

(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  
21 août 2003 (21.08.2003)

PCT

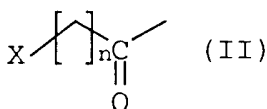
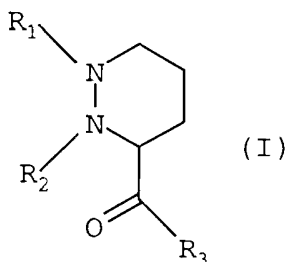
(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/068140 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **A61K** [FR/FR]; 12, rue de-la-Biberonne, F-77410 Claye Souilly (FR). **MAUGER, Jacques** [FR/FR]; 6, rue Roubo, F-75011 Paris (FR).
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR03/00381
- (22) Date de dépôt international : 7 février 2003 (07.02.2003)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 02/01632 11 février 2002 (11.02.2002) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BHAT-NAGAR, Neerja** [IN/FR]; 2, rue de la Remise des Gatines, F-91600 Savigny sur Orge (FR). **BENARD, Didier** [FR/FR]; 4, allée du Parc, Attainville, F-95570 Bouffemont (FR). **BROTO, Pierre** [FR/FR]; 99, rue de Meaux, F-75019 Paris (FR). **GOURVEST, Jean-François**
- (74) Mandataire : **ROUSSEAU, Pierick**; Aventis Pharma S.A., 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).
- (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, US, UZ, VC, VN, YU, ZA.
- (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**  
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US seulement

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL PYRIDAZINE DERIVATIVES, USE OF THE SAME AS MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE LA PYRIDAZINE, LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION



(57) Abstract: The invention relates to the products of formula (I) wherein R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl, COR, COOR, aryl, or aralkyl radical; R<sub>2</sub> represents a radical of formula (II) wherein n is equal to 0, 1, 2 or 3, and X can be a saturated or unsaturated, monocyclic or bicyclic heterocycle radical, an aryl radical, a NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub> radical, or a COR radical; and R<sub>3</sub> is a radical of formula -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(CN)R<sub>6</sub>R<sub>7</sub> wherein

Y is an oxygen atom or a -N(R<sub>8</sub>)- radical, and m is equal to 0, 1, 2 or 3. The inventive products are used for the prevention or treatment of diseases with which metabolic enzymes selected from proteases and kinases are associated.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet les produits de formule : dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, COR, COOR, aryle, aralkyle, éventuellement substitué; R<sub>2</sub> représente un groupement répondant à la formule (II) suivante : dans laquelle n vaut 0, 1, 2 ou 3; X peut être un groupement hétérocycle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé; ou un groupement aryle; ou un groupement NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>; ou un groupement COR; R<sub>3</sub> est un groupement de formule -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(CN)R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, dans laquelle Y est un atome d'oxygène ou un groupement -N(R<sub>8</sub>)-, m vaut 0, 1, 2 ou 3. Ces produits sont destinés à la prévention ou au traitement de maladies dans lesquelles des enzymes métaboliques choisies parmi les protéases et des kinases sont impliquées.

WO 03/068140 A2



**Publiée :**

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

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

**NOUVEAUX DERIVES DE LA PYRIDAZINE, LEUR UTILISATION**  
**COMME MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES**  
**ET LEUR PROCEDE' DE PREPARATION**

5

L'invention concerne de nouveaux dérivés de pyridazine, leur préparation, leur utilisation comme médicaments, notamment comme inhibiteurs de la cathépsine K., ainsi que les compositions pharmaceutiques les renfermant.

Les enzymes métaboliques telles que des protéases ou des kinases sont des enzymes largement distribuées dans le règne animal. A titre d'exemples non exhaustifs, on peut citer comme références bibliographiques pour les protéases, les documents : « Methods in Enzymology XLII (1975) » et « Journal of Medicinal Chemistry » vol. 43 n° 3 (D. Leung, G. Abbenante et D.P. Fairlie) et pour les kinases, le document : « Methods in Enzymology », Vol 80(1981) (Academic Press Inc.).

20 Parmi les protéases capables de catalyser sélectivement l'hydrolyse des liaisons polypeptidiques, on peut citer les quatre principales classes : protéase aspartique, sérine, cystéine et métallo-protéase.

Comme protéase aspartique on peut citer notamment la 25 HIV-1 protéase, la rénine, les plasmepsines, la cathépsine D.

Comme sérine protéase on peut citer notamment la thrombine, le facteur Xa, l'élastase, la tryptase, les "complement de convertases", la protéase NS3 de 30 l'hépatite C.

Parmi les cystéine-protéases, il existe trois groupes structurellement distincts, le groupe papaine et

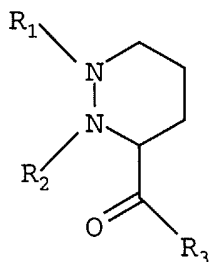
les cathepsines, le groupe ICE (les caspases) et le groupe picorna-viral (semblable aux sérine-protéases dans lesquelles la sérine est remplacée par une cystéine).

Ainsi, on peut citer notamment la cathépsine K, la cathépsine B, la cathépsine L, la cathépsine S, les caspases, le rhinovirus 3C protéase et les papaines et calpaines.

Comme métalloprotéase, on peut citer notamment l'enzyme de conversion de l'Angiotensine, l'Endopeptidase neutre et le mélange des deux, la matrix métalloprotéase ainsi que la Tumor-necrosis Factor- $\alpha$ -Converting Enzyme.

Ces enzymes kinases ou protéases sont impliquées dans des processus de catabolisation et de communication inter et intracellulaire : elles jouent un rôle important dans un grand nombre de maladies de domaines différents tels que notamment le domaine cardiovasculaire, l'oncologie, le système nerveux central, l'inflammation, l'ostéoporose et également les maladies infectieuses, parasitaires, fongiques ou virales. C'est pourquoi ces protéines sont des cibles de grand intérêt pour la recherche pharmaceutique.

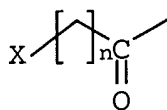
La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) :



dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de  
 5 carbone, COR, COOR, R étant choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical pyridyle ou carbamoyle, un radical -CH<sub>2</sub>-alkényle linéaire ou ramifié renfermant au  
 10 total de 3 à 9 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6  
 15 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par 1 à 3 atomes d'halogène,

R<sub>2</sub> représente un groupement répondant à la formule (II)  
 20 suivante :



dans laquelle :

n vaut 0,1,2 ou 3 ; une double liaison pouvant éventuellement être présente lorsque n vaut 2 ou 3;

25 X est l'un des groupements:  
 groupement hétérocyle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé; ou

- un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par 1 à 3 atomes d'halogène ; ou
- un groupement NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement COR, CONHR, CSNHR ou SO<sub>2</sub>R, R ayant la signification donnée précédemment et R<sub>5</sub> étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- un groupement COR, R ayant la signification donnée précédemment et R<sub>5</sub> étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou
- R<sub>3</sub> est un groupement de formule -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(CN)R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, dans laquelle :
- Y est un atome d'oxygène ou un groupement -N(R<sub>8</sub>)-, R<sub>8</sub> étant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- m vaut 0,1,2 ou 3,
- R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement aryle ou alkaryle, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de

- carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryloxy renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ce groupement aryloxy étant lui-même éventuellement substitué par 1 à 3 halogènes,
- 5  $R_7$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,
- ou  $R_6$  et  $R_7$  pouvant former ensemble un cycle saturé à 6 chaînons ;
- 10 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles, racémiques, énantiomères et diastéréo-isomères ;
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques de
- 15 ces produits.

Les produits de la présente invention tels que définis ci-dessus et ci-après possèdent des propriétés inhibitrices d'enzymes métaboliques telles que définies

20 ci-dessus notamment de kinases ou de protéases comme notamment les cystéine protéases ou sérine protéases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utiles dans la prévention ou le traitement de maladies dans lesquelles de telles enzymes

25 métaboliques sont impliquées comme certaines maladies cardiovasculaires, maladies du système nerveux central, maladies inflammatoires, maladies de l'os telles que par exemple l'ostéoporose, maladies infectieuses nécessitant notamment pour leur thérapie des anti-infectieux ou

30 encore certains cancers.

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

-le terme aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone désigne un radical insaturé, comportant un ou deux cycles fusionnés, éventuellement interrompu par un à trois hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène et soufre. On  
5 peut citer: phényle, naphthyle.

