Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-9506

54. **TÍTULO** NUEVOS DERIVADOS DE 6-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL BENZOTIAZOL Y BENCIMIDAZOL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION, SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y NUEVA UTILIZACION PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE MET

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

FN. 09-03-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-009506- -00000-0000
Fecha: 2010-01-29 17:14:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 343

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. **Eva ALBERT**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Eric BACQUE**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

3. **Conception NEMECEK**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

4. **Antonio UGOLINI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5. **Sylvie WENTZLER**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001172 Fecha: 6 de agosto de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/056692 A3 Fecha: 7 de mayo de 2009

6 Título (54)

NUEVOS DERIVADOS DE 6-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL BENZOTIAZOL Y BENCIMIDAZOL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y NUEVA UTILIZACIÓN PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE MET

7 **Clasificación Internacional (51)** C07D 487/004

8 **Prioridad** SI☒ NO☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	FR FR	9 de agosto de 2007 2 de abril de 2008	07/05769 08/01819

9 **Comprobante de pago No.:** 10-4,261 **Fecha:** 18 de enero de 2010
10-4,305 18 de enero de 2010

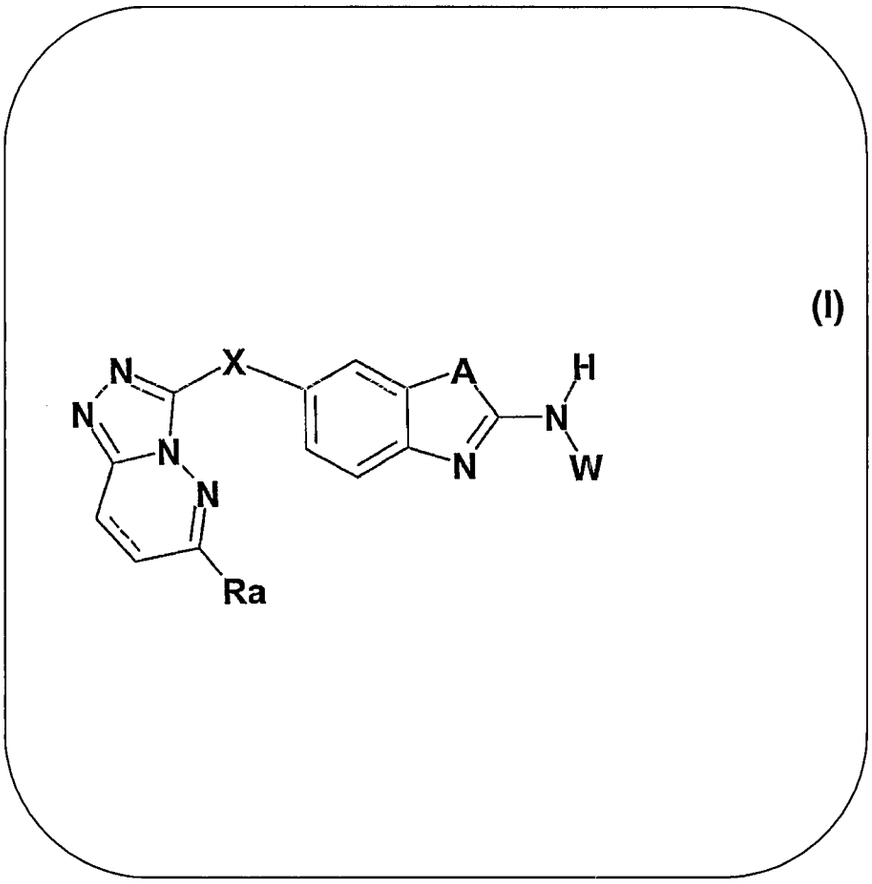
10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 26 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $676.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/056692 A3

   Descripción:

   Páginas 143 en el idioma original

   Páginas 135 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 36

   Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

S

ME-43

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, D. C. COLOMBIA

170

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

14475
2004

Yo (nosotros), abajo firmado (s):I (we), the undersigned
SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**
F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª 72–35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratara de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72–35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notificarions and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso–administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above–named attorneys–at–law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of consumer, oppositions or observations, administrative and judicial cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ of mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal and administrative suits relating to these rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us) [illegible] they may substitute this Power of Attorney [illegible]

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

6.

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma / Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification matérielle de la signature de M. Markus JACOBI apposée ci-dessus

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Me Koenig
3. - agissant en qualité de Notaire
4. - est revêtu du sceau de Notaire

ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005
7. - Par le Procureur Gal près la Cour d'Appel
8. - Sous le N° 2190E/2005
9. - Sceau

Le ... signature

EL SUSCRITO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

© CAVELIER ABOGADOS

7

K. L. ASSOCIÉS
Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifié : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20/06/05

Le Notaire
(signature – cachet)

Alain KOENIG
NOTAIRE
Rue de la Paix - 75002 PARIS Cedex 02

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
   Le présent acte public
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à
6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :
10. Signature :

COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

8

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLES, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.
(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

COMO NOTARIA ESTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)
El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1448 DEL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 1448 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2000
del Ministerio de Justicia

9

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa

   El presente Documento Público

2. Fue firmado por el Abogado Koenig

3. Quien actúa en calidad de NOTARIO

4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París 6. El 21 de junio de 2005

7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia

8. Bajo el Número 81903

9. Sello/Estampilla:

   Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTA D.C.
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

TRADUCTOR OFICIAL
DEL
30.
del Ministerio de Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN[illegible]FE DE
[illegible]OTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
[illegible]A(S) PUESTA(S) POR
María Eugenia Sanint
[illegible]ESPONDEN CON C.C. No.(S)
[illegible] EXPEDIDA(S)
SANTAFE DE BOGOTA
12 JUL 2005

NOTARIA SEXTA
FAES DE LOS
ESPINOS
Notario Sonia Escobar

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

44924

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
27 ENE. 2010
AMPARO QUINTERO ARTUNDUAGA
NOTARIA

10.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
7 mai 2009 (07.05.2009)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/056692 A3

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/5025 (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 (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).

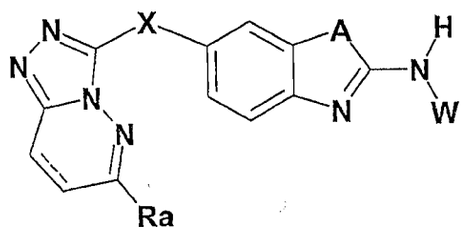
(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,

[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)



(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 SO_2; 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 al the isomeric forms and all salts as medicaments in particular as MET inhibitors.

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/056692 A3

LI, LS, 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 :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(88) **Date de publication du rapport de recherche internationale:** 25 juin 2009

(57) **Abrégé :** L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I): dans laquelle ---- représente une liaison simple ou double; Ra représente H, Hal, alcoxy, O-cycloalkyle, hétéroaryle.phényle, NHCOalk, NHCOcycloalk ou NR1 R2; X représente S, SO ou SO_2; A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle éventuellement substitué par NR3R4, alcoxy, 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.

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
7 mai 2009 (07.05.2009)

(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

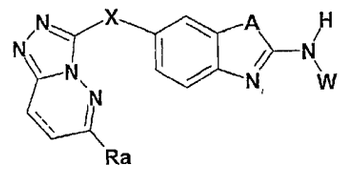
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **ALBERT, Eva** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR). **BACQUE, Eric** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département brevets, 174 avenue de france, F-75013 Paris (FR). **NEMECEK, Conception** [FR/FR]; c/o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



(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 SO_2; 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 al the isomeric forms and all salts ac 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, alcoxy, O-cycloalkyle, hétéroaryle,phényle, NHCOalk, NHCOcycloalk ou NR1 R2; X représente S, SO ou SO_2; A représente NH ou S; W représente H, alkyle ou COR avec R représente cycloalkyle; alkyle éventuellement substitué par NR3R4, alcoxy,

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/056692 A2

WO 2009/056692 A2

(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).

(S1) **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.

(S4) **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 NP3P4, càd un radical O-(CH2)n-NP3P4, un radical O-phényle ou O-(CH2)n-phényle, avec phényle éventuellement substitué et n= 1 à 4; ou le radical NP1P2; P1 représente H ou alk et P2 représente H, cycloalkyle ou alkyle; P3 et P4 représentent H, alk, cycloalkyle, hétéroaryle ou phényle; P1, P2 et/ou P3,P4 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 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 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.

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

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 présents 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 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 endothéliales. Le HGF, Hepatocyte Growth Factor, est décrit comme le ligand spécifique de MET. Le HGF est sécrété par les cellules mésenchymales et active le récepteur MET qui s'homodimérise. Par voie de conséquence, le récepteur s'autophosphoryle sur les tyrosines du domaine catalytique Y1230, Y1234 et Y1235.

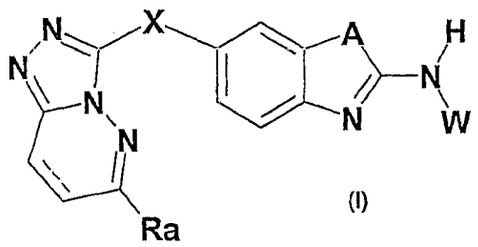
La stimulation de MET par le HGF induit la prolifération, le scattering (ou dispersion), la motilité cellulaire, la résistance à l'apoptose, l'invasion et l'angiogénèse.

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

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

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

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



(I)

dans laquelle

---- 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 SO_2;

A représente NH ou S;

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).

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,

Pa 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, représentant 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).

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 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, O-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).

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

---- 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 NHCOcycloalk; ou un radical NR1R2 tel que défini ci-après ;

X représente S, SO ou SO_2;

A représente NH ou S;

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

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy, phényle, 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-(CH_2)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 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, NH_2, NHalk, N(alk)2 et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH_2-hétérocycloalkyle, phényle, CH_2-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, NH_2, NHalk et N(alk)2,

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

La présente invention qui concerne donc les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle ---- représente une liaison simple ou 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 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 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 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 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 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 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 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).

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 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 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).

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 un radical phényl éventuellement substitué,

X représente S, SO ou SO_2

A représente NH ou S;

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

- 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 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).

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

-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 ;

- 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 ;

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).

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;

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 ;

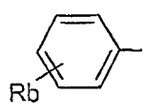
ou le radical NR1R2 , dans lequel R1 et R2 sont tels que l'un de R1 et R2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R1 et R2 représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4, ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique 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 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 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).

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



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

- le terme radical alcoxy désigne les radicaux linéaires et le cas échéant ramifiés, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy ou hexoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : on préfère les radicaux alkoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone de la liste ci-dessus ;

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

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

- le terme radical hétérocycloalkyle désigne ainsi un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique, renfermant de 3 à 10 chaînons interrompu par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre : on peut citer par exemple les radicaux morpholinyle, thiomorpholinyle, aziridyle, azétidyle, pipérazinyle, pipéridyle, homopipérazinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, tétrahydrofuryle, tétrahydrothiényle, hexahydropyranne, 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 ;

- le terme radical aryle désigne ainsi des radicaux monocycliques ou bicycliques renfermant 6 à 12 chaînons tels que par exemple les radicaux phényle, naphtyle, biphényle, indényle, fluorényle et anthracényle, plus particulièrement les radicaux phényle et naphtyle et encore plus particulièrement le radical phényle. On peut noter qu'un radical carbocyclique contenant un chaînon –C(O) est par exemple le radical tétralone ;

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

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

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

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

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

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

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

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

On peut rappeler que la 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.

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

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

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

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, 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 .

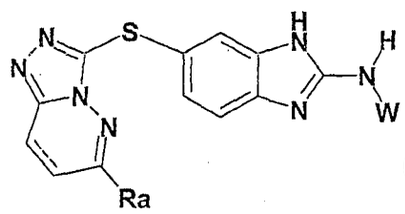
Le cycle NR1R2 ou NR3R4 peut plus particulièrement être choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, morpholino éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyle ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle, phényle, ou et CH2-phényle, eux-mêmes éventuellement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

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

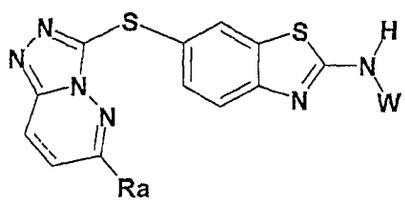
La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans laquelle A représente NH , les substituants Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux ci-dessus ou ci-dessous, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles 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).

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 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) :



(Ia)

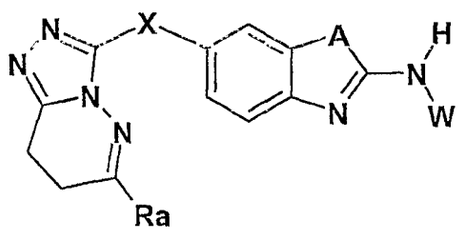


(Ib)

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).

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') :

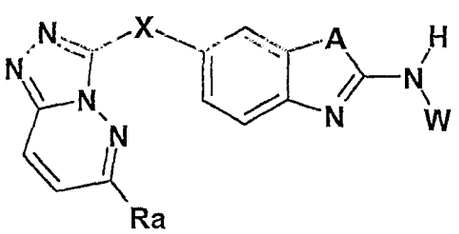


(I')

les substituants Ra, X, A et W sont choisis parmi toutes les 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').

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") :

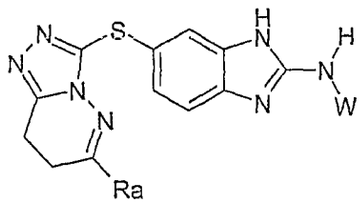


(I")

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

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') :

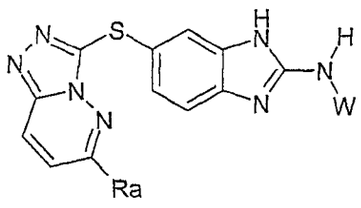


(I'a)

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



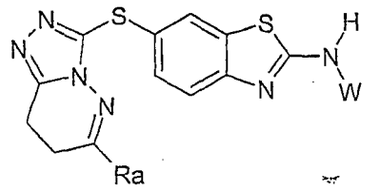
(I''a)

dans lesquelles Ra et W sont choisis parmi toutes les significations indiquées 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 liaison simple répondant aux produits de formule (I'b) :

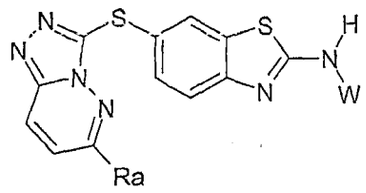


(I'b)

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 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 liaison double répondant aux produits de formule (I''b) :

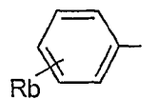


(I''b)

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 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 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
- 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
- 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
- (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

- 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)-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

- 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

- 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

- (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

- 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

- 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-bénzothiazol-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

- 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 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 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 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.

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.

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

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

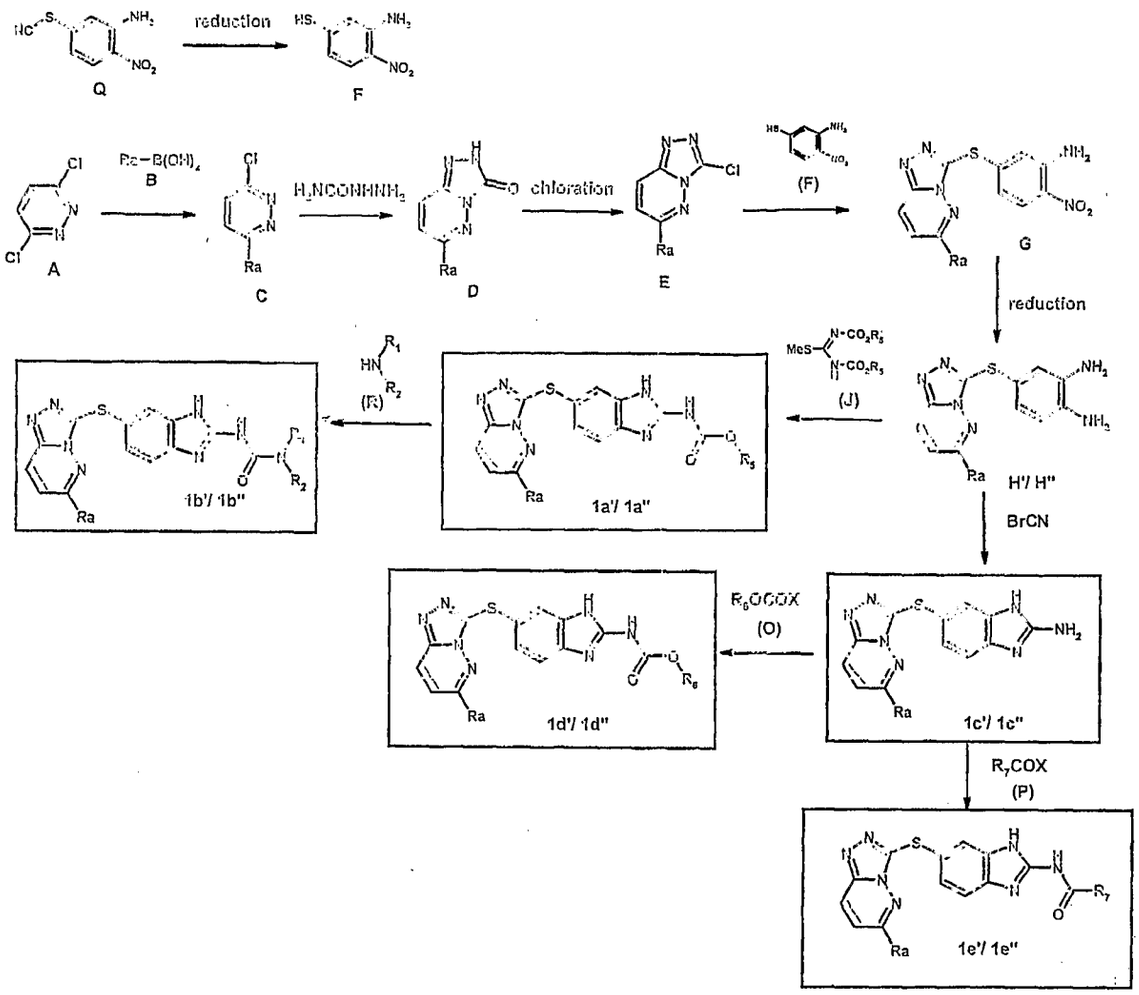
---

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,

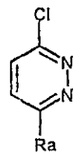
de même pour les intermédiaires de synthèse tels que définis ci-après de formules (a), (b), (c), (d), (e) et (f) dans laquelle ---- représente une liaison simple ou double, on définit les composés de formules (a'), (b'), (c'), (d'), (e') et (f') dans laquelle ---- représente une liaison simple, et les 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''), (1''c), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'),(1d') et (1e')



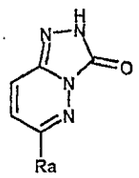
Dans le schéma 1 ci-dessus, les substituants , Ra, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I"), le substituant R5, dans les composés de formules (J), (1a') et (1a"), représente un radical alkyle et le substituant R6, dans les composés de formules (O), (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).



C

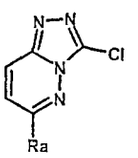
Les composés (C) peuvent être obtenus par exemple par couplage de la 3,6-dichloropyrazine avec un acide boronique de formule (B) avec Ra tel que défini ci-dessus, dans les conditions décrites par exemple par A .Gueiffier et coll (Synthesis; 2001 ; 4 ; 595) en présence de tétrakis (triphénylphosphine) 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.



D

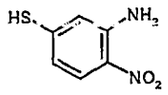
Les composés (D) tels que Ra différent de H peuvent être obtenus par exemple, par réaction du chlorhydrate d'hydrazinecarboxamide sur les composés de formule (C) dans un solvant, tel le butanol et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 140°C.

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.

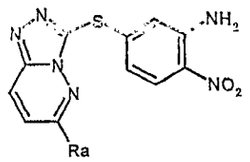


E

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.

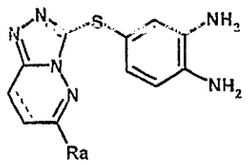


F



G

Les composés (G) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction de 3-amino-4-nitro-benzènethiol de formule (F) sur les composés de formule (E). 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.



H'/H"

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

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

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

WO0302872A2, 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.

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 température voisine de 120°C, dans un tube scellé sous microondes.

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

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

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

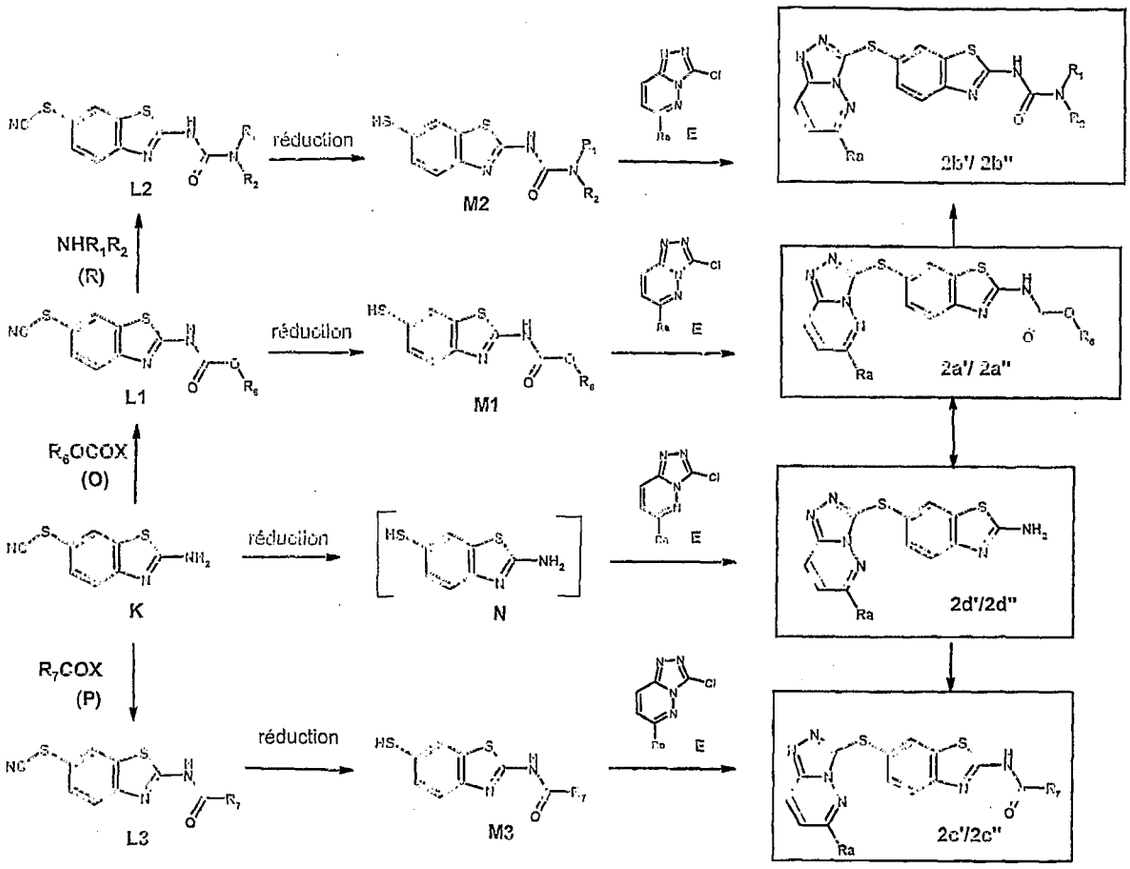
- par réaction des amines (1c') et (1c") avec un chlorure d'acide de formule (P) (X = Cl), en présence, par exemple, d'un solvant tel la pyridine, à une température voisine de 20°C.

