 (br. s., 0 H) 7.38 - 7.48 (m, 0 H) 7.57 (d, J=8.5 Hz, 0 H) 8.04 (d, J=1.5 Hz, 0 H) 8.43 (dd, J=9.5,1.5 Hz, 0 H) 8.70 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 0 H) 10.85 - 10.95 (m, 0 H)

5 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 457(+)=(M+H)(+)

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

un mélange de 436mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol dans 6 cm³ de trichlorure phosphoric est agité au reflux pendant 3h30. Le mélange réactionnel 10 est coulé sur une solution aqueuse de soude 4N et le mélange obtenu est extrait avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol 90/10. La phase aqueuse toujours acide (pH1) est aménée à pH11 par addition de soude concentrée puis extraite à nouveau par un mélange acétate d'éthyle/méthanol 90/10. Les 15 phases organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées sous vide. On obtient ainsi 808mg de gomme blanchâtre. On reprend 640 mg de cette gomme dans de l'acétate d'éthyle et on lave la solution résultante à l'eau. La phase organique est sèchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour donner 281mg de 20 3-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 155(+)...=(M+H)(+)...(1 Cl present)

c) Le [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol peut être préparé de la manière suivante :

25 un mélange de 1,71g de 6-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol commercial, de 1,90g de formiate d'ammonium et de 2,13g de Pd/C à 5% dans 50 cm³ de méthanol est agité au reflux pendant 3h. Le mélange réactionnel est alors filtré pour éliminer le catalyseur et le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite pour donner 2,74g de poudre verdâtre que l'on chromatographie sur

Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63mM) en éluant avec un gradient dichlorométhane/éluant B : 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 (éluant B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/2). On obtient ainsi 440mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol, sous forme d'une poudre blanchâtre dont les 5 caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 135(-)=(M-H)(-) ; 137(+)=(M+H)(+)

Exemple 11 :

1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl) 10 [1,2,4]triazolo [4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée

a) Le 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl) [1,2,4]triazolo [4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 1a mais à partir de 186mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, de 15 366mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 0,14 cm³ de triéthylamine et de 38mg de borohydrure de sodium. On obtient ainsi 73mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme poudre beige 20 dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 150°C (Köfler)

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 1,04 (d, J=6,4 Hz, 6 H) 1,63 (t, J=10,5 Hz, 2 H) 2,39 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,73 - 2,80 (m, 2 H) 3,24 - 3,29 (m, 2 H) 3,56 (br, s,, 2 H) 6,76 (br, s,, 1 H) 7,41 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,51 (dd, 25 J=8,5 2,0Hz 1H) 7,6 (d, J= 8,5Hz 1 H) 8,03 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 10,90 (br, s,, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 579(+)=(M+H)(+)

b) Le 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1b mais à partir de 640mg de thiocyanate de 2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl carbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle, de 7mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 729mg de DL-dithiothreitol. On obtient ainsi 597mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 365(-)=(M-H)(-) ;
10 367(+)=(M+H)(+)

c) Le thiocyanate de 2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl carbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 9c mais à partir de 654mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle et de 0,35 cm³ de 2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthanamine. On obtient ainsi 783mg de thiocyanate de 2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl carbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC-MS-DAD-ELSD : 392(+)=(M+H)(+)

20 Exemple 12 :

(6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle

a) (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle peut être préparé selon 25 la méthode décrite à l'exemple 1a mais à partir de 240mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, de 339 mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle, de 0,14 cm³ de triéthylamine et de 38mg borohydrure de sodium. Le résidu est

chromatographié sur une cartouche Analogix de 40g de silice 15-40µm en éluant avec un gradient dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 95/5. On récupère ainsi 160mg de (6-[(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION: 202°C (Köfler)

SPECTRE RMN ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6).δppm : 2,44 (t, $J=4,5$ Hz 4 H) 2,59 (t, $J=5,5$ Hz, 2 H) 3,55 (t, $J=4,5$ Hz 4 H) 4,29 (tl, $J=5,5$ Hz, 2 H) 7,40 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,54 (dl, $J=8,3$ Hz, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 8,03 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=8,8, 5,4$ Hz, 2 H) 8,20 (br, s,, 1 H) 8,52 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 12,18 (br, s,, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 550(-)=(M-H)(-) ; 552(+)=(M+H)(+)

b) Le (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1b mais à partir de 547mg de ((6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 1,16g de DL-dithiothreitol. On obtient ainsi 885mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 338(-)=(M-H)(-) ; 340(+)=(M+H)(+)

c) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir de 654mg (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle et de 0,27 cm³ de 2-morpholin-4-yléthanamine. Le résidu obtenu est chromatographié sur une cartouche Analogix de 40g de silice 15-40µm en éluant avec un gradient

dichlorométhane puis dichlorométhane/ méthanol 95/5. On obtient ainsi 729mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC-MS-DAD-ELSD : 365(+)=(M+H)(+)

5 Exemple 13 :

1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée

a) Le 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée peut

10 être préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1a mais à partir de 380mg de 1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 185mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-

b]pyridazine, de 0,125 cm³ de triéthylamine et de 17mg de borohydrure de

sodium. Le brut obtenu est chromatographié sur une cartouche Merck (25g de

15 silice 15-40µm) en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 38/17/3. On récupère ainsi 423mg de 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-

benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée (voir Exemple 14) et

423 mg de 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-

20 yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 161°C (Köfler)

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 2,15 (s, 3 H) 2,22 -

2,48 (m, 10 H) 3,18 (s, 4 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 6,75 (br, s., 1 H) 7,34 (t, J=9,0

25 Hz, 2 H) 7,51 (dd, J=8,3, 2,0 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,95 (dd, J=9,0, 5,6 Hz, 2 H) 8,13 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,91 (br, s., 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 564(-)=(M-H)(-) ;

566(+)=(M+H)(+)

b) Le 1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée

a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1b mais à partir de 1g de 1(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée, de 14mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 1,16g de DL-dithiothreitol. On obtient ainsi 380mg de 1-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 350(-)=(M-H)(-) ;
10 352(+)=(M+H)(+)

c) Le 1(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir de 982mg (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle et de 473mg de 2-(4-méthyl-pipérazine-1-yl)éthyl amine. Le résidu obtenu est 15 chromatographié sur une cartouche Merck (25g de silice 15-40µm) en éluant avec un mélange dichlorométhane/ méthanol 90/10. On récupère ainsi 1,13g de 1(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 375(-)=(M_H)(-) ;
377(+)=(M+H)(+)

Exemple 14 :

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

25 Le 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée a été obtenu à l'exemple 13 et a les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 176°C (Köfler)

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2,15 (s, 3 H) 2,23 - 2,46 (m, 10 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 6,74 (br, s,, 1 H) 7,40 (t, J =9,0 Hz, 2 H) 7,52 (dd, J = 8,7, 2 Hz 1 H) 7,59 (d, J =8,7 Hz 1 H) 8,02 (d, J =9,8 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J =8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,16 (d, J =2,0 Hz, 1 H) 8,51 (d, J =9,8 Hz, 1 H) 10,91 (br, s,, 1 H)

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 562(-)=(M-H)(-) ; 564(+)=(M+H)(+)

Exemple 15 :

- 10 N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide
- a) Le N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide peut être préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1a mais à partir de 202mg de 4-morpholin-4-yl-15 N-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide, de 150mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, de 0,125 cm³ de triéthylamine et de 14mg borohydrure de sodium. Le brut obtenu est chromatographié sur une cartouche Merck (25g de silice 15-40 μ m) en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque
- 20 38/17/3. On récupère ainsi 71mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide, sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 220°C (Köfler)

- 25 SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 548(-)=(M-H)(-) ; 550(+)=(M+H)(+)

SPECTRE RMN 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,78 (quin, $J=7,1$ Hz, 2 H) 2,23 - 2,36 (m, 6 H) 2,5 (2H) 3,47 (t, $J=4,6$ Hz, 3 H) 7,40 (t, $J=8,8$ Hz, 2 H) 7,57 (dd, $J=8,5$, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H) 8,03 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 8,10 (dd, $J=8,8$, 5,4 Hz, 2 H) 8,24 (d, $J=2$ Hz, 1 H) 8,52 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H) 5 12,41 (br, s., 1 H)

b) Le 4-morpholin-4-yl-N-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide a été préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 1b mais à partir de 906mg de 4-morpholin-4-yl-N-(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide, de 14mg de dihydrogénophosphate de potassium et de 1,12g de DL-10 dithiothreitol. On obtient ainsi 71mg de 4-morpholin-4-yl-N-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 336(-)=(M-H)(-) ; 338(+)=(M+H)(+)

15 c) Le 4-morpholin-4-yl-N-(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide peut être préparé de la manière suivante : à un mélange de 3,77g d'acide 4-morpholin-4-ylbutanoïque, de 7,5 cm³ de triéthylamine et de 6,90g de chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N'-éthylcarbodiimide dans 72 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 4,86g de 1-20 hydroxybenzotriazole et 1,72g de N,N-diméthylpyridin-4-amine. Après 5min d'agitation à 20°C, on ajoute au mélange obtenu 3,73g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial puis on chauffe à reflux 23h avant retour à 20°C et concentration à sec du mélange réactionnel. Le résidu obtenu est chromatographié sur une cartouche Analogix de 400g en éluant avec du 25 dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/méthanol 95/5. On récupère un mélange qui est purifié à nouveau sur une cartouche Merck de 90g dans le mêmes conditions d'élution. On récupère ainsi 1,76g de 4-morpholin-4-yl-N-(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)butanamide sous forme d'un solide amorphe jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 363(+)=(M+H)(+)

Exemple 16 :

(6-{[6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle

5 a) Le (6-{[6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé de la manière suivante :
à un mélange de 430mg de 3-chloro-6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine et 510mg de (6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 9cm³ d'éthanol dégazé on ajoute 68mg de borohydrure de sodium puis la réaction est chauffée au reflux pendant 23h. La suspension est laissée une nuit à 20°C puis est concentrée à sec sous vide. On chromatographie, par dépôt solide, sur cartouche Merck de 70g de silice 15-40 µm éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à 15 dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 370mg de (6-{[6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 195°C (Köfler)

20 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 486 + ; MH- = 484 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.51 (s, 9 H) 3.46 (m, 4 H) 3.65 (m, 4 H) 7.39 (d, *J*=10.3 Hz, 1H) 7.46 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.84 (s large, 1 H)