-le terme aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone désigne un radical aryle tel que ci-dessus, lié par un radical alkyle linéaire ou ramifié, ce radical alkyl ayant de 1 à 5 atomes de carbone. On peut citer notamment  
10 le benzyle.

-le terme aralkyloxy indique la présence d'un oxygène terminal sur le groupe aralkyle précité.

-le terme radical hétérocyclique monocyclique désigne un radical saturé ou insaturé constitué de 5 ou 6 chaînons  
15 tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote : un tel radical hétérocyclique désigne ainsi un radical carbocyclique interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre étant entendu  
20 que les radicaux hétérocycliques peuvent renfermer un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et que lorsque ces radicaux hétérocycliques comportent plus d'un hétéroatome, les hétéroatomes de ces radicaux  
25 hétérocycliques peuvent être identiques ou différents. On peut citer notamment le radical dioxolane, dioxane, dithiolane, thiooxolane, thiooxane, morpholinyle, pipérazinyle, pipérazinyle substitué par un radical alkyle, linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes  
30 de carbone, pipéridyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que ~~2-furyle~~ 2-furyle, pyrimidinyle, pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle

pyrimidyle, pyrrolyle, thiazolyle, isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle libre ou salifié thiadiazolyle, thiatriazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, 3- ou 4-isoxazolyle. On peut citer tout  
5 particulièrement les radicaux morpholinyle, thiényle tel que 2-thiényle et 3-thiényle, furyle tel que 2-furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, tétrahydrothiényle, pyrrolyle, pyrrolinyle, pyridyle et pyrrolidinyle.

-le terme radical hétérocyclique bicyclique désigne un  
10 radical saturé ou insaturé constitué de 8 à 12 chaînons tel que l'un ou plusieurs des chaînons représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote et notamment des groupes hétérocycliques condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène,  
15 par exemple benzothiényle tel que 3-benzothiényle, benzothiazolyle, quinolyle, tetralone, benzofuryle, benzopyrrolyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, thionaphtyle, indolyle ou purinyle.

Les composés de formule (1) peuvent être salifiés  
20 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 potas-sium, de lithium, de calcium, de magnésium ou  
25 d'ammonium ou des bases organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la tri-éthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxy-méthyl)amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la pico-line, la  
30 dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl- glucamine,

-Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (1) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

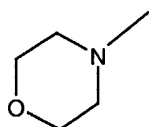
On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale, et les différentes conformations rotationnelles possibles des dérivés de l'éthane. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique ou isomérie 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.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans

laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, benzyle, -COO-benzyle ou -CO-méthylène-benzyle, en particulier, ceux dans lesquels  $n$  est égal à 0 ou 2.

De préférence,  $R_5$  est un atome d'hydrogène.

5 Sont également intéressants les produits de formule (I) dans lesquels  $X$  est un groupement phényle, -NHCO-benzyle ou ceux dans lesquels  $X$  est le groupement



De préférence,  $R_6$ ,  $R_7$  et/ou  $R_8$  sont, indépendamment  
10 les uns des autres, un atome d'hydrogène.

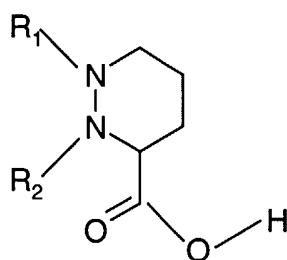
$R_6$  peut avantageusement être le le groupement phényle, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br.

Présentent également un intérêt, les produits de formule (I) dans lesquels  $m$  vaut 0 ou 2.

15 La présente invention a également tout particulièrement pour objet certains produits de formule (I).

### Procédé selon l'invention

20 La présente invention a ainsi également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction d'un produit de formule (IV)



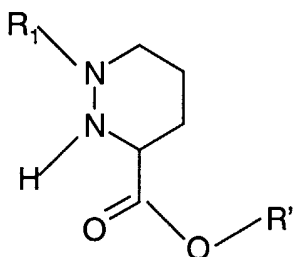
(IV)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus,

avec un amino-nitrile ou cyano-hydrine de formule  $HR_3$ ,  
 5 dans laquelle  $R_3$  a la même signification que ci-dessus,  
 pour obtenir un produit de formule (I).

La présente invention a ainsi également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I), telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce qu'il  
 10 comporte :

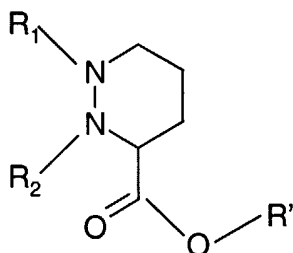
1) une étape au cours de laquelle on fait réagir un produit de formule (II)



(II)

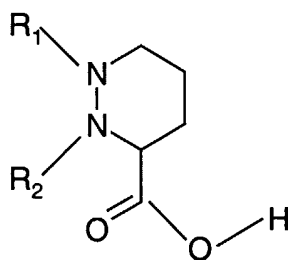
15

avec un chlorure d'acide de formule  $R_2Cl$ , dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les mêmes significations que ci-dessus et  $R'$  est un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, pour  
 20 obtenir le produit de formule (III);



2) une étape au cours de laquelle on hydrolyse le produit de formule (III) obtenu à l'étape 1) en le produit de formule (IV);

5



3) une étape au cours de laquelle on fait réagir le produit de formule (IV) obtenu à l'étape 2) avec un amino-nitrile ou cyano-hydrine de formule  $HR_3$ , dans laquelle  $R_3$  a la même signification que ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (I).

10

Le premier procédé décrit a comme produit de départ un acide pyridazine-carboxylique, de formule (IV), que l'on fait réagir directement avec un dérivé nitrile approprié.

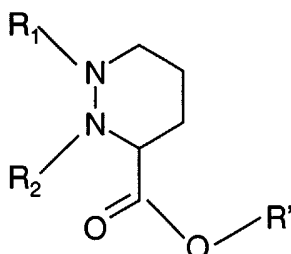
15

Le second procédé est basé sur la préparation d'un ester intermédiaire.

Un tel procédé est donc constitué essentiellement des 3 étapes suivantes :

20

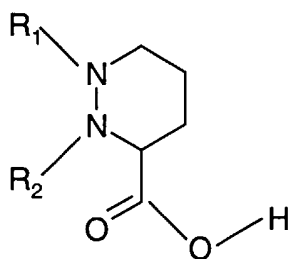
- l'étape 1) permet d'obtenir le produit de formule (III)



(III)

à partir du produit de formule (II) ;

- l'étape 2), qui est un étape connue en soi d'hydrolyse  
 5 d'un ester et a lieu généralement en présence d'une base,  
 permet d'obtenir le produit de formule (IV)



(IV)

à partir du produit de départ de formule (III) ;

10 - l'étape 3) permet d'obtenir le produit de formule (I) à  
 partir du produit de formule (IV).

Quant aux étapes optionnelles, elles sont d'une  
 manière générale des réactions classiques, bien connues  
 de l'homme du métier.

15 Ainsi, les fonctions réactives qu'il convient, le  
 cas échéant, de protéger sont généralement les fonctions  
 acides carboxyliques, amines, amides et hydroxy.

La protection de la fonction acide est notamment  
 effectuée sous forme d'esters d'alkyle, d'esters  
 20 allyliques; de benzyle, benzhydryle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par saponification, hydrolyse acide, hydrogénolyse, ou encore clivage à l'aide de complexes solubles du Palladium O.

La protection des amines et amides est notamment effectuée sous forme de dérivés benzylés, sous forme de  
5 carbamates, notamment d'allyle, benzyle, phényle ou tertbutyle, ou encore sous forme de dérivés silylés tels que les dérivés tertbutyle diméthyl, triméthyl, triphényl ou encore diphényl tertbutyl-silyle.

10 La déprotection est effectuée, selon la nature du groupement protecteur, par le sodium ou le lithium dans l'ammoniac liquide, par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium O, par action d'un acide, ou par action du fluorure de tétrabutylammonium.

15 La protection des alcools est effectuée de manière classique, sous forme d'éthers, d'esters ou de carbonates. Les éthers peuvent être des éthers d'alkyle ou d'alkoxyalkyle, de préférence des éthers de méthyle ou de méthoxyéthoxyméthyle, des éthers d'aryle ou de  
20 préférence d'aralkyle, par exemple de benzyle, ou des éthers silylés, par exemple les dérivés silylés cités plus haut. Les esters peuvent être n'importe quel ester clivable connu de l'homme du métier et de préférence l'acétate, le propionate ou le benzoate ou p-  
25 nitrobenzoate. Les carbonates peuvent être par exemple des carbonates de méthyle, tertbutyle, allyle, benzyle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, notamment la saponification,  
30 l'hydrogénolyse, le clivage par des complexes solubles du Palladium O, l'hydrolyse en milieu acide ou encore, pour

les dérivés silylés, le traitement par le fluorure de tétrabutylammonium.