-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.

- 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.

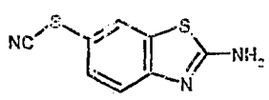
Schéma 2 : Synthèse de dérivés benzothiazoles de formules (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a)', (2b'), (2c'), (2d')



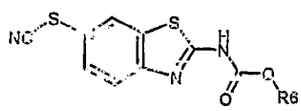
Dans le schéma 2 ci-dessus, les substituants, Ra, R1 et R2 ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits de formule (I') et (I'') et le substituant R6, dans les composés de formules (O), (L1), (M1) et (2a')/ (2a''), représente un radical alkyle éventuellement substitué par un groupe NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxy, hydroxy, hétérocycloalkyle, 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 (I') et (I''). 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, alkoxy, hydroxy ou un radical phényle, hétéroaryle, ou hétérocycloalkyle, eux-mêmes éventuellement substitués.

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).

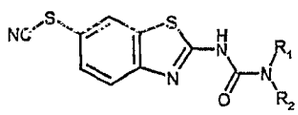


K



L1

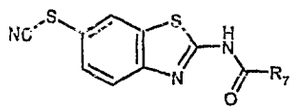
Les carbamates de formule générale (L1) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction avec un chlorocarbonate de formule (O) (X=Cl) sur le thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K), dans un solvant tel le tétrahydrofurane, en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium, à une température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



L2

Les composés de formule générale (L2) peuvent être obtenus, par exemple, par réaction des carbamates de formule (L1) où R6=phényl, avec des amines NHR_1R_2 de formule (R) (avec R1 et R2 tels que définis ci-dessus), en présence d'un solvant aprotique tel le tétrahydrofurane, à une température voisine de 20°C.

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



L3

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

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

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

- par couplage du thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle (K) avec un acide de formule (P) (X=OH) dans les conditions, par exemple, décrites par D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en présence de 1-hydroxybenzotriazole et de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 40°C.

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

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

Le composé de formule générale (M) 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 95°C.

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

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

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

1) soit par couplage d'un composé de formule (E) avec des dérivés (M1), (M2) et (M3) et (I) 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.

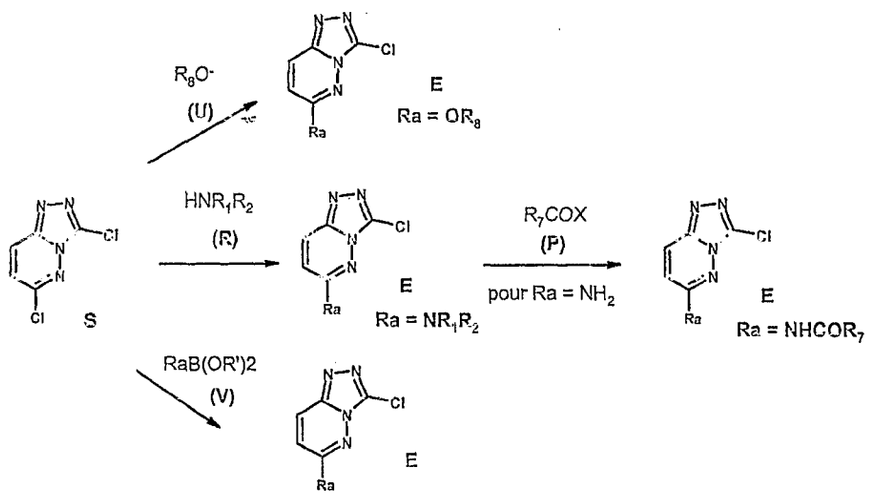
2) soit par couplage des dérivés (M1), (M2) et (M3) isolés et d'un composé de formule (E), en présence de borohydrure de sodium dans un solvant tel la N, N-diméthylformamide et en présence d'une base telle la triéthylamine, à une température voisine de 95°C.

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 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..

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,

- 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 NR_1R_2 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 dioxanne, dans un tube scellé, à une température comprise entre 70°C et 90°C .

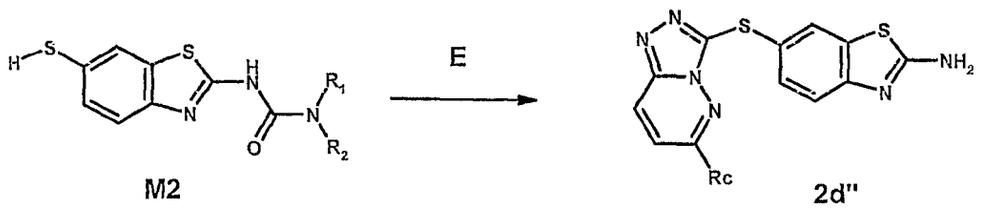
Plus particulièrement, les composés de formule (E) où Ra représente un radical NHCOR7 peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (E) avec Ra = NH2 avec un composé de formule (P) comme décrit pour les composés de formule générale (L3), (1e') et (1e").

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.

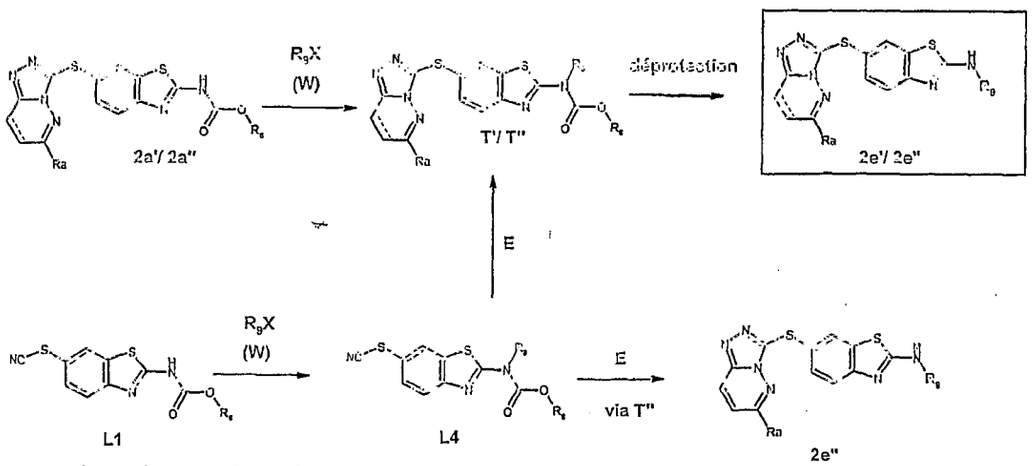
- ou alternativement, à partir des esters boroniques de formule (V), en présence de dichloro bis (triphénylphosphine) de palladium dans un solvant tel, par exemple, le 1,2-diméthoxyéthane, en présence d'une base telle la soude 1N, à une température voisine de 80°C .

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



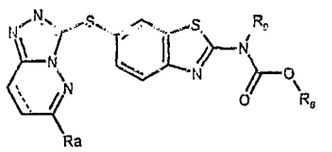
Selon le schéma 4 ci-dessus, les 2-amino benzothiazoles de formule générale (2d") peuvent également être préparés à partir des composés de formule (M2) et un composé de formule (E), en présence de carbonate de potassium, dans un solvant tel le dimethylsulfoxyde. La réaction est effectuée, par exemple, sous microondes, pendant environ 10min, à une température voisine de 190°C. Dans le composé obtenu de formule (2d"), le substituant Rc 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 Ra.

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).



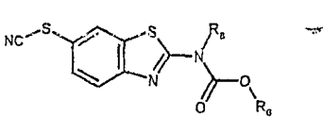
T'/ T"

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

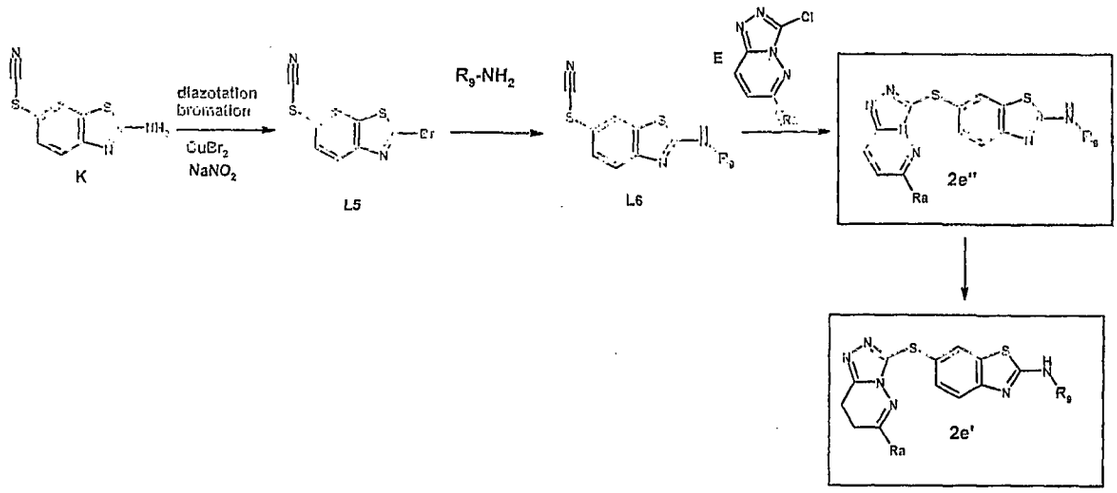
Alternativement, les composés de formule générale (2e") peuvent être obtenus directement par réaction des composés de formule (L4) et (E), via le composé (T") formé *in situ*, par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température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



L4

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.

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



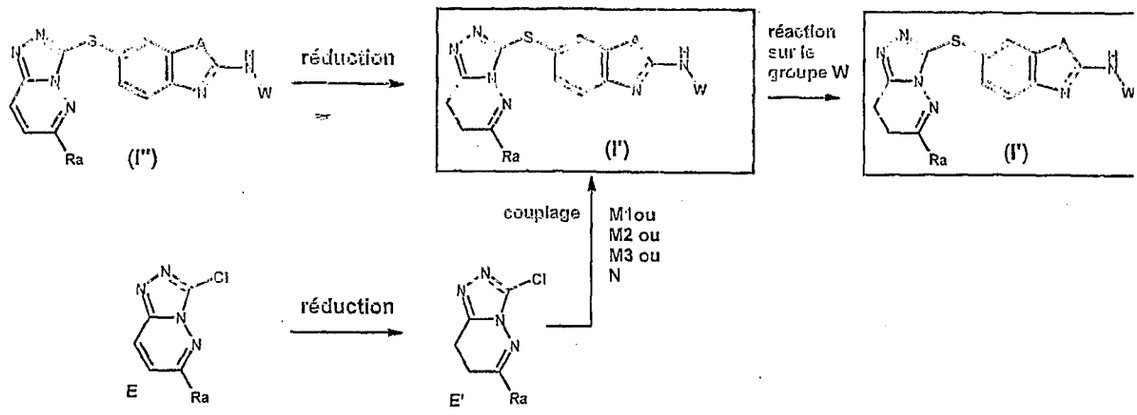
Alternativement, selon le schéma 5bis ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (2e") peuvent être préparés à partir des composés de formules (L6) et (E), par exemple, en présence de DL-dithiotréitol et de dihydrogénocarbonate de sodium, dans un solvant tel l'éthanol et à une température voisine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

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 (I3) (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 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')



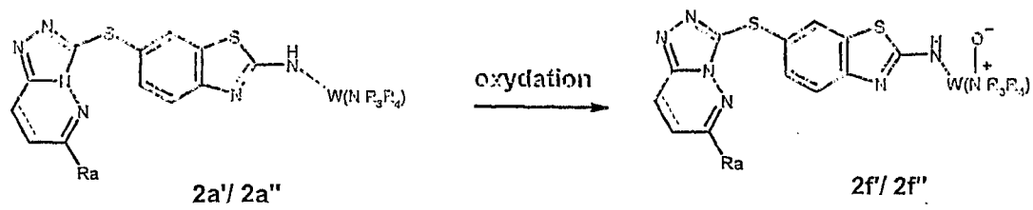
Selon le schéma 6 ci-dessus, les benzothiazoles de formule générale (I') peuvent également être préparés, à partir des composés de formule (I''), par réduction, par exemple, avec du borohydrure de sodium, dans un solvant tel l'éthanol, à une température voisine de 80°C ou bien par réduction avec du zinc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

Alternativement les composés (I') peuvent également être préparés, à partir 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 présence d'acide acétique, à une température voisine de 20°C.

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

W' de même nature que défini ci-dessus pour W et selon le type de réactions 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 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 oeuvre 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, 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 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.

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 :

a) une réaction d'estérification de fonction acide,

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

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

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

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.

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

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

dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofuranne 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 hydrogénation 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.

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.

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

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

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

- (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

- (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

- 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

- (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

- 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)-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

- 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

- 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

- (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

- 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

- 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

- 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 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 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 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.

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.

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 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.

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 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, 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 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 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 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.

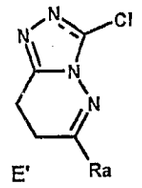
De tels médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers peuvent être utilisés seuls ou en en association.

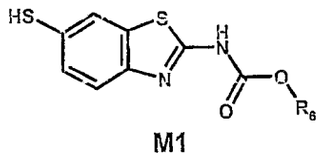
Les produits de la présente demande peuvent notamment être administrés seuls ou en association avec de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ou encore en association par exemple avec d'autres agents thérapeutiques.

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

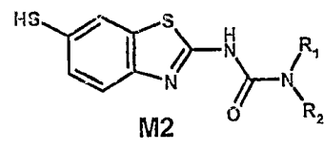
Comme inhibiteurs de kinases, on peut citer la butyrolactone, le flavopiridol et la 2(2-hydroxyéthylamino)-6-benzylamino-9-méthylpurine appelée olomucine.

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

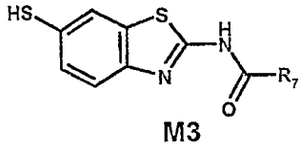




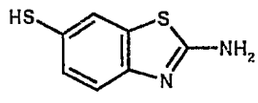
M1



M2



M3



N

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 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

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 DPX-400 ou BRUKER AVANCE DPX-300 avec les déplacements chimiques (δ en ppm) dans le solvant diméthylsulfoxide-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)
- UPLC-MS-DAD-ELSD (MS=Quattro Premier XE Waters)

DAD longueur d'onde considérée λ=210-400 nm

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

Exemple 1 :

(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 :

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 0,14cm^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 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 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 cm^3 de triéthylamine et 15mg de borohydrure 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 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 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 :

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).

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 cm^3 d'éthanol à 20°C, on ajoute une solution de 5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,1 cm^3 d'eau à 20°C, suivi de 480mg de DL-dithiothreitol. La suspension blanche est agitée 18h au reflux. On refroidit le mélange réactionnel à 20°C puis on additionne 10 cm^3 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 :

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 4g de thiocyanate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle commercial dans 12 cm^3 de pyridine à 0°C, on ajoute 0,467 cm^3 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 cm^3 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.

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)(+)

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 cm^3 d'oxy chlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est alors chauffé au

microonde pendant 1h à 150°C avant ajout de 100 cm^3 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 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont 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 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 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 4,8g de 3-chloro-6-(4-fluorophényle)pyridazine dans 70 cm^3 de butanol, à 20°C on ajoute 4,6g de chlorhydrate d'hydrazinecarboxamide et 5,7 cm^3 de triéthylamine. Le mélange résultant est chauffé à 140°C pendant 65h puis refroidi à 20°C avant ajout de 300 cm^3 de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est ensuite lavé par 150 cm^3 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 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 12cm^3 de dioxane sont ajoutés 140mg d'acide 4-fluorobenzène boronique et 231mg d'hydrogénocarbonate de sodium dans 7 cm^3 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 cm^3 d'eau déminéralisée. Le précipité formé est essoré puis lavé à l'eau déminéralisée. Après séchage on obtient 213mg d'un solide rose. L'extraction des phases aqueuses par 40 cm^3 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 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 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-{[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)(+)

SPECTRE RMN : 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δppm 1,50 (s, 9 H) 7,40 (t, J=9 Hz, 2 H) 7,54 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H) 7,65 (d,J=8,8 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 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 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 être préparé de la manière suivante :

à un mélange de 1g de 6-thiocyanato-benzothiazol-2-ylamine commercial et de 2 cm^3de triéthylamine dans 20 cm^3 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-amineet le mélange résultant est ensuite ramené progressivement à 20°C sur 2 heures, 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)(+)

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 :

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 cm^3 de dichlorométhane agité à 20°C, on rajoute 4x0,1 cm^3 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 réduite pour récupérer 136,5mg 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-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 - 7,43 (m, 3 H) 7,66 (s, 2 H) 7,93 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=9,3 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,49 (d, J=9,3 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 cm^3 de méthanol, on ajoute 0,02 cm^3 d'acide acétique glacial et 65mg de [(Z)-(méthylthio)méthylydène]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 7cm^3 de méthanol, on ajoute 0,6 cm^3 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 cm^3 d'une solution

aqueuse de soude 5N et 10 cm^3 d'eau déminéralisée. Le mélange obtenu est extrait par 2x30 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 20 cm^3 d'eau puis sèchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec. Le solide beige obtenu est repris dans de l'oxyde de 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-nitroaniline peut être préparé de la manière suivante :
à un mélange de 1,76g de thiocyanate de 3-amino-4-nitrophényle commercial dans 15 cm^3 de N,N-diméthylformamide, on ajoute 342mg de borohydrure 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 cm^3 de 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 cm^3 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 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)(+)

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 cm^3 de méthanol et 0,033 cm^3 d' acide acétique glacial, on ajoute 130mg de [(Z)-(méthylthio)méthylydène]biscarbamate de diméthyle commercial. On chauffe le mélange résultant à 30°C pendant 5,5h. On rajoute alors 0,033 cm^3 d'acide acétique glacial et 130 mg de [(Z)-(méthylthio)méthylydène]biscarbamate de diméthyle et on chauffe à 30°C pendant 3h. 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) δppm 3,16 (s, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 7,29 (dd, J=8,8, 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) 11,84 (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 cm^3 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 cm^3 d'eau et on passe en milieu alcalin par ajout de 16 cm^3 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 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et 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)(+)

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 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 cm^3 de 1-méthyl-2-pyrrolidinone dans un tube de microonde. Le mélange résultant est chauffé à 120°C pendant 25mn. On concentre alors le solvant sous pression réduite (~7mBar/30°C) pour récupérer 292,3 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 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 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, 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 - 3,53 (m, 4 H) 7,29 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=6,3 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,, 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-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 cm^3 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 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-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)(+)

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-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 cm^3 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 cm^3 de triéthylamine. Le 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 Biotage Si 12M+ en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ éluant B 95/5 (éluant B = dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 33/17/2). 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 dont les caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 182°C (Köfler)

RMN : 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm 8,12 (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)(+)

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 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 333mg de 1-(2-morpholin-4-yléthyl)-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 0,14 cm^3 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 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 RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 2,34 - 2,46 (m, 6 H) 3,23 - 3,29 (m, 2 H) 3,59 (t, J=5,9 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)(-) ; 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-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-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 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 0,44 cm^3 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 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)(+)

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 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute, à 20°C, 7,5g de chlorocarbonate de phényle puis 4,05g d'hydrogénocarbonate de sodium et 9,4 cm^3 d'eau. Le mélange résultant est ensuite agité à 20°C pendant 20h puis extrait par 2×150 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis lavées par 3×50 cm^3 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 cm^3 d'eau puis on essore et sèche sous vide à 20°C. On obtient ainsi 3,45g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle, sous forme d'un solide jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

SPECTRE DE MASSE : LC-MS-DAD-ELSD : 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

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 cm^3 de tétrahydrofurane, on ajoute 277mg de n-tributyl phosphine. Ce mélange est agité 1h à 20°C sous barbotage d'argon avant ajout de 176mg de 3-chloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]pyridazine, 166mg de tert-butylate de potassium, 12mg de tétraphényldiphosphorane et 11 cm^3 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 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, 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)

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 cm^3 de trichlorure phosphoric est agité au reflux pendant 3h30. Le mélange réactionnel 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 amenée à pH11 par addition de soude concentrée puis extraite à nouveau par un mélange acétate d'éthyle/méthanol 90/10. Les 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 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous vide pour donner 281mg de 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 :

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 cm^3 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 33/17/2). On obtient ainsi 440mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-3-ol, sous forme d'une poudre blanchâtre dont les 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) [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 366mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthyl}-3-(6-sulfanyl-1,3-benzothiazol-2-yl)urée, de 0,14 cm^3 de triéthylamine et de 33mg 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 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, 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-[({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)(-) ; 367(+)=(M+H)(+)

c) Le thiocyanate de 2-[({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 cm^3 de 2-[(2R,6S)-2,6-diméthylmorpholin-4-yl]éthanamine. On obtient ainsi 783mg de thiocyanate de 2-[({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)(+)

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 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 cm^3 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 (t, 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=9,3 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=3,8, 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-dithiothréitol. 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 cm^3 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)(+)

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 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 cm^3 de triéthylamine et de 17mg de borohydrure de sodium. Le brut obtenu est chromatographié sur une cartouche Merck (25g de silice 15-40µm) en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 98/17/3. 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-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) 3,16 (s, 4 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 6,75 (br, s,, 1 H) 7,34 (t, J=9,0 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)(-) ; 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 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 :

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

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) δppm : 2,15 (s, 3 H) 2,23 - 2,46 (m, 10 H) 3,20 - 3,23 (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 Hz1 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=9,3 Hz, 1 H) 10,91 (br, s,, 1 H)

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

Exemple 15 :

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-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 cm^3 de triéthylamine et de 14mg borohydrure de sodium. Le brut obtenu est chromatographié sur une cartouche Merck (25g de silice 15-40µm) en éluant avec du dichlorométhane puis un mélange dichlorométhane/ méthanol/ ammoniaque 98/17/3. 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 1,73 (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=9,3 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) 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-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)(+)

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 cm^3 de triéthylamine et de 6,90g de chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N'-éthylcarbodiimide dans 72 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 4,86g de 1-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 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

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 9cm^3 d'éthanol dégazé on ajoute 69mg 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 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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)

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 20cm^3 de N,N-diméthylformamide sont ajoutés 0,9cm^3 de morpholine et 1,4cm^3 de triéthylamine. La réaction est agitée à 20°C pendant 19h. On rajoute 60cm^3 d'eau et le mélange est extrait avec de l'acétate 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-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-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 6cm^3 d'éthanol, on fait barboter un courant d'argon pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,6cm^3 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 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 WATERS UPLC - SQD : MH+ = 537 + ; MH- = 535 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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*=9.3 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=5.8, 5.4 Hz, 2 H) 8.16 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J*=9.3 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, 30cm^3 de THF et 0,465 cm^3 de *N,N*-diéthyléthylènediamine. Après purification sur une cartouche Merck de 30g de silice en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/(dichlorométhane 33 / méthanol 17 / ammonique 2) 8/2, on obtient 396mg 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 :

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 octahydraté, 2,20g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]di-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 40cm^3 de N, N-diméthylformamide contenant 10cm^3 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 200cm^3 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-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 fritté 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.