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

à une solution de 1,89g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 20cm³ de N,N-diméthylformamide sont ajoutés 0,9cm³ de morpholine et 1,4cm³ de triéthylamine. La réaction est agitée à 20°C pendant 19h. On rajoute 60cm³ d'eau et le mélange est extrait avec de l'acétate 5 d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau et à la saumure puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec pour donner un solide beige. Ce dernier est chromatographié par dépôt solide sur une cartouche Merck de 70g de silice 15-40 µm éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 1,97 g de 3-chloro-6-(morpholin-4-10 yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'un solide jaune très pale, dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 240 =MH+

Exemple 17 :

1-[2-(diéthylamino)éthyl]-3-(6-[[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-15 3-yl]sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)urée

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

à une solution de 300mg de thiocyanate de 2-((2-(diéthylamino)éthyl)carbamoyl) amino)-1,3-benzothiazol-6-yle dans 6cm³ 20 d'éthanol, on fait barboter un courant d'argon pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,6cm³ d'eau, 396mg de DL-dithiothréitol et 204mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine . La réaction est chauffée au reflux pendant 19h, puis 25 la solution est évaporée à sec sous vide. Le résidu est purifié sur une cartouche de silice Merck de 25 g par dépôt solide en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/(dichlorométhane 38 / méthanol 17 / ammoniaque 2) 8/2. On obtient ainsi 225mg de 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-3-(6-[[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl]-1,3-

benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 176°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur
5 WATERS UPLC - SQD : $MH^+ = 537 +$; $MH^- = 535 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H) 2.50 (m partiellement masqué, 6 H) 3.20 (q, $J=6.0$ Hz, 2 H) 6.73 (m large, 1 H) 7.40 (t, $J=8.8$ Hz, 2 H) 7.52 (dd, , $J=8.5, 2.4$ Hz, 1 H) 7.59 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 2 H) 8.16 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H) 8.51 (d, 10 $J=9.8$ Hz, 1 H) 10.91 (m étalé, 1 H)

b) Le thiocyanate de 2-({[2-(diéthylamino)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir de 982mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester, 30cm³ de THF et 0,465 cm³ de N,N-diéthyléthylènediamine. 15 Après purification sur une cartouche Merck de 30g de silice en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/(dichlorométhane 38 / méthanol 17 / ammonique 2) 8/2, on obtient 896mg de thiocyanate de 2-({[2-(diéthylamino)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 348= MH^- ; 350= MH^+

c) Le 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante : un mélange de 4,16g d'acide 4-fluorophényle boronique, 9,37g d'hydroxyde de barium octahydrate, 2,20g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]di-25 chloropalladium (II) en complexe avec du dichlorométhane (1:1) et 5,1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 40cm³ de N, N-diméthylformamide contenant 10cm³ d'eau est chauffé dans un bain à 80°C pendant 1,5h. La suspension marron-beige obtenue est refroidie à 20°C puis

versée sur environ 200cm³ d'eau. L'insoluble est essoré et lavé successivement à l'eau et, à l'éther puis séché sous vide à 20°C. Le solide beige résultant est empâté dans du dichlorométhane, essoré et séché sous vide à 20°C. On obtient ainsi 1,24g de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-5 triazolo[4,3-b]pyridazine. Aux liqueurs mères combinées sont ajouté 30g de silice et le mélange est évaporé à sec sous vide. Ce résidu est déposé sur un lit de 10g de silice dans un filtre à verre frité et on élue au dichlorométhane. On récupère ainsi 1,60g additionnels de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine.

10 Exemple 18 :

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

a) Le N-(6-{{[6-(morpholin-4-yl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à 15 l'exemple 17a mais à partir de 249mg de thiocyanate de 2-(acétylamino)-1,3-benzothiazol-6-yle, de 8cm³ d'éthanol, de 8 mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm³ d'eau, de 462mg de DL-dithiothréitol et de 240mg de 3-chloro-6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine préparée selon l'exemple 16a. On obtient ainsi 109mg de N-(6-{{[6-(morpholin-4-yl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide 20 sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 225°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD :
MH⁺ = 428 + ; MH⁻ = 426 -

25 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.19 (s, 3 H) 3.46 (m, 4 H) 3.63 (m, 4 H) 7.39 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 7.48 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 8.18 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.41 (m étalé, 1 H)

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

à 7cm³ de pyridine à 20°C sont ajoutés 5cm³ d'anhydride acétique goutte à goutte. Après 5min on ajoute 1g de 2-amino-6-thiocyanato-benzothiazole 5 (commercial). La suspension jaune est agitée pendant 4h puis concentrée à sec sous vide. Le résidu est empâté dans de l'éther éthylique. L'insoluble est isolé par filtration pour donner 1,1g de thiocyanate de 2-(acétylamino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 248=MH- ; 250=MH+

Exemple 19 :

Chlorhydrate de (6-{[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle

a) Le (6-{[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 565mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle (préparée selon l'exemple 2c), de 16cm³ d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm³ d'eau, de 924mg de DL-20 dithiothréitol et de 505mg de 3-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 246mg du chlorhydrate de (6-{[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 POINT DE FUSION : 241°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 499 + ; MH- = 497 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.51 (s, 9 H) 2.70 (s large, 3 H) 2.80 - 4.40 (m étalé partiellement masqué, 8 H) 7.44 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.49 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.22 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.50 (m étalé, 1 H) 11.84 (s large, 1 H)

5 b) Le 3-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 945mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 10cm³ de DMF, de 0,56cm³ de 1-méthylpipérazine et de 0,695cm³ de triéthylamine. On obtient ainsi 555mg de 3-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 253=MH+

Exemple 20 :

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

a) Le 1-(6-{{[6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 10a mais à partir de 384mg de 1-(2-morpholin-4-yl)éthyl-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 6cm³ de 20 tétrahydrofurane, de 230mg de n-tributyl phosphine, de 250mg de 3-chloro-6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 140mg de tert-butylate de potassium, de 12,5mg de tétraphényldiphosphoxane, de 11cm³ de toluène et de 11mg de tris(1,5-diphénylpenta-1,4-dién-3-one)dipalladium(0). On obtient ainsi 33mg de 1-(6-{{[6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme de 25 solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 160°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ : $MH^+ = 523 +$; $MH^- = 521 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm : 2.41 (m, 6 H) 3.27 (q, $J=5.9$ Hz, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.78 (m large, 1 H) 7.21 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 7.54 (dd, d, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1 H) 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.91 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.02 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.58 (t, $J=1.5$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=10.3$ Hz, 1 H) 10.89 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 5g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 50cm³ de N,N-diméthylformamide, de 1,9g d'imidazole et de 3,8cm³ de triethylamine. On obtient ainsi 3,21g de 3-chloro-6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de poudre marron grise dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 221= MH^+

Exemple 21 :

{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 1,1-diméthyléthyle

a) Le {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 167mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, de 5cm³ d'éthanol, de 2,5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm³ d'eau, de 83mg de DL-dithiothréitol et de 100mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 24mg de {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 226°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 431 + ; MH- = 429 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.51 (s, 9 H) 3.89 (s, 3 H)

5 7.10 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)
8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 11.85 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 10,6cm³ d'une solution 10 à 0,5M de méthylate de sodium dans le méthanol et de 30cm³ de dioxane, après agitation au reflux 3h. On obtient ainsi 871mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 185=MH+

15 Exemple 22 :

(6-{[6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle

a) Le (6-{[6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé selon 20 la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 300mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, de 6cm³ d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,6cm³ d'eau, de 452mg de DL-dithiothréitol et de 215mg de 3-chloro-6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 117mg de (6-{[6-(1H-imidazol-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 172°C(Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ : $MH^+ = 467 +$; $MH^- = 465 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.50 (s, 9 H) 7.20 (s large, 5 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.65 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.90 (t, *J*=1.5 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.23 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.57 (s large, 1 H) 8.67 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 11.83 (m étalé, 1 H)

Exemple 23 :

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

a) Le 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 505mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 20cm³ d'éthanol dégazé, 15 de 6,25mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm³ d'eau, de 625mg de DL-dithiothréitol et de 251mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 297mg de 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les 20 caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 230°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ : $MH^+ = 487 +$; $MH^- = 485 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.41 (m, 6 H) 3.28 (q, *J*=5.9 Hz, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 3.90 (s, 3 H) 6.77 (m large, 1 H) 7.09 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.50 (dd, *J*=8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.28 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 10.91 (m étalé, 1 H)

Exemple 24 :

[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle

a) Le [6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 614mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, 16cm³ d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm³ d'eau, de 924mg de DL-dithiothréitol et de 455 mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 301mg de [6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 1,1-diméthyléthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 179°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 474 + ; MH- = 472 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.50 (s, 9 H) 3.17 (s, 3 H) 3.27 - 3.37 (m partiellement masqué, 4 H) 6.87 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=8.4, 2.2 Hz, 1 H) 7.53 (t large, *J*=5.1 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 11.80 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 945mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 10cm³ de N,N-diméthyl formamide, de 0,436cm³ de 2-méthoxyéthylamine et de 0,695cm³ de triéthylamine. On obtient ainsi 1,17g de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 226=MH- ; 228=MH+

Exemple 25 :

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

a) Le N-(6-{[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 498mg de thiocyanate de 2-(acétylamino)-1,3-benzothiazol-6-yle, de 16cm³ d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm³ d'eau, de 924mg de DL-dithiothréitol et de 505 mg de 3-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 132mg de N-(6-{[6-(4-méthylpipérazin-1-yl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 225°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 441 + ; MH- = 439 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.15 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 2.30 (m, 4 H) 3.46 (m, 4 H) 7.40 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.10 (d, *J*=10.3 Hz, 1 H) 8.16 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 20 12.40 (m étalé, 1 H)

Exemple 26 :

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

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

à un mélange de 263mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-

diméthyléthyle et de 0,10cm³ de chloro-2-éthyle méthyle éther dans 3cm³ de N, N-diméthylformamide à 20°C, sont ajoutés 45mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. La suspension est chauffée dans un bain à 90°C un nuit. Le mélange réactionnel refroidi est co-évaporé plusieurs fois à sec avec du 5 toluène. Le résidu obtenu est repris dans du méthanol. Après 15min d'empattage, la suspension jaune-brune est essorée. L'insoluble est lavé plusieurs fois avec du méthanol. Ce solide est traité avec 0,4cm³ d'acide trifluoroacétique dans 3 cm³ de dichlorométhane à 20°C pendant 2h. Le mélange réactionnel résultant est concentré à sec sous vide pour 10 donner 116mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-N-(2-méthoxyéthyl)-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme de poudre jaune beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 212°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD :
15 MH⁺ = 453 + ; MH⁻ = 451 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : Pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 3.27 (s, 3 H) 3.51 (m, 4 H) 7.27 - 7.48 (m, 4 H) 7.95 - 8.03 (m, 2 H) 8.11 (m, 2 H) 8.28 (m, 1 H) 8.48 (d, J=9.8 Hz, 1 H)