La réaction d'amidification est effectuée au départ de l'acide carboxylique à l'aide d'un agent d'activation  
5 tel qu'un chloroformiate d'alkyle ou l'EDCI, par action de l'ammoniaque ou d'une amine appropriée ou de leurs sels d'acides.

Les réactions d'acylation et de sulfonation sont effectuées sur les hydroxyurées par action respectivement  
10 d'un halogénure ou anhydride d'acide carboxylique approprié ou d'un halogénure d'acide sulfonique approprié.

La réaction d'alkylation est effectuée par action sur les dérivés hydroxylés d'un halogénure d'alkyle ou  
15 d'alkyle substitué, notamment par un radical carboxy libre ou estérifié.

L'introduction finale éventuelle d'une double liaison, est effectuée par action d'un dérivé halogéné du sélénium puis oxydation, selon des méthodes connues de  
20 l'homme du métier.

La formation d'un groupement urée est effectuée de préférence par action d'un isocyanate approprié sur le NH libre.

La réduction d'acides en alcools peut être effectuée  
25 par action d'un borane ou via un anhydride mixte intermédiaire, par action d'un borohydrure alcalin. L'anhydride mixte est préparé par exemple à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle.

La déshydratation d'amide en nitrile peut intervenir  
30 dans les conditions des réactions de carbonylation et cyclisation.

La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases peut concerner soit les composés comportant une fonction acide, 5 notamment carboxy, soit ceux comportant une fonction sulfoxy ou ceux comportant un hétérocycle à caractère acide. Dans le premier cas, on opère par addition d'une base appropriée telle que celles citées précédemment. Dans le second cas, on obtient directement le sel de 10 pyridinium lors de l'action du complexe SO<sub>3</sub>-pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. Dans l'un ou l'autre cas, on peut encore opérer par échange d'ions sur résine. Des exemples de salifications figurent ci-après dans la partie 15 expérimentale.

La séparation des énantiomères et diastéréoisomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du métier, notamment la chromatographie.

La dernière étape du procédé selon l'invention peut, 20 la cas échéant, être suivie d'une hydrogénolyse de manière à convertir le groupement R<sub>1</sub> en un atome d'hydrogène.

Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples 25 décrits ci-après.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides présentent d'intéressantes propriétés pharmacologiques.

30 Les produits de la présente invention peuvent ainsi être doués de propriétés inhibitrices d'une ou plusieurs enzymes métaboliques telles que définies ci-dessus

notamment de kinases ou de protéases.

Certains produits de formule (I) de la présente invention tels que définis ci-dessus, peuvent donc notamment posséder des propriétés inhibitrices de  
5 certaines protéines kinases ou de protéases.

A titre de protéines kinases d'intérêt, on peut viser les cathepsines B, H, J, L, N, S, T, C, V W, K ou O, O2; notamment celles impliquées dans les maladies du métabolisme du cartilage et de l'os et les cancers des  
10 os, et tout particulièrement la cathepsine K.

Les niveaux, la régulation et l'activité d'un certain nombre de protéines kinases ou protéases jouent un rôle dans plusieurs pathologies humaines. L'activité d'une protéine kinase ou protéase peut notamment être  
15 associée à des récepteurs possédant des domaines transmembranaires ou à des protéines intracellulaires.

Certaines kinases ou protéases peuvent jouer un rôle dans l'initiation, le développement et l'achèvement des évènements du cycle cellulaire et ainsi, des molécules  
20 inhibitrices de telles kinases ou protéases sont susceptibles de limiter des proliférations cellulaires non désirées telles que celles observées dans les cancers, psoriasis, croissance de champignons, de parasites (animaux, protistes): de telles molécules  
25 inhibitrices de ces kinases ou protéases sont ainsi également susceptibles d'intervenir dans la régulation de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent ainsi être doués de propriétés  
30 antimitotiques.

Certains produits de formule (I) telle que définie

ci-dessus peuvent comme inhibiteurs de kinase ou protéase avoir notamment la propriété d'inhiber la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Ils peuvent donc être utiles pour le traitement thérapeutique ou prophylactique de maladies qui sont causées au moins en partie par une augmentation non désirée de la résorption osseuse, par exemple l'ostéoporose.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent ainsi par exemple inhiber l'adhésion des ostéoclastes sur la surface de l'os et ainsi la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Les maladies de l'os dont le traitement ou la prévention nécessitent l'emploi des composés de formule (I), sont notamment l'ostéoporose, l'hypercalcémie, l'ostéopénie, par exemple causée par les métastases osseuses, les désordres dentaires par exemple les parodontites, l'hyperparathyroïdisme, les érosions périarticulaires dans l'arthrite rhumatoïde, la maladie de Paget, l'ostéopénie induite par l'immobilisation. En outre les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour soulager, empêcher ou traiter les désordres de l'os qui sont causés par les traitements, par les glucocorticoides, les thérapies liées à la prise de stéroïdes ou de corticostéroïdes ou par les déficiences d'hormones sexuelles mâles ou femelles.

Tous ces désordres sont caractérisés par une perte osseuse, qui est basée par un défaut d'équilibre entre la formation osseuse et la destruction osseuse et qui peut être influencé favorablement par l'inhibition de la résorption osseuse par les ostéoclastes.

Certains produits de formule (I) de la présente invention peuvent posséder en plus de leurs propriétés

inhibitrices spécifiques de kinases ou protéases, des effets cellulaires intéressants tels que des propriétés antiprolifératives et notamment des effets sur l'apoptose.

5 On sait par des travaux décrits dans la littérature tel que dans WO 97/20842, que des rapports existent entre le cycle cellulaire et l'apoptose. Parmi les voies conduisant à l'apoptose, certaines sont dépendantes de kinases ou de protéases.

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

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

15 Les produits de formule (I) de la présente invention possèdent aussi des propriétés antimitotiques et anti-neurodégénératives.

Certains produits de la présente invention peuvent être inhibiteurs d'effets vasoconstricteurs et hypertenseurs et ainsi produire un effet anti-ischémique, ou encore s'opposer à des effets stimulants au niveau de certains types cellulaires notamment les cellules musculaires lisses, les fibroblastes, les cellules neuronales et les cellules osseuses.

25 Les produits selon la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans le traitement de maladies telles que les maladies prolifératives, le cancer, la resténose, l'inflammation; les allergies, les maladies cardiovasculaires ou certaines maladies infectieuses.

30 Les produits de la présente invention peuvent également être utilisés dans le traitement de certains désordres gastro-intestinaux, gynécologiques et en

particulier pour un effet relaxant au niveau de l'utérus.

Les produits de formule (I) de la présente demande peuvent ainsi posséder d'intéressantes propriétés pharmacologiques justifiant leur application en  
5 thérapeutique.

L'invention a donc aussi pour objet les composés selon l'invention pour leur utilisation à titre de médicaments, destinés à la prévention ou au traitement de  
10 maladies rappelées ci-dessus.

L'invention a tout particulièrement pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des composés selon  
15 l'invention en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention telles que définies ci-dessus peuvent être administrées par voie buccale, par voie parentérale ou  
20 par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses ou par injection par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Ces compositions peuvent être solides ou liquides et se présenter sous toutes les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme, par  
25 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  
30 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  
5 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,  
10 ou de préférence de 0,1 à 2 g par jour.

L'invention a encore pour objet l'utilisation des composés selon l'invention pour la fabrication de médicaments, destinés à la prévention ou au traitement de  
15 maladies rappelées ci-dessus.

Les produits des exemples suivants sont caractérisés par leurs spectres RMN (300Hz dans du  $\text{CDCl}_3$  ou du DMSO) et par leur mass moléculaire MM (électrospray en mode  
20 positif; résultats sous forme de la masse de l'ion moléculaire  $\text{H}^+$  ou sous forme d'adduit du sodium).

Les produits de départ de formule (II) sont connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de  
25 l'homme du métier. Des références de littérature ainsi que des préparations sont éventuellement fournies ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans  
30 toutefois en limiter la portée.