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 l'exemple 17a mais à partir de 249mg de thiocyanate de 2-(acétylamino)-1,3-benzothiazol-6-yle, de 8cm^3 d'éthanol, de 8 mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm^3 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 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 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2.19 (s, 3 H) 3.46 (m, 4 H) 3.68 (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 7cm^3 de pyridine à 20°C sont ajoutés 5cm^3 d'anhydride acétique goutte à goutte. Après 5min on ajoute 1g de 2-amino-6-thiocyanato-benzothiazole (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 :

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 16cm^3 d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm^3 d'eau, de 924mg de DL-dithiothréitol et de 505mg de 3-chloro-6-(4-méthylpipérazin-1-yl)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. On obtient ainsi 240mg 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 :

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-*d6*) δ ppm : 1.51 (s, 9 H) 2.70 (s large, 3 H) 2.30 - 4.40 (m étalé partiellement masqué, 8 H) 7.44 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H) 7.49 (dd, *J*=3.5, 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)

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 10cm^3 de DMF, de 0,56cm^3 de 1-méthylpipérazine et de 0,695cm^3 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 :

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 6cm^3 de 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 11cm^3 de toluène et de 11mg de tris(1,5-diphénylpenta-1,4-dién-3-one)dipalladium(0). On obtient ainsi 38mg 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 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-*d6*) 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 50cm^3 de N,N-diméthylformamide, de 1,9g d'imidazole et de 3,8cm^3 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 :

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

<u>Exemple 21 :</u>

{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 5cm^3 d'éthanol, de 2,5mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm^3 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) 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 10,6cm^3 d'une solution à 0,5M de méthylate de sodium dans le méthanol et de 30cm^3 de dioxanne, après agitation au reflux 3h. On obtient ainsi 371mg 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+

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 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 6cm^3 d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,6cm^3 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-*d6*) δ ppm : 1.50 (s, 9 H) 7.20 (s large, 1 H) 7.57 (dd, *J*=8.8, 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) 8.28 (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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 6,25mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm^3 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 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-*d6*) 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) 7.53 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H) 8.14 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 8.23 (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, 16cm^3 d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm^3 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-*d6*) 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*=9.3 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 10cm^3 de N,N-diméthyl formamide, de 0,436cm^3 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 16cm^3 d'éthanol, de 16mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,6cm^3 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)

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) 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 0,10cm^3 de chloro-2-éthyle méthyle éther dans 3cm^3 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 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 0,4cm^3 d'acide trifluoroacétique dans 3 cm^3 de dichlorométhane à 20°C pendant 2h. Le mélange réactionnel résultant est concentré à sec sous vide pour 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 : 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) 8.23 (m, 1 H) 8.48 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H)

Exemple 27 :

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)-1,3-benzothiazol-6-yle, de 12cm^3 d'éthanol dégazé, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,2cm^3 d'eau, de 69.4mg 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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*=9.3 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 5cm^3 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-*d6*) 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) 7.32 (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)

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 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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,25cm^3 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 caractéristiques sont les suivantes :

POINT DE FUSION : 250°C (Köfler)

SPECTRE DE MASSE : LC/MS Electrospray sur WATERS ZQ : MH+ = 472 + ; MH- = 470 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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) 6.82 (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)

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 1cm^3 de ammoniac aqueux à 35% dans 1cm^3 de dioxanne

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 :

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 10cm^3 d'éthanol dégazé à l'argon pendant 5min sont ajouté 8mg de dihydrogénophosphate dans 1 cm^3 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 : à un mélange de 500mg de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de 1,1-diméthyléthyle dans 7cm^3 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 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 (88/17/2)]. 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.

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

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 10cm^3 d'éthanol, de 2mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 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-*d6*) δ ppm : 2.16 (s, 3 H) 2.40 (m, 6 H) 3.29 (m partiellement masqué, 2 H) 3.59 (m, 4 H) 6.76 (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 préparé de la manière suivante :
à un mélange de 202mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine, dans 5cm^3 de pyridine à 0°C, est ajouté 0,11cm^3 d'anhydride acétique. On laisse remonter la température à 20°C sur 6h puis 0,05cm^3 d'anhydride acétique est rajouté et l'agitation maintenue pendant 24h. Le précipité formé 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 :

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 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 10cm^3 d'éthanol, 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3

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 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.27 (s, 9 H) 2.42 (m, 6 H) 3.23 (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) 8.03 (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)

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 196mg de 3-chloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-amine et de 0,14cm^3 de chlorure de pivaloyle dans 5cm^3 de pyridine est agité 5h à 20°C. On rajoute 0,14cm^3 de chlorure de pivaloyle et on laisse sous agitation une 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 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 0,9cm^3 de chloroformiate de phényle dans 6cm^3 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+ = 515 +

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 7.24 - 7.32 (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) 12.63 (m étalé, 1H)

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 40cm^3 d'éthanol, 20mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1cm^3 d'eau, de 1,35g 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-ylméthoxy)[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-(oxétan-2-ylméthoxy)[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-ylméthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine, de 5cm^3 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 128mg de 1-[2-(morpholin-4-yl)éthyl]-3-(6-{[6-(oxétan-2-ylméthoxy)[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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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-ylméthoxy)[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine peut être préparé de la manière suivante :

un mélange de 756mg de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale, de 0,352cm^3 de 2-hydroxyméthyl oxétane et de 552mg de carbonate de potassium dans 8cm^3 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 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

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 0,04cm^3 de 2-hydroxyméthyloxetane et de 0,06cm^3 de triéthylamine dans 3cm^3 de tétrahydrofuranne 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 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+ = 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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,20cm^3 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-*d6*) 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 20cm^3 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

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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 7mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 d'eau, de 699mg 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 (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 21% d'éthylate de sodium dans l'éthanol et de 30cm^3 de dioxanne, 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

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 10cm^3 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 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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, 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 3cm^3 d'éthanol, de 6mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm^3 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)

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1.79 (m large, 2 H) 2.22 - 2.53 (m large partiellement masqué, 8 H) 3.18 (s, 3 H) 3.23 - 3.53 (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

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

13,5cm^3 d'éthanol dégazé, de 11mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,3cm^3 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)-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 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 :

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 2cm^3 de pyridine et de 1cm^3 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 :

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-*d6*) 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)

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 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 5cm^3 d'acide acétique à 20°C, sont ajoutés 116mg de périodate de sodium dans 0,5cm^3 d'eau. Après une nuit, on filtre le précipité. La poudre blanche obtenue est un mélange contenant du produit oxydé et du produit de départ. Ce mélange est repris dans 10cm^3 d'acide acétique avec 155mg de périodate de sodium dissous dans 1 cm^3 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 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+ = 567 + ; MH- = 565 –

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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) 8.08 (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}-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 cm^3 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 cm^3 d'eau. Le mélange résultant est agité pendant 30 minutes à froid. Le solide est filtré, lavé par 3x100 cm^3 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 dioxanne 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 cm^3 d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate (pH 8-9). Le précipité formé est filtré puis lavé par 3x20 cm^3 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+ = 331 + ; MH- = 379-.

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 cm^3 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 cm^3 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 cm^3 d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 3x100 cm^3 de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées par 2x100 cm^3 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 CH_2Cl_2/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 :

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

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 7cm^3 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: MH+ = 553 + ; MH- = 551 -

SPECTPE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2.41 (m, 6 H) 3.13 (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 0,42cm^3 de chlorocarbonate d'éthyle, dans un mélange de 1,5cm^3 de pyridine et de 3cm^3 de dichlorométhane, après 6h à 20°C. On obtient ainsi 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: 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)

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 100cm^3 d'éthanol dégazé, de 50mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm^3 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 :

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

Exemple 46 :

{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 15cm^3 d'éthanol dégazé, de 20mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm^3 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 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-

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)

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 0,64cm^3 de 3-méthoxy-1-propanol et de 0,47cm^3 de triéthylamine dans 20cm^3 de tétrahydrofuranne. 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 Tr (min) = 0,86 ;

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

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 9,6cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,95cm^3 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 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 : 1.83 (m, 2 H) 3.16 (s, 3 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) 7.83 (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 9,6cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,95cm^3 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)

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur WATERS UPLC - SQD: MH+ = 514+ ; [MH-$C_7H_{12}I_2O$]+ = 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*=9.6 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 62cm^3 d'éthanol dégazé, de 25mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 6,5cm^3 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 Tr (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 60cm^3 de tétrahydrofuranne et de 0,852cm^3 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 melange 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 25cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 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)

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-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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 13mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 d'eau, de 1,31g de DL-dithiothréitol et de 562mg de 3-chloro-6-éthoxy[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. 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: 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) 7.33 (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)

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 8cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm^3 d'eau, de 462mg de DL-dithiothréitol et de 241mg de 3-chloro-6-(oxétan-2-ylméthoxy)[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 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-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 8cm^3 d'éthanol dégazé, de 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,8cm^3 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)

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 0,90cm^3 de (3-méthyloxétan-3-yl)méthanol et de 1,1g de carbonate de potassium dans 16cm^3 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:
Temps de rétention Tr (min) = 2,7 ;
MH+ = 255+

<u>Exemple 53:</u>

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

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 23cm^3 d'éthanol dégazé, de 9,3mg de

dihydrogénophosphate de potassium dans 0,22cm^3 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 320mg d'acide 3-fluorophényle boronique, de 1,84g d'hydroxyde de barium octahydrate, de 0,43g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium (II) en complexe avec du dichlorométhane (1:1) et 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 8cm^3 de N, N-diméthylformamide dégazé et 1,96cm^3 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 40cm^3 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)

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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 10mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,5cm^3 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:
MH+ = 508+ ; MH- = 506-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 3.49 - 3.63 (m, 8 H) 7.41 (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 de 2,29g de (6-thiocyanato-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de phényle ester dans 70 cm^3 de tétrahydrofurane et 0,6cm^3 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 :

SPECTRE DE MASSE: LC/MS Electrospray sur Waters ZQ :
Temps de rétention Tr (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-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 5cm^3 d'éthanol et de 5cm^3 de tétrahydrofuranne dégazé, de 3,71mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,1cm^3 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:
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)

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 320mg d'acide 2-fluorophényle boronique, de 1,84g d'hydroxyde de barium octahydrate, de 0,43g de [1,1'-bis (diphénylphosphino)ferrocène]dichloropalladium (II) en complexe avec du dichlorométhane (1:1) et 1g de 3,6-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine commerciale dans 8cm^3 de N, N-diméthylformamide dégazé et 1,96cm^3 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 ;
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

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 7cm^3 de tétrahydrofuranne sont ajouté 0,523cm^3 de 2-

méthylbutylamine. Après 2h à 20°C la suspension est concentrée à sec sous vide. Au résidu réactionnel repris dans 18cm^3 d'éthanol sont ajoutés 8mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1,8cm^3 d'eau et 684mg de DL-dithiothréitol. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 2h puis on ajoute 170mg de 3-chloro-1-(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 :88 / méthanol :17 / ammoniaque :2) de 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)

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) 7.80 (d, *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 666cm^3 d'acetonitrile est purgé à l'argon pendant 5min. La solution est refroidie à 0-5°C, puis on ajoute 4,3cm^3 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 sechée 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 :

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

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 10cm^3 d'éthanol et 10cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 7mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 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 dans 20cm^3 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 (HP-SIL, 60A; 32-63µM) en éluant avec un gradient de 100% dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol 97/3. On obtient ainsi 268mg 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, 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 cm^3 de chlorure de l'acide 3-méthoxy propionyle dans 10cm^3 de pyridine et 10cm^3 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 :

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-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-yl}carbamate de phényle dans 5cm^3 de THF avec 0,063cm^3 de triéthylamine et 0,021cm^3 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)

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 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 0,42cm^3 de chlorocarbonate de phényle dans 10cm^3 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 :

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

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 3cm^3 de pyridine avec 0,46cm^3 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: MH+ = 463+ ; MH- = 461-

SPECTRE RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0.92 - 0.98 (m, 4 H) 1.93 (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*=9.3 Hz, 1 H) 8.10 (dd, *J*=8.3, 5.4 Hz, 2 H) 8.21 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H) 8.51 (d, *J*=9.3 Hz, 1 H) 12.67 (m étalé, 1 H)

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 etre 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 5cm^3 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

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 10cm^3 d'éthanol dégazé, de 12mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 1cm^3 d'eau, de 1,12g de 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)

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) 1.53 (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) 7.34 (d, J=1.7 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=9.8 Hz, 1 H) 8.53 (m étalé, 2 H)

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 50cm^3 de N,N-diméthyl formamide, de 3,4cm^2 de cyclohéxylamine et de 11,22cm^3 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-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-

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-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 20cm^3 d'éthanol dégazé, de 4mg de dihydrogénophosphate de potassium dans 0,2cm^3 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 :

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)

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 5cm^3 de tétrahydrofuranne 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 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 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:
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:

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 13,4cm^3 d'éthanol dégazé, de 127mg de borohydrure 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: 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) 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 5cm^3 de pyridine et de 0,318cm^3 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 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-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-benzothiazol-2-amine et de 0,212cm^3 de chlorure de 2-méthylpropanoyle dans 3cm^3 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-{[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

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) 8.28 (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-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 être 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}-1,3-benzothiazol-2-amine dans 1cm^3 de pyridine avec 0,028cm^3 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}-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-

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)

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 dans 7cm^3 de tétrahydrofuranne sont ajoutés 0,366cm^3 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 6cm^3 d'EtOH. La suspension jaune est dégazée à l'argon pendant 10min à 20°C puis sont ajoute 5mg de dihydrogénophosphate de 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. Après18h au reflux le melange est concentré à sec sous vide. Le residu 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 / (dichlorométhane :33 / 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 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 : 0.88 - 0.92 (m, 5 H) 1.15 (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 10cm^3 d'acide acétique glaciale à 20°C sont ajoutés 790mg de poudre de zinc. Après 1h d'agitaion la suspension est filtrée et le filtrat est concentré à sec sous vide. Le résidu huileux est purifié par dépôt sec sur 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:
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 :

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

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).

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 cytoplasmique

Expression en Baculovirus:

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

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

Purification :

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

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

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

Après clivage enzymatique du tag Histidine, la protéine est réinjectée sur une nouvelle colonne de chromatographie IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow ™, GE HealthCare) équilibrée en Tampon A. Les fractions éluées par un gradient de tampon B et contenant la protéine d'intérêt après électrophorèse (SDS PAGE), sont finalement rassemblées et conservées à –80°C.

Pour la production de protéine autophosphorylée, les fractions précédentes sont incubées 1h à température ambiante après ajout d'ATP 2mM, 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 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 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 30ng Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. et 18ng anti-Phosphotyrosine Mab PT66-Europium Cryptate par puits. Après 2 heures d' incubation à température ambiante, la lecture est faite à 2 longueur d' ondes 620nm et 665 nm sur un lecteur pour la technique TRACE / HTRF et le % d' inhibition est calculé d' après les ratios 665/620.

Les résultats obtenus par ce test A pour les produits de formule (I) en exemples dans la partie expérimentale sont tels que IC50 inférieure à 500nM et notamment à 100nM.

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

a) Lysats cellulaires : Ensemencer les cellules MKN45 en plaque 96 puits (Cell coat BD polylysine) à 20 000 cellules/puits sous 200µl en milieu RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamine. Laisser adhérer 24h à l'incubateur.

Les cellules sont traitées le lendemain de l'ensemencement avec les produits 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 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 KHO0231

Dans chaque puits de la plaque du kit, ajouter 70µl de tampon de dilution du kit + 30µL de lysat cellulaire ou 30µl de tampon de lyse pour les blancs. Incuber pendant 2h sous agitation douce à température ambiante.

Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec 100µl d'Anticorps anti-phospho MET pendant 1h à température ambiante.

Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec 100 µl d'Anticorps anti-lapin HRP pendant 30 minutes à température ambiante (sauf pour les puits chromogen seul).

Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Mettre 100µL de 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 2500 cellules par puits dans du milieu DMEM + 10% sérum de veau foetal + 1% de L-Glutamine et les cellules MDA45 à raison de 7500 cellules par puits dans du milieu RPMI + 10% sérum de veau foetal + 1% de L-Glutamine. Après ces 4 heures d'incubation, les produits sont ajoutés sous 10µl en solution 20 fois concentrée selon la méthode de dilution citée pour l'ELISA. Les produits sont testés à 10 concentrations en duplicate de 10000nM à 0,3nM avec un pas de 3.

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

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

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

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

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

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

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

Tableau de résultats pharmacologiques :

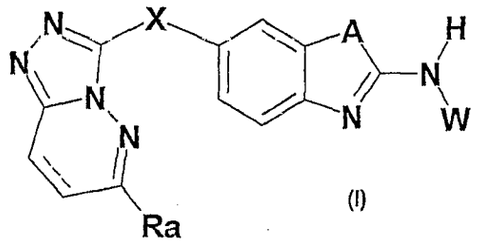
numéro ex	test A	test B	test C
1	++	++	++
2	++	+	++
3	++	++	++
4	++	++	++
5	++	+	++
6	++	++	++
7	++	+	++
8	++	-	+
9	++	++	++
10	++	++	++
11	++	++	++
12	++	++	++
13	++	++	++
14	++	++	++
15	++	++	++
16	++	++	++
17	++	++	++
18	++	+	++
19	++	++	++
20	++	++	++
21	++	+	++
22	++	+	++
23	++	++	++
24	++	++	++
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):



(I)

dans laquelle

---- 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 SO_2;

A représente NH ou S;

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

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical NR3R4, alcoxy, hydroxy, phényle, 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-(CH_2)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, NH_2, NHalk, N(alk)2 et les radicaux alkyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, CH_2-hétérocycloalkyle, phényle, CH_2-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, NH_2, 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).

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;

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 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 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 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 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, NH_2, NHalk, N(alk)2 et les radicaux alkyle, hétérocycloalkyle, CH_2-hétérocycloalkyle, phényle, CH_2-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, NH_2, NHalk et N(alk)2 ;

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

4 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle :

---- représente une liaison simple ou double

Ra représente un atome d'hydrogène ou bien un atome d'halogène ou bien un radical phényl éventuellement substitué ;

X represente S, SO ou SO_2;

A représente NH ou S;

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

- 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 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle ---- , Pa et X ont les valeurs définies à l'une quelconque des autres revendications et :

A représente NH ou S;

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

-un radical alkyle éventuellement substitué par OCH3 ou NR3R4 ;

-un radical cycloalkyle

-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 ;

- 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 ;

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).

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 :

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 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

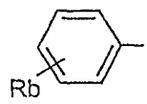
et R2 représente un radical alkyle éventuellement substitué par NR3R4, ou bien R1 et R2 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient 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 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).

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 :



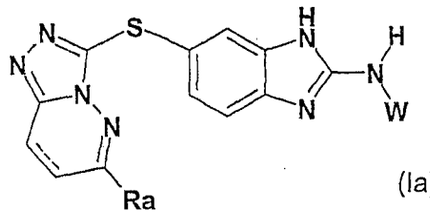
avec Rb représente un atome d'halogène ou un radical S-hétéroaryle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, NH_2, NHalk et N(alk)2,

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).

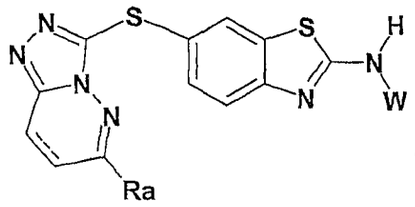
8 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle A représente NH , les substituants ---- , Ra, X et W étant choisis parmi toutes les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) 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).

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).

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



(Ia)

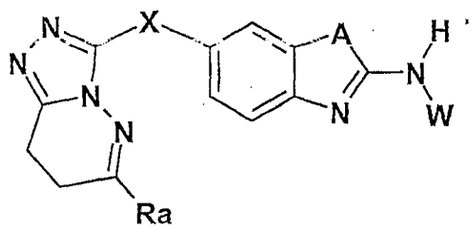


(Ib)

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).

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') :

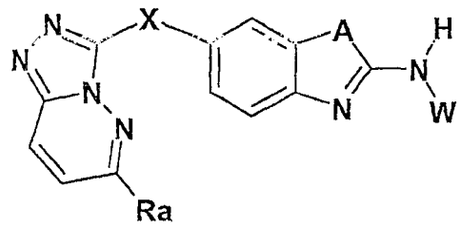


(I')

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") :

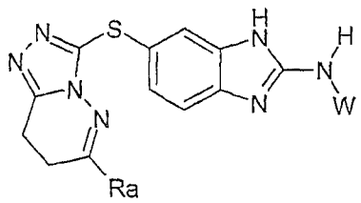


(I")

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

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') :

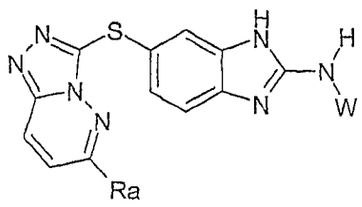


(I'a)

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

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

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) :

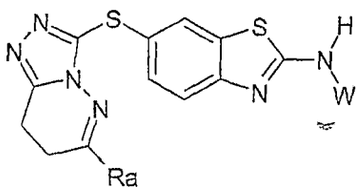


(I"a)

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

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

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) :

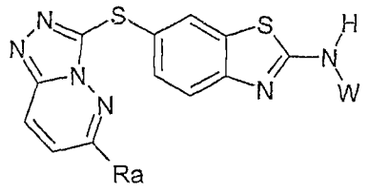


(I'b)

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).

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) :



(I"b)

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).

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
- 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
- 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
- (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
- 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)-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
- 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

- 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

- (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

- 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

- 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

- 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 produits de formule (I).

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.

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).

22 - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définis 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).

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.

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.

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, allergies, asthmes, thromboses, maladies du système nerveux, rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers.

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.

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 hématopoïétiques lymphoïdes ou myéloïdes, dans les sarcomes, dans les

cancers du cerveau, du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

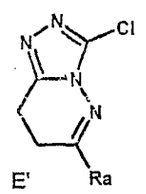
32 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à **17**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

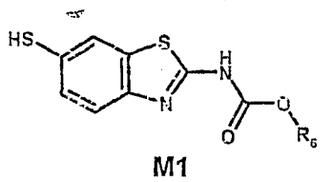
33 - Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à **17**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

34 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **17** comme inhibiteurs de kinases.

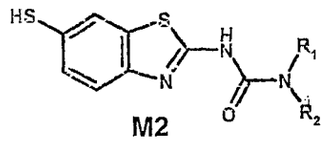
35 - Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **17** comme inhibiteurs de MET.

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

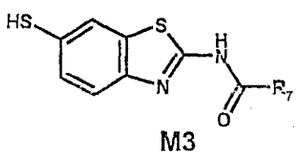




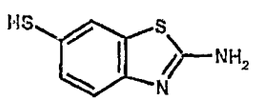
M1



M2



M3



N

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

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 Pa, R1, R2, R3 et R4 ont les significations indiquées à la revendication 1.

178

NUEVOS DERIVADOS DE 6-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL BENZOTIAZOL Y BENCIMIDAZOL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y NUEVA UTILIZACIÓN PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE MET

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 6-triazolopiridacina-sulfanil benzotiazol y bencimidazol, a su procedimiento de preparación, a los nuevos intermedios obtenidos, a su aplicación como medicamentos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a la nueva utilización de dichos derivados de 6-triazolopiridacina-sulfanil benzotiazol y bencimidazol.

La presente invención se refiere más particularmente a nuevos derivados de 6-triazolopiridacina-sulfanil benzotiazol y bencimidazol que presentan una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular, de quinasas.