Exemple 27 :

- 20 N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide
- a) Le N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 374mg thiocyanate de 2-(acétylamino)-25 1,3-benzothiazol-6-yle, de 12cm³ d'éthanol dégazé, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,2cm³ d'eau, de 694mg de DL-dithiothréitol et de 341mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 104mg de N-[6-({6-[(2-

méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 260°C (Köfler)

5 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD :
 $MH^+ = 416 +$; $MH^- = 414 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.19 (s, 3 H) 3.15 (s, 3 H) 3.25 - 3.35 (m partiellement masqué, 4 H) 6.87 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 7.43 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1 H) 7.54 (t large, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.10 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 12.30 (m étalé, 1 H)

Exemple 28 :

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

a) Le 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-[6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16a mais à partir de 240mg de 3-chloro-6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 5cm³ d'éthanol dégazé, de 38mg de borohydrure de sodium et de 338mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée. On obtient ainsi 134mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-[6-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 208°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : $MH^+ = 542 +$; $MH^- = 540 -$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.42 (m, 6 H) 3.25 - 3.37 (m partiellement, 2H) 3.46 (m, 4 H) 3.59 (m, 4 H) 3.64 (m, 4 H) 6.78 (m large, 1 H) 7.38 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.09 - 8.14 (m, 2 H) 10.89 (m étalé, 1 H)

5 Exemple 29 :

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

a) Le 1-{6-[(6-amino[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé selon la 10 méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 399mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm³ d'eau, de 546mg de DL-dithiothréitol et de 200mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 129mg de 1-{6-[(6-amino[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les 15 caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 250°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ : MH⁺ = 472 +

20 ; MH⁻ = 470 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.41 (m, 6 H) 3.28 (q, *J*=6.1 Hz, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.79 (m large, 1 H) 6.83 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 6.99 (s large, 2 H) 7.31 (dd, *J*=8.3, 2.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=2.2 Hz, 1 H) 8.01 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.88 (m étalé, 1 H)

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

un mélange de 190mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale et de 1cm³ de ammoniac aqueux à 35% dans 1cm³ de dioxane

dans un tube scellé est chauffé entre 70°C et 90°C pendant 3h. Le précipité formé est filtré pour donner 156,4 mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 168=MH-; 170=MH+

Exemple 30 :

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

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

à une solution de 636mg de [2-(morpholin-4-yl)éthyl](6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 10cm³ d'éthanol dégazé à l'argon pendant 5min sont ajouté 8mg de dihydrogénophosphate dans 1 cm³ d'eau, 680mg de DL-dithiothreitol et 336 mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, à 20°C. La suspension est agitée 18h au reflux. La réaction est placé au réfrigérateur une nuit puis le solide blanc-gris est essoré. Ce solide est lavé à l'éther diéthylique puis empâté dans le dichlorométhane et essoré. On obtient ainsi 222mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche grise dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 280°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 508 + ; MH- = 506 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : Pour ce lot, tous les signaux sont larges avec : 2.40 (m, 4 H) 2.50 (m masqué, 2 H) 3.48 (m, 2 H)

3.55 (m, 4 H) 7.28 - 7.52 (m, 4 H) 7.96 - 8.03 (m, 2 H) 8.06 - 8.22 (m, 3 H) 8.49 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H)

b) Le [2-(morpholin-4-yl)éthyl](6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle peut être préparé de la manière suivante :

- 5 à un mélange de 500mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 7cm³ de N,N-diméthylformamide à 20°C, sont ajoutés 195mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. Après 5min, on ajoute 606mg de chlorhydrate de 4-(2-chloroéthyle)morpholine. Le milieu réactionnel est agité un week-end puis concentré à sec sous vide. Le résidu est purifié sur colonne 10 Biotage Si-25 M par dépôt à sec en éluant avec un gradient dichlorométhane/solution B de 95/5 à 90/10 [Solution B : dichlorométhane/méthanol/ammoniaque (38/17/2)]. On obtient 647mg de [2-(morpholin-4-yl)éthyl](6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle engagé tel quel dans la suite des synthèses.
- 15 SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 421=MH+ ; 321=(MH+)-TBoc+H

Exemple 31 :

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

- 20 a) Le N-(3-{{[2-({[2-(morpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yl]sulfanyl}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 107mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 10cm³ d'éthanol, de 2mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ 25 d'eau, de 148mg de DL-dithiothréitol et de 67mg de N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)acétamide. On obtient ainsi 68mg de N-(3-{{[2-({[2-(morpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yl]sulfanyl}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 190°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 514 + ; MH- = 512 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.16 (s, 3 H) 2.40 (m, 6 H)
 5 3.29 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.78 (m large, 1 H) 7.40 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=10.1 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=10.1 Hz, 1 H) 10.87 (m étalé, 1 H) 11.17 (s large, 1 H)

b) Le N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)acétamide peut être 10 préparé de la manière suivante :

à un mélange de 202mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine, dans 5cm³ de pyridine à 0°C, est ajouté 0,11cm³ d'anhydride acétique. On laisse remonter la température à 20°C sur 6h puis 0,05cm³ d'anhydride acétique est rajouté et l'agitation maintenue pendant 24h. Le précipité formé 15 est essoré puis lavé avec de l'éthyle éther et du pentane. Ce solide est purifié par chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63μM) en éluant avec un gradient de dichlorométhane/méthanol de 100/0 à 90/10. On obtient ainsi 41 mg de N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)acétamide sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 210 =MH-; 212=MH+

Exemple 32

2,2-diméthyl-N-(3-{{2-({[2-(morpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)propanamide

a) Le 2,2-diméthyl-N-(3-{{2-({[2-(morpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)propanamide 25 peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 230mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée , de 10cm³ d'éthanol, 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³

d'eau, de 315mg de DL-dithiothréitol et de 174mg de N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-2,2-diméthylpropanamide. On obtient ainsi 128mg de 2,2-diméthyl-N-(3-[2-({2-(morpholin-4-yl)éthyl}carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yl]sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)propanamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 195°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 556 + ; MH- = 554 -

10 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.27 (s, 9 H) 2.42 (m, 6 H) 3.28 (m partiellement masqué, 2 H) 3.60 (m, 4 H) 6.79 (m large, 1 H) 7.45 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.90 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 8.08 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.35 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 10.57 (s large, 1 H) 10.80 (m étalé, 1 H)

15 b) Le N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-2,2-diméthylpropanamide peut être préparé de la manière suivante : un mélange de 193mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine et de 0,14cm³ de chlorure de pivaloyle dans 5cm³ de pyridine est agité 5h à 20°C. On rajoute 0,14cm³ de chlorure de pivaloyle et on laisse sous agitation une 20 nuit. Le milieu réactionnel obtenu est concentré à sec sous vide. Le résidu est lavé avec de l'éther éthylique et du pentane. Le précipité est repris dans une solution de chlorure d'ammonium puis extrait avec un mélange acétate d'éthyle/méthanol 90/10. La phase organique est évaporée à sec. On obtient ainsi 157mg de N-(3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl)-2,2-diméthylpropanamide sous forme de poudre marron dont les caractéristiques 25 sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 252=-MH-; 254=MH+

Exemple 33 :

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

a) Le (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9d mais à partir de 630mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine et de 0,9cm³ de chloroformate de phényle dans 6cm³ de pyridine après 4h de contact à 20°C. On obtient ainsi 823mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 265°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+
15 = 515 +

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 7.24 - 7.33 (m, 3 H) 7.36 - 7.48 (m, 4 H) 7.56 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.70 (d large, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.10 (dd, *J*=9.0, 5.4 Hz, 2 H) 8.20 (s large, 1 H) 8.52 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.68 (m étalé, 1 H)

20 Le 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut aussi être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 829mg 2-amino-6-thiocyanatobenzothiazole commercial, de 40cm³ d'éthanol, 20mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1cm³ d'eau, de 1,85g de DL-dithiothréitol et de 995mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 1,58g de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une solide marron claire dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 265°C (Köfler)

Exemple 34 :

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

5 a) Le 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{{6-(oxétan-2-yl)méthoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16a mais à partir de 240mg de 3-chloro-6-(oxétan-2-yl)méthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 5cm³ d'éthanol dégazé, de 38mg de borohydrure de sodium et de 338mg de 10 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée . On obtient ainsi 128mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{{6-(oxétan-2-yl)méthoxy}[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme de solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 222°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 543 + ; MH- = 541 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.40 (m, 6 H) 2.50 (m masqué, 1 H) 2.65 (m, 1 H) 3.38 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.30 (dd, *J*=12.1, 3.0 Hz, 1 H) 4.37 (dd, *J*=12.1, 6.0 Hz, 1 H) 4.42 - 4.56 (m, 2 H) 4.98 (m, 1 H) 6.79 (t large, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.14 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.13 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.30 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.91 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-(oxétan-2-yl)méthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante :
25 un mélange de 756mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 0,352cm³ de 2-hydroxyméthyl oxétane et de 552mg de carbonate de potassium dans 8cm³ de N,N-diméthylformamide est chauffé à 100°C pendant 6h puis est agité à 20°C un nuit. Le milieu réactionnel est

concentré à sec sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur une cartouche Merck de 25g de silice 15-40 µm par dépôt solide en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol de 100/0 à 97/03. On obtient ainsi 701mg de 3-chloro-6-(oxétan-2-ylméthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous 5 forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 241=MH+

Exemple 35 :

(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle

10 d) Le (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle peut être préparé de la manière suivante :

un mélange de 171mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle, de 0,04cm³ de 2-

15 hydroxyméthyloxetane et de 0,06cm³ de triéthylamine dans 3cm³ de tétrahydrofurane est chauffé 7,5h dans un bain à 80°C. On laisse reposer la réaction une nuit à 20°C puis on l'évapore à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une cartouche Merck de 25g de silice 15-40 µm par dépôt solide en éluant avec un gradient dichlorométhane/méthanol de 100/0 à 20 96/04. On obtient ainsi 52mg de (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 216,7°C (Büchi B-545)

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

25 = 509 + ; MH- = 507 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.36 - 2.72 (m partiellement masqué, 2 H) 4.33 (m, 2 H) 4.41 - 4.59 (m, 2 H) 4.93 (m, 1 H) 7.40 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.55 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.67 (d large, J=8.4 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=9.8

Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J=9.0, 5.4$ Hz, 2 H) 8.21 (s large, 1 H) 8.51 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 12.26 (m étalé, 1 H)

Exemple 36 :