**Exemples**

Dans les exemples qui suivent les abréviations suivantes ont été utilisées:

- M: masse molaire moléculaire
- 5 SM: spectrométrie de masse
- EDCI: 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbo-diimide chlorhydrate
- AcOEt : acétate d'éthyle
- DMF : N,N-diméthylformamide
- 10 HOBt : 1-hydroxybenzotriazole hydrate
- DMSO : diméthylsulfoxyde

**Exemple 1**15 **Synthèse d'un acide R<sub>2</sub>OH**

10,69 g (0,12 mM) de  $\beta$ -alanine sont mis en solution dans 60 ml de NaOH 2N (0,12mM). On ajoute goutte à goutte 17,6  $\mu$ l (0,132mM) du chlorure d'acide benzyl-méthanoïque et 66 ml (0,132mM) de NaOH 2N.

- 20 On garde le mélange sous agitation pendant 1h30 à 0°C. Le milieu réactionnel est extrait 2 fois par 25 ml de diethyl ether puis amené à pH=3 par 65 ml d'une solution HCl 2N. On filtre le précipité formé, le sèche. On récupère 23,4 g d'un solide blanc correspondant à l'acide
- 25 3-[(phénylacétyl)amino]propanoïque.

Le rendement correspondant est de 94,2 %.

**Spectre RMN du proton**

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité:

- 30 2,5 (t, 2H<sub>a</sub>) ; 3,35 (q, 2H<sub>b</sub>); 3,5(s, 1H<sub>c</sub>); 7,3 à 7,5 (m, 5H) ; 8,25(t, 1H)

**Exemple 2****Synthèse d'un acide intermédiaire****Etape A**

291 mg (1,4 mM) de l'acide obtenu à l'exemple 1 sont mis  
5 en solution dans 5 ml de dichlorométhane et 0,5 ml de  
DMF, on ajoute goutte à goutte 368 ml (4,21 mM) de  
chlorure d'oxalyle.

Après 3 h d'agitation à température ambiante, le chlorure  
d'acide est formé et utilisé tel quel pour la suite de  
10 la synthèse.

On ajoute à la solution précédente, 390 mg (1,4 mM) de  
dérivé pyridazine en solution dans 5 ml de  
dichlorométhane et 733 ml de DMF, ledit dérivé de  
pyridazine correspondant au (3S) tétrahydro-1,3(2H)-  
15 pyridazinedicarboxylate de 1-(phénylméthyle)-3-méthyle.  
Ce composé est obtenu par estérification de l'acide  
pyridazine-3-carboxylique correspondant (voir aussi la  
description en tant que produit intermédiaire dans les  
documents WO-A-9955724, WO-A-9722619 et EP-A-25941).

20 On garde le milieu réactionnel sous agitation à  
température ambiante pendant 12 heures.

Celui-ci est concentré et purifié par chromatographie  
flash avec un mélange acétate d'éthyle/dichlorométhane :  
80/20. On récupère 150 mg du produit attendu,  
25 correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl)amino]  
propyl]-hexahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 1-  
(phénylméthyle)-3-méthyle.

Le rendement correspondant est de 26%.

**Spectre RMN du proton**

30 Dans le  $\text{CDCl}_3$ , à 300 MHz, déplacements chimiques des pics  
en ppm et multiplicité ~~seuls~~.

1,46 et 2,04 (m, 2H<sub>e</sub>) ; 1,72 et 2,1 (m, 2H<sub>d</sub>), 2,61 (m, 2H<sub>b</sub>) ; 2,90 m , 4,04 et 4,14 (dl, 2H<sub>f</sub>), 3,47 (m, 2H<sub>a</sub>) ; 3,48 (m, 2H<sub>h</sub>) ; 3,54 (sl, 3H) ; 4,73 à 4,98 (m, 1H<sub>g</sub>) ; 5,18(sl, 1H<sub>c</sub>) ; 5,22 (sl, 1H<sub>g</sub>), 5,96 et 6,07(d, 1H) ; 7 à 7,4 (m, 10H).

### Etape B

38 mg (0,08mM) de l'ester obtenu à l'étape A sont mis en solution dans 2 ml de methanol. On ajoute 8,3 µl (0,16 mM) d'une solution de soude 2N. on laisse en contact pendant 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré, extrait par 25 ml d'acétate d'éthyle puis acidifié par une solution HCl 1N jusqu'à pH=1 puis extrait par 25 ml d'une solution d'acétate d'éthyle. La solution organique est séchée, concentrée pour donner 31 mg d'une huile correspondant au dérivé acide carboxylique recherché.

Le rendement correspondant est de 84%.

### Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,46 et 1,75 (m, 2H<sub>e</sub>) ; 1,67 et 2,31 (m, 2H<sub>d</sub>), 2,47 (m, 2H<sub>b</sub>) ; 2,90 m , 4,04 et 4,14 (dl, 2H<sub>f</sub>), 3,47 (m, 2H<sub>a</sub>) ; 3,48 (m, 2H<sub>h</sub>) ; 4,73 à 4,98 (m, 1H<sub>g</sub>) ; 5,18(sl, 1H<sub>c</sub>) ; 5,22 (sl, 1H<sub>g</sub>), 5,96 et 6,07(d, 1H) ; 7 à 7,4 (m, 10H).

### Exemple 3

#### Synthèse d'un amino-nitrile HR<sub>3</sub>

9,59 g (29,8 mM) d'une solution à 70% dans l'éther de 3-phénoxybenzaldehyde cyanohydrine sont mis en solution dans 60 ml d'éthanol dans une bombe métallique d'une contenance de 100 ml en présence de 10 g de MgSO<sub>4</sub>.

On y fait buller de l'ammoniaque gazeux pendant 1 h en maintenant le milieu à  $-10^{\circ}\text{C}$  et l'on conserve sous agitation ce mélange à température ambiante pendant 18 h. Le mélange est ensuite filtré et évaporé à sec.

5 Le résidu est repris dans 50 ml d'une solution aqueuse  $\text{pH}=1$ , extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite neutralisée par  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  puis extrait 2 fois par 50 ml d'acétate d'éthyle. A cette solution on ajoute 100 ml d'une solution  $\text{HCl}/\text{AcOEt}$  à 20%. La solution  
10 finale est concentrée pour donner 3,12 g d'une poudre beige correspondant au 3-phénoxy  $\alpha$ -amino-benzènacétonitrile.

Le rendement correspondant est de 40%.

#### Spectre RMN du proton

15 Dans le  $\text{CDCl}_3$ , à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

4,88 (sl, 1H) ; 7,0 (s, 1H<sub>a</sub>) ; 7,02 (dd, 2H<sub>g</sub>) ; 7,14 (tl, 1H<sub>e</sub>) ; 7,19 (1H, H<sub>a</sub>) ; 7,26 (dl, 1H<sub>b</sub>) ; 7,36 (m, 2H<sub>f</sub>) ;  
20 7,37 (m, 1H).

#### Exemple 4

31 mg de l'acide obtenu à l'exemple 2 sont mis en solution dans 1 ml de DMF. On ajoute au milieu porté à  $0^{\circ}\text{C}$  (bain glace-sel), 14 mg (0,1 mM) de HOBT (1-  
25 hydroxybenzotriazole) puis 20 mg (0,1mM) d'EDCI. Le mélange ramené à température ambiante est conservé 1 heure sous agitation. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 15,3 mg (0.068 mM) de l'amine obtenue à  
30 l'exemple 3 en solution dans 2 ml de DMF et 36  $\mu\text{l}$  (0,2 mM) de DIPEA (diisopropyléthylamine). On conserve le mélange 12 h à température ambiante, puis on verse dans 25 ml d'eau. La solution est extraite par 25 ml d'AcOEt,

séchée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash. On récupère 22 mg du produit attendu, correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl)amino]propyl]-3-[[[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]amino]carbonyl]-tétrahydro-1(2H)-pyridazine-carboxylate de (phénylméthyle).

Le rendement correspondant est de 50%.