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas importantes de efectos secundarios y de tolerancia por los pacientes. Estos efectos podrían limitarse en la medida en que los medicamentos utilizados actúen selectivamente sobre las células cancerosas, con exclusión de las células sanas. Una de las soluciones para limitar los efectos indeseables de una quimioterapia puede consistir, por lo tanto, en la utilización de medicamentos que actúen sobre rutas metabólicas o sobre elementos constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerosas, y que no se expresen, o se expresen poco en las células sanas. Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que catalizan la fosforilación de los grupos hidroxilo de restos específicos de proteínas, tales como restos tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar de forma importante la función de las proteínas : de esta manera, las proteínas quinasas juegan un papel importante

en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, incluyendo principalmente el metabolismo, proliferación celular, adhesión y motilidad celulares, diferenciación celular o la supervivencia celular, jugando determinadas proteínas quinasas una función central en el inicio, desarrollo y terminación de los eventos del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína quinasa, determinados procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se puede citar principalmente la angiogénesis y el control del ciclo celular así como el de la proliferación celular, en los cuales las proteínas quinasas pueden jugar un papel esencial. Estos procesos son esenciales principalmente para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras enfermedades : principalmente las moléculas inhibidoras de dichas quinasas son susceptibles de limitar las proliferaciones celulares no deseadas tales como las observadas en los cánceres, y pueden intervenir en la prevención, regulación o tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer o también la apoptosis neuronal.

La presente invención tiene por objeto derivados nuevos dotados de efectos inhibidores sobre proteínas quinasas. Los productos según la presente invención pueden utilizarse de este modo principalmente para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas quinasas.

Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerosa, mediante la modulación de la actividad de quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefieren MET así como los mutantes de la proteína MET.

La presente invención también se refiere a la utilización de dichos derivados para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del ser humano.

Así, uno de los objetos de la presente invención es proponer composiciones que tienen una actividad anticancerosa, actuando en particular frente a las quinasas. Entre las quinasas para las que se ha investigado una modulación de la actividad, se prefiere MET.

En la parte farmacológica a continuación, se muestra en ensayos bioquímicos y en líneas celulares que los productos de la presente solicitud inhiben así principalmente la actividad de autofosforilación de MET y la proliferación de las células cuyo crecimiento depende de MET o de sus formas mutantes.

MET, o Receptor del Factor de Crecimiento de Hepatocitos, es un receptor con actividad tirosina quinasa que se expresa en particular en las células epiteliales y endoteliales. El HGF, Factor de Crecimiento de Hepatocitos, está descrito como el ligando específico de MET. HGF es secretado por las células mesenquimales y activa el receptor MET que se homodimeriza. Como consecuencia, el receptor se autofosforila en las tirosinas del dominio catalítico Y1230, Y1234 y Y1235.

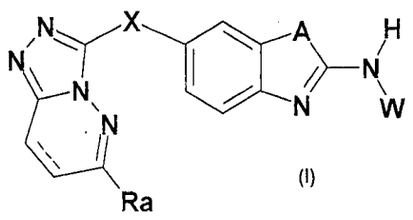
La estimulación de MET por HGF induce la proliferación, scattering (o dispersión), motilidad celular, resistencia a apoptosis, invasión y angiogénesis.

MET de la misma manera que HGF, se encuentra sobreexpresado en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. MET también se encuentra amplificado en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de MET en tumores, en particular en el dominio quinasa aunque también en el dominio yuxtamembrana y el dominio SEMA. La sobreexpresión, amplificación o las mutaciones provocan la activación constitutiva del receptor y una desregulación de sus funciones.

La presente invención se refiere así principalmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiproliferativo y antimetastásico, principalmente en oncología.

La presente invención se refiere igualmente a inhibidores nuevos de la proteína quinasa MET y de sus mutantes, que pueden utilizarse para un tratamiento antiangiogénico principalmente en oncología.

- La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I):



(I)

en la que

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o NHCOcicloalk; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO_2;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo o cicloalquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo,

CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación en la que ---- , X y A tienen los significados indicados anteriormente o a continuación,

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo ; un radical NHCOalk; o un radical NR1aR2a; tal que R1a y R2a representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4 y fenilo sustituido opcionalmente ;

y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición

con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación en la que ---- , X y A tienen los significados indicados anteriormente o a continuación;

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o un radical NR1aR2a; tal que R1a y R2a representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4 y fenilo sustituido opcionalmente ;

y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos

diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un radical heterocicloalquilo él mismo

sustituido opcionalmente ; un radical heteroarilo sustituido opcionalmente ; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o NHCOcicloalk; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO_2;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el opcional NH que contiene sustituido opcionalmente,
- con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heterocicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que

están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención que se refiere, por lo tanto, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que ---- representa un enlace sencillo o doble, se refiere, por lo tanto, precisamente a los productos de fórmula (I') que representan los productos de fórmula (I) en la que ---- representa un enlace sencillo y los productos de fórmula (I'') que representan los productos de fórmula (I) en la que ---- representa un enlace doble.

Así, todos los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación representan particularmente los productos de fórmula (I') en la que ---- representa un enlace sencillo.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación representan igualmente los productos de fórmula (I'') en la que ---- representa un enlace doble.

La presente invención tiene por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación en la que ---- , Ra y X tienen los valores definidos anteriormente o a continuación y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi o heterocicloalquilo ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;

- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o con alcoxi, o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y

NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que ---- , Ra, X, A y W tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o a continuación y el radical NR1R2 en tal uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o con alcoxi, o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

teniendo todos los demás sustituyentes las definiciones indicadas anteriormente ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene por objetivo los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación

en la que

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de halógeno o bien un radical fenilo sustituido opcionalmente,

X representa S, SO o SO_2

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR3R4 o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir, un radical O-(CH2)n-NR3R4 ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O,

S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que ---- , Ra y Y tienen los valores definidos anteriormente o a continuación y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo sustituido opcionalmente con OCH3 o NR3R4 ;

-un radical cicloalquilo

-un radical alcoxi sustituido opcionalmente con OCH3 o NR3R4, es decir, un radical O-(CH2)n- OCH3 o un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que ---- , Ra y X tienen uno cualquiera de los valores definidos anteriormente o que se definen a continuación,

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 ;

un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

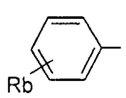
con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos

anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que , ---- X, A y W tienen los significados indicados anteriormente o a continuación, Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical :



con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

En los productos de fórmula (I) y en el texto a continuación :

- el término radical alquilo (o Alk) designa los radicales, lineales y, llegado el caso, ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo e igualmente heptilo, octilo, nonilo y decilo, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados : se prefieren los radicales alquilo que contienen de 1 a 6 átomos de carbono y más particularmente los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término radical alcoxi designa los radicales lineales y, llegado el caso, ramificados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi lineal, secundario o terciario, pentoxi o hexoxi, así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono de la lista anterior ;

- el término átomo de halógeno designa los átomos de cloro, bromo, yodo o flúor y preferentemente el átomo de cloro, bromo o flúor.

- el término radical cicloalquilo designa un radical carbocíclico saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono y designa así principalmente los radicales ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y muy particularmente los radicales ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;

- el término radical heterocicloalquilo designa así un radical carbocíclico monocíclico o bicíclico, que contiene de 3 a 10 eslabones, interrumpido por uno o varios heteroátomos, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre: se pueden citar, por ejemplo, los radicales morfolinilo, tiomorfolinilo, aziridilo, azetidilo, piperacinilo, piperidilo, homopiperacinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, hexahidropirano, oxodihidropiridacinilo, o también oxetanilo estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

- los términos arilo y heteroarilo designan los radicales insaturados o parcialmente insaturados, respectivamente carbocíclicos y heterocíclicos, monocíclicos o bicíclicos, que contienen como máximo 12 eslabones, que

pueden contener opcionalmente un eslabón –C(O), conteniendo los radicales heterocíclicos uno o varios heteroátomos idénticos o diferentes elegidos entre O, N, o S con N, llegado el caso, sustituido opcionalmente ;

- el término radical arilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 6 a 12 eslabones tales como, por ejemplo, los radicales fenilo, naftilo, bifenilo, indenilo, fluorenilo y antracenilo, más particularmente los radicales fenilo y naftilo y aún más particularmente el radical fenilo. Se puede indicar que un radical carbocíclico que contiene un eslabón –C(O) es, por ejemplo, el radical tetralona;

- el término radical heteroarilo designa así los radicales monocíclicos o bicíclicos que contienen 5 a 12 eslabones : los radicales heteroarilo monocíclicos tales como, por ejemplo, los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, 3-furilo, piranilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo tal como 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, diazolilo, tiadiazolilo, tiatriazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo tal como 3 ó 4-isoxazolilo, furazanilo, tetrazolilo libre o salificado, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente entre los que más particularmente los radicales tienilo tal como 2-tienilo y 3-tienilo, furilo tal como 2-furilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, piridacinilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente ; los radicales heteroarilo bicíclicos tales como, por ejemplo, los radicales benzotienilo tal como 3-benzotienilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, quinolona, tetralona, adamentilo, benzofurilo, isobenzofurilo, dihidrobenzofurano, etilendioxifenilo, tiantrenilo, benzopirrolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, tionaftilo, indolilo, azaindolilo, indazolilo, purinilo, tienopirazolilo, tetrahidroindazolilo, tetrahidrociclopentapirazolilo, dihidrofuropirazolilo, tetrahidropirrolopirazolilo, oxotetrahidropirrolopirazolilo, tetrahidropiranopirazolilo, tetrahidropiridinopirazolilo u oxodihidropiridino-pirazolilo, estando todos estos radicales sustituidos opcionalmente ;

Como ejemplos de radicales heteroarilos o bicíclicos, se pueden citar más particularmente los radicales pirimidinilo, piridilo, pirrolilo, azaindolilo, indazolilo o pirazolilo, sustituidos opcionalmente con uno o varios sustituyentes idénticos o diferentes como se ha indicado anteriormente.

El o los radicales carboxilo de los productos de fórmula (I) pueden estar salificados o esterificados con grupos diversos conocidos por el experto en la técnica entre los que se pueden citar, por ejemplo :

- entre los compuestos de salificación, bases minerales tales como, por ejemplo, un equivalente de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio o amonio o bases orgánicas tales como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, piridina, picolina, diciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, los radicales alquilo para formar grupos alcoxicarbonilo tal como, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo con radicales elegidos, por ejemplo, entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquiltio, amino o arilo como, por ejemplo, en los grupos clorometilo, hidroxipropilo, metoximetilo, propioniloximetilo, metiltiometilo, dimetilaminoetilo, bencilo o fenetilo.

Las sales de adición con ácidos minerales u orgánicos de los productos de fórmula (I) pueden ser, por ejemplo, las sales formadas con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, propiónico, acético, trifluoroacético, fórmico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, ascórbico, los ácidos alcanomonosulfónicos tales como, por ejemplo ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido propanosulfónico, los ácidos alcanodisulfónicos tales como, por ejemplo, ácido metanodisulfónico, ácido alfa,beta-etanodisulfónico, los ácidos arilmonosulfónicos, tales como ácido bencenosulfónico y ácidos arildisulfónicos.

Se puede recordar que la estereoisomería se puede definir en su sentido amplio como la isomería de los compuestos que tienen las mismas fórmulas desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre principalmente en los ciclohexanos monosustituidos, en los que el sustituyente puede estar en posición axial o ecuatorial, y las diferentes conformaciones rotacionales posibles de los derivados del etano. Sin embargo, existe otro tipo de estereoisomería, debido a las diferentes disposiciones espaciales de los sustituyentes fijos, bien sobre los dobles enlaces, o bien sobre ciclos, que suele denominarse isomería geométrica o isomería cis-trans. El término estereoisómeros se utiliza en la presente solicitud en su sentido más amplio y se refiere, por lo tanto, al conjunto de compuestos indicados anteriormente.

Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los indicados anteriormente para los sustituyentes opcionales de los radicales heterocicloalquilo, es decir, uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk; N(alk)2 y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo y CO-fenilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2; NHalk y N(alk)2,

Los radicales cíclicos que pueden formar por una parte R1 y R2 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están principalmente sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, CH2-pirrolidinilo, CH2-fenilo, heteroarilo y fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo están

ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, oxo y alcoxi.

Los radicales heterocicloalquilo tales como se han definido anteriormente representan principalmente los radicales azepanilo, morfolinilo y pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente, tales como se han definido anteriormente o se definen a continuación.

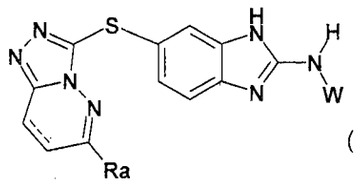
Cuando NR1R2 o NR3R4 forma un ciclo como se ha definido anteriormente, dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, azepinilo, morfolino o piperacinilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica a continuación : por ejemplo con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi, fenilo y CH2-fenilo, estando los radicales alquilo o fenilo ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

El ciclo NR1R2 o NR3R4 puede elegirse más particularmente entre los radicales pirrolidinilo, morfolino sustituido opcionalmente con uno o dos radicales alquilo o piperacinilo sustituido opcionalmente en el segundo átomo de nitrógeno con un radical alquilo, fenilo o CH2-fenilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

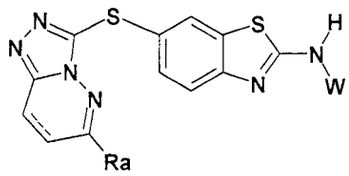
La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en la que A representa NH, eligiéndose los sustituyentes Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen a continuación, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en la que A representa S, eligiéndose los sustituyentes Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen a continuación, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

Principalmente, la presente invención se refiere a los productos de fórmula (I) que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) :



(Ia)

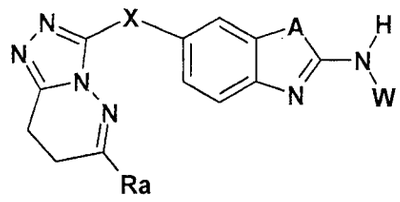


(Ib)

en las que ---- , Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib).

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I') :

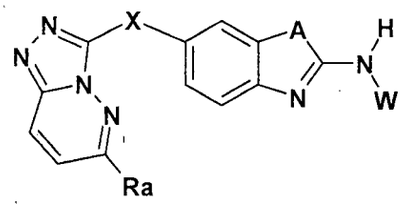


(I')

los sustituyentes Ra, X, A y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I') en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I').

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'') :



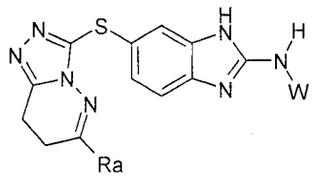
(I'')

en la que los sustituyentes Ra, X, A y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I'') en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'').

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ia) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la

que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (Ia') :

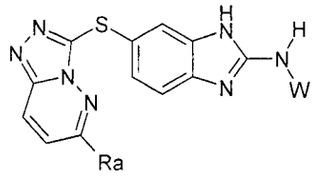


(I'a)

en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I'a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'a).

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ia) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I''a) :



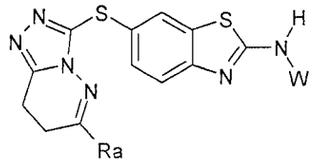
(I''a)

en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I''a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''a).

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la

que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'b) :

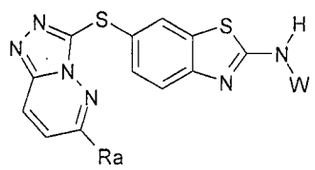


(I'b)

en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I'b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'b).

La presente invención se refiere, por lo tanto particularmente, a los productos de fórmula (Ib) tales como se han definido anteriormente o a continuación en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I''b) :

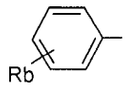


(I''b)

en las que Ra y W se eligen entre todos los significados indicados anteriormente o a continuación,

estando dichos productos de fórmula (I''b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I''b).

Cuando en los productos de fórmula (I), Ra representa el radical :



Rb está principalmente en posición para.

Cuando Rb definido anteriormente representa un átomo de halógeno, Rb representa principalmente flúor.

La presente invención tiene muy particularmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes :

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo
- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina
- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo
- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea
- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina
- 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea
- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea
- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea
- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida

- 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

- 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- 1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-behzotiazol-2-il]ciclopropano carboxamida

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea

- 6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo

- N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

- 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- 1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

La presente invención tiene también por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente

La presente invención tiene así por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que A representa NH.

La presente invención tiene así por objeto cualquier procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que A representa S.

Los productos según la invención pueden prepararse a partir de métodos convencionales de química orgánica. Los esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 siguientes son ilustrativos de los métodos utilizados para la preparación de los productos de fórmula (I). A este respecto, éste no pretende limitar el alcance de la invención en lo que concierne a los métodos de preparación de los compuestos reivindicados.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse así principalmente según los procedimientos descritos en los esquemas 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 siguientes.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 1 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 2 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 3 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 4 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 5 tal como se define a continuación.

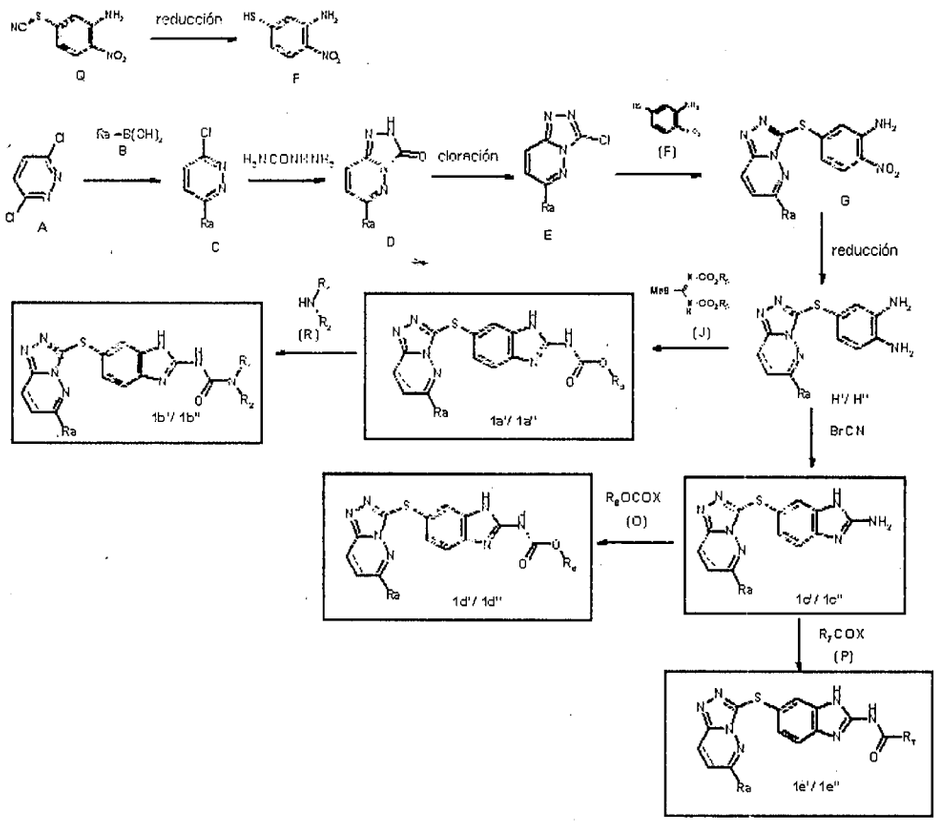
La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 6 tal como se define a continuación.

La presente invención tiene así igualmente por objeto el procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) según el esquema 7 tal como se define a continuación.

Así como, entre los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que ---- representa un enlace sencillo o doble, se definen los productos de fórmula (I') que representan los productos de fórmula (I) en la que ---- representa un enlace sencillo y los productos de fórmula (I'') que representan los productos de fórmula (I) en la que ---- representa un enlace doble,

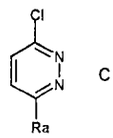
así mismo para los intermedios de síntesis tales como se definen a continuación de fórmulas (a), (b), (c), (d), (e) y (f) en la que ---- representa un enlace sencillo o doble, se definen los compuestos de fórmulas (a'), (b'), (c'), (d'), (e') y (f') en la que ---- representa un enlace sencillo y los compuestos de fórmulas (a''), (b''), (c''), (d''), (e'') y (f'') en la que ---- representa un enlace doble.

Esquema 1: síntesis de derivados bencimidazoles de fórmulas (1a''), (1b''), (1''c), (1d''), (1e''), (1a'), (1b'), (1c'),(1d') y (1e')



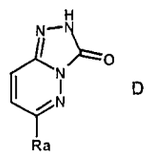
En el esquema 1 anterior, los sustituyentes Ra, P.1 y P.2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''), el sustituyente R5, en los compuestos de fórmulas (J), (1a') y (1a''), representa un radical alquilo y el sustituyente P.6, en los compuestos de fórmulas (O), (1d') y (1d''), representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxi, hidroxi, heterocicloalquilo, fenilo, -(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4. El sustituyente R7 en los compuestos de fórmulas (P) y (1e')/(1e'') representa un radical cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente.

En el esquema anterior 1, los bencimidazoles de fórmula general (1a''), (1b''), (1c''), (1d'') y (1e'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (1a'), (1b'), (1c'),(1d') y (1e') pueden prepararse a partir de 3,6-dicloropiracina (A) (compuesto comercial).



C

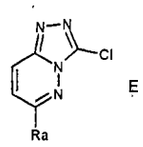
Los compuestos (C) pueden obtenerse, por ejemplo, por acoplamiento de la 3,6-dicloropiracina con un ácido borónico de fórmula (B) con Ra tal como se ha definido anteriormente, en las condiciones descritas, por ejemplo, por A .Gueiffier et al (Synthesis; 2001; 4 595) en presencia de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0), en un disolvente tal como dioxano y en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 115°C.



D

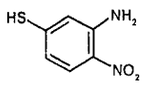
Los compuestos (D) tales que Ra es diferente de H pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción del hidrocloruro de hidracinacarboxamida sobre los compuestos de fórmula (C) en un disolvente, tal como butanol y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 140°C.

Los compuestos (D) tales que Ra=H pueden obtenerse como describen P .Francavilla y F.Lairia (Journal of Heterocyclic Chemistry; 1971 ;415) por hidrógenolisis de un compuesto (D) con Ra=Cl (compuesto comercial), por ejemplo, en presencia de formiato de amonio y de paladio sobre carbón, en un disolvente tal como metanol a una temperatura cercana a 70°C.

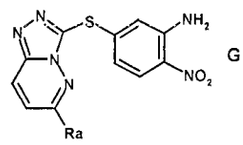


E

Los compuestos (E) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de tricloruro fosfórico (oxicloruro de fósforo) sobre los compuestos de fórmula (D). La reacción se efectúa, por ejemplo, a una temperatura cercana a 150°C, en un tubo sellado bajo microondas.

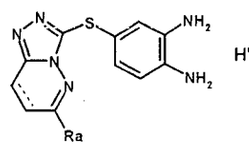


F



G

Los compuestos (G) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de 3-amino-4-nitro-bencenotiol de fórmula (F) sobre los compuestos de fórmula (E). Los compuestos de fórmula (F) se obtienen por reducción *in situ* del tiocianato de 3-amino-4-nitrofenilo (Q) (compuesto comercial), por ejemplo, en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 20°C.



H'/H"

Los compuestos (H") tales como ---- representan un enlace doble pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción con hierro (0) sobre los compuestos de fórmula (G), en un disolvente tal como metanol, en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 70°C.