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

a) Le N-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 537mg de thiocyanate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle, de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,20cm³ d'eau, de 754mg de DL-dithiothréitol et de 300mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 86mg de N-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 260°C (Köfler)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 0.96 (m, 4 H) 1.99 (m, 1 H) 3.89 (s, 3 H) 7.09 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 7.54 (d large, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.69 (d large, $J=8.3$ Hz, 1 H) 8.19 (s large, 1 H) 8.29 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 12.69 (m étalé, 1 H)

b) Le thiocyanate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle a été préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 2g de 2-amino-6-thiocyanatobenzothiazole commercial et de 1,21g de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique dans 20cm³ de pyridine après 5h de réaction, à 20°C. On obtient ainsi 2,65g de thiocyanate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 274=MH- ; 276=MH+

Exemple 37 :

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

5 a) Le 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 613mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 7mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, de 699mg 10 de DL-dithiothréitol et de 300mg de 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 354mg de 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 216°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 501 + ; MH- = 499 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.29 (t, *J*=6.8 Hz, 3 H) 2.41 (m, 6 H) 3.28 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 4.29 (q, *J*=6.8 Hz, 2 H) 6.78 (m large, 1 H) 7.06 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.47 (dd, *J*=8.6, 2.1 Hz, 1 H) 7.57 20 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.90 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 1,71g d'une solution à 25 21% d'éthylate de sodium dans l'éthanol et de 30cm³ de dioxane, après réaction au reflux pendant 5,5h. On obtient ainsi 874mg de 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'une poudre blanchâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : UPLC-MS-DAD-ELSD : 199=MH+

Exemple 38 :

1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

- 5 a) Le 1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé de la manière suivante :
- à un mélange de 179mg de 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée dans 10cm³
- 10 d'éthanol, on ajoute 27mg de borohydrure de sodium. La réaction est chauffée au reflux pendant 3,5h, puis on rajoute progressivement 108mg de borohydrure de sodium et le reflux est maintenu 48h. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63mM) en éluant avec un gradient de
- 15 dichlorométhane/méthanol de 99/1 à 93/7. On obtient ainsi 72mg de 1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 230°C (Köfler)

- 20 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH+ = 503 + ; MH- = 501 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.24 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H) 2.41 (m, 6 H) 2.73 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H) 3.10 (t, *J*=8.1 Hz, 2 H) 3.20 - 3.36 (m partiellement masqué, 2 H) 3.58 (m, 4 H) 4.17 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H) 6.99 (m large, 25 1 H) 7.42 (dd, *J*=8.3, 2.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H) 8.02 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 11.14 (m étalé, 1 H)

Exemple 39 :

N-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-(morpholin-4-yl)butanamide

a) Le N-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-(morpholin-4-yl)butanamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 446mg de 4-(morpholin-4-yl)-N-(6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl]butanamide, de 8cm³ d'éthanol, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm³ d'eau, de 570mg de DL-dithiothréitol et de 280mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 160mg de N-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-4-(morpholin-4-yl)butanamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 177°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH⁺ = 529 + ; MH⁻ = 527 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 1.79 (m large, 2 H) 2.22 - 2.58 (m large partiellement masqué, 8 H) 3.18 (s, 3 H) 3.23 - 3.58 (m large partiellement masqué, 8 H) 6.87 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.54 (t large, *J*=5.6 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 12.39 (m étalé, 1 H)

Exemple 40 :

N-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropane carboxamide

25 a) Le N-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 605mg de thiocyanate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle, de

13,5cm³ d'éthanol dégazé, de 11mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,3cm³ d'eau, de 1,02g de DL-dithiothréitol et de 500mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 392mg de N-[6-{[6-(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl]-5 1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropanecarboxamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 212°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH⁺ = 442+ ; MH- = 440 -

10 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 0.95 (m, 4 H) 1.99 (m, 1 H) 3.15 (s, 3 H) 3.24 - 3.38 (m partiellement masqué, 4 H) 6.86 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 7.43 (dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.53 (t large, *J*=5.4 Hz, 1 H) 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=10.0 Hz, 1 H) 8.09 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 12.67 (s large, 1 H)

Exemple 41 :

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

Le N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 273mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine dans 2cm³ de pyridine et de 1cm³ d'anhydride acétique à 60°C pendant 4h. On obtient ainsi 207mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 POINT DE FUSION > 255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD : MH⁺ = 437 + ; MH- = 435 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2.19 (s, 3 H) 7.40 (t, *J*=9.0 Hz, 2 H) 7.57 (dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.03 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 8.06 - 8.15 (dd, *J*=9.0, 5.5 Hz, 2 H) 8.23 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.52 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 12.39 (s large, 1 H)

5 Exemple 42 :

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

a) Le 1-(6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-oxidomorpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé

10 de la manière suivante :

à un mélange de 200mg de 1-(6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée dans 5cm³ d'acide acétique à 20°C, sont ajoutés 116mg de périodate de sodium dans 0,5cm³ d'eau. Après une nuit, on filtre le précipité. La poudre

15 blanche obtenue est un mélange contenant du produit oxydé et du produit de départ. Ce mélange est repris dans 10cm³ d'acide acétique avec 155mg de périodate de sodium dissous dans 1 cm³ d'eau. On laisse le mélange sous agitation une nuit, à 20°C. Le précipité est alors filtré puis successivement lavé

à l'éther diisopropylique et à l'éther diéthylique. On obtient 155 mg de poudre

20 blanche de 1-(6-{{6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-oxidomorpholin-4-yl)éthyl]urée dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 190°C (Köfler)

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

25 = 567 + ; MH- = 565 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 3.49 - 4.07 (m, 12 H) 7.41 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H) 7.53 (d, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.55 (m masqué, 1 H) 7.61 (d,

$J=8.5$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.12 (dd, $J=8.8$, 5.4 Hz, 2 H) 8.16 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.51 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 11.29 (m étalé, 1 H)

Exemple 43 :

6-{[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

5 1,3-benzothiazol-2-amine

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

dans un tube pour microondes muni d'une agitation magnétique, on introduit à 20°C 280mg de 1-(6-sulfanyl-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yl-éthyle)-urée, 2 cm³ de dimethylsulfoxyde et 240mg de carbonate de potassium. La suspension ainsi obtenue est agitée pendant 5 minutes avant ajout de 200mg de 3-chloro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine. Le mélange réactionnel est alors chauffé au four microondes pendant 10 minutes à 190°C, puis versé dans 100 cm³ d'eau. Le mélange résultant est agité pendant 30 minutes à froid. Le solide est filtré, lavé par 3x100 cm³ d'eau puis essoré. La poudre marron ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 95/5/0,5). On ajoute un peu de méthanol et d'acide chlorhydrique en solution dans du dioxane aux fractions contenant le produit attendu (pour améliorer la solubilité). Les fractions sont rassemblées et concentrées sous pression réduite. L'huile ainsi obtenue est reprise par 20 cm³ d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate (pH 8-9). Le précipité formé est filtré puis lavé par 3x20 cm³ d'eau et séché sous vide. On obtient ainsi 120mg de 6-{[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'un solide marron clair.

POINT DE FUSION > 264°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ: $MH^+ = 381 +$;
 $MH^- = 379 -$.

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 3.94 (s, 3 H) 7.30 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.44 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H) 7.63 (s large, 2 H) 7.73 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.37 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.49 (s, 1 H).

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

A un mélange de 0,5g de 3,6-dichloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 15 cm³ de 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute 0,61g de 1-méthyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazole et 5,3 cm³ d'une solution aqueuse de soude 1N. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 30 minutes avant ajout de 92mg de dichlorobis(triphénylphosphine) de palladium. Le mélange réactionnel est alors agité à 65°C pendant 30 minutes, puis ramené à une température voisine de 20°C et versé dans 20 cm³ d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 3x100 cm³ de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par 2x100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique résultante est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée par évaporation sous pression réduite. La poudre jaune ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant CH₂Cl₂/MeOH 98/2). On obtient ainsi 0,2g de 3-chloro-6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ: $MH^+ = 235 +$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 3.94 (s, 3 H) 7.79 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.40 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H)

Exemple 44 :

1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

a) Le 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé de la manière suivante :

Un mélange de 209mg de 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée et 241mg de zinc dans 7cm³ d'acide acétique est agité à 20°C 1,5h puis chauffé à 50°C 3,5h. On rajoute 241mg de zinc et laisse encore 1h à 50°C. Après agitation une nuit à 20°C on additionne de l'ammoniaque pour que le mélange réactionnel passe à pH alcalin. Ce mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en bicarbonate de sodium puis avec de la saumure et puis séchée avec du sulfate de magnésium et évaporée à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur une cartouche Merck de 25g de silice 15-40 µm par dépôt solide en éluant avec un mélange dichlorométhane / (dichlorométhane :38/ méthanol :17 / ammoniaque :2) de 9/1. On obtient ainsi 48mg de 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes

POINT DE FUSION : 249,4°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

25 MH⁺ = 553 + ; MH⁻ = 551 -

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.41 (m, 6 H) 3.18 (s, 4 H) 3.29 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.79 (m large, 1 H) 7.34 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.49 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 2 H) 8.11 (s large, 1 H) 10.99 (m étalé, 1 H)

Exemple 45 :

{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate d'éthyle

a) Le {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate d'éthyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 33 mais à partir de 150mg de 6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine et de 0,42cm³ de chlorocarbonate d'éthyle, dans un mélange de 1,5cm³ de pyridine et de 3cm³ de dichlorométhane, après 6h à 20°C. On obtient ainsi 10 62mg de {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate d'éthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >260°C

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

15 MH⁺ = 403+ ; MH⁻ = 401-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.24 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.09 (m étalé, 1 H)

20 b) Le 6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 2,25g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), de 100cm³ d'éthanol dégazé, de 50mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm³ d'eau, de 5,1g de DL-dithiothréitol et de 2g de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 1,59g de 6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
MH⁺ = 331+ ; MH⁻ = 329-

Exemple 46 :

5 {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 3-méthoxypropyle

a) Le {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 3-méthoxypropyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 489mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 3-méthoxypropyle, de 15cm³ d'éthanol 10 dégazé, de 20mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm³ d'eau, de 926mg de DL-dithiothréitol et de 185mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, après 40h au reflux. On obtient ainsi 54mg de {6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de 3-méthoxypropyle sous forme d'une poudre 15 blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 145°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 447+ ; MH⁻ = 445-

20 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.88 (m, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.42 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.24 (t, J=6.5 Hz, 2 H) 7.09 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.10 (m étalé, 1 H)

25 b) Le (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 3-méthoxypropyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 35 mais à partir de 2g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle, de 0,64cm³ de 3-méthoxy-1-propanol et de 0,47cm³ de triéthylamine dans 20cm³ de tétrahydrofurane. On obtient ainsi 1,02g de (6-thiocyanato-