#### Spectre RMN du proton

Dans le  $\text{CDCl}_3$ , à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,46 à 1,75 (m,  $2\text{H}_e$ ) ; 1,67 et 2,31 (m,  $2\text{H}_d$ ) ; 2,47 (m,  $2\text{H}_b$ ) ; 2,9 (m,  $1\text{H}_f$ ) ; 3,47 (m,  $2\text{H}_a$ ) ; 3,48 (m,  $2\text{H}_h$ ) ; 4,04 et 4,14 (dl,  $1\text{H}_f$ ) ; 4,73, 4,98 et 5,22 (m,  $2\text{H}_g$ ) ; 5,18 (sl,  $1\text{H}_c$ ) ; 6,07 (m, 1H) ; 5,96 et 6,03 (d,  $1\text{H}_i$ ) ; 6,07 (m, 1H) ; 6,9 à 7,47 (m,  $19\text{H}_{Ar}$ ) ; 8.42 et 8.5 (dl, 1H).

#### Exemple 5

On met en solution 19 mg (0,029 mM) du mélange 50/50 obtenu à l'exemple 4 dans 2 ml d'éthanol. On ajoute à cette solution 10 mg de Pd/C à 10%. On conserve 15 h sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est filtré puis concentré. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash pour donner 10 mg du produit attendu qui est un mélange 50/50 de 2 diastéréoisomères (S,S) et (S,R), correspondant au (3S) 2-[3-[(phénylacétyl)amino]-1-oxopropyl]-N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide. Le rendement correspondant est de 67%.

#### Spectre RMN du proton

Dans le  $\text{CDCl}_3$ , à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

(mélange des 2 diastéréoisomères 50/50): 1,58 (m, 2H<sub>a</sub>);  
1,70 et 2,37 (m, 2H<sub>d</sub>) ; 2,33 et 2,94 ( m, 2H<sub>b</sub>) ; 2,68,  
2,72, 2,91 et 3,01 (m, 2H<sub>f</sub>) ; 3,27 et 3,37 (m, 1H<sub>h</sub>) ;  
3,52 (sl, 1H<sub>n</sub>) ; 3,83 (sl), 3,96 (sl) et 3,16 (dl, 2H<sub>a</sub>);  
5 5,14 (sl, 1H<sub>c</sub>) ; 5,89 et 5,97 (sl, 1H) ; 6,09 et 6,18 (d,  
1H<sub>i</sub>) ; 8,24 et 8,49 (dl, 1H).

### Exemple 6

A partir du mélange obtenu à l'exemple 4, on sépare les  
10 deux diastéréoisomères purs que l'on hydrogène ensuite  
séparément, dans les mêmes conditions que pour l'exemple  
5.

On obtient ainsi deux diastéréoisomères séparés purs  
(dont la formule est bien entendu la même que celle  
15 donnée à l'exemple 5).

### Exemple 7

On procède comme indiqué à l'exemple 4, sauf qu'au lieu  
d'utiliser l'amine obtenue à l'exemple 3, on utilise  
20 directement la 3-phénoxybenzaldehyde cyanohydrine  
(produit de départ ayant servi à préparer cette amine).

On obtient ainsi un mélange de diastéréoisomères,  
correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-  
[(phénylacétyl)amino]propyl]-tétrahydro-1,3(2H)-  
25 Pyridazinedicarboxylate de 1-(phénylméthyle) 3-  
[(R)cyano(3-phénoxyphényl)méthyle].

### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics  
en ppm et multiplicité :

30 1,49 et 1,79 (m, 2H) ; 1,80 et 1,90 (m, 2H) ; 2,30 et  
2,54 (m, 2H) ; 3,01 et 4,09 (m, 2H) ; 3,36 (sl, 2H) ;  
3,27 (m, 2H) ; 4,89 et 5,11 (m, 1H) ; 4,98 et 5,15 (m,

1H) ; 5,31 (sl, 1H) ; 6,49 et 6,59 (sl, 1H) ; 6,90 à 7,50 (m, 19H).

### Exemple 8

5 On déprotège le composé obtenu à l'exemple 7 par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5. On obtient ainsi un mélange de deux diastéréoisomères correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl)amino]propyl]-  
10 tétrahydro-1,3(2H)-Pyridazinecarboxylate de 3-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyle].

### Exemple 9

On procède comme indiqué à l'exemple 4, sauf qu'au lieu d'utiliser l'amine obtenue à l'exemple 3, on utilise de  
15 la 3-(p-bromophénoxy)benzaldéhyde cyanohydrine du commerce.

On obtient ainsi un mélange de 2 diastéréoisomères 50/50 correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl)amino]propyl]-tétrahydro-1,3(2H)-Pyridazinedicarboxylate  
20 de 1-(phénylméthyle) 3-[cyano-3-[(4-bromophénoxy)phényl)méthyle].

### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

25 1,51 et 1,78 (m, 2H<sub>e</sub>); 1,76 et 1,97 (m, 2H<sub>d</sub>); 2,24 et 2,54 (m, 2H<sub>b</sub>); 3,22 (m, 2H<sub>b</sub>); 3,35 (m, 2H<sub>h</sub>); 4,03 (m, 2H<sub>f</sub>); 5,12 (sl, 1H<sub>g</sub>); 5,18 (sl, 1H<sub>g</sub>); 5,36 (m, 1H<sub>c</sub>); 6,61 (m, 1H<sub>i</sub>); 7,01 à 7,57 (m, 18H<sub>Ar</sub>).

SM (Electrospray négatif) m/z : [M]<sup>-</sup> = 737

**Exemple 10**

On procède comme indiqué à l'exemple 4, sauf qu'au lieu d'utiliser l'amine obtenue à l'exemple 3, on utilise du (cyano amino méthyl) benzène du commerce.

5 On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) 3-[[ (cyanophénylméthyl) amino] carbonyl]-2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl) amino] propyl]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazine carboxylate de (phénylméthyle).

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>=568,3 [MNa]<sup>+</sup>= 590,2

10

**Exemple 11**

On déprotège le composé obtenu à l'exemple 10, par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

15 On obtient le composé correspondant au (3S) N-(cyanophénylméthyl)-2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl) amino] propyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

**Spectre RMN du proton**

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

20 1,58 (m, 2H) ; 1,71 (m, 1H) ; 2,35 (m, 1H) ; 2,28 et 2,98 (m, 1H) ; 2,38 et 2,87 (m, 1H) ; 2,70 et 2,97 (m, 2H) ; 3,16 et 3,92 (m, 1H) ; 3,19 et 3,77 (m, 1H) ; 3,54 (sl, 2H) ; 5,14 (sl, 1H) ; 5,89 et 6,02 (sl, 2H) ; 6,09 et 6,21 (dl, 1H) ; 7,12 à 7,56 (m, 10H) ; 8,09 et 8,44 (dl, 25 1H).

**Exemple 12**

30 On procède comme indiqué à l'exemple 4, sauf qu'au lieu d'utiliser l'amine obtenue à l'exemple 3, on utilise du cyano amino méthane du commerce.

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) 2-[1-oxo-3-[(phénylacétyl) amino] propyl]-3-[[ (cyanoamino)

carbonyl]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazinecarboxylate de  
(phénylméthyle).

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>=492,3 [MNa]<sup>+</sup>= 514,3

### 5 Exemple 13

On déprotège le composé obtenu à l'exemple 10, par  
hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

On obtient le composé correspondant au (3S) N-cyano-2-[1-  
oxo-3-[(phénylacétyl)amino]propyl]-hexahydro-3-Pyridazine  
10 carboxamide.

#### Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics  
en ppm et multiplicité :

1,56 (m, 2H) ; 1,66 et 2,46 (m, 2H) ; 2,26 et 3,10 (m,  
15 2H) ; 2,72 et 2,99 (m, 2H) ; 3,20 et 4,08 (m, 2H) ; 3,55  
(sl, 2H) ; 3,78 et 4,09 (dd, 2H) ; 5,12 (dl, 1H) ; 6,04  
(m, 1H) ; 7,19 à 7,40 (m, 5H) ; 7,97 (t1, 1H)

### Exemple 14

#### 20 Etape A

On procède comme indiqué à l'étape A de l'exemple 2, sauf  
qu'au lieu d'utiliser l'acide R<sub>2</sub>OH obtenu à l'exemple 1,  
on utilise de l'acide 3-phényl propanoïque. On obtient  
ainsi un composé correspondant au (3S) 3-acétyl-2-[3-  
25 phényl-1-oxo-propyl]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazine  
carboxylate de (phénylméthyle).

#### Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics  
en ppm et multiplicité :

30 1,46 et 2,04 (m, 2H) ; 1,72 et 2,04 (m, 2H) ; 2,60 et  
4,21 (m, 2H) ; 2,61 et 2,91 (m, 4H) ; 3,54 (sl, 3H) ;

5,05 et 5,25 (d, 2H) ; 5,41 (dl, 1H) ; 7,10 à 7,33 (m, 10H)

#### Etape B

- 5 On saponifie le produit obtenu à l'étape A comme indiqué à l'étape B de l'exemple 2 pour obtenir un acide.

#### Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

- 10 1,5 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) ; 2,6 (m, 2H) ; 3,0 (m, 2H) ;  
4,1 (m, 1H) ; 5,3 (m, 2H) ; 7,35 (m, 5H) ; 7,4 (m, 5H).

#### Etape C

On procède au couplage comme indiqué à l'exemple 4.

- 15 On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) 3-  
[[[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]amino]carbonyl]-2-[3-  
phényl-1-oxo-propyl]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazine  
carboxylate de (phénylméthyle).

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>=740,7

20

#### Exemple 15

On déprotège le composé obtenu à l'exemple 14, par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

- 25 On obtient ainsi deux diastéréoisomères correspondant au  
(3S) N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-2-(1-oxo-3-  
phénylpropyl)-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

#### Spectre RMN du proton de l'un des diastéréoisomères

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

- 30 1,52 et 1,71 (m, 2H) ; 1,77 et 2,09 (m, 2H) ; 2,62 et  
3,02 (m, 2H) ; 2,87 et 2,90 (m, 4H) ; 5,18 (sl, 1H) ;  
6,03 (sl, 1H) ; 6,93 à 7,43 (m, 14H).

Spectre RMN du proton de l'autre des diastéréoisomères

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

5 1,51 et 1,75 (m, 2H) ; 1,78 et 2,06 (m, 2H) ; 2,57 et 2,98 (m, 2H) ; 2,74 et 2,79 (m, 4H) ; 5,27 (sl, 1H) ; 5,96 (sl, 1H) ; 6,91 à 7,38 (m, 14H).

Exemple 1610 Etape A

1 g (3,6 mmoles) du dérivé pyrazine utilisé dans l'exemple 2 sont mis en solution dans 20 ml de dichlorométhane. On ajoute à la solution 0.465 g (3,6 mmoles) de DIPEA et 0.616 g (3,6 mmoles) du chlorure  
15 d'acide 3-bromo propanoïque. le mélange est conservé 12 H sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à sec, repris par 25 ml d'acétate d'éthyle, lavé par 25 ml d'une solution HCl 1N. La phase organique est séchée. L'huile obtenue est  
20 purifiée par chromatographie flash. On obtient 1,1 g du produit attendu correspondant au (3S) 2-(3-bromo-1-oxo-propyl)-tétrahydro-1,3(2H)-pyridazinedicarboxylate de 1-(phénylméthyle)-3-méthyle.

Le rendement correspondant est de 75%.

25 Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,99 et 2,07 (m, 2H) ; 1,83 et 2,09 (m, 2H), 2,94 (m, 2H) ; 3,48 et 3,61 (m, 2H) ; 3,03 et 4,33 (m, 2H) ; 3,56  
30 (sl, 3H), 5,09 et 5,27 (m, 2H) ; 5,40 (dd, 1H) ; 7,39 (m, 5H)

Etape B

0,2 g (0.48 mmole) du composé obtenu à l'étape précédente est mis en solution dans 2 ml de DMF. On ajoute à la solution 0,421 mg (4,8 mmoles) de morpholine. Le mélange est conservé pendant 16 heures sous agitation. Le milieu est versé dans 25 ml d'eau puis extrait par 25 ml d'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie flash. On obtient 91 mg du produit attendu.

Le rendement correspondant est de 50%.

Spectre RMN du proton

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,53 et 1,92 (m, 2H) ; 1,78 et 1,92 (m, 2H) ; 2,3 à 2,7 (m, 4H) ; 3,52 (s, 3H) ; 3,38 (m, 4H) ; 3,57 (m, 4H) ; 5,18 (m, 1H) ; 5,04 et 5,2 (m, 2H) ; 7,35 (m, 4H).

Etape C

Le produit obtenu à l'étape B est saponifié comme indiqué à l'étape B de l'exemple 2.

Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,43 (m, 2H) ; 1,30 et 1,97 (m, 2H) ; 2,16 (m, 4H) ; 2,82 et 4,07 (m, 2H) ; 3,43 (m, 4H) ; 4,40 (M, 4H) ; 4,66 (d, 1H) ; 4,85 et 5,16 (d 2H) ; 7,30 (m, 5H).

Etape D

On procède comme indiqué à l'exemple 4, sauf qu'au lieu d'utiliser l'amine obtenue à l'exemple 3, on utilise du (cyano amino méthyl) benzène du commerce.

On obtient ainsi un mélange 50/50 de deux diastéréoisomères correspondant au (3S)3-[[ (cyanophénylméthyl) amino] carbonyl]-2-(4-morpholinyl carbonyl)-tétrahydro-1(2H)-Pyridazinedicarboxylate de (phénylméthyle).

#### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,5 (m, 2H) ; 1,81 (m, 2H) ; 2,52 (m, 2H) ; 2,28 (m, 2H) ;  
10 3,17 et 4,09 (m, 2H) ; 3,49 (m, 2H) ; 5,05 et 5,21 (m, 2H) ; 6,07 (m, 1H) ; 6,97 à 8,87 (m, 14H) ; 8,87 (sl, 1H).

#### Exemple 17

15 On procède comme dans l'exemple 16, en remplaçant, à l'étape B, le chlorure d'acide 3-bromo propanoïque par le chlorure d'acide de la 4-morpholine et à l'étape D, le (cyano amino méthyl) benzène du commerce par l'amine obtenue à l'exemple 3.

20 On obtient ainsi le composé correspondant au (3S) 3-[[[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]amino]-2-[(4-morpholinyl) carbonyl]-]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazinecarboxylate de (phénylméthyle).

#### Spectre RMN du proton

25 Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,53 et 1,70 (m, 2H) ; 1,80 et 1,93 (m, 2H) ; 3,12 et 3,24 (m, 4H) ; 3,40 (m, 4H) ; 4,34 (sl, 1H) ; 5,05 et 5,17 (m, 2H) ; 6,10 (sl, 1H) ; 6,98 à 7,49 (m, 14H)

**Exemple 18**

On déprotège le composé obtenu à l'exemple 17, par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) N-5 [cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

**Spectre RMN du proton**

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

10 1,57 et 1,76 (m, 2H) ; 1,83 et 2,14 (m, 2H) ; 2,77 et 2,98 (m, 2H) ; 3,31 et 3,48 (m, 4H) ; 3,62 (m, 4H) ; 4,52 (m, 1H) ; 6,09 (m, 1H) ; 6,95 à 7,4 (m, 9H)

**Exemple 19**

15 On procède comme dans l'exemple 16, en remplaçant, à l'étape B, le chlorure d'acide 3-bromo propanoïque par le chlorure d'acide de la 4-morpholine.

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S)3-[[ (cyanophénylméthyl)amino]carbonyl]-2-(4-morpholinyl)20 carbonyl)-tétrahydro-1(2H)-Pyridazinedicarboxylate de (phénylméthyle).

**Spectre RMN du proton**

Dans le CDCl<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

25 1,60 et 1,75 (m, 2H) ; 1,85 et 2,35 (m, 2H) ; 3,64 et 3,50 (m, 4H) ; 3,29 et 3,43 (m, 4H) ; 3,36 et 3,96 (m, 1H) ; 3,38 et 4,07 (m, 1H) ; 4,66 et 4,92 (m, 1H) ; 5,23 et 5,27 (m, 1H) ; 6,04 (m, 1H) ; 7,4 (m, 10H).

**Exemple 20**

30 On déprotège le composé obtenu à l'exemple 19, par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) N-[cyanophénylméthyl]-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

Spectre RMN du proton

5 Dans le  $\text{CDCl}_3$ , à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,83 à 3,30 (m, 6H) ; 3,35 (m, 4H) ; 3,67 (m, 4H) ; 4,7 (m, 1H) ; 6,14 (m, 1H) ; 7,4 (m, 5H)

10 **Exemple 21**

On procède comme dans l'exemple 16, en remplaçant, à l'étape B, le chlorure d'acide 3-bromo propanoïque par le chlorure d'acide de la 4-morpholine et à l'étape D, le (cyano amino méthyl) benzène du commerce par du cyano amino méthane.

15

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) 3-[[[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]amino]-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazine carboxylate de (phénylméthyle).