Los compuestos (H') tales como ---- representan un enlace sencillo pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción con cinc (0) sobre los compuestos de fórmula (G), en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1a') y (1a'') pueden prepararse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, pero a partir, respectivamente, de un 3,4-diamino fenil sulfuro de fórmula (H') y (H'') y de una pseudo tio-urea de fórmula (J), en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol, a una temperatura cercana a 80°C.

Más particularmente, los bencimidazoles de fórmula general (1b') y (1b'') pueden prepararse respectivamente por reacción de una amina NHR1R2 de fórmula (R) (con R1 y R2 tales como se han definido anteriormente) sobre un carbamato de fórmula (1a') y (1a''), por ejemplo, en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-2-pirrolidinona. La reacción se efectúa, por ejemplo, a una temperatura cercana a 120°C, en un tubo sellado bajo microondas.

Más particularmente, los 2-amino bencimidazoles de fórmula general (1c') y (1c'') pueden prepararse, por ejemplo, por reacción de bromuro de cianógeno sobre un compuesto de fórmula respectivamente (H') y (H''), en presencia de un disolvente prótico tal como etanol. La reacción se efectúa a una temperatura cercana a 80°C.

Más particularmente, los carbamatos de fórmula general (1d') y (1d'') pueden obtenerse por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X=Cl) sobre un compuesto de fórmula general respectivamente (1c') y (1c''), por ejemplo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.

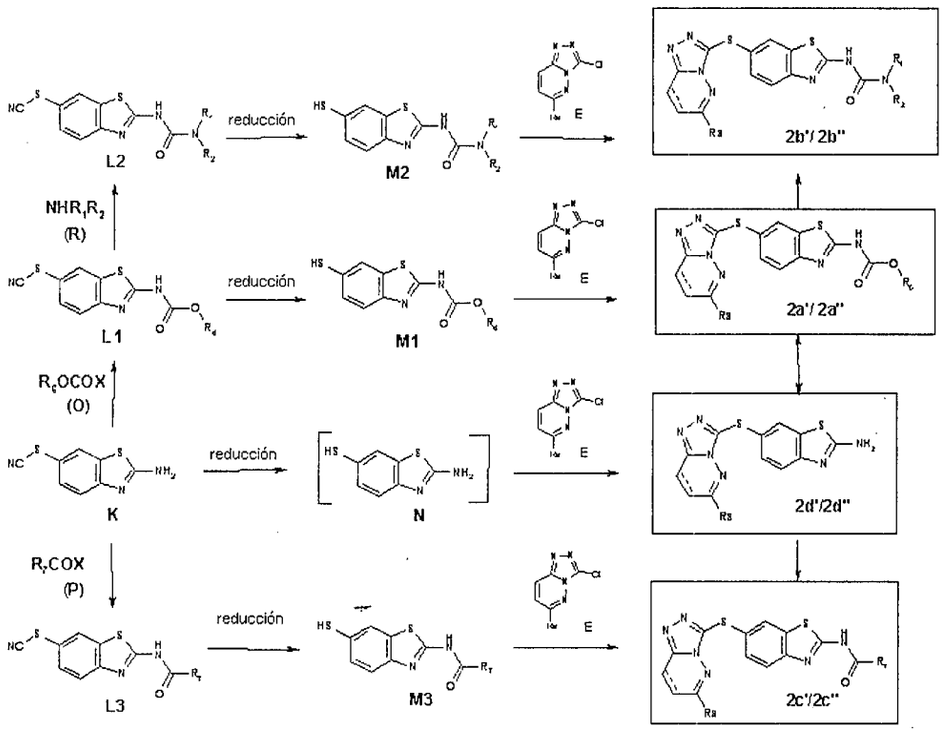
Más particularmente, las carboxamidas (1e') y (1e'') pueden obtenerse respectivamente a partir de las aminas de fórmula general (1c') y (1c'')

- por reacción de las aminas (1c') y (1c'') con un cloruro de ácido de fórmula (P) (X = Cl), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.

-por reacción de las aminas (1c') y (1c'') con un anhídrido de ácido de fórmula (P) (X= OCOR7), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.

- por acoplamiento de las aminas (1c') y (1c'') con un ácido de fórmula (P) (X=OH) en las condiciones descritas, por ejemplo, por D.D . DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 40°C.

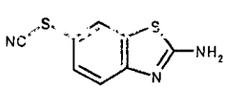
Esquema 2 : Síntesis de derivados benzotiazoles de fórmulas (2a'), (2b'), (2c'), (2d'), (2a)', (2b'), (2c'), (2d')



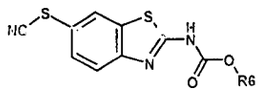
En el esquema 2 anterior, los sustituyentes, Ra, R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I'') y el

sustituyente R6, en los compuestos de fórmulas (O), (L1), (M1) y (2a')/ (2a''), representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un grupo NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxi, hidroxi, heterocicloalquilo, fenilo, -(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4, tal que OR6 representan los valores correspondientes de P tal como se ha definido anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). El sustituyente R7 en los compuestos de fórmulas (M3), (L3), (P) y (2c')/(2c'') representa un radical cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi o un radical fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente.

En el esquema anterior 2, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') pueden prepararse a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial).

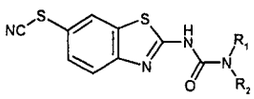


K



L1

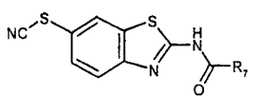
Los carbamatos de fórmula general (L1) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X=Cl) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.



L2

Los compuestos de fórmula general (L2) pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción de los carbamatos de fórmula (L1) en la que R6=fenilo, con las aminas NHR1R2 de fórmula (P) (con R1 y R2 tales como se han definido anteriormente), en presencia de un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C.

Las ureas (2b') y (2b'') pueden obtenerse, por ejemplo, respectivamente a partir de los carbamatos (2a') y (2a'') en los que R6=fenilo, de la misma manera que las ureas (L2) se obtienen por reacción de las aminas sobre los carbamatos de tipo (L1).



L3

Los compuestos de fórmula general (L3) pueden obtenerse, por ejemplo :

- por reacción de un cloruro de ácido de fórmula (P) (X = Cl) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina, a una temperatura cercana a 20°C.

-por reacción de un anhídrido de ácido de fórmula (P) (X= OCOR7) sobre el tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K), en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

- por acoplamiento del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) con un ácido de fórmula (P) (X=OH) en las condiciones descritas, por ejemplo, por D.D. DesMarteau; V. Montanari (Chem Lett, 2000 (9),1052), en presencia de 1-hidroxibenzotriazol y de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 40°C.

De la misma manera que las carboxamidas (L3) pueden obtenerse por acilación de la amina (K), las carboxamidas (2c') y (2c'') pueden obtenerse respectivamente a partir de las aminas (2d') y (2d'').

Los compuestos de fórmula general (M1), (M2) y (M3) pueden obtenerse, por ejemplo, por reducción de los compuestos de fórmula general (L1), (L2), (L3) con DL-ditiotreitol, en presencia de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

El compuesto de fórmula general (N) puede prepararse in situ por reducción del compuesto de fórmula (K) para proporcionar directamente los derivados amino

de fórmula (2d') y (2d''), por ejemplo, con borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina y a una temperatura cercana a 95°C o comprendida entre 20°C y 95°C.

Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2d') y (2d'') pueden prepararse respectivamente igualmente a partir de los carbamatos de fórmula (2a') y (2a') en la que R6 = t-butilo por reacción, por ejemplo, con el ácido trifluoro acético en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C.

Recíprocamente, los benzotiazoles de fórmula general (2a') y (2a'') pueden prepararse igualmente a partir de los benzotiazoles de fórmula respectivamente (2d') y (2d''), por ejemplo, por reacción con un clorocarbonato de fórmula (O) (X=Cl), en un disolvente tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio, a una temperatura cercana a 20°C.

Más particularmente, los benzotiazoles de fórmula general (2a''), (2b''), (2c'') y (2d'') así como sus análogos reducidos de fórmula general (2a'), (2b'), (2c') y (2d') pueden prepararse, por ejemplo :

1) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C o bien comprendida entre 50°C y 95°C.

2) bien por acoplamiento de los derivados (M1), (M2) y (M3) aislados y de un compuesto de fórmula (E), en presencia de borohidruro de sodio en un disolvente tal como N, N-dimetilformamida y en presencia de una base tal como trietilamina, a una temperatura cercana a 95°C.

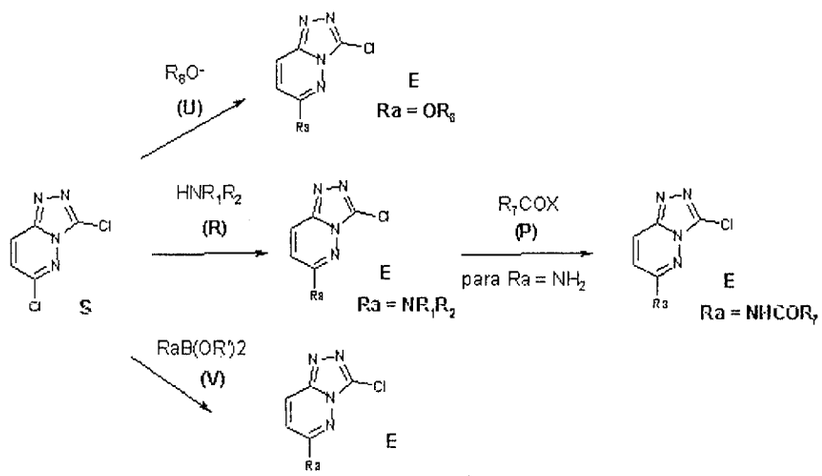
3) bien por acoplamiento de los derivados aislados (M1), (M2) y (M3) y de un compuesto de fórmula (E) en las condiciones descritas, por ejemplo, por U. Schopfer et al (Tetrahedron, 2001, 57, 3069) en presencia de n-tributil fosfina, de terc-butilato de potasio, de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

y de bis(2-difenilfosfinafenil)éter en un disolvente tal como tolueno a una temperatura cercana a 110°C

4) bien por acoplamiento de un compuesto de fórmula (E) con los derivados (M1), (M2) y (M3) y (N) engendrados *in situ* por reducción de los derivados (L1), (L2), (L3) y (K) en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

Las condiciones reductoras 1) y 2) pueden proporcionar los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que ---- representan un enlace sencillo o doble mientras que las condiciones 3) y 4) proporcionan los productos de fórmula (2a), (2b), (2c) y (2d) tales que ---- representan un enlace doble..

Esquema 3 : Otras vías de síntesis de los derivados triazolopiridacina de fórmula (E)



En el esquema 3 anterior, los sustituyentes Ra, R1 y R2 tienen los significados indicados anteriormente para los productos de fórmula (I') y (I''). El sustituyente R7 representa un radical alquilo o cicloalquilo.

El sustituyente R8 representa :

- bien un radical alquilo sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente,

- bien un radical cicloalquilo

Los compuestos de fórmula (E) pueden obtenerse, por ejemplo, como se indica en el esquema 3 anterior, a partir de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial de fórmula (S).

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical OR8 pueden obtenerse por el tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) con un alcoholato de fórmula (U), a una temperatura cercana a 80°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical NR_1R_2 pueden obtenerse por el tratamiento de la 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (S) con una amina de fórmula (R), a una temperatura cercana a 20°C y en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o, en el caso en el que NR1R2 es NH2, con amoniaco acuoso, en un disolvente tal como dioxano, en un tubo sellado, a una temperatura comprendida entre 70°C y 90°C .

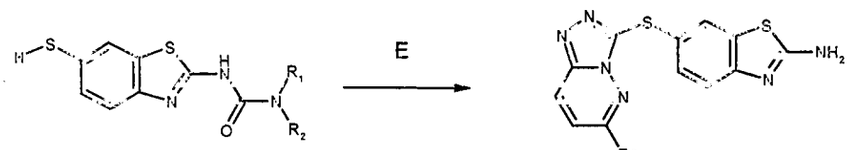
Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical NHCOR7 pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula general (E) con Ra = NH2 con un compuesto de fórmula (P) como se describe para los compuestos de fórmula general (L3), (1e') y (1e'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula (E) en la que Ra representa un radical arilo o heteroarilo pueden obtenerse, por ejemplo :

- a partir de los ácidos borónicos de fórmula (V) (R'=H), en presencia de hidróxido de bario octahidrato y de (1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno) dicloropaladio (II) en un disolvente tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a una temperatura cercana a 80°C.

- o, alternativamente, a partir de los ésteres borónicos de fórmula (V), en presencia de dicloro bis (trifenilfosfina) de paladio en un disolvente tal como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, en presencia de una base tal como sosa 1N, a una temperatura cercana a 80°C .

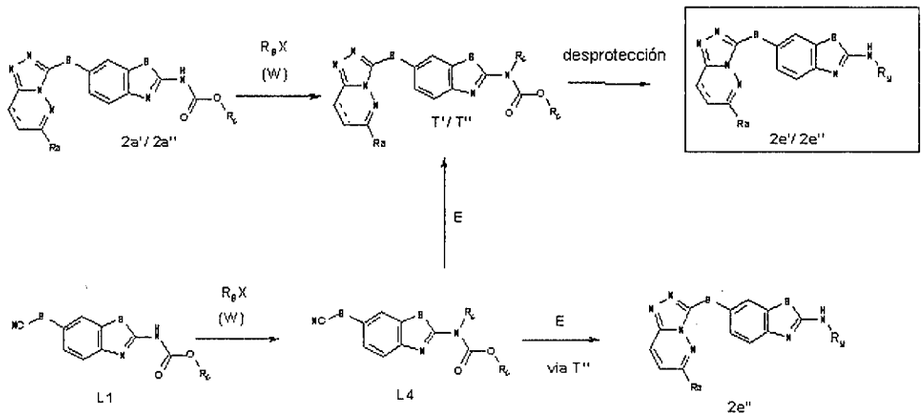
Esquema 4 : Otra vía de síntesis de los derivados 2-amino benzotiazoles de fórmula (2d")



M2 **2d"**

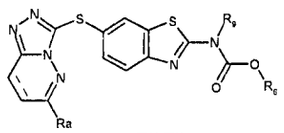
Según el esquema 4 anterior, los 2-amino benzotiazoles de fórmula general (2d") pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (M2) y un compuesto de fórmula (E), en presencia de carbonato de potasio, en un disolvente tal como dimetilsulfóxido. La reacción se efectúa, por ejemplo, bajo microondas, durante aproximadamente 10min, a una temperatura cercana a 190°C. En el compuesto obtenido de fórmula (2d"), el sustituyente Rc representa un átomo de hidrógeno o bien un radical heteroarilo no unido por un átomo de nitrógeno o bien un radical fenilo, estando estos radicales sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente para el sustituyente Ra.

Esquema 5 : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e")



Según el esquema 5 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') pueden prepararse respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (2a') y (2a'').

En el esquema 5 anterior, el sustituyente OR6 representa preferentemente O-t-Butilo. El sustituyente R9 representa un radical alquilo o cicloalquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 (R3 y R4 tales como se han definido anteriormente).



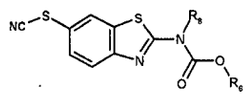
T'/ T''

Los carbamatos de fórmula general (T') y (T'') pueden obtenerse respectivamente por reacción de los carbamatos de fórmula general (2a') y (2a'') con R6=tBu preferentemente, por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

Los benzotiazoles de fórmula general (2e') y (2e'') pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (L1), preferentemente con R6=tBu, a través de los compuestos de fórmula (T') y (T'').

Más particularmente, los compuestos de fórmula general (2e') y (2e'') pueden obtenerse respectivamente por tratamiento de los compuestos (T') y (T'') aislados, por ejemplo, con ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura cercana a 20°C,

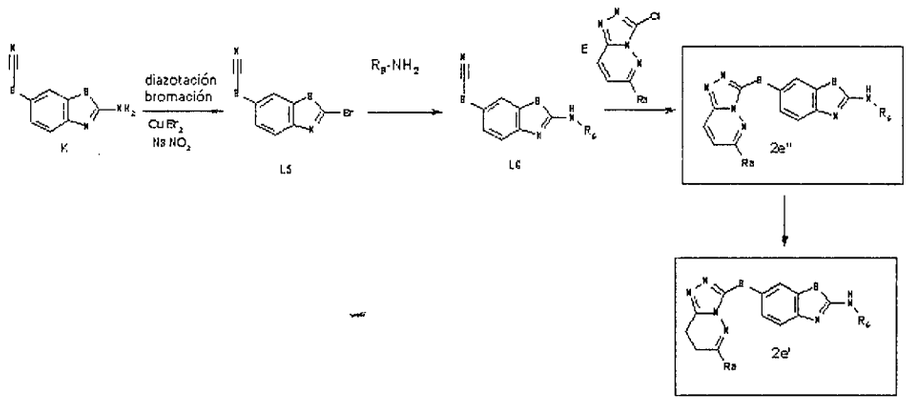
Alternativamente, los compuestos de fórmula general (2e'') pueden obtenerse directamente por reacción de los compuestos de fórmula (L4) y (E), a través del compuesto (T'') formado *in situ*, por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio, en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C, seguido opcionalmente de un tratamiento *in situ* con ácido trifluoroacético a 20°C si es necesario.



L4

Los carbamatos de fórmula general (L4) pueden obtenerse por reacción de los carbamatos de fórmula general (L1), por ejemplo, con los halogenuros de alquilo de fórmula (W), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio, a una temperatura comprendida entre 20 y 90°C.

Esquema 5bis : Síntesis de los derivados benzotiazoles de fórmula (2e') y (2e'')



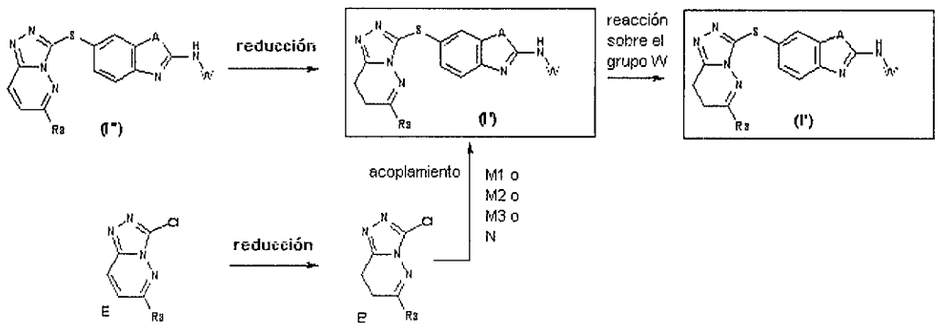
Alternativamente, según el esquema 5bis anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2e'') pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmulas (L6) y (E), por ejemplo, en presencia de DL-ditiotreitol y de dihidrógenocarbonato de sodio en un disolvente tal como etanol y a una temperatura cercana a 80°C.

Los benzotiazoles de fórmula general (2e') pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (2e''), según los métodos descritos a continuación para la preparación de los compuestos (I') a partir de los compuestos (I'').

Los compuestos de fórmulas (L6) pueden prepararse a partir del derivado 2-bromo benzotiazol (L5) por tratamiento con un derivado NH2R9, por ejemplo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, a una temperatura cercana a 20°C. El sustituyente R9 representa un radical alquilo o cicloalquilo sustituido opcionalmente con un radical alcoxi, heterocicloalquilo o NP3R4 (R3 y P4 tales como se han definido anteriormente).

Los compuestos de fórmulas (L5) pueden prepararse a partir del tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (K) (compuesto comercial), por ejemplo, por tratamiento con un nitrito de alquilo y de bromuro cuproso en un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura cercana a 0-20°C, según el método descrito por Jagabandhu Das et. al. en J. Med. Chem. 2006, 49, 6819-6832.

Esquema 6 Otras vías de síntesis de los derivados reducidos de fórmulas (I')



Según el esquema 6 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (I') pueden prepararse igualmente a partir de los compuestos de fórmula (I''), por reducción, por ejemplo, con borohidruro de sodio, en un disolvente tal como etanol, a una temperatura cercana a 80°C o bien por reducción con cinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

Alternativamente los compuestos (I') pueden prepararse igualmente, a partir de los compuestos de fórmula (E') por acoplamiento con los compuestos de tipo M1, M2, M3 o N, obtenidos como intermedios por reducción de los compuestos L1, L2, L3 o K in situ, como se ha descrito anteriormente en el esquema 2. Los compuestos de tipo M1, M2 o M3 pueden aislarse así y utilizarse para el acoplamiento con (E'). Los compuestos (E') pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula (E) por reducción, por ejemplo, por reducción con cinc (0) en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

Alternativamente los compuestos (I') pueden prepararse igualmente a partir de otros compuestos (I') por transformación del grupo W en grupo W' de la misma naturaleza que se ha definido anteriormente para W y según el tipo de reacciones definido en el esquema 2 : las transformaciones de 2d'/2d '' en 2a'/2a'' y en 2c'/2c'', las transformaciones de 2a'/2a'' en 2d'/2d'' y en 2b'/2b''.

Esquema 7 : Síntesis de los derivados N-óxido benzotiazoles de fórmulas (2f') y (2f'')



Según el esquema 7 anterior, los benzotiazoles de fórmula general (2f') y (2f'') pueden prepararse respectivamente a partir de los compuestos de fórmula (2a') y (2a'') cuyo sustituyente W contiene una función básica del tipo NP3P4 (P3 y P4 tales como se han definido anteriormente con P3 y P4 diferentes de H), por oxidación, por ejemplo, con peryodato de sodio, en presencia de ácido acético, a una temperatura cercana a 20°C.

En los compuestos de fórmula general (I) tales como se han definido anteriormente, se puede oxidar el azufre S en sulfóxido SO o sulfona SO2 según los métodos conocidos por el experto en la técnica y protegiendo, si es necesario, los grupos opcionalmente reactivos con grupos protectores apropiados.

Entre los productos de partida de fórmula A, B, J, K, O, P, Q, R, S, U, V, W algunos son conocidos y pueden obtenerse bien comercialmente o según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

El experto en la técnica entenderá que, para poner en práctica los procedimientos según la invención que se han descrito anteriormente, puede ser necesario introducir grupos protectores de las funciones amino, carboxilo y alcohol con el fin de evitar reacciones secundarias.

Se puede citar la lista siguiente, no exhaustiva, de ejemplos de protección de funciones reactivas :

- los grupos hidroxilo pueden protegerse por ejemplo con radicales alquilo tales como terc-butilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, metoximetilo, tetrahidropiranilo, bencilo o acetilo,

- los grupos amino pueden protegerse, por ejemplo, con radicales acetilos, tritilo, bencilo, terc-butoxicarbonilo, BOC, benciloxicarbonilo, ftalimido u otros radicales conocidos en la química de los péptidos,

Las funciones ácido pueden protegerse por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o ter-butílicos o de ésteres conocidos en la química de los péptidos.

Se encontrará una lista de diferentes grupos protectores utilizables en los manuales conocidos por el experto en la técnica y, por ejemplo, en la patente BF 2 499 995.