1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 3-méthoxypropyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

Temps de rétention T_r (min) = 0,86 ;

5 $MH^+ = 324+$; $[MH-O_2C_4H_8]^+ = 234+$ (pic de base)

$MH^- = 322 -$

Exemple 47:

[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 3-méthoxypropyle

10 a) Le [6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 3-méthoxypropyle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 500mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 3-méthoxypropyle, de 9,6cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,95cm³ d'eau, de 715mg de DL-dithiothréitol et de 387mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine, après 18h au reflux. On obtient ainsi 128mg de [6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 3-méthoxypropyle sous forme d'une solide

15 blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 219°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

$MH^+ = 490+$; $MH^- = 488-$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.88 (m, 2 H) 3.16 (s, 3

25 H) 3.24 (s, 3 H) 3.27 - 3.36 (m partiellement masqué, 4 H) 3.42 (t, $J=6.2$ Hz, 2 H) 4.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H) 6.87 (d, $J=9.9$ Hz, 1 H) 7.41 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H) 7.54 (t large, $J=5.0$ Hz, 1 H) 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.09 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 12.08 (m étalé, 1 H)

Exemple 48:

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

a) Le 1-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 500mg de 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 9,6cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,95cm³ d'eau, de 718mg de DL-dithiothréitol et de 389mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 294mg de 1-[6-(6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 138°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 514⁺ ; [MH-C₇H₁₂N₂O]⁺ = 374⁺ (pic de base) ; MH⁻ = 512⁻

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.70 (m, 4 H) 2.44 - 2.56 (m partiellement masqué, 6 H) 3.18 (s, 3 H) 3.23 - 3.38 (m partiellement masqué, 6 H) 6.81 (t large, J=5.4 Hz, 1 H) 6.86 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.38 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.53 (m partiellement masqué, 1 H) 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 10.77 (m étalé, 1 H)

b) Le 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 1b mais à partir de 1,7g de thiocyanate de 2-([2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle, de 62cm³ d'éthanol dégazé, de 25mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 6,5cm³ d'eau et de 2,35g DL-dithiothréitol. On obtient ainsi 1,04g de 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, sous forme d'un poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

Temps de rétention T_r (min) = 0,52 ;

$MH^+ = 323+$; $MH^- = 321-$

c) Le thiocyanate de 2-({[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir de 2g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester, de 60cm³ de tétrahydrofurane et de 0,852cm³ de N-(2-aminoéthyle)pyrrolidine. On obtient ainsi 1,7g d'une poudre jaune de thiocyanate de 2-({[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle en mélange avec le 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée et son disulfure correspondant. Ce mélange est utilisé tel quel.

Exemple 49 :

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

a) Le 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 547mg de 1-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 25cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, de 787mg de DL-dithiothréitol et de 313mg de 3-chloro-6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 189mg de 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 224°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

$MH^+ = 471$; $MH^- = 469-$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.70 (m, 4 H) 2.44 - 2.57 (m partiellement masqué, 6 H) 3.27 (m partiellement masqué, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 6.81 (m large, 1 H) 7.09 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 7.50 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H) 7.57 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 8.14 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.28 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 10.79 (m étalé, 1 H)

5

Exemple 50:

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

a) Le 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-

10 benzothiazol-2-amine a été préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 587mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 13mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, de 1,31g de DL-dithiothréitol et de 562mg de 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine.

15 On obtient ainsi 783mg de 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanchâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 240°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

20 MH⁺ = 345+ ; MH⁻ = 343-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 4.31 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 7.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1 H) 7.63 (s large, 2 H) 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.25 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H)

25 Exemple 51:

(6-{{[6-(4-chloro-2-hydroxybutoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle

a) Le (6-{{6-(4-chloro-2-hydroxybutoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 307mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, de 8cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm³ d'eau, de 462mg de DL-dithiothréitol et de 241mg de 3-chloro-6-(oxétan-2-yl)méthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 116mg de (6-{{6-(4-chloro-2-hydroxybutoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 206°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 523+ ; MH⁻ = 521-

SPECTRE RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.50 (s, 9 H) 1.85 (m, 2

15 H) 3.71 (m, 2 H) 3.98 (m, 1 H) 4.12 (m, 2 H) 5.20 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H) 7.09 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.49 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 11.83 (m étalé, 1 H)

Exemple 52:

[6-({6-[3-chloro-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropoxy][1,2,4]triazolo[4,3-

20 b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle

a) Le [6-({6-[3-chloro-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 307mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle, de 8cm³ d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm³ d'eau, de 462mg de DL-dithiothréitol et de 254mg de 3-chloro-6-[(3-méthyloxétan-3-yl)méthoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 98mg de [6-{6-[3-

chloro-2-(hydroxyméthyl)-2-méthylpropoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamate de 2-méthylpropan-2-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 180.6°C (Büchi B-545)

5 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 537⁺ ; MH⁻ = 535-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.98 (s, 3 H) 1.51 (s, 9 H) 3.39 (m, 2 H) 3.63 (m, 2 H) 4.06 (m, 2 H) 4.87 (t, *J*=5.5 Hz, 1 H) 7.10 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 7.52 (dd, *J*=8.4, 2.1 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H) 8.29 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H) 11.82 (m étalé, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-[(3-méthyloxétan-3-yl)méthoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 34b mais

à partir de 1,51g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial),

de 0,90cm³ de (3-méthyloxétan-3-yl)méthanol et de 1,1g de carbonate de

15 potassium dans 16cm³ de N,N-diméthylformamide, après chauffage à 100°C

pendant 6h, puis une nuit à 20°C. On obtient ainsi 1,42g de 3-chloro-6-[(3-

méthyloxétan-3-yl)méthoxy][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'un

solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

20 Temps de rétention Tr (min) = 2,7 ;

MH⁺ = 255⁺

Exemple 53:

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

25 a) Le 6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé selon la méthode décrite à

l'exemple 17a mais à partir de 416mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-

benzothiazol-6-yle (commercial), de 23cm³ d'éthanol dégazé, de 9,3mg de

dihydrogénophosphate de potassium dans 0,22cm³ d'eau, de 930mg de DL-dithiothréitol et de 413mg de 3-chloro-6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 242mg de 6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 395⁺ ; MH⁻ = 393⁻

SPECTRE RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.43 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (m partiellement masqué, 1 H) 7.57 - 7.67 (m, 3 H) 7.84 (ddd, J=10.5, 2.6, 1.7 Hz, 1 H) 7.91 (d large, J=8.1 Hz, 1 H) 7.98 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.52 (d, J=9.8 Hz, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17c mais à partir de 820mg d'acide 3-fluorophényle boronique, de 1,84g d'hydroxyde de barium octahydrate, de 0,43g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]di-chloropalladium (II) en complexe avec du dichlorométhane (1:1) et 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 8cm³ de N, N-diméthylformamide dégazé et 1,96cm³ d'eau, après 1,5h à 80°C. On obtient ainsi 506mg de 3-chloro-6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

Temps de rétention Tr (min) = 0,81 ;

MH⁺ = 249⁺

Exemple 54:

6-{[6-(3-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine

a) Le 6-{[6-(3-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 44 mais à partir de 300mg de 6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine et 1,49mg de zinc dans 40cm³ d'acide acétique glaciale, après 3h à 50°C. On obtient ainsi 125mg de 6-{[6-(3-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

10 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
MH⁺ = 397+ ; MH⁻ = 395-

SPECTRE RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 3.17 (s, 4 H) 7.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.40 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1 H) 7.43 (m partiellement masqué, 1 H) 7.56 (td, J=8.0, 6.0 Hz, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 3 H) 7.73 (d large, J=8.0 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=2.0 Hz, 1 H)

Exemple 55:

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

a) Le N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)morpholine-4-carboxamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 640mg de thiocyanate de 2-[(morpholin-4-ylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle, de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 10mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm³ d'eau, de 926mg de DL-dithiothréitol et de 496mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 133mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)morpholine-4-carboxamide sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

$[M+H]^+ = 508^+$; $[M-H]^- = 506^-$

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 3.49 - 3.63 (m, 8 H) 7.41

5 (t, $J=9.0$ Hz, 2 H) 7.52 - 7.56 (m large, 2 H) 8.02 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.08 - 8.15
(m masqué, 1 H) 8.11 (dd, $J=9.0, 5.3$ Hz, 2 H) 8.50 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 11.52
(m étalé, 1 H)

b) le thiocyanate de 2-[(morpholin-4-ylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir
10 de 2,29g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester dans 70 cm³ de tétrahydrofurane et 0,6cm³ de morpholine, après 4h à 50°C. On obtient ainsi 2,11g de thiocyanate de 2-[(morpholin-4-ylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur Waters ZQ :

Temps de rétention T_r (min) = 3,42 ;
 $[M+H]^+ : m/z 321$; $[M-H]^- : m/z 319$

Exemple 56:

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

20 benzothiazol-2-amine

a) Le 6-{[6-(2-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 167mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commerciale), d'un mélange de 5cm³ d'éthanol et de 5cm³ de tétrahydrofurane dégazé, de 3,71mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm³ d'eau, de 372mg de DL-dithiothréitol et de 200mg de 3-chloro-6-(2-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 169mg de 6-{[6-(2-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

5 MH⁺ = 395+ ; MH⁻ = 393-

SPECTRE RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 7.31 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H)
7.36 - 7.50 (m, 3 H) 7.61 - 7.76 (m, 5 H) 7.95 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.49 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)

10 b) Le 3-chloro-6-(2-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17c mais à partir de 820mg d'acide 2-fluorophényle boronique, de 1,84g d'hydroxyde de barium octahydrate, de 0,43g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]di-chloropalladium (II) en complexe avec du dichlorométhane (1:1) et 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 8cm³ de N, N-diméthylformamide dégazé et 1,96cm³ d'eau, après 4,5h à 80°C. On obtient ainsi 416mg de 3-chloro-6-(2-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de cristaux beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

Temps de rétention Tr (min) = 0,77 ;

20 MH⁺ = 249+

Exemple 57:

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

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

A une solution de 400mg de thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle dans 7cm³ de tétrahydrofurane sont ajouté 0,523cm³ de 2-

méthylbutylamine. Après 2h à 20°C la suspension est concentrée à sec sous vide. Au résidu réactionnel repris dans 18cm³ d'éthanol sont ajoutés 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,8cm³ d'eau et 684mg de DL-dithiothréitol. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 2h puis on ajoute 5 170mg de 3-chloro-N-(2-méthoxyéthyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine (24b) et la réaction est chauffé encore 18h, puis, le milieu réactionnel est concentré à sec sous vide. Le résidu est chromatographié par dépôt solide sur Biotage Quad Si25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient dichlorométhane / (dichlorométhane :38 / méthanol :17 / ammoniaque :2) de 10 95/5 à 92/8. On obtient ainsi 116mg de N-(2-méthoxyéthyl)-3-({2-[(2-méthylbutyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yl}sulfanyl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : colle à 84°C (Köfler)