20 SM (Electrospray positif) m/z :  $[\text{MH}]^+=415$

**Exemple 22**

On procède comme dans l'exemple 16, en remplaçant, à l'étape B, le chlorure d'acide 3-bromo propanoïque par le chlorure d'acide de la 4-morpholine et à l'étape D, le (cyano amino méthyl) benzène du commerce par du 1-cyano 1-amino cyclohexane.

25

On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) 3-[[[1-cyanocyclohexyl)amino]carbonyl]-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-tétrahydro-1(2H)-Pyridazinecarboxylate de (phénylméthyle).

30

Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,20 à 2,15 (m, 12H) ; 1,76 et 2,02 (m, 2H) ; 3,17 et 3,33 (m, 4H) ; 3,51 (m, 4H) ; 3,50 et 3,92 (m, 2H) ; 4,33  
5 (sl, 1H) ; 5,0 à 5,25 (m, 2H) ; 7,36 (m, 5H)

### Exemple 23

On déprotège le composé obtenu à l'exemple 22, par hydrogénation comme indiqué à l'exemple 5.

10 On obtient ainsi un composé correspondant au (3S) N-(1-cyanocyclohexyl)-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

#### Spectre RMN du proton

15 Dans le CDCL<sub>3</sub>, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1.32 à 1.62 (m, 2H) ; 1.47 à 1.62 (m, 2H) ; 1.62 à 1.97 (m, 2H) ; 1.67 (m, 2H) ; 1.72 à 2.31 (m, 3H) ; 1.83 à 2.24 (m, 2H) ; 1.83 à 2.24 (m, 2H) ; 2.92 à 3.14 (m, 2H) ;  
20 3.43 à 3.56 (m, 4H) ; 3.70 (m, 4H) ; 4.56 (sl, 1H) ;

### Exemple 24

#### Etape A

25 On déprotège le composé obtenu à l'étape A de l'exemple 16 comme indiqué à l'exemple 5, pour obtenir le composé correspondant au (3S) 2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-tétrahydro-1(2H)-pyridazinecarboxylate de méthyle.

#### Etape B

30 A une solution de 5 ml de DMF contenant 100 mg (0,002 mol) de NaH, on introduit goutte à goutte 200 mg (0,8 mmol) d'ester en solution dans 5 ml de DMF. à 0°C. Après

retour du mélange à température ambiante, on ajoute 320 ml (5 mmol) d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est conservé 15 H sous agitation à 100 °C. Le milieu est versé dans 25 ml d'eau puis extrait par 25 ml d'acétate d'éthyle. la phase organique est séchée puis concentrée. Après purification par chromatographie flash, on obtient 125 mg d'une huile correspondant au (3S) 2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-1-méthyl-tétrahydro-1(2H)-pyridazinecarboxylate de méthyle.

10 Le rendement correspondant est de 60%.

#### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,38, 1,76 et 1,84 (sl, 4H) ; 2,50 (m, 3H) ; 2,81 et 2,91 (m, 2H) ; 3,33 (m, 4H) ; 3,53 (m, 4H) ; 3,56 (s, 3H) ; 4,04 (sl, 1H)

#### Etape C

Le produit obtenu à l'étape B est saponifié comme indiqué à l'Etape B de l'exemple 2.

#### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 MHz, déplacements chimiques des pics en ppm et multiplicité :

1,51 et 1,61 (m, 1H) ; 1,83 (m, 2H) ; 2,53 (s, 3H) ; 2,86 (m, 2H) ; 3,36 (m, 4H) ; 3,55 (m, 4H) ; 4,02 (t, 1H)

#### Etape D

On procède avec le produit obtenu à l'étape C comme indiqué à l'Etape D de l'exemple 16 en remplaçant le (cyano amino méthyl) benzène du commerce par l'amine obtenue à l'exemple 3.

On obtient ainsi le produit correspondant au (3S) N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-1-méthyl-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>=464

5

### Exemple 25

#### Etape A

Cette étape est identique à celle de l'exemple 24.

10 

#### Etape B

A une solution de 3 ml de DMF contenant 200 mg (0.8 mmol) d'ester on ajoute 400 mg de carbonate de potassium (2.72 mmol). Le mélange est porté à 100°C. On introduit 322 ml (2.4 mmol) de bromure de benzyle. On conserve le mélange 15 heures sous agitation à 100°C. Le milieu est versé dans 25 ml d'eau puis extrait par 25 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée puis concentrée. Après purification par chromatographie flash, on récupère 158 mg d'une huile correspondant au (3S) 2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-1-phénylméthyl-tétrahydro-1(2H)-pyridazinecarboxylate de méthyle.

20

Le rendement correspond est de 59 %.

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>: 348

25 

#### Etape C:

Le produit obtenu à l'étape C est saponifié comme indiqué à l'étape B de l'exemple 2 et on obtient l'acide carboxylique correspondant.

Le rendement correspondant est de 91 %.

30 

SM (Electrospray positif) m/z : [MH]<sup>+</sup>: 334

#### Etape D:

On procède avec le produit obtenu à l'étape C comme indiqué à l'étape D de l'exemple 16 en remplaçant le (cyano amino méthyl) benzène du commerce par l'amine obtenue à l'exemple 3.

5 On obtient ainsi le produit (mélange de 2 diastéréoisomères) correspondant au (3S) N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-1-(phénylméthyl)-2-[(4-morpholinyl)carbonyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide. Les 2 diastéréoisomères sont séparés par chromatographie  
10 flash.

On obtient 28 mg de l'iso A et 16.5 mg de l'iso B (rendement global= 27%).

#### Spectre RMN du proton

Dans le DMSO, à 300 Mhz, déplacements chimiques des pics  
15 en PPM et multiplicité :

Premier Isomère : 1.63 à 1.77 (m, 2H) ; 1.94 (m, 2H) ; 2.78 (m, 2H) ; 3.29 (m, 4H) ; 3.51 (t, 4H) ; 3.84 (m, 1H) ; 3.91 (m, 2H) ; 3.99(m, 1H) ; 4.20 (m, 1H) ; 6.08 et  
20 6.16 (d, 1H) ; 6.98 à 7.42 (m, 14H) ; 8.91 et 9.00 (sl,1H).

Deuxième isomère : 1.62 à 1.77 (m, 2H) ; 1.94 (m, 2H) ; 2.78 (m, 2H) ; 3.30 (m, 4H) ; 3.51 (m, 4H) ; 3.84 (m, 25 1H) ; 3.92 (m, 2H) ; 4.01 (m, 1H) ; 4.20 (m, 1H) ; 6.08 et 6.16 (d, 2H) ; 6.98 à 7.42 (m, 14H) ; 8.91 et 9.00 (sl,1H).

#### Exemple 26

30 Etude pharmacologique des produits de l'invention

Etude de l'inhibition de la Cathepsine K...

Les produits à tester (10 mM) sont dilués à 1 mM en DMSO

et répartis dans des plaques 96 puits polystyrène Nunc à raison de 2 µl par puits. La colonne 12 de la plaque est réservée pour les contrôles et reçoit donc 1 µl de DMSO (sans produits) par puits. Les plaques sont conservées à  
5 -80°C et décongelées le jour de l'expérience.

Les produits sont dilués à 50 µM par addition de 38 µl de tampon réaction : acétate de sodium 100 mM, EDTA 5 mM, DTT 1 mM, pH 5,5. L'addition ainsi que tous les pipetages suivant sont réalisés par un pipeteur 96 cônes CybiWell.  
10 Après mélange des solutions, chaque produit est transféré dans 2 puits (duplicates) d'une plaque 384 puits noire Greiner à raison de 10 µl par puits. On peut donc tester 2 plaques 96 dans une plaque 384.

Une solution de substrat à 50 µM, Z-Val-arg-AMC  
15 (Calbiochem), est préparée dans le tampon réaction . Le substrat, est ensuite distribué dans tous les puits de la plaque 384 (20 µl par puits).

Une solution de Cathepsine K à 12,5 ng/ml est préparée dans le tampon réaction et distribuée dans tous les puits  
20 de la plaque 384 (20 µl par puits) exceptés les 16 puits servant de contrôles 100 % d'inhibition (colonne 23 et 24, lignes I à P) qui recevront 20 µl de tampon sans enzyme. Les contrôles 100 % d'inhibition sont réalisés dans les colonnes 23 et 24, lignes A à H qui ne  
25 contiennent pas de produits.