Se puede indicar que se puede someter, si se desea y si es necesario, a los productos intermedios o a los productos de fórmula (I) así obtenidos por los procedimientos indicados anteriormente, para obtener otros intermedios u otros productos de fórmula (I), a una o varias reacciones de transformaciones conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo :

a) una reacción de esterificación de la función ácido,

b) una reacción de saponificación de la función éster en función ácido,

c) una reacción de reducción de la función carboxilo libre o esterificado en función alcohol,

d) una reacción de transformación de la función alcoxi en función hidroxilo, o también de la función hidroxilo en función alcoxi,

e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar funciones reactivas protegidas,

f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,

g) una reacción de desdoblamiento de las formas racémicas en productos desdoblados,

estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Las reacciones a) a g) pueden realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, las indicadas a continuación.

a) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto, sobre las funciones carboxilo opcionales, de reacciones de esterificación que pueden realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden realizarse, si se desea, en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica, principalmente por hidrólisis ácida o alcalina, por ejemplo con sosa o potasa en medio alcohólico tal como, por ejemplo, en metanol o también con ácido clorhídrico o sulfúrico.

La reacción de saponificación puede realizarse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, tales como por ejemplo en un disolvente, tal como metanol o etanol, dioxano o dimetoxietano, en presencia de sosa o potasa.

c) Las funciones carboxilo libre o esterificado opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica : las funciones carboxilo esterificado opcionales pueden reducirse, si se desea, en función alcohol por los métodos conocidos por el experto en la técnica y principalmente con hidruro

de litio y de aluminio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o también dioxano o éter etílico.

Las funciones carboxilo libre opcionales de los productos descritos anteriormente pueden reducirse, si se desea, en función alcohol principalmente con hidruro de boro.

d) Las funciones alcoxi opcionales, tales como principalmente metoxi, de los productos descritos anteriormente pueden transformarse, si se desea, en función hidroxilo en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica por ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloruro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o ácido trifluoroacético a reflujo.

e) La eliminación de grupos protectores tales como por ejemplo los indicados anteriormente puede realizarse en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica principalmente por hidrólisis ácida realizada con un ácido tal como ácido clorhídrico, bencenosulfónico o para-toluenosulfónico, fórmico o trifluoroacético o también por hidrogenación catalítica.

El grupo ftalimido puede eliminarse con hidracina.

f) Los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, ser objeto de reacciones de salificación, por ejemplo, con un ácido mineral u orgánico o con una base mineral u orgánica, según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica : dicha reacción de salificación puede realizarse por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico por ejemplo o también ácido tartárico, cítrico o metanosulfónico, en un alcohol tal como por ejemplo etanol o metanol.

g) Las formas ópticamente activas opcionales de los productos descritos anteriormente pueden prepararse por desdoblamiento de los racémicos según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente así como sus sales de adición con ácidos presentan propiedades farmacológicas interesantes debido principalmente a sus propiedades inhibidoras de quinasas tal como se ha indicado anteriormente.

Los productos de la presente invención son útiles principalmente para la terapia de tumores.

Los productos de la invención pueden así aumentar igualmente los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene particularmente por objeto como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención tiene muy particularmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes :

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina

- 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida

- 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

- 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- 1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropano carboxamida

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea

- 6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo

- N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

- 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- 1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o una sal aceptable farmacéuticamente de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte aceptable farmacéuticamente.

La invención se extiende así a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los medicamentos tales como se han definido anteriormente.

Dichas composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden comprender, llegado el caso, los principios activos de otros medicamentos antimitóticos tales como principalmente los basados en taxol, cis-platino, agentes intercalantes de ADN y otros.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía bucal, por vía parenteral o por vía local en aplicación tópica sobre la piel y las mucosas o por inyección por vía intravenosa o intramuscular.

Estas composiciones pueden ser sólidas o líquidas y pueden presentarse en todas las formas farmacéuticas corrientemente utilizadas en medicina humana como, por ejemplo, comprimidos simples o grageados, píldoras, tabletas, cápsulas, gotas, granulados, preparaciones inyectables, pomadas, cremas o geles; éstas se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, manteca de cacao, vehículos acuosos o no

acuosos, grasas de origen animal o vegetal, derivados parafínicos, glicoles, diversos agentes humectantes, dispersantes o emulsionantes y conservantes.

La posología habitual, variable según el producto utilizado, el sujeto tratado y la afección que se trata, puede ser, por ejemplo, de 0,05 a 5 g al día en adultos o preferentemente de 0,1 a 2 g al día.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente o de las sales aceptables farmacéuticamente de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad caracterizada por el mal funcionamiento de la actividad de una proteína quinasa.

Dicho medicamento puede estar destinado principalmente al tratamiento o a la prevención de una enfermedad en un mamífero.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa es una proteína tirosina quinasa.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína tirosina quinasa es MET o sus formas mutantes.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

La presente invención tiene igualmente por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

La presente invención tiene principalmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la

preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de enfermedades asociadas a una proliferación no controlada.

La presente invención tiene particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asmas, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene así muy particularmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades en oncología y principalmente destinado al tratamiento de cánceres.

Entre estos cánceres, interesa el tratamiento de tumores sólidos o líquidos, el tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos

Los productos de la presente invención citados pueden utilizarse principalmente para el tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vesícula, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

La presente invención también tiene por objeto la utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

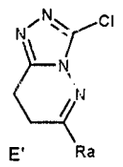
Dichos medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres pueden utilizarse solos o en asociación.

Los productos de la presente solicitud pueden administrarse principalmente solos o en asociación con quimioterapia o radioterapia o también en asociación, por ejemplo, con otros agentes terapéuticos.

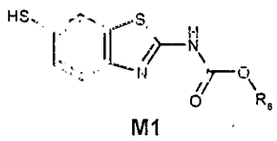
Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados habitualmente.

Como inhibidores de quinasas, se pueden citar butirolactona, flavopiridol y 2(2-hidroxietilamino)-6-bencilamino-9-metilpurina denominada olomucina.

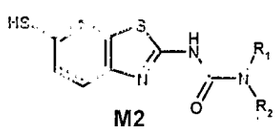
La presente invención tiene además por objeto como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas E', M1, M2, M3 y N tales como se han definido anteriormente y recordados a continuación :



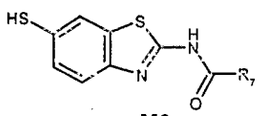
E'



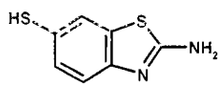
M1



M2



M3



N

en los que R6 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un grupo NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxi, hidroxi, heterocicloalquilo, fenilo, -(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4, tal que OR6 representan los valores correspondientes de R tal como se ha definido anteriormente ; R7 representa un radical cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi o un radical fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente; y Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados anteriormente.

Los ejemplos siguientes que son de los productos de fórmula (I) ilustran la invención sin limitarla de ninguna manera.

Parte experimental

La nomenclatura de los compuestos de esta presente invención se ha efectuado con el programa informático ACDLABS versión 10.0.

Horno microondas utilizado :

Biotage, Initiator EXP-EU, 300W max, 2.450MHz

Los espectros de RMN 1H a 400 MHz y 1H a 300 MHz se realizaron en espectrómetro BRUKER AVANCE DPX-400 o BRUKER AVANCE DPX-300 con desplazamientos químicos (δ en ppm) en el disolvente dimetilsulfóxido-d6(DMSO-d6) con referencia a 2,5ppm a la temperatura de 30°C.

Los espectros de Masa se han realizado bien por análisis:

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

DAD longitud de onda considerada λ=210-400 nm

ELSD : Sedere SEDEX 85 ; temperatura de nebulización=35°C ;presión de nebulización=3,7 bares

Ejemplo 1 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a una suspensión de 242mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina y de 100mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 3 cm^3 de N,N-dimetilformamida a 20°C se añaden 0,14cm^3 de trietilamina y 31mg de borohidruro de sodio. La suspensión violeta-marrón parcialmente soluble se agita a 95°C durante 2h. La disolución se enfría a 20°C y se recoge en una mezcla 50/50 de agua y de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtra con succión para proporcionar 155mg de un insoluble blanco-crema que contiene el producto esperado con 70% de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de

metilo. La extracción de las aguas madre con acetato de etilo seguida de secado de las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, filtración y concentración a sequedad en un evaporador giratorio proporciona un aceite semi-cristalizado que se filtra. Se obtienen así 48mg de un polvo blanco que contiene >80% de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo.

Los 155mg de producto que contienen 70% de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo se ponen a reaccionar con 50mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en N,N-dimetilformamida que contiene 0,07 cm^3 de trietilamina y 15mg de borohidruro de sodio. La suspensión violeta-marrón parcialmente soluble se agita a 95°C durante 2h. La disolución se enfría a 20°C y se recoge en una mezcla 50/50 de agua y de acetato de etilo. La suspensión resultante se filtra para proporcionar 112mg de un insoluble blanco-crema que contiene (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo.

Se juntan los lotes de 48mg y de 112mg y se purifica por cromatografía en columna Biotage Si 12M+ eluyendo con un gradiente de 95/5 y de 90/10 de diclorometano y de una disolución 38/17/2 de diclorometano/ metanol/ amoniaco acuoso.

Se obtienen 56mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 270°C (Köfler)

ESPECTRO 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 y 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 y 9,0 Hz, 2H); 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H); 12,15 (m extendido, 1H).

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 451(-)=(M-H)(-) ; 453(+)=(M+H)(+)

b) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una suspensión blanca de 280mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 11 cm^3 de etanol a 20°C, se añade una disolución de 5mg de dihidrógenocarbonato de potasio en 1,1 cm^3 de agua a 20°C, seguido de 480mg de DL-ditiotreitol. La suspensión blanca se agita 18h a reflujo. Se enfría la mezcla de reacción a 20°C, se añaden 10 cm^3 de agua y se agita durante 15 minutos. El precipitado se filtra con succión y se lava con grandes volúmenes de agua. Se obtienen 231mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 239(-)=(M-H)(-) ; 241(+)=(M+H)(+)

c) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución verde de 1g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 12 cm^3 de piridina a 0°C, se añaden 0,467 cm^3 de clorocarbonato de metilo con jeringa manteniendo la temperatura a 0°C. La suspensión se agita 2h a 20°C antes de añadir 6 cm^3 de una mezcla 50 /50 de agua y de acetato de etilo. Se filtra el polvo blanco sobre frita y se lava sucesivamente con agua y con acetato de etilo.

Se obtienen 816mg de un polvo blanco de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

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

d) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

en un tubo para microondas equipado con agitación magnética, se introducen a 20°C 700mg de 6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol y 3,5 cm^3 de oxi cloruro de fósforo. La mezcla de reacción se calienta en microondas durante 1h a 150°C antes de añadir 100 cm^3 de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y una adición suplementaria de hidrógenocarbonato de sodio para neutralizar el medio. La mezcla obtenida se

extrae con 3x100 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad para proporcionar 696mg de un sólido naranja que se cromatografía en un cartucho Analogix 40g de sílice 50µm (elución con diclorometano puro y con una mezcla 80/20 de diclorometano/ acetato de etilo). Se obtienen así 597mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO 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 y 9,0 Hz, 2H); 8,51 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 249(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente)

e) El 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol puede prepararse de la manera siguiente:

a una mezcla de 4,3g de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)piridacina en 70 cm^3 de butanol, a 20°C se añaden 4,6g de hidrocloruro de hidracinacarboxamida y 5,7 cm^3 de trietilamina. La mezcla resultante se calienta a 140°C durante 65h y se enfría a 20°C antes de añadir 300 cm^3 de diclorometano. La mezcla de reacción se lava con 150 cm^3 de agua desmineralizada. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad para proporcionar 4,93g de un sólido naranja. Este sólido se recoge en óxido de dietilo y se filtra con succión para proporcionar 2,5g de 6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 231(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente)

f) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)piridacina puede prepararse de la manera siguiente:

a una disolución de 300mg de 3-6-dicloropiracina comercial en 12cm^3 de dioxano, se añaden 140mg de ácido 4-fluorobenceno borónico y 231mg de hidrógenocarbonato de sodio en 7 cm^3 de agua desmineralizada. El medio se

desgasea haciendo burbujear argón durante 5 minutos y se añaden 115mg de tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0). La mezcla obtenida se calienta a 115°C durante 1h30 y se enfría a 20°C antes de añadir 20 cm^3 de agua desmineralizada. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con agua desmineralizada. Después de secar se obtienen 213mg de un sólido rosa. La extracción de las fases acuosas con 40 cm^3 de diclorometano seguido de secado sobre sulfato de magnesio y de concentración a sequedad de la fase orgánica proporciona 213mg de un polvo beige.

Los 2 sólidos se juntan y se cromatografían en un cartucho Analogix 12g de sílice 50µm – (elución : diclorometano). Se recuperan así 285mg de producto esperado que se cromatografían de nuevo en las mismas condiciones para proporcionar 175mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)piridacina en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 209(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente)

Ejemplo 2 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse como en el ejemplo 1a pero a partir de 56mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo y de 50mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. Se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (HP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con diclorometano/disolución B 95/5 (disolución B = diclorometano/ metanol / amoniaco 38/17/2). Se obtienen 27mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 495(+)=(M+H)(+)

ESPECTRO RMN : 1H RMN (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) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse como en el ejemplo 1b pero a partir de 615mg de (6-tiocianato-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 10mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 926mg de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 659mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

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

c) El (6-tiocianato-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 1g de 6-tiocianato-benzotiazol-2-ilamina comercial y de 2 cm^3 de trietilamina en 20 cm^3 de diclorometano a 0°C bajo argón, se añaden 2,1g de dicarbonato di-terc butilo y se agita la mezcla obtenida 1 hora a 0°C. Se vuelven a añadir 147 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina y la mezcla resultante se lleva progresivamente a 20°C en 2 horas con agitación. La disolución transparente verde se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se obtienen 1,765g de un polvo amarillo que se purifican por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µm) eluyendo con un gradiente ciclohexano / acetato de etilo 95/5, 90/10, 85/15, 80/20, 70/30, 60/40. Se obtienen 1,058g de (6-tiocianato-benzotiazol-2-il) carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 308(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 3 :

6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

La 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 127mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 5 cm^3 de

diclorometano agitada a 20°C, se añaden 4x0,1 cm^3 de ácido trifluoroacético (al 10% de anisol) en 7h, hasta la desaparición del producto de partida. Se concentra la mezcla de reacción bajo presión reducida para recuperar 186,5mg de polvo amarillo que se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µm) eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano/metanol : 99,5/0,5, 99/1, 98,5/1,5, 98/2, 97,5/2,5, 97/3. Se obtienen así 36,6mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN >260°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 66292V 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 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=9,3 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,8, 5,4 Hz, 2 H) 8,49 (d, J=9,3 Hz, 1 H)

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

Ejemplo 4 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente : a una mezcla de 110mg de 4-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina en 4 cm^3 de metanol, se añaden 0,02 cm^3 de ácido acético glacial y 65mg de [(Z)-(metiltio)metiliden]biscarbamato de dimetilo. Se calienta la mezcla resultante a aproximadamente 80°C durante 2h30 y se deja con agitación el fin de semana a 20°C. La mezcla de reacción se lleva a pH básico con una disolución de amoniaco acuoso al 28%. El precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y con acetato de etilo y se seca en vacío. Se obtienen así 53mg de un sólido beige de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo cuyas características son las siguientes :

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

ESPECTRO RMN : 1H RMN (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, enmascarado, 1 H) 7,42 (t, J=9,0 Hz, 2 H) 7,67 (s ancho, 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 extendido, 2 H)

b) La 4-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 146mg de 5-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-2-nitroanilina en 7cm^3 de metanol, se añaden 0,6 cm^3 de ácido acético y 145mg de hierro(0). La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 5h15 y una noche a 20°C antes de añadir 10 cm^3 de una disolución acuosa de sosa 5N y 10 cm^3 de agua desmineralizada. La mezcla obtenida se extrae con 2x30 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas se lavan con 20 cm^3 de agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad. El sólido beige obtenido se recoge en óxido de dietilo, se filtra con succión y se seca en vacío. Se obtienen así 71mg de 4-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 353(+)=(M+H)(+)

c) La 5-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-2-nitroanilina puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 1,76g de tiocianato de 3-amino-4-nitrofenilo comercial en 15 cm^3 de N,N-dimetilformamida, se añaden 342mg de borohidruro de sodio. La reacción se agita 2h a temperatura ambiente y se añaden 746mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina y 1,25 cm^3 de trietilamina. La mezcla resultante se calienta a 95°C y se agita 1h a 20°C. Después de la adición de agua desmineralizada, la mezcla obtenida se extrae con 3x100 cm^3 de acetato de etilo (se añade un poco de metanol por problemas de solubilidad). Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad para proporcionar un sólido marrón que se cromatografía en un cartucho Merck 25g de sílice 15-40 µm (elución con acetato de etilo). Se

obtienen así 380mg de 5-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-2-nitroanilina, en forma de un sólido verde cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 383(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 5 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 223mg de 4-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina en 9 cm^3 de metanol y 0,038 cm^3 de ácido acético glacial, se añaden 130mg de [(Z)-(metiltio)metiliden]biscarbamato de dimetilo comercial. Se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 5,5h. Se vuelven a añadir 0,038 cm^3 de ácido acético glacial y 130 mg de [(Z)-(metiltio)metiliden]biscarbamato de dimetilo y se calienta a 80°C durante 8h. Después de una noche a 20°C, se añade a la mezcla obtenida una disolución acuosa de amoniaco al 28% con el fin de obtener un pH básico. El precipitado formado se filtra y se lava sucesivamente con agua y con acetato de etilo. El sólido resultante se seca en vacío y se cromatografía en un cartucho Merck (25g de sílice 15-40µm) eluyendo con acetato de etilo. Se recuperan así 105 mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 438(+)=(M+H)(+)

ESPECTRO RMN : 1H RMN (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) La 4-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 240 mg de 5-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-2-nitroanilina en 13 cm^3 de ácido acético, se añaden 422mg de cinc(0)

y se agita la mezcla resultante 1h a 20°C. Se añaden a la mezcla de reacción 30 cm^3 de agua y se pasa a medio alcalino por adición de 16 cm^3 de una disolución acuosa de amoniaco al 28%. Se extrae la mezcla obtenida con acetato de etilo. La fase orgánica resultante se lava sucesivamente con una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad. El resto se empasta con éter, se filtra y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 479mg de 4-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 355(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 6 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea puede prepararse de la manera siguiente :

se cargan 200mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo, 60mg de N-(2-aminoetil)-morfolina y 2 cm^3 de 1-metil-2-pirrolidinona en un tubo de microondas. La mezcla resultante se calienta a 120°C durante 25mn. Se concentra el disolvente bajo presión reducida (~7mBar/80°C) para recuperar 292,6 mg de polvo marrón. Este sólido se mezcla con otro lote de 50,4mg obtenido de forma similar en otro ensayo. El lote bruto de 343mg se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å; 32-63µm) eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano/eluyente B : 99/1, 98/2, 95/5,90/10, 85/15, 82,5/17,5 (eluyente B = diclorometano / metanol/ amoniaco 38/17/2). Se obtienen así 190mg de 11-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN : 1H RMN (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,, 1H)

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

Ejemplo 7 :

6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina

La 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 4-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}benceno-1,2-diamina y de 42mg de bromuro de cianógeno en 10 cm^3 de etanol se lleva a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 2,5N y la mezcla obtenida se extrae con una mezcla de acetato de etilo y metanol 90/10. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. Se recupera un polvo amarillo que se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µm) eluyendo con un gradiente de diclorometano y diclorometano/eluyente B : 95/5, 92,5/7,5, 90/10, 87,5/12,5, 85/15 (eluyente B = diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/2). Se obtienen así 43,2mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN : 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 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)

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

Ejemplo 8 :

6-[(4-{3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il}fenil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

La 6-[(4-{3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il}fenil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 500mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 6 cm^3 de N,N-dimetilformamida, se añaden 92mg de borohidruro de sodio. La mezcla obtenida se agita a 20°C durante 2h. A la suspensión de color óxido obtenida, se añaden 200mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina y 0,34 cm^3 de trietilamina. La mezcla resultante se agita a 90-110°C durante 1h y se enfría a 20°C. La mezcla de reacción se recoge en una mezcla de agua y de acetato de etilo. Después de separar, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad en vacío. El resto se cromatografía sobre columna Biotage Si 12M® eluyendo con diclorometano y una mezcla diclorometano/ eluyente B 95/5 (eluyente B = diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/2). Se obtienen así 41mg de 6-[(4-{3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il}fenil)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 182°C (Köfler)

RMN : 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 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)

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 559(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 9 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

a) La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-

triazolo[4,3-b]piridacina, de 338mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 0,14 cm^3 de trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. El producto bruto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (30g de sílice 15-40µm) eluyendo con diclorometano. Se recuperan así 117 mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 2,34 - 2,46 (m, 6 H) 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)

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 549(-)=(M-H)(-) ; 551(+)=(M+H)(+)

b) La 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 900mg de tiocianato de 2-{[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 11mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,1g de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 633mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

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

c) El tiocianato de 2-{[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 1g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 30 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 0,44 cm^3 de 2-morfolin-4-iletanamina a 20°C. Después de 24h, la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el resto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck 70g (deposición sólida; elución con un gradiente diclorometano y diclorometano/metanol 90/10). Se recuperan así 902mg de tiocianato de 2-{[(2-

morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una espuma incolora cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 364(+)=(M+H)(+)

d) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo se preparó de la manera siguiente :

a una disolución de 2,5g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial en 94 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden, a 20°C, 7,5g de clorocarbonato de fenilo, 4,05g de hidrógenocarbonato de sodio y 9,4 cm^3 de agua. La mezcla resultante se agita a 20°C durante 20h y se extrae con 2x150 cm^3 de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan y se lavan con 3X50 cm^3 de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase orgánica obtenida se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se recoge el resto en 50 cm^3 de agua, se filtra con succión y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 3,45g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 326(-)=(M-H)(-) ; 328(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 10 :

1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea

a) La 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 462mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 5,5 cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 277mg de n-tributil fosfina. Esta mezcla se agita 1h a 20°C con burbujeo de argón antes de añadir 176mg de 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, 166mg de terc-butilato de potasio, 12mg de tetrafenildifosfoxano y 11 cm^3 de tolueno y de agitar 30 mn a 20°C con burbujeo de argón. Se añaden a la mezcla resultante 10mg de tris(1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona)dipaladio(0) y se lleva a reflujo durante 17h. Se concentra el disolvente bajo presión reducida y se recoge el resto en agua y ácido clorhídrico

HCl 0,1N. La mezcla obtenida se extrae con una mezcla de acetato de etilo/metanol 90/10. Se obtienen 632mg de aceite amarillo que se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con un gradiente diclorometano y diclorometano/metanol 99/1, 98/2, 97/3, 96/4, 95/6, 92/8, 90/10, 80/20. Se obtienen así 75 mg de 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 252°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 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)

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 457(+)=(M+H)(+)

b) La 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 436mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en 6 cm^3 de tricloruro fosfórico se agita a reflujo durante 3h30. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución acuosa de sosa 4N y la mezcla obtenida se extrae con una mezcla acetato de etilo/metanol 90/10. La fase acuosa siempre ácida (pH1) se lleva a pH11 mediante la adición de sosa concentrada y se extrae de nuevo con una mezcla acetato de etilo/metanol 90/10. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan en vacío. Se obtienen así 808 mg de goma blanquecina. Se recogen 640 mg de esta goma en acetato de etilo y se lava la disolución resultante con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora en vacío para proporcionar 281mg de 3-cloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 155(+)/...=(M+H)(+)/...(1 Cl presente)

c) El [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 1,71g de 6-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol comercial, de 1,90g de formiato de amonio y de 2,13g de Pd/C al 5% en 50 cm^3 de metanol se agita a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se filtra para eliminar el catalizador y el filtrado obtenido se concentra bajo presión reducida para proporcionar 2,74g de polvo verdoso que se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63mM) eluyendo con un gradiente diclorometano/eluyente B : 95/5, 90/10, 85/15, 80/20 (eluyente B = diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/2). Se obtienen así 440mg de [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ol en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