15 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
MH⁺ = 444+ ; MH⁻ = 442-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.87 (d, *J*=7.5 Hz, 3 H)
0.89 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H) 1.14 (m, 1 H) 1.42 (m, 1 H) 1.67 (m, 1 H) 3.07 - 3.42
(m partiellement masqué, 6 H) 3.21 (s, 3 H) 6.85 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.30 (d,
20 *J*=1.3 Hz, 2 H) 7.52 (t large, *J*=5.4 Hz, 1 H) 7.83 (t, *J*=1.3 Hz, 1 H) 7.91 (d,
J=9.8 Hz, 1 H) 8.13 (t large, *J*=5.5 Hz, 1 H)

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

un mélange de 6,5g de bromure cuivreux dans 666cm³ d'acetonitrile est 25 purgé à l'argon pendant 5min. La solution est refroidie à 0-5°C, puis on ajoute 4,3cm³ de tert-butyle nitrite. On introduit ensuite 5g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), par portion, à 0°C. La réaction est agitée 3h à 20°C puis concentré à sec sous vide. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé avec une solution saturé de bicarbonate de

sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentré à sec sous vide. On obtient ainsi 5,05g de thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre jaune or dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:
MH⁺ = 271, 273+ ; MH⁻ = 481, 483-

Exemple 58:

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

- 10 a) Le N-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-méthoxypropanamide peut être préparé de la manière suivante :
à une solution dégazé de 443mg de thiocyanate de 2-[(3-méthoxypropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle dans 10cm³ d'éthanol et
15 10cm³ de tétrahydrofurane, on ajoute 7mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau et 699mg de DL-dithiothréitol. La réaction est chauffée à 80°C pendant 15min puis on ajoute 301mg de 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine et la réaction est chauffée encore 24h. Puis, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous vide. On reprend le résidu
20 dans 20cm³ d'éthanol et on ajoute 57mg de borohydrure de sodium puis on porte au reflux pendant 18h. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. Le résidu est chromatographié par dépôt solide sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 97/3. On obtient ainsi 268mg
25 de N-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-méthoxypropanamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 202°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 431+ ; MH⁻ = 429-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3 H)

2.73 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 3.24 (s, 3 H) 3.65 (t, J=6.1 Hz, 2 H) 4.27 (q, J=7.1 Hz,

5 2 H) 7.07 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.52 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.41 (m étalé, 1 H)

b) Le thiocyanate de 2-[(3-méthoxypropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 2,1g de 2-amino-6-thiocyanatobenzothiazole commercial et de 1,2 cm³ de chlorure de l'acide 3-méthoxy propionyle dans 10cm³ de pyridine et 10cm³ de dichlorométhane après 2,5h de réaction, à 20°C. On obtient ainsi 2,25g de thiocyanate de 2-[(3-méthoxypropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme de solide orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

Temps de rétention Tr (min) = 0,77 ;

MH⁺ = 294+ ; [M-H]⁻ = 292-

Exemple 59:

1-cyclopropyl-3-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-

20 benzothiazol-2-yl}urée

a) Le 1-cyclopropyl-3-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9c mais à partir de 71mg de {6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-

25 yl}carbamate de phényle dans 5cm³ de THF avec 0,063cm³ de triéthylamine et 0,021cm³ de cyclopropylamine, après 4,5h à 60°C. Le résidu réactionnel est chromatographié par dépôt solide sur Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient de dichlorométhane/méthanol 99/1 à 96/4. On obtient ainsi 54mg de 1-cyclopropyl-3-{6-[(6-

éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl]urée sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 214°C (Köfler)

5 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 428⁺ ; MH⁻ = 426⁻

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.48 (m, 2 H) 0.67 (m, 2 H) 1.29 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H) 2.61 (m, 1 H) 4.29 (q, *J*=7.0 Hz, 2 H) 6.95 (m étalé, 1 H) 7.06 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.46 (dd, *J*=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.6 Hz, 1

10 H) 8.12 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 10.62 (m étalé, 1 H)

b) Le {6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 9d mais, avec la pyridine comme base et solvant, à partir de 294mg de 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine et de 0,42cm³ de chlorocarbonate de phényle dans 10cm³ de pyridine après 5h de contact à 20°C. On obtient ainsi 202mg de {6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}carbamate de phényle sous forme d'un poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 465⁺ ; MH⁻ = 463⁻

Exemple 60:

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

25 a) Le N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 591mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

1,3-benzothiazol-2-amine dans 3cm³ de pyridine avec 0,46cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après 5h de réaction, à 20°C on ajoute de l'eau et on essore le précipité, que l'on lave à l'eau et à l'ether. Après chromatographie du précipité sur silice, on obtient 201mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

10 MH⁺ = 463+ ; MH⁻ = 461-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.92 - 0.98 (m, 4 H) 1.98 (m, 1 H) 7.40 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.57 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 8.03 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 2 H) 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.67 (m étalé, 1 H)

15 Exemple 61:

N-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

a) Le N-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 44 mais à partir de 162mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide dans 5cm³ d'acide acétique et de 690mg de zinc, à 50°C pendant 24h. On obtient ainsi 143mg de N-(6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 185°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 465⁺ ; MH⁻ = 463⁻

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.96 (m, 4 H) 2.00 (m, 1 H) 3.19 (s, 4 H) 7.33 (t, J=8.9 Hz, 2 H) 7.57 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.94 (dd, J=8.9, 5.5 Hz, 2 H) 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 12.69 (m étalé, 1 H)

Exemple 62:

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

10 a) Le 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 500mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), de 10cm³ d'éthanol dégazé, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1cm³ d'eau, de 1,12g de 15 DL-dithiothréitol et de 607mg de 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine. On obtient ainsi 768mg de 3-[(2-amino-1,3-benzothiazol-6-yl)sulfanyl]-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 215°C (Köfler)

20 SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 398⁺ ; [M+2H+CH₃CN]⁺ = 220 ; MH⁻ = 396⁻

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.06 - 1.34 (m, 5 H) 1.58 (m, 1 H) 1.66 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 6.83 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 3 H) 7.84 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.53 (m étalé, 2 H)

25 b) Le 3-chloro-N-cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 16b mais à partir de 5g de

3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 50cm³ de N,N-diméthyl formamide, de 3,4cm³ de cyclohéxylamine et de 11,22cm³ de triéthylamine, après réaction à 20°C pendant 20h et à 50°C pendant 4h, puis précipitation du produit par ajout d'eau. On obtient ainsi 4,45g de 3-chloro-N-5 cyclohexyl[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine, par précipitation dans l'eau, sous forme de poudre jaune-blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 252+ ; MH⁻ = 250-

10 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.13 - 1.43 (m, 5 H) 1.60 (m, 1 H) 1.73 (m, 2 H) 1.99 (m, 2 H) 3.66 (m, 1 H) 6.86 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 7.42 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=9.9 Hz, 1 H)

Exemple 63:

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

15 benzothiazol-2-amine

a) Le 6-{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 17a mais à partir de 149mg de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (commercial), de 20cm³ d'éthanol dégazé, de 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm³ d'eau, de 333mg de DL-dithiothréitol et de 182mg de 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 130mg de 6-{[6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre jaunâtre dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 POINT DE FUSION : >260°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ m/z = 399+ ; MH⁻ = 397-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.18 - 1.47 (m, 5 H) 1.54 (m, 1 H) 1.67 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 4.76 (m, 1 H) 7.01 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 7.23 - 7.32 (m, 2 H) 7.60 (s large, 2 H) 7.81 (s large, 1 H) 8.25 (d, J=9.8 Hz, 1 H)

- 5 b) Le 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante :
à une solution de 530mg de cyclohexanol dans 5cm³ de tétrahydrofurane à 0°C sous argon sont ajoutés 106mg d'hydrure de sodium à 60% dans l'huile. Après 15min d'agitation on ajoute 500mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (commercial). On agite la suspension marron en laissant revenir progressivement à 20°C pendant 24h. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. Après concentration à sec sous vide on obtient une poudre marron qui est lavée avec de l'éther. Le filtrat est concentré à sec et le résidu huileux jaune est chromatographié sur 10 Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 95 : 5. On obtient ainsi 15 184mg de 3-chloro-6-(cyclohexyloxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

20 MH⁺ = 253+

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.27 - 1.48 (m, 3 H) 1.50 - 1.64 (m, 3 H) 1.75 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 5.02 (m, 1 H) 7.08 (d, J=10.0 Hz, 1 H) 8.26 (d, J=10.0 Hz, 1 H)

Exemple 64:

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

Le 1-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée peut être préparé selon la

méthode décrite à l'exemple 16a mais à partir de 670mg de 3-chloro-6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 13,4cm³ d'éthanol dégazé, de 127mg de borohydure de sodium et de 1,14g de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée . On obtient ainsi 135mg de 1-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée sous forme de poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 251°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

10 MH⁺ = 551+ ; MH⁻ = 549-

SPECTRE RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.37 - 2.45 (m, 6 H) 3.23 - 3.29 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.79 (m large, 1 H) 7.44 (m, 1 H) 7.51 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.56 - 7.66 (m, 2 H) 7.79 (dm, J=10.4 Hz, 1 H) 7.89 (dm, J=8.0 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 15 8.53 (d, J=9.9 Hz, 1 H) 10.96 (m étalé, 1 H)

Exemple 65:

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

Le N-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide peut être préparé selon la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 100mg de 6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine dans 5cm³ de pyridine et de 0,318cm³ d'anhydride acétique à 50°C pendant 4h. On obtient ainsi 54mg de N-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 437⁺ ; MH⁻ = 435⁻

SPECTRE RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.18 (s, 3 H) 7.43 (m, 1

5 H) 7.52 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.77 (ddd, J=10.3, 2.7, 1.6 Hz, 1 H) 7.88 (m, 1 H) 8.05 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.23 (d large, J=2.0 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 12.38 (m étalé, 1 H)

Exemple 66:

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

10 benzothiazol-2-yl)-2-méthylpropanamide

a) Le N-(6-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-méthylpropanamide peut être préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 560mg de 6-{{[6-(4-fluorophényl)][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-

15 benzothiazol-2-amine et de 0,212cm³ de chlorure de 2-méthylpropanoyle dans 3cm³ de pyridine après 24h à 20°C. Ensuite, on additionne de l'eau et agite 5min puis le précipité est essoré, lavé à l'eau et séché sous vide. On obtient ainsi, après purification sur silice, 305mg de N-(6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl)-2-méthylpropanamide sous forme de solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION > 255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 465⁺ ; MH⁻ = 463⁻