Les plaques sont ensuite incubées 2H à température ambiante, puis lues sur Fluoroskan (Labsystems) : excitation 390 nm ; émission 460 nm

Les concentrations finales de chacun des réactifs sont :  
30 Produits 10 µM, Substrat 20 µM, enzyme 5 ng/ml.

Les % d'inhibition pour chacun des produits sont calculés en utilisant les points à 0 et 100 % d'inhibition de

chaque plaque comme références. Les produits présentant une inhibition significative sont ensuite retestés sur une gamme de concentration allant de 50 à 0,5 $\mu$ M pour déterminer une CI50.

5

### Résultats

Les CI50 trouvées pour certains produits sont données dans le tableau I ci-après, en micromoles :

10 **TABLEAU I**

Exemple	CI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
4	1-10
5,6	<1
7	1-10
8	1-10
9	1-10
10	1-10
11	1-10
12	1-10
13	1-10
14	1-10
15	<1 (2 valeurs)

### Exemple 25

#### Composition pharmaceutique

15 On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

Composé de l'exemple 1 ..... 500 mg

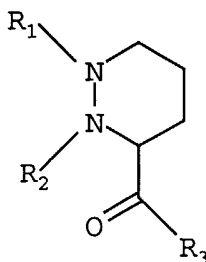
Excipient pour un comprimé terminé à ..... 1 g

(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon,

20 stéarate de magnésium).

REVENDICATIONS

1. Produits de formule générale (I) :



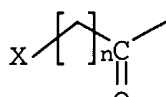
5

(I)

dans laquelle :

R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, COR, COOR, R étant choisi dans le groupe  
 10 constitué par un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical pyridyle ou carbamoyle, un radical -CH<sub>2</sub>-alkényle linéaire ou ramifié renfermant au  
 15 total de 3 à 9 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6  
 20 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par 1 à 3 atomes d'halogène,

R<sub>2</sub> représente un groupement répondant à la formule (II)  
 25 suivante :



dans laquelle :

n vaut 0,1,2 ou 3 ; une double liaison pouvant éventuellement être présente lorsque n vaut 2 ou 3 ;

5 X est l'un des groupements :

groupement hétérocyle monocyclique ou bicyclique saturé ou insaturé ; ou

un groupement aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par 1 à 3 atomes d'halogène ; ou

un groupement NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub> étant un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement COR, CONHR, CSNHR ou SO<sub>2</sub>R, R ayant la signification donnée précédemment et R<sub>5</sub> étant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ; ou

un groupement COR, R ayant la signification donnée précédemment ;

25 R<sub>3</sub> est un groupement de formule -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(CN)R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, dans laquelle :

Y est un atome d'oxygène ou un groupement -N(R<sub>8</sub>)-, R<sub>8</sub> étant un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

30 m vaut 0,1,2 ou 3,

$R_6$  est un atome d'hydrogène, un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupement aryle ou alkaryle, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH,  $NH_2$ ,  $NO_2$ , alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryloxy renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ce groupement aryloxy étant lui-même éventuellement substitué par 1 à 3 halogènes,

$R_7$  est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

ou  $R_6$  et  $R_7$  pouvant former ensemble un cycle saturé à 6 chaînons ;

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

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R_1$  est un atome d'hydrogène, un groupement méthyle, benzyle, -COO-benzyle ou -CO-méthylène-benzyle.

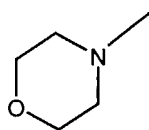
3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que  $n$  est égal à 0 ou 2.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X est le groupement  $NR_4R_5$ , et  $R_5$  est un atome d'hydrogène.

5. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X est un groupement phényle ou -NHCO-benzyle.

5

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X est le groupement



7. Composé selon l'une des revendication 1 à 6, caractérisé en ce que R<sub>8</sub> est un atome d'hydrogène.

8. Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R<sub>7</sub> est un atome d'hydrogène.

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R<sub>6</sub> est un atome d'hydrogène.

10. Composé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R<sub>6</sub> est le groupement phényle, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ou -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br.

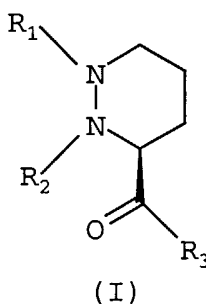
11. Composé selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que m est égal à 0 ou 2.

12. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les composés suivants:

(3S) 2-[3-[(phénylacétyl)amino]-1-oxopropyl]-N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide;  
et

(3S) N-[cyano(3-phénoxyphényl)méthyl]-2-(1-oxo-3-phénylpropyl)-hexahydro-3-Pyridazinecarboxamide.

13. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, présentant la stéréochimie suivante:



10

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 13, pour son utilisation à titre de médicament.

15 15. Composé selon la revendication 14, pour son utilisation à titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies dans lesquelles des enzymes métaboliques choisies parmi les protéases et des kinases sont impliquées.

20

16. Composé selon la revendication 14 ou 15, pour son utilisation à titre de médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies dans lesquelles est impliquée la cathépsine K.

25

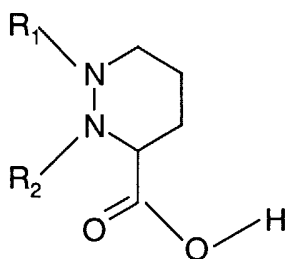
17. Composé selon la revendication 15 ou 16, les maladies à prévenir ou à traiter étant choisies dans le groupe de maladies consistant en maladies cardiovasculaires, cancers, maladies du système nerveux central, maladies inflammatoires, maladies infectieuses et maladies de l'os.

18. Composé selon la revendication 15 ou 16, les maladies à prévenir ou à traiter sont l'ostéoporose, l'hypercalcémie, l'ostéopénie, maladies gingivales, arthrite, maladie de Paget, cancers osseux.

19. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 18, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

20. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 18, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de maladies dans lesquelles des enzymes métaboliques choisies parmi les protéases et des kinases sont impliquées.

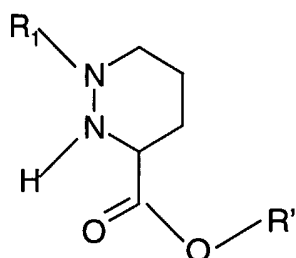
21. Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de réaction d'un produit de formule (IV)



(IV)

dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont la même signification que dans l'une des revendications 1 à 13, avec un amino-nitrile ou cyano-hydrine de formule  $HR_3$ , dans laquelle  $R_3$  a la même signification que dans l'une des revendications revendication 1 à 13, pour obtenir un produit de formule (I).

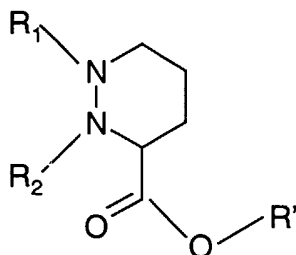
22. Procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisé en ce qu'il comporte :  
1) une étape au cours de laquelle on fait réagir un produit de formule (II)



(II)

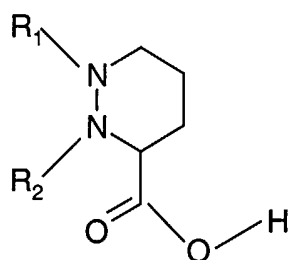
15

avec un chlorure d'acide de formule  $R_2Cl$ , dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  ont les mêmes significations que dans l'une des revendications 1 à 13 et  $R'$  est un groupement alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir le produit de formule (III);



2) une étape au cours de laquelle on hydrolyse le produit de formule (III) obtenu à l'étape 1) en le produit de formule (IV);

5



3) une étape au cours de laquelle on fait réagir le produit de formule (IV) obtenu à l'étape 2) avec un amino-nitrile ou cyano-hydrine de formule HR<sub>3</sub>, dans laquelle R<sub>3</sub> a la même signification que dans l'une des revendications 1 à 13, pour obtenir un produit de formule (I).

23. Procédé selon la revendication 21 ou 22, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'hydrogénolyse du produit final.

24. Procédé selon l'une des revendications 21 à 23, caractérisé en ce qu'il comprend une ou plusieurs des réactions optionnelles suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- estérification,
- saponification,
- amidification,

25

- acylation,
- sulfonylation;
- alkylation;
- introduction d'une double liaison;
- 5 - formation d'un groupe urée;
- réduction d'acides carboxyliques;
- déshydratation d'amide en nitrile;
- salification;
- échange d'ions;
- 10 - dédoublement ou séparation de  
diastéréoisomères.