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

Ejemplo 11 :

1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo [4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 186mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 366mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 0,14 cm^3 de trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. Se obtienen así 73mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 150°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 1H RMN (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, 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)

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 579(+)=(M+H)(+)

b) La 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 640mg de tiocianato de 2-[({2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}carbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 7mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 729mg de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 597mg de 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 365(-)=(M-H)(-) ; 367(+)=(M+H)(+)

c) El tiocianato de 2-[({2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil} carbamoil) amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 654mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de 0,35 cm^3 de 2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etanamina. Se obtienen así 783mg de tiocianato de 2-[({2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil} carbamoil) amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 392(+)=(M+H)(+)

<u>Ejemplo 12</u> :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 339 mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, de 0,14 cm^3 de trietilamina y de 38mg de borohidruro de sodio. El resto se cromatografía en un cartucho Analogix de 40g de sílice 15-40µm eluyendo con un gradiente diclorometano a diclorometano/metanol 95/5. Se recuperan así 160mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN: 202°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 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=8,8 Hz, 1 H) 7,60 - 7,71 (m, 1 H) 8,03 (d, J=8,8 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,, 1H)

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

b) El (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 547mg de ((6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo, de 12mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,16g de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 885mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

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

c) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo se preparó según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 654mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de 0,27 cm^3 de 2-morfolin-4-iletanamina. El resto obtenido se cromatografía en un cartucho Analogix de 40g de sílice 15-40µm eluyendo con un gradiente diclorometano y diclorometano/metanol 95/5. Se obtienen así 729mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 365(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 13 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

a) La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 380mg de 1-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 185mg de 3-

cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 0,125 cm^3 de trietilamina y de 17mg de borohidruro de sodio. El producto bruto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (25g de sílice 15-40µm) eluyendo con diclorometano y con una mezcla diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/3. Se recuperan así 423mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea (véase el Ejemplo 14) y 423 mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 161°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2,15 (s, 3 H) 2,22 - 2,48 (m, 10 H) 3,13 (s, 4 H) 3,22 - 3,28 (m, 4 H) 6,75 (br, s,, 1 H) 7,34 (t, J=9,0 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)

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 564(-)=(M-H)(-) ; 566(+)=(M+H)(+)

b) La 1-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 1g de 1(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea, de 14mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,16g de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 380mg de 1-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 350(-)=(M-H)(-) ; 352(+)=(M+H)(+)

c) La 1(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 982mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo y de 473mg de 2-(4-metil-piperacin-1-il)etil amina. El resto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (25g de sílice 15-40µm) eluyendo con una mezcla diclorometano/ metanol 90/10. Se recuperan así 1,13g de 1(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-

metilpiperacin-1-il)etil]urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 375(-)=(M_H)(-) ; 377(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 14 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea se obtuvo en el ejemplo 13 y tiene las características siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 176°C (Köfler)

ESPECTRO RMN 1H RMN (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 Hz1 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)

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

Ejemplo 15 :

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida

a) La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1a pero a partir de 202mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida, de 150mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina, de 0,125 cm^3 de trietilamina y de 14mg de borohidruro de sodio. El producto bruto obtenido se cromatografía en un cartucho Merck (25g de sílice 15-40µm) eluyendo con diclorometano y con una mezcla diclorometano/ metanol/ amoniaco 38/17/3. Se recuperan así 71mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

PUNTO DE FUSIÓN : 220°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 548(-)=(M-H)(-) ; 550(+)=(M+H)(+)

ESPECTRO RMN 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δppm : 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) 12,41 (br, s,, 1 H)

b) La 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida se preparó según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 906mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il]butanamida, de 14mg de dihidrógenofosfato de potasio y de 1,12g de DL-ditiotreitol. Se obtienen así 71mg de 4-morfolin-4-il-N-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)butanamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

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

c) La 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il]butanamida puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 3,77g de ácido 4-morfolin-4-ilbutanoico, de 7,5 cm^3 de trietilamina y de 6,90g de hidrocloruro de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en 72 cm^3 de diclorometano, se añaden 4,86g de 1-hidroxibenzotriazol y 1,72g de N,N-dimetilpiridin-4-amina. Después de 5min de agitación a 20°C, se añaden a la mezcla obtenida 3,73g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo comercial y se calienta a reflujo 23h antes de volver a 20°C y de concentrar a sequedad la mezcla de reacción. El resto obtenido se cromatografía en un cartucho Analogix de 400g eluyendo con diclorometano y con una mezcla de diclorometano/metanol 95/5. Se recupera una mezcla que se purifica de nuevo en un cartucho Merck de 90g en las mismas condiciones de elución. Se recuperan así 1,76g de 4-morfolin-4-il-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il]butanamida en forma de un sólido amorfo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 363(+)=(M+H)(+)

Ejemplo 16 :

(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El (6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 430mg de 3-cloro-6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina y 510mg de (6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 9cm^3 de etanol desgaseado, se añaden 68mg de borohidruro de sodio y la reacción se calienta a reflujo durante 23h. La suspensión se deja una noche a 20°C y se concentra a sequedad en vacío. Se cromatografía, por deposición sólida, en un cartucho Merck de 70g de sílice 15-40 µm eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/metanol 95/5. Se obtienen 370mg de (6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 195°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 486 + ; MH- = 484 -

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 ancho, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 1,89g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 20cm^3 de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,9cm^3 de morfolina y 1,4cm^3 de trietilamina. La reacción se agita a 20°C durante 19h. Se añaden 60cm^3 de agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con disolución salina concentrada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad para proporcionar un sólido beige. Este último se

cromatografía, por deposición sólida, en un cartucho Merck de 70g de sílice 15-40 µm eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/metanol 95/5. Se obtienen 1,97 g de 3-cloro-6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un sólido amarillo muy claro, cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 240 =MH+

Ejemplo 17 :

1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 300mg de tiocianato de 2-({[2-(dietilamino)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en 6cm^3 de etanol, se hace burbujear una corriente de argón durante 5 minutos. Se añaden 6mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,6cm^3 de agua, 396mg de DL-ditiotreitol y 204mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. La reacción se calienta a reflujo durante 19h y la disolución se evapora a sequedad en vacío. El resto se purifica en un cartucho de sílice Merck de 25 g por deposición sólida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) 8/2. Se obtienen así 225mg de 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 176°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 537 + ; MH- = 535 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 0,97 (t, *J*=7,3 Hz, 6 H) 2,50 (m parcialmente enmascarado, 6 H) 3,20 (q, *J*=6,0 Hz, 2 H) 6,73 (m ancho, 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, *J*=9,8 Hz, 1 H) 10,91 (m extendido, 1 H)

b) El tiocianato de 2-({[2-(dietilamino)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 982mg de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo, 30cm^3 de THF y 0,465 cm^3 de N,N-dietiletilendiamina. Después de purificar en un cartucho Merck de 30g de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a diclorometano/(diclorometano 38 / metanol 17 / amoniaco 2) 8/2, se obtienen 896mg de tiocianato de 2-({[2-(dietilamino)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 348=MH- ; 350=MH+

c) La 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 4,16g de ácido 4-fluorofenil borónico, 9,37g de hidróxido de bario octahidrato, 2,20g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaladio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 5,1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 40cm^3 de N, N-dimetilformamida que contiene 10cm^3 de agua se calienta en un baño a 80°C durante 1,5h. La suspensión marrón-beige obtenida se enfría a 20°C y se vierte sobre aproximadamente 200cm^3 de agua. El insoluble se filtra con succión y se lava sucesivamente con agua y con éter y se seca en vacío a 20°C. El sólido beige resultante se empasta en diclorometano, se filtra con succión y se seca en vacío a 20°C. Se obtienen así 1,24g de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. A los licores madre combinados se añaden 30g de sílice y la mezcla se evapora a sequedad en vacío. Este resto se deposita sobre un lecho de 10g de sílice en un filtro de vidrio sinterizado y se eluye con diclorometano. Se recuperan así 1,60g adicionales de 3-cloro-6-(4-fluorofenilo)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina.

Ejemplo 18 :

N-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

a) La N-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 249mg de tiocianato de 2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 8cm^3 de etanol, de 8 mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,8cm^3 de agua, de 462mg de DL-ditiotreitol y de 240mg de 3-cloro-6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina preparada según el ejemplo 16a. Se obtienen así 109mg de N-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 225°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 428 + ; MH- = 426 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 extendido, 1 H)

b) El tiocianato de 2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente :

a 7cm^3 de piridina a 20°C se añaden 5cm^3 de anhídrido acético gota a gota. Después de 5min se añade 1g de 2-amino-6-tiocianato-benzotiazol (comercial). La suspensión amarilla se agita durante 4h y se concentra a sequedad en vacío. El resto se empasta en éter etílico. El insoluble se aísla por filtración para proporcionar 1,1g de tiocianato de 2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 248=MH- ; 250=MH+

Ejemplo 19 :

Hidrocloruro de (6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El (6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 565mg de (6-tiocianato-1,3-

benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo (preparado según el ejemplo 2c), de 16cm^3 de etanol, de 16mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,6cm^3 de agua, de 924mg de DL-ditiotreitol y de 505mg de 3-cloro-6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 246mg de hidrocloruro de (6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 241°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 499 + ; MH- = 497 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,51 (s, 9 H) 2,70 (s ancho, 3 H) 2,80 - 4,40 (m extendido parcialmente enmascarado, 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 extendido, 1 H) 11,84 (s ancho, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 945mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial, de 10cm^3 de DMF, de 0,56cm^3 de 1-metilpiperacina y de 0,695cm^3 de trietilamina. Se obtienen así 555mg de 3-cloro-6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de sólido beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 253=MH+

<u>Ejemplo 20</u> :

1-(6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 10a pero a partir de 384mg de 1-(2-morfolin-4-il)etil-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 6cm^3 de tetrahidrofurano, de 230mg de n-tributil fosfina, de 250mg de 3-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 140mg de terc-butilato de potasio, de 12,5mg de tetrafenildifosfoxano, de 11cm^3 de tolueno y de 11mg de tris(1,5-difenilpenta-

1,4-dien-3-ona)dipaladio(0). Se obtienen así 33mg de 1-(6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 160°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 523 + ; MH- = 521 –

ESPECTRO 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 ancho, 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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 5g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial, de 50cm^3 de N,N-dimetilformamida, de 1,9g de imidazol y de 3,8cm^3 de trietilamina. Se obtienen así 3,21g de 3-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de polvo marrón gris cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 221=MH+

Ejemplo 21 :

{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 167mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 5cm^3 de etanol, de 2,5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,25cm^3 de agua, de 83mg de DL-ditiotreitol y de 100mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 24mg de {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 226°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 431 + ; MH- = 429 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,51 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial, de 10,6cm^3 de una disolución 0,5M de metilato de sodio en metanol y de 30cm^3 de dioxano, después de agitar a reflujo 3h. Se obtienen así 871mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 185=MH+

Ejemplo 22 :

(6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El (6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 300mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 6cm^3 de etanol desgaseado, de 6mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,6cm^3 de agua, de 452mg de DL-ditiotreitol y de 215mg de 3-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 117mg de (6-{[6-(1H-imidazol-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 172°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 467 + ; MH- = 465 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,50 (s, 9 H) 7,20 (s ancho, 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 ancho, 1 H) 8,67 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 11,83 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 23 :

1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 505mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 6,25mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,25cm^3 de agua, de 625mg de DL-ditiotreitol y de 251mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 297mg de 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 230°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 487 + ; MH- = 485 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 ancho, 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 24 :

[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) El [6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 614mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, 16cm^3 de etanol, de 16mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,6cm^3 de agua, de 924mg de DL-ditiotreitol y de 455 mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 301mg de [6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-

il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 179°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 474 + ; MH- = 472 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,50 (s, 9 H) 3,17 (s, 3 H) 3,27 - 3,37 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 945mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 10cm^3 de N,N-dimetilformamida, de 0,436cm^3 de 2-metoxietilamina y de 0,695cm3 de trietilamina. Se obtienen así 1,17g de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 226=MH- ; 228=MH+

Ejemplo 25 :

N-(6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

a) La N-(6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 498mg de tiocianato de 2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 16cm^3 de etanol, de 16mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,6cm^3 de agua, de 924mg de DL-ditiotreitol y de 505 mg de 3-cloro-6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 132mg de N-(6-{[6-(4-metilpiperacin-1-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 225°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 441 + ; MH- = 439 –

ESPECTRO 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) 12,40 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 26 :

6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente : a una mezcla de 263mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo y de 0,10cm^3 de éter metílico de cloro-2-etilo en 3cm^3 de N, N-dimetilformamida a 20°C, se añaden 45mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. La suspensión se calienta en un baño a 90°C una noche. La mezcla de reacción enfriada se co-evapora varias veces a sequedad con tolueno. El resto obtenido se recoge en metanol. Después de 15min de empaste, la suspensión amarilla-marrón se filtra con succión. El insoluble se lava varias veces con metanol. Este sólido se trata con 0,4cm^3 de ácido trifluoroacético en 3 cm^3 de diclorometano a 20°C durante 2h. La mezcla de reacción resultante se concentra a sequedad en vacío para proporcionar 116mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metoxietil)-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de polvo amarillo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 212°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 453 + ; MH- = 451 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : Para este lote, todas las señales son anchas con : 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)

Ejemplo 27 :

N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

a) La N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 374mg de tiocianato de 2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 12cm^3 de etanol desgaseado, de 12mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,2cm^3 de agua, de 694mg de DL-ditiotreitol y de 341mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 104mg de N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN >260°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 416 + ; MH- = 414 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,19 (s, 3 H) 3,15 (s, 3 H) 3,25 - 3,35 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 extendido, 1 H)

<u>Ejemplo 28 :</u>

1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 5cm^3 de etanol desgaseado, de 38mg de borohidruro de sodio y de 338mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea. Se obtienen así 134mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(morfolin-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 208°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 542 + ; MH- = 540 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm : 2,42 (m, 6 H) 3,25 - 3,37 (m parcialmente, 2H) 3,46 (m, 4 H) 3,59 (m, 4 H) 3,64 (m, 4 H) 6,78 (m ancho, 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 29 :

1-{6-[(6-amino[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-amino[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 399mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 6mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,25cm^3 de agua, de 546mg de DL-ditiotreitol y de 200mg de 3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 129mg de 1-{6-[(6-amino[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 250°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 472 + ; MH- = 470 –

ESPECTRO 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 ancho, 1 H) 6,83 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 6,99 (s ancho, 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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 190mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial y de 1cm^3 de amoniaco acuoso al 35% en 1cm^3 de dioxano en un tubo sellado se calienta entre 70°C y 90°C durante 3h. El precipitado formado se filtra para proporcionar 156,4 mg de 3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 168=MH-; 170=MH+

Ejemplo 30 :

6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

a una disolución de 636mg de [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 10cm^3 de etanol degaseado con argón durante 5min se añaden 8mg de dihidrógenofosfato en 1 cm^3 de agua, 680mg de DL-ditiotreitol y 336 mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, a 20°C. La suspensión se agita 18h a reflujo. La reacción se pone en la nevera una noche y el sólido blanco-gris se filtra con succión. Este sólido se lava con éter dietílico, se empasta en diclorometano y se filtra con succión. Se obtienen así 222mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco gris cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 280°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 508 + ; MH- = 506 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : Para este lote todas las señales son anchas con : 2,40 (m, 4 H) 2,50 (m enmascarado, 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) El [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 500mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo en 7cm^3 de N,N-dimetilformamida a 20°C, se añaden 195mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de 5min, se añaden 606mg de hidrocloruro de 4-(2-cloroetil)morfolina. El medio de reacción se agita un fin de semana y se concentra a sequedad en vacío. El resto se purifica en columna Biotage Si-25 M por deposición seca eluyendo con un gradiente

diclorometano/disolución B de 95/5 a 90/10 [Disolución B.: diclorometano/metanol/amoniaco (38/17/2)]. Se obtienen 647mg de [2-(morfolin-4-il)etil](6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo que se aplica tal cual en las síntesis siguientes.

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 421=MH+ ; 321=(MH+)-TBoc+H

Ejemplo 31 :

N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida

a) La N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 107mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 10cm^3 de etanol, de 2mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 148mg de DL-ditiotreitol y de 67mg de N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida. Se obtienen así 68mg de N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 190°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 514 + ; MH- = 512 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,16 (s, 3 H) 2,40 (m, 6 H) 3,29 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 6,78 (m ancho, 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 extendido, 1 H) 11,17 (s ancho, 1 H)

b) La N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 202mg de 3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina, en 5cm^3 de piridina a 0°C, se añaden 0,11cm^3 de anhídrido acético. Se deja que la temperatura suba a 20°C en 6h, se añaden 0,05cm^3 de anhídrido acético y la

agitación se mantiene durante 24h. El precipitado formado se filtra con succión y se lava con éter etílico y con pentano. Este sólido se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10. Se obtienen así 41 mg de N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)acetamida en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC-MS-DAD-ELSD : 210 =MH-; 212=MH+

Ejemplo 32

2,2-dimetil-N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)propanamida

a) La 2,2-dimetil-N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)propanamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 230mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 10cm^3 de etanol, 4mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 315mg de DL-ditiotreitol y de 174mg de N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)-2,2-dimetilpropanamida. Se obtienen así 128mg de 2,2-dimetil-N-(3-{[2-({[2-(morfolin-4-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-il]sulfanil}[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)propanamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 195°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD MH+ = 556 + ; MH- = 554 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,27 (s, 9 H) 2,42 (m, 6 H) 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,60 (m, 4 H) 6,79 (m ancho, 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 ancho, 1 H) 10,80 (m extendido, 1 H)

b) La N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)-2,2-dimetilpropanamida puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 193mg de 3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina y de 0,14cm^3 de cloruro de pivaloilo en 5cm^3 de piridina se agita 5h a 20°C. Se vuelven a añadir 0,14cm^3 de cloruro de pivaloilo y se deja con agitación una noche. El medio de reacción obtenido se concentra a sequedad en vacío. El resto se lava con éter etílico y con pentano. El precipitado se recoge en una disolución de cloruro de amonio y se extrae con una mezcla acetato de etilo/metanol 90/10. La fase orgánica se evapora a sequedad. Se obtienen así 157mg de N-(3-cloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-il)-2,2-dimetilpropanamida en forma de polvo marrón cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 252-=MH-; 254=MH+

Ejemplo 33 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

a) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9d pero a partir de 630mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,9cm^3 de cloroformiato de fenilo en 6cm^3 de piridina después de 4h de contacto a 20°C. Se obtienen así 823mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 265°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 515 +

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 ancho, *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 ancho, 1 H) 8,52 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 12,68 (m extendido, 1 H)

b) La 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina también puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 829mg 2-amino-6-tiocianatobenzotiazol comercial,

de 40cm^3 de etanol, 20mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1cm^3 de agua, de 1,85g de DL-ditiotreitol y de 995mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 1,58g de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 265°C (Köfler)

Ejemplo 34 :

1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

a) La 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16a pero a partir de 240mg de 3-cloro-6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 5cm^3 de etanol desgaseado, de 38mg de borohidruro de sodio y de 338mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea. Se obtienen así 128mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-{[6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 222°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 543 + ; MH- = 541 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,40 (m, 6 H) 2,50 (m enmascarado, 1 H) 2,65 (m, 1 H) 3,38 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 756mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial, de 0,352cm^3 de oxetano de 2-hidroximetilo y de 552mg de carbonato de potasio en 8cm^3 de *N*,*N*-dimetilformamida se calienta a 100°C durante 6h y se agita a 20°C

una noche. El medio de reacción se concentra a sequedad en vacío. El resto obtenido se purifica por cromatografía en un cartucho Merck de 25g de sílice 15-40 µm por deposición sólida eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 97/03. Se obtienen así 701mg de 3-cloro-6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 241=MH+

Ejemplo 35 :

(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo

d) El (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 171mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo, de 0,04cm^3 de 2-hidroximetiloxetano y de 0,06cm^3 de trietilamina en 3cm^3 de tetrahidrofurano se calienta 7,5h en un baño a 80°C. Se deja reposar la reacción una noche a 20°C y se evapora a sequedad en vacío. El resto se purifica por cromatografía en un cartucho Merck de 25g de sílice 15-40 µm por deposición sólida eluyendo con un gradiente diclorometano/metanol de 100/0 a 96/04. Se obtienen así 52mg de (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 216,7°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 509 + ; MH- = 507 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 2,36 - 2,72 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 ancho, 1 H) 8,51 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 12,26 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 36 :

N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropano carboxamida

a) La N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 537mg de tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,20cm^3 de agua, de 754mg de DL-ditiotreitol y de 300mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 86mg de N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN >260°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 399 + ; MH- = 397 –

ESPECTRO 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 ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H) 7,69 (d ancho, *J*=8,3 Hz, 1 H) 8,19 (s ancho, 1 H) 8,29 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 12,69 (m extendido, 1 H)

b) El tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo se preparó de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 2g de 2-amino-6-tiocianatobenzotiazol comercial y de 1,21g de cloruro del ácido ciclopropano carboxílico en 20cm^3 de piridina después de 5h de reacción a 20°C. Se obtienen así 2,65g de tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 274=MH- ; 276=MH+

Ejemplo 37 :

1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 613mg de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 29cm^3 de etanol desgaseado, de 7mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 699mg de DL-ditiotreitol y de 300mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 354mg de 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 216°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 501 + ; MH- = 499 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,29 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H) 2,41 (m, 6 H) 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 4,29 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H) 6,78 (m ancho, 1 H) 7,06 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 7,47 (dd, *J*=8,6, 2,1 Hz, 1 H) 7,57 (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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina se preparó según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial, de 1,71g de una disolución al 21% de etilato de sodio en etanol y de 30cm^3 de dioxano, después de reaccionar a reflujo durante 5,5h. Se obtienen así 874mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : UPLC-MS-DAD-ELSD : 199=MH+

Ejemplo 38 :

1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 179mg de 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en 10cm^3 de etanol, se añaden 27mg de borohidruro de sodio. La reacción se calienta a reflujo durante 3,5h, se vuelven a añadir progresivamente 108mg de borohidruro de sodio y el reflujo se mantiene 48h. El medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. El resto se purifica por cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63mM) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol de 99/1 a 93/7. Se obtienen así 72mg de 1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 230°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 503 + ; MH- = 501 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 parcialmente enmascarado, 2 H) 3,58 (m, 4 H) 4,17 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H) 6,99 (m ancho, 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 39 :

N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-(morfolin-4-il)butanamida

a) La N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-(morfolin-4-il)butanamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 446mg de 4-(morfolin-4-il)-N-(6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il]butanamida, de 8cm^3 de etanol, de 6mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,8cm^3 de agua, de 570mg de DL-ditiotreitol y de 280mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 160mg de N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-4-(morfolin-4-il)butanamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 177°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 529 + ; MH- = 527 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 1,79 (m ancho, 2 H) 2,22 - 2,58 (m ancho parcialmente enmascarado, 8 H) 3,18 (s, 3 H) 3,23 - 3,58 (m ancho parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 extendido, 1 H)

Ejemplo 40 :

N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropano carboxamida

a) La N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 605mg de tiocianato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 13,5cm^3 de etanol desgaseado, de 11mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,3cm^3 de agua, de 1,02g de DL-ditiotreitol y de 500mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 392mg de N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 212°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 442+ ; MH- = 440 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm : 0,95 (m, 4 H) 1,99 (m, 1 H) 3,15 (s, 3 H) 3,24 - 3,38 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 ancho, 1 H)

Ejemplo 41 :

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 273mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 2cm^3 de piridina y de 1cm^3 de anhídrido acético a 60°C durante 4h. Se obtienen así 207mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD:MH+ = 437 + ; MH- = 435 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 ancho, 1 H)

Ejemplo 42 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

a una mezcla de 200mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en 5cm^3 de ácido acético a 20°C, se añaden 116mg de peryodato de sodio en 0,5cm^3 de agua. Después de una noche, se filtra el precipitado. El polvo blanco obtenido es una mezcla que contiene el producto oxidado y el producto de partida. Esta mezcla se recoge en 10cm^3 de ácido acético con 155mg de peryodato de sodio disuelto en 1 cm^3 de agua. Se deja la mezcla con agitación una noche a 20°C. El precipitado se filtra y se lava sucesivamente con éter diisopropílico y con éter dietílico. Se obtienen 155 mg de polvo blanco de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 190°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD: MH+ = 567 + ; MH- = 565 –

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 enmascarado, 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 43 :

6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

en un tubo para microondas equipado con agitación magnética, se introducen a 20°C 280mg de 1-(6-sulfanil-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-il-etilo)-urea, 2 cm^3 de dimetilsulfóxido y 240mg de carbonato de potasio. La suspensión así obtenida se agita durante 5 minutos antes de añadir 200mg de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina. La mezcla de reacción se calienta en horno microondas durante 10 minutos a 190°C y se vierte en 100 cm^3 de agua. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos en frío. El sólido se filtra, se lava con 3x100 cm^3 de agua y se filtra con succión. El polvo marrón así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol/amoniaco 95/5/0,5). Se añade un poco de metanol y de ácido clorhídrico en disolución en dioxano a las fracciones que contienen el producto esperado (para mejorar la solubilidad). Las fracciones se juntan y se concentran bajo presión reducida. El aceite así obtenido se recoge con 20 cm^3 de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato (pH 8-9). El precipitado formado se filtra, se lava con 3x20 cm^3 de agua y se seca en vacío. Se obtienen así 120mg de 6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un sólido marrón claro.

PUNTO DE FUSIÓN > 264°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 381 + ; MH- = 379-.

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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 ancho, 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) La 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

A una mezcla de 0,5g de 3,6-dicloro-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 15 cm^3 de 1,2-dimetoxietano, se añaden 0,61g de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y 5,3 cm^3 de una disolución acuosa de sosa 1N. La mezcla de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 30 minutos antes de añadir 92mg de diclorobis(trifenilfosfina) de paladio. La mezcla de reacción se agita a 65°C durante 30 minutos, se lleva a una temperatura cercana a 20°C y se vierte en 20 cm^3 de agua. La mezcla obtenida se extrae con 3x100 cm^3 de diclorometano y las fases orgánicas juntas se lavan con 2x100 cm^3 de una disolución acuosa saturada en cloruro de sodio. La fase orgánica resultante se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El polvo amarillo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2/MeOH 98/2). Se obtienen así 0,2g de 3-cloro-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ : MH+ = 235 +

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-*d6*) 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)

Ejemplo 44 :

1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

a) La 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse de la manera siguiente :

Una mezcla de 209mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea y 241mg de cinc en 7cm^3 de ácido acético se agita a 20°C 1,5h y se calienta a 50°C 3,5h. Se vuelven a añadir 241mg de cinc y se deja 1h a 50°C. Después de agitar una noche a 20°C se añade amoniaco para que la mezcla de reacción pase a pH alcalino. Esta mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una disolución saturada en bicarbonato de sodio, con disolución salina concentrada y se seca con sulfato de magnesio y se evapora a sequedad en vacío. El resto se purifica por cromatografía en un cartucho Merck de 25g de sílice 15-40 µm por deposición sólida eluyendo con una mezcla diclorometano / (diclorometano :38/ metanol:17 / amoniaco:2) de 9/1. Se obtienen así 48mg de 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes

PUNTO DE FUSIÓN : 249,4°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD : MH+ = 553 + ; MH- = 551 -

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2,41 (m, 6 H) 3,18 (s, 4 H) 3,29 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 6,79 (m ancho, 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 ancho, 1 H) 10,99 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 45 :

{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de etilo

a) El {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de etilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 33 pero a partir de 150mg de 6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,42cm^3 de clorocarbonato de etilo,

en una mezcla de 1,5cm^3 de piridina y de 3cm^3 de diclorometano, después de 6h a 20°C. Se obtienen así 62mg de {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de etilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >260 °C

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 403+ ; MH- = 401-

ESPECTRO 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 extendido, 1 H)

b) La 6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 2,25g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de 100cm^3 de etanol desgaseado, de 50mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm^3 de agua, de 5,1g de DL-ditiotreitol y de 2g de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 1,59g de 6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 331+ ; MH- = 329-

<u>Ejemplo 46 :</u>

{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 3-metoxipropilo

a) El {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 3-metoxipropilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 489mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 3-metoxipropilo, de 15cm^3 de etanol desgaseado, de 20mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm^3 de agua, de 926mg de DL-ditiotreitol y

de 185mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, después de 40h a reflujo. Se obtienen así 54mg de {6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de 3-metoxipropilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 145°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 447+ ; MH- = 445-

ESPECTRO 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 extendido, 1 H)

b) El (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 3-metoxipropilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 35 pero a partir de 2g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo, de 0,64cm^3 de 3-metoxi-1-propanol y de 0,47cm^3 de trietilamina en 20cm^3 de tetrahidrofurano. Se obtienen así 1,02g de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 3-metoxipropilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 0,86 ;

MH+ = 324+ ; $[MH-O_2C_4H_8]^+$ = 234+ (pico base)

MH- = 322 -

Ejemplo 47:

[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 3-metoxipropilo

a) El [6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 3-metoxipropilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 500mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 3-metoxipropilo, de 9,6cm^3 de etanol

desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,95cm^3 de agua, de 715mg de DL-ditiotreitol y de 387mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina, después de 18h a reflujo. Se obtienen así 128mg de [6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 3-metoxipropilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 219°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 490+ ; MH- = 488-

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,88 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,24 (s, 3 H) 3,27 - 3,36 (m parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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 extendido, 1 H)

Ejemplo 48:

1-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

a) La 1-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero à partir de 500mg de 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 9,6cm^3 de etanol desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,95cm^3 de agua, de 718mg de DL-ditiotreitol y de 389mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 294mg de 1-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 138°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 514+ ; [MH-$C_7H_{12}N_2O$]+ = 374+ (pico base) ; MH- = 512-

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,70 (m, 4 H) 2,44 - 2,56 (m parcialmente enmascarado, 6 H) 3,18 (s, 3 H) 3,23 - 3,38 (m parcialmente enmascarado, 6 H) 6,81 (t ancho, *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 parcialmente enmascarado, 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 extendido 1 H)

b) La 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 1b pero a partir de 1,7g de tiocianato de 2-({[2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 62cm^3 de etanol desgaseado, de 25mg de dihidrógenofosfato de potasio en 6,5cm^3 de agua y de 2,35g DL-ditiotreitol. Se obtienen así 1,04g de 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 0,52 ;

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

c) El tiocianato de 2-({[2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 2g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo, de 60cm^3 de tetrahidrofurano y de 0,852cm^3 de N-(2-aminoetilo)pirrolidina. Se obtienen así 1,7g de un polvo amarillo de tiocianato de 2-({[2-(pirrolidin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo mezclado con 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea y su disulfuro correspondiente. Esta mezcla se utiliza tal cual.

<u>Ejemplo 49 :</u>

1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

a) La 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea se preparó según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 547mg de 1-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-3-

(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea, de 25cm^3 de etanol desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 787mg de DL-ditiotreitol y de 313mg de 3-cloro-6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 189mg de 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 224°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 471; MH-= 469-

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,70 (m, 4 H) 2,44 - 2,57 (m parcialmente enmascarado, 6 H) 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 6,81 (m ancho, 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 50:

6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina se preparó según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 587mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 13mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 1,31g de DL-ditiotreitol y de 562mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 783mg de 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanquecino cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 240°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 345+ ; MH- = 343-

ESPECTRO 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 ancho, 2 H) 7,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H)

Ejemplo 51:

(6-{[6-(4-cloro-2-hidroxibutoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo

a) El (6-{[6-(4-cloro-2-hidroxibutoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 307mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 8cm^3 de etanol desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,8cm^3 de agua, de 462mg de DL-ditiotreitol y de 241mg de 3-cloro-6-(oxetan-2-ilmetoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 116mg de (6-{[6-(4-cloro-2-hidroxibutoxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 206°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 523+ ; MH- = 521-

ESPECTRO RMN 1H (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 1,50 (s, 9 H) 1,85 (m, 2 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 52:

[6-({6-[3-cloro-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo

a) El [6-({6-[3-cloro-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 307mg de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 1,1-dimetiletilo, de 8cm^3 de etanol desgaseado, de 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en

0,8cm^3 de agua, de 462mg de DL-ditiotreitol y de 254mg de 3-cloro-6-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 98mg de [6-({6-[3-cloro-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]carbamato de 2-metilpropan-2-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 180,6°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 537+ ; MH- = 535-

ESPECTRO 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 extendido, 1 H)

b) La 3-cloro-6-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 34b pero a partir de 1,51g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial), de 0,90cm^3 de (3-metiloxetan-3-il)metanol y de 1,1g de carbonato de potasio en 16cm^3 de N,N-dimetilformamida, después de calentar a 100°C durante 6h y una noche a 20°C. Se obtienen así 1,42g de 3-cloro-6-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 2,7 ;

MH+ = 255+

Ejemplo 53:

6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 416mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo

(comercial), de 23cm^3 de etanol desgaseado, de 9,3mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,22cm^3 de agua, de 930mg de DL-ditiotreitol y de 413mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 242mg de 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 395+ ; MH- = 393-

ESPECTRO 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 parcialmente enmascarado, 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 ancho, *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) La 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17c pero a partir de 820mg del ácido 3-fluorofenil borónico, de 1,84g de hidróxido de bario octahidrato, de 0,43g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaladio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 8cm^3 de N, N-dimetilformamida desgaseada y 1,96cm^3 de agua, después de 1,5h a 80°C. Se obtienen así 506mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 0,81 ;

MH+ = 249+

Ejemplo 54:

6-{[6-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de manera similar al

método descrito en el ejemplo 44 pero a partir de 300mg de 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina y 1,49mg de cinc en 40cm^3 de ácido acético glacial, después de 3h a 50°C. Se obtienen así 125mg de 6-{[6-(3-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 397+ ; MH- = 395-

ESPECTRO 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 parcialmente enmascarado, 1 H) 7,56 (td, *J*=8,0, 6,0 Hz, 1 H) 7,62 - 7,70 (m, 3 H) 7,73 (d ancho, *J*=8,0 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H)

Ejemplo 55:

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)morfolina-4-carboxamida

a) La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)morfolina-4-carboxamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 640mg de tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo, de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 10mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,5cm^3 de agua, de 926mg de DL-ditiotreitol y de 496mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 133mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)morfolina-4-carboxamida en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 508+ ; MH- = 506-

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 3,49 - 3,63 (m, 8 H) 7,41 (t, *J*=9,0 Hz, 2 H) 7,52 - 7,56 (m ancho, 2 H) 8,02 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 8,08 - 8,15 (m enmascarado, 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 extendido, 1 H)

b) el tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 2,29g de éster de (6-tiocianato-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo en 70 cm^3 de tetrahidrofurano y 0,6cm^3 de morfolina, después de 4h a 50°C. Se obtienen así 2,11g de tiocianato de 2-[(morfolin-4-ilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS ZQ :

Tiempo de retención Tr (min) = 3,42 ;

[M+H]+: m/z 321 ; [M-H]- : m/z 319

Ejemplo 56:

6-{[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 167mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de una mezcla de 5cm^3 de etanol y de 5cm^3 de tetrahidrofurano desgaseado, de 3,71mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,1cm^3 de agua, de 372mg de DL-ditiotreitol y de 200mg de 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 169mg de 6-{[6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 395+ ; MH- = 393-

ESPECTRO 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)

b) La 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17c pero a partir de 820mg del ácido 2-fluorofenil borónico, de 1,84g de hidróxido de bario octahidrato, de 0,43g de [1,1'-bis (difenilfosfina)ferroceno]di-cloropaladio (II) formando un complejo con diclorometano (1:1) y 1g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina comercial en 8cm^3 de N, N-dimetilformamida desgaseada y 1,96cm^3 de agua, después de 4,5h a 30°C. Se obtienen así 416mg de 3-cloro-6-(2-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de cristales beige cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

MH+ = 249+

Ejemplo 57:

N-(2-metoxietil)-3-({2-[(2-metilbutil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina

a) La N-(2-metoxietil)-3-({2-[(2-metilbutil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse de la manera siguiente :

A una disolución de 400mg de tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo en 7cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 0,523cm^3 de 2-metilbutilamina. Después de 2h a 20°C la suspensión se concentra a sequedad en vacío. Al resto de la reacción recogido en 18cm^3 de etanol se añaden 8mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1,8cm^3 de agua y 684mg de DL-ditiotreitol. La mezcla se calienta a 80°C durante 2h, se añaden 170mg de 3-cloro-N-(2-metoxietil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina (24b) y la reacción se calienta además 18h y el medio de reacción se concentra a sequedad en vacío. El resto se cromatografía por deposición sólida sobre Biotage Quad Si25 (KP-SIL, 60A;

32-63µM) eluyendo con un gradiente diclorometano / (diclorometano :38 / metanol :17 / amoniaco :2) de 95/5 a 92/8. Se obtienen así 116mg de N-(2-metoxietil)-3-({2-[(2-metilbutil)amino]-1,3-benzotiazol-6-il}sulfanil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : reflejado a 84°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 444+ ; MH- = 442-

ESPECTRO 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 parcialmente enmascarado, 6 H) 3,21 (s, 3 H) 6,85 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 7,30 (d, *J*=1,3 Hz, 2 H) 7,52 (t ancho, *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 ancho, *J*=5,5 Hz,1 H)

b) El tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente :

una mezcla de 6,5g de bromuro cuproso en 666cm^3 de acetonitrilo se purga con argón durante 5min. La disolución se enfría a 0-5°C y se añaden 4,3cm^3 de terc-butilo nitrito. Se introducen 5g de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), por partes, a 0°C. La reacción se agita 3h a 20°C y se concentra a sequedad en vacío. El resto se recoge en acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a sequedad en vacío. Se obtienen así 5,05g de tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo amarillo oro cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 271, 273+ ; MH- = 481, 483-

<u>Ejemplo 58:</u>

N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-metoxipropanamida

a) La N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-metoxipropanamida puede prepararse de manera siguiente : a una disolución desgaseada de 443mg de tiocianato de 2-[(3-metoxipropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en 10cm^3 de etanol y 10cm^3 de tetrahidrofurano, se añaden 7mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua y 699mg de DL-ditiotreitol. La reacción se calienta a 80°C durante 15min, se añaden 301mg de 3-cloro-6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina y la reacción se calienta además 24h. Después, el medio de reacción se evapora a sequedad en vacío. Se recoge el resto en 20cm^3 de etanol y se añaden 57mg de borohidruro de sodio y se lleva a reflujo durante 18h. El medio de reacción se concentra a presión reducida. El resto se cromatografía por deposición sólida sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de 100% diclorometano a diclorometano/metanol 97/3. Se obtienen así 268mg de N-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-metoxipropanamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 202°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 431+ ; MH- = 429-

ESPECTRO 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, 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 extendido, 1 H)

b) El tiocianato de 2-[(3-metoxipropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 2,1g de 2-amino-6-tiocianatobenzotiazol comercial y de 1,2 cm^3 de cloruro del ácido 3-metoxi proprionilo en 10cm^3 de piridina y 10cm^3 de diclorometano después de 2,5h de reacción, a 20°C. Se obtienen así 2,25g de tiocianato de 2-[(3-metoxipropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido naranja cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

Tiempo de retención Tr (min) = 0,77 ;

MH+ = 294+ ; [M-H]- = 292-

Ejemplo 59:

1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

a) La 1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 9c pero a partir de 71mg de {6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo en 5cm^3 de THF con 0,063cm^3 de tretilamina y 0,021cm^3 de ciclopropilamina, después de 4,5h a 60°C. El resto de la reacción se cromatografía por deposición sólida sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60A; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol 99/1 a 96/4. Se obtienen así 54mg de 1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 214°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 428+ ; MH- = 426-

ESPECTRO 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 extendido, 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 H) 8,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H) 10,62 (m extendido, 1 H)

b) El {6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 9d pero, con la piridina como base y disolvente, a partir de 294mg de 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,42cm^3 de clorocarbonato de fenilo en 10cm^3 de piridina después de 5h de contacto a 20°C. Se obtienen así 202mg de {6-[(6-

etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}carbamato de fenilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 465+ ; MH- = 463-

Ejemplo 60:

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

a) La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 591mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 3cm^3 de piridina con 0,46cm^3 de cloruro del ácido ciclopropano carboxílico. Después de 5h de reacción a 20°C se añade agua y se filtra con succión el precipitado, que se lava con agua y con éter. Después de cromatografiar el precipitado en sílice, se obtienen 201mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 463+ ; MH- = 461-

ESPECTRO 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 61:

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

a) La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 44 pero a partir de 162mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en 5cm^3 de ácido acético y de 690mg de cinc, a 50°C durante 2-h. Se obtienen así 143mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 185°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 465+ ; MH- = 463-

ESPECTRO 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 extendido, 1 H)

Ejemplo 62:

3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina

a) La 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]-triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 500mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de 10cm^3 de etanol desgaseado, de 12mg de dihidrógenofosfato de potasio en 1cm^3 de agua, de 1,12g de DL-ditiotreitol y de 607mg de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina. Se obtienen así 768mg de 3-[(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)sulfanil]-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 215°C (Köfler)

Con formato: Numeración y viñetas

Con formato: Numeración y viñetas

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

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

ESPECTRO 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 extendido, 2 H)

b) La 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16b pero a partir de 5g de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 50cm^3 de N,N-dimetilformamida, de 3,4cm^3 de ciclohexilamina y de 11,22cm^3 de trietilamina, después de reacción a 20°C durante 20h y a 50°C durante 4h y precipitación del producto mediante la adición de agua. Se obtienen así 4,45g de 3-cloro-N-ciclohexil[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-6-amina, por precipitación en agua, en forma de polvo amarillo-blanco cuyas características son las siguientes :

Con formato: Numeración y viñetas

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 252+ ; MH- = 250-

ESPECTRO 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)

Ejemplo 63:

6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 17a pero a partir de 149mg de tiocianato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo (comercial), de 20cm^3 de etanol desgaseado, de 4mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,2cm^3 de agua, de 333mg de DL-ditiotreitol y de 182mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina. Se obtienen así 130mg de 6-{[6-

Con formato: Numeración y viñetas

(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo amarillento cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >260°C (Köfler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ m/z = 399+ ; MH- = 397-

ESPECTRO 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 ancho, 2 H) 7,81 (s ancho, 1 H) 8,25 (d, J=9,8 Hz, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

Con formato: Numeración y viñetas

a una disolución de 530mg de ciclohexanol en 5cm^3 de tetrahidrofurano a 0°C bajo argón se añaden 106mg de hidruro de sodio al 60% en aceite. Después de 15min de agitación, se añaden 500mg de 3,6-dicloro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina (comercial). Se agita la suspensión marrón dejando que vuelva progresivamente a 20°C durante 24h. El medio de reacción se vierte sobre agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Después de concentrar a sequedad en vacío, se obtiene un polvo marrón que se lava con éter. El filtrado se concentra a sequedad y el resto aceitoso amarillo se cromatografía sobre Biotage Quad 12/25 (KP-SIL, 60Å ; 32-63µM) eluyendo con un gradiente de 100% diclorometano a diclorometano/metanol 95 : 5. Se obtienen así 184mg de 3-cloro-6-(ciclohexiloxi)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes:

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 253+

ESPECTRO 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)

Ejemplo 64:

1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

La 1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 16a pero a partir de 670mg de 3-cloro-6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina, de 13,4cm^3 de etanol desgaseado, de 127mg de borohidruro de sodio y de 1,14g de 1-[2-(morfolin-4-il)etil]-3-(6-sulfanil-1,3-benzotiazol-2-il)urea. Se obtienen así 135mg de 1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea en forma de polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : 251°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 551+ ; MH- = 549-

ESPECTRO RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2,37 - 2,45 (m, 6 H) 3,23 - 3,29 (m parcialmente enmascarado, 2 H) 3,59 (m, 4 H) 6,79 (m ancho, 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) 8,53 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 10,96 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 65:

N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida .

La N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida puede prepararse según el método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 100mg de 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 5cm^3 de piridina y de 0,318cm^3 de anhídrido acético a 50°C durante 4h. Se obtienen así 54mg de N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-

il)acetamida en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 437+ ; MH- = 435-

ESPECTRO RMN 1H (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 2,18 (s, 3 H) 7,43 (m, 1 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 ancho, J=2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,38 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 66:

N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida

a) La N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 560mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina y de 0,212cm^3 de cloruro de 2-metilpropanoilo en 3cm^3 de piridina después de 24h a 20°C. A continuación, se añade agua y se agita 5min y el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca en vacío. Se obtienen así, después de purificación en sílice, 305mg de N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metilpropanamida en forma de sólido amarillo claro cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN > 255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 465; MH- = 463

ESPECTRO 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=8,0 Hz, 2 H) 7,57 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,6

Con formato: Numeración y viñetas

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 ancho, 1 H)

Ejemplo 67:

N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

a) La N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida puede prepararse de manera similar al método descrito en el ejemplo 18b pero a partir de 100mg de 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina en 1cm^3 de piridina con 0,028cm^3 de cloruro del ácido ciclopropano carboxílico. Después de 3h de reacción a 20°C se añade agua y se filtra con succión el precipitado, que se lava con agua y con éter. Después de cromatografiar el precipitado en cartucho de sílice Biotage, se obtienen 51mg de N-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida en forma de polvo blanco cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN : >255°C (Büchi B-545)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 463+ ; MH- = 461-

ESPECTRO 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 ancho, J=2,0 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 12,68 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 68:

6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metilbutil)-1,3-benzotiazol-2-amina

a) La 6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metilbutil)-1,3-benzotiazol-2-amina puede prepararse de la manera siguiente :

Con formato: Numeración y viñetas

Con formato: Numeración y viñetas

a una disolución de 280mg de tiocianato de 2-bromo-1,3-benzotiazol-6-ilo en 7cm^3 de tetrahidrofurano se añaden 0,366cm^3 de 2-metilbutilamina. El medio de reacción se agita 2h a 20°C y la suspensión se concentra a sequedad en vacío. Este resto resinoso amarillo beige se recoge en 6cm^3 de EtOH. La suspensión amarilla se desgasea con argón durante 10min a 20°C y se añaden 5mg de dihidrógenofosfato de potasio en 0,6cm3 de agua seguido de 467mg de DL-Ditiotreitol. El medio de reacción se lleva a reflujo 