25 SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1.14 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 2.77 (m, 1 H) 7.40 (t, J=9.0 Hz, 2 H) 7.57 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 7.71 (d,

$J=8.6$ Hz, 1 H) 8.03 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.10 (dd, $J=9.0, 5.4$ Hz, 2 H) 8.23 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.52 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 12.24 (s large, 1 H)

Exemple 67:

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

5 benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide

a) Le N-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide peut etre préparé de manière similaire à la méthode décrite à l'exemple 18b mais à partir de 100mg de 6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

10 1,3-benzothiazol-2-amine dans 1cm³ de pyridine avec 0,028cm³ de chlorure de l'acide cyclopropane carboxylique. Après 3h de réaction, à 20°C on ajoute de l'eau et on essore le précipité, que l'on lave à l'eau et à l'ether. Après chromatographie du précipité sur cartouche de silice Biotage, on obtient 51mg de N-(6-{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-

15 1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide sous forme de poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : >255°C (Büchi B-545)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

$MH^+ = 463^+$; $MH^- = 461^-$

20 SPECTRE RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.84 - 1.01 (m, 4 H) 1.98 (m, 1 H) 7.43 (tdd, $J=8.5, 2.6, 1.0$ Hz, 1 H) 7.51 - 7.65 (m, 2 H) 7.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1 H) 7.77 (ddd, $J=10.4, 2.6, 1.7$ Hz, 1 H) 7.88 (ddd, $J=7.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 8.22 (d large, $J=2.0$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H) 12.68 (m étalé, 1 H)

25 Exemple 68:

6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-(2-méthylbutyl)-1,3-benzothiazol-2-amine

a) Le 6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-(2-méthylbutyl)-1,3-benzothiazol-2-amine peut etre préparé de la manière suivante :

à une solution de 280mg de thiocyanate de 2-bromo-1,3-benzothiazol-6-yle
5 dans 7cm³ de tétrahydrofurane sont ajoutés 0,366cm³ de 2-methylbutylamine. Le milieu réactionnel est agité 2h à 20°C, puis la suspension est concentrée à sec sous vide. Ce résidu résineux jaune beige est repris dans 6cm³ d'EtOH. La suspension jaune est dégazée à l'argon pendant 10min à 20°C puis sont ajoutés 5mg de dihydrogénophosphate de
10 potassium dans 0,6cm³ d'eau suivi de 467mg de DL-Dithiothreitol. Le milieu réactionnel est porté au reflux 2h puis sont ajoutés 269mg de Dérivé chloré. Après 18h au reflux le mélange est concentré à sec sous vide. Le résidu résineux est purifié par dépôt sec sur Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un gradient de 95 :5 à 50 :50 de dichlorométhane /
15 (dichlorométhane :38 / méthanol :17 / ammoniaque :2). La poudre jaune pâle obtenue est empâté dans le MeOH et le solide est essoré et lavé au méthanol. On obtient ainsi 58mg de 6-{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-(2-méthylbutyl)-1,3-benzothiazol-2-amine sous forme d'une poudre beige dont les
20 caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION Pf= 220°C (Kofler)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

MH⁺ = 467⁺ ; [M+2H]²⁺ = 234⁺; MH⁻ = 465⁻

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.83 - 0.92 (m, 5 H) 1.15

25 (m, 1 H) 1.43 (m, 1 H) 1.68 (m, 1 H) 3.16 (s, 4 H) 3.19 (m, 1 H) 3.27 (m partiellement masqué, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 4 H) 7.91 - 7.99 (m, 3 H) 8.17 (t large, J=6.2 Hz, 1 H)

b) Le 3-chloro-6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut etre préparé de la manière suivante :

à un mélange de 300mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine dans 10cm³ d'acide acétique glaciale à 20°C sont ajoutés 790mg de poudre de zinc. Après 1h d'agitation la suspension est filtrée et le filtrat est concentré à sec sous vide. Le résidu huileux est purifié par dépôt sec sur 5 Biotage Quad 12M (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) en éluant avec un mélange 95:5 de dichlorométhane / méthanol. On obtient ainsi 263mg de 3-chloro-6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine sous forme d'une poudre marron-jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD:

10 MH⁺ = 251+

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 3.15 - 3.27 (m, 4 H) 7.39 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 8.04 (dd, J=9.0, 5.4 Hz, 2 H)

Exemple 69: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

Exemple 70: Composition pharmaceutique

20 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

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

Partie pharmacologique :

Protocoles expérimentaux

I) Expression et Purification de MET, domaine cytoplasmiqueExpression en Baculovirus:

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

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

10 Purification :

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

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

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

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

30 Pour la production de protéine autophosphorylée, les fractions précédentes sont incubées 1h à température ambiante après ajout d'ATP 2mM, MgCl₂

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

II) Tests A et B

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

Dans un volume final de 50µl de réaction enzymatique, MET 5nM final est 10 incubé en présence de la molécule à tester (pour une gamme concentration finale de 0,17 nM à 10 µM, DMSO 3% final) en tampon MOPS 10mM pH 7.4, DTT 1mM, Tween 20 0.01%. La réaction est initiée par la solution substrats pour obtenir les concentrations finales de poly-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10µM et MgCl2 5mM. Après une incubation de 10 min à température ambiante, la 15 réaction est arrêtée par un mix de 30 µl pour obtenir une solution finale d' Hepes 50mM pH 7.5, fluorure de potassium 500mM, BSA 0,1% et EDTA 133mM en présence de 80ng Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. et 18ng anti-Phosphotyrosine Mab PT66-Europium Cryptate par puits. Après 2 heures d' incubation à température ambiante, la lecture est faite à 2 longueur 20 d' ondes 620nm et 665 nm sur un lecteur pour la technique TRACE / HTRF et le % d' inhibition est calculé d' après les ratios 665/620.

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

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

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

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

Dilution des produits : Stock à 10mM dans le DMSO pur - Gamme de 10mM à 30µM avec un pas de 3 en DMSO pur - Dilutions intermédiaires au 1/50 dans du milieu de culture puis prélèvement de 10µl ajoutés directement aux cellules (200µl) : gamme finale de 10000 à 30nM.

A la fin de l'incubation, éliminer délicatement le surnageant et faire un rinçage avec 200µl de PBS. Puis mettre 100µl de tampon de lyse directement dans 10 les puits sur la glace et incuber à 4°C pendant 30minutes. Tampon de lyse : 10mM Tris,HCl pH7.4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% glycerol, 0.1% SDS, 0.5% deoxycholate, 20mM NaF, 2mM Na3VO4, 1mM PMSF et cocktail anti protéases.

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

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

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

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

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

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

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

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

Les cellules sont ensemencées dans des plaques Cytostar 96 puits sous 180µl pendant 4 heures à 37°C et 5% CO2 : Les cellules HCT116 à raison de

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau de résultats pharmacologiques :

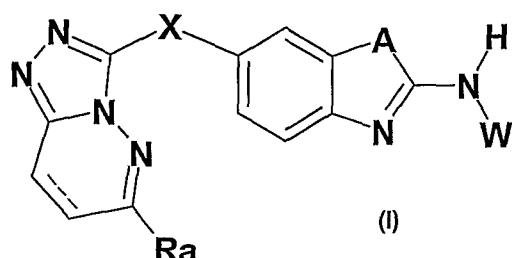
numéro ex	test A	test B	test C
1	++	++	++
2	++	+	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	+	++
6	++	++	++
7	++	+	++
8	++	-	+
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	++	++	++
16	++	++	++
17	++	++	++
18	++	+	++
19	++	++	++
20	++	++	++
21	++	+	++
22	++	+	++
23	++	++	++
24	++	++	++
25	++	+	++
26	++	++	++
27	++	++	++
28	++	++	++

29	++	+	++
30	++	++	++
31	++	+	+
32	++	++	++
33	+	++	++
34	++	++	+
35	++	++	++
36	++	++	++
37	++	++	++
38	++	++	++
39	++	++	++
40	++	++	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++	+	++
46	++	+	++
47	++	+	++
48	++	+	++
49	++	++	++
50	++	+	++
51	++	++	++
52	++	++	++
53	++	++	++
54	++	+	++
55	++	+	++
56	++	+	++
57	++	+	++
58	++	++	++

59	++	++	++
60	++	++	++
61	++	++	++
62	++	++	++
63	++	+	++
64	++	++	++
65	++	++	++
66	++	+	++
67	++	++	++
68	+	-	+

REVENDICATIONS

1 - Produits de formule (I):



dans laquelle

5 — représente une liaison simple ou double

Ra représente un atome d'hydrogène ; un atome d'halogène ; un radical alcoxy éventuellement substitué par un atome de chlore, un radical hydroxyle ou un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical O-cycloalkyle, un radical hétéroaryle éventuellement substitué ; un radical phényl éventuellement substitué ; un radical NHCOalk ou NHCOcycloalk; ou un radical NR1R2 tel que défini ci-après ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

W représente un atome d'hydrogène ; un radical alkyle éventuellement

15 substitué par alcoxy, hétérocycloalkyle ou NR3R4 ; ou le radical COR dans lequel R représente :

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

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

- ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;
- 10 avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome 15 d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant de 3 à 10 chaînons et éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
- tous les radicaux définis ci-dessus hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle 20 ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, phényle, CH₂-phényle, 25 hétéroaryle, CO-phényle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂, 30 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition

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

2 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle ~~-----~~, X et A ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

Ra représente un radical alcoxy éventuellement substitué par un atome de chlore, un radical hydroxyle ou un radical hétérocycloalkyle lui-même éventuellement substitué ; un radical O-cycloalkyle; un radical NHCOalk; ou un radical NR1aR2a tel que R1a et R2a représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR3R4 et phényle éventuellement substitué ;

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

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;
- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, alcoxy, hydroxy ou par hétérocycloalkyle ; un radical O-phényle ou un radical O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
- ou le radical NR1R2 dans lequel R1 et R2 sont tels que l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR3R4, phényle éventuellement

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

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

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

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

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

A représente NH ou S;

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

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy, phényle, hétéroaryle, ou

10 hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués ;

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

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

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

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

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

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

4 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle :

— représente une liaison simple ou double

Ra représente un atome d'hydrogène ou bien un atome d'halogène ou bien

20 un radical phényl éventuellement substitué ;

X représente S, SO ou SO₂;

A représente NH ou S;

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

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

- un radical alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, càd un radical O-(CH₂)_n-NR3R4, un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4 ;
 - ou le radical NR₁R₂ dans lequel R₁ et R₂ sont tels que l'un de R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₁ et R₂ représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy, hétéroaryle, hétérocycloalkyle, NR₃R₄, phényle éventuellement substitué ou bien R₁ et R₂ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ;
- avec R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical cycloalkyle, un radical hétéroaryle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
- tous les radicaux définis ci-dessus hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R₁ et R₂ ou R₃ et R₄ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH₂, NHalk, N(alk)₂ et les radicaux alkyle, cycloalkyle, CH₂-hétérocycloalkyle, CH₂-phényle, CO-phényle et S-hétéroaryle, tels que dans ces derniers radicaux les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle sont eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, oxo, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂ ;

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

5 5 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle ~~----~~, Ra et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

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

-un radical alkyle éventuellement substitué par OCH₃ ou NR₃R₄ ;

-un radical cycloalkyle

15 -un radical alcoxy éventuellement substitué par OCH₃ ou NR₃R₄, c'ds un radical O-(CH₂)_n-OCH₃ ou un radical O-(CH₂)_n-NR₃R₄, un radical O-phényle ou O-(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

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

25 avec NR₃R₄ tel que R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou bien R₃ et R₄ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N

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

les radicaux phényle ainsi que les radicaux cycliques que peuvent former R1 et R2 ou R3 et R4 avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, définis ci-dessus,

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

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

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

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

20 A représente NH ou S;

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

-un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4 ;

-un radical alcoxy éventuellement substitué par NR3R4, càd un radical

25 un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-phényle ou O-(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 2 ;

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

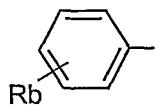
et R2 représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR₃R₄, ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient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

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

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

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

7 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle --- , X, A et W ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications, Ra représente un atome d'hydrogène ou bien un atome de chlore ou bien le radical :



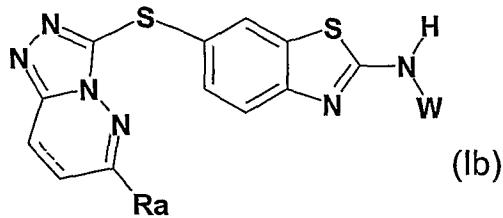
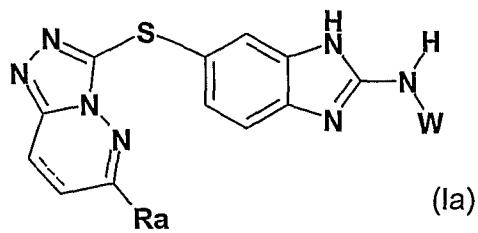
avec Rb représente un atome d'halogène ou un radical S-hétéroaryle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH₂, NHalk et N(alk)₂,

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

10 **8** - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle A représente NH, les substituants --- , Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

15 **9** - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle A représente S, les substituants --- , Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

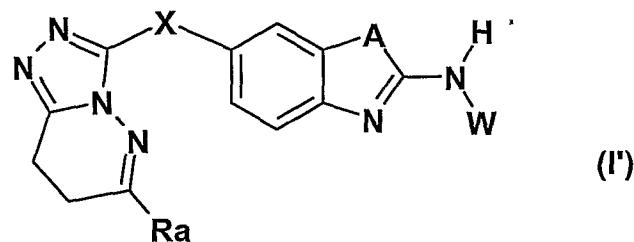
20 **10** - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (Ia) ou (Ib) :



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

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

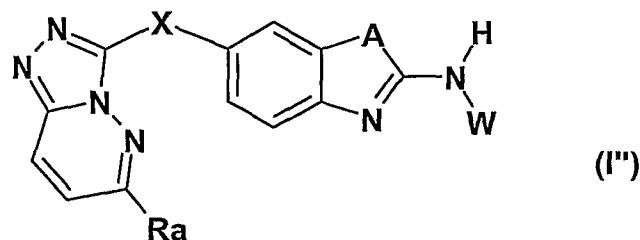
10 11 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle --- représente une liaison simple répondant aux produits de formule (I') :



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

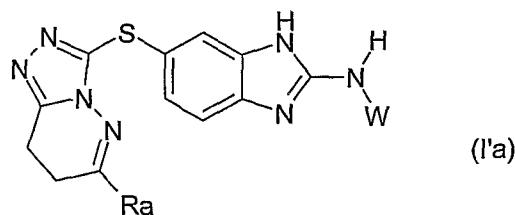
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

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



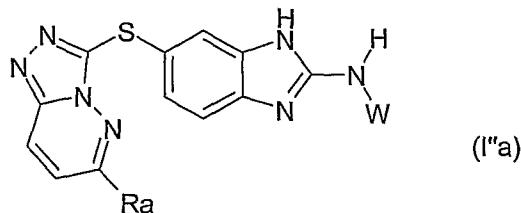
- 5 dans laquelle les substituants Ra, X, A et W ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
 10 organiques desdits produits de formule (I).

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



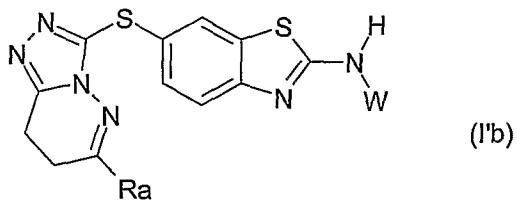
- 15 dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
 lesdits produits de formule (Ia) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (Ia).

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



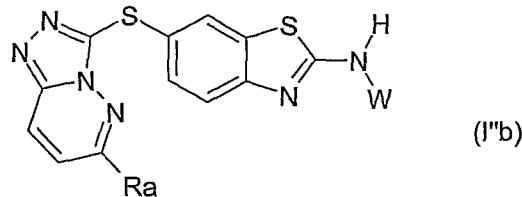
- 5 dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
 lesdits produits de formule (I'a) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I'a).
- 10

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



- 15 dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
 lesdits produits de formule (I'b) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I'b).
- 20

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



- 5 dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,
 lesdits produits de formule (I"b) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I"b).
- 10

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

- (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle
- 15 - 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate de méthyle
- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée
- 20 - 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1H-benzimidazol-2-amine
- 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ylsulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]urée

- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée
- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 5 - (6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 2-morpholin-4-yléthyle
- 1-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]urée
- 10 - N-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-4-morpholin-4-ylbutanamide
- 1-[2-(diéthylamino)éthyl]-3-(6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)urée
- 15 - 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]acétamide
- 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-N-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 20 - 6-{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle
- 1-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 1-{6-[(6-éthoxy-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- 25 - N-[6-({6-[(2-méthoxyéthyl)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl}sulfanyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]cyclopropane carboxamide

- 1-(6-{{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(4-oxidomorpholin-4-yl)éthyl]urée
- 6-{{[6-(1-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 5 - 1-(6-{{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée
- (6-{{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate d'oxétan-2-ylméthyle
- N-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}cyclopropanecarboxamide
- 10 - N-(6-{{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)acétamide
- 1-{6-[(6-méthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}-3-[2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]urée
- 15 - 6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-amine
- 6-{{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-amine
- 1-cyclopropyl-3-{6-[(6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl)sulfanyl]-1,3-benzothiazol-2-yl}urée
- 20 - N-(6-{{[6-(4-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- N-(6-{{[6-(4-fluorophényl)-7,8-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropanecarboxamide
- 25 - 1-(6-{{[6-(3-fluorophényl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-yl]sulfanyl}-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]urée

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

5 **18** - Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications.

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

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

10 **21** - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 17, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

15 **22** - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 17, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

20 **23** - Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

25 **24** - Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 17, ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition de l'activité de la protéine kinase MET et ses formes mutantes

25 - Utilisation telle que définie à la revendication **24**, dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.

26 - Utilisation telle que définie à la revendication **24** ou **25** dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

5 **27** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 17, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : troubles de la prolifération de vaisseaux sanguins, troubles fibrotiques, troubles de la prolifération de cellules 'mesangial', désordres métaboliques, 10 allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

15 **28** - Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

29 - Utilisation selon la revendication **28** destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.

30 - Utilisation selon la revendication **28** ou **29** destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

20 **31** - Utilisation selon l'une ou plusieurs des revendications **28** à **30** destinée au traitement de tumeurs primaires et/ou de métastases en particulier dans les cancers gastriques, hépatiques, rénaux, ovariens, du colon, de la prostate, du poumon (NSCLC et SCLC), les glioblastomes, les cancers de la thyroïde, de la vessie, du sein, dans le mélanome, dans les tumeurs 25 hématopoïétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les

cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

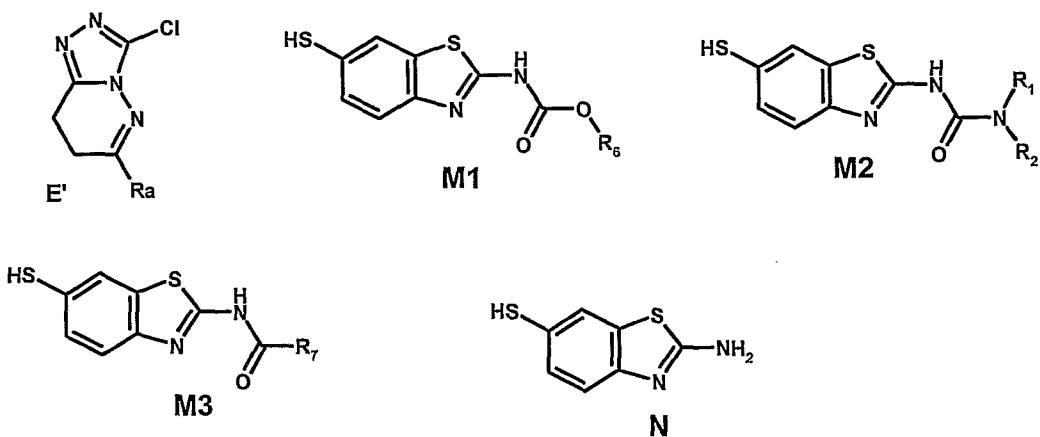
32 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 17, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de 5 cancers.

33 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 17, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en association.

34 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des 10 revendications 1 à 17 comme inhibiteurs de kinases.

35 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 17 comme inhibiteurs de MET.

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



dans lesquels R₆ représente un radical alkyle éventuellement substitué par un groupe NR₃R₄ (un radical -(CH₂)_n-NR₃R₄), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyne, phényle, -(CH₂)_n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n représente un entier de 1 à 4, tel que OR₆ représentent les

valeurs correspondantes de R tel que défini ci-dessus ; R7 représente un radical cycloalkyle ou alkyle éventuellement substitué par un radical NR₃R₄, alcoxy, hydroxy ou un radical phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué à la revendication 1 ; et
5 Ra, R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à la revendication 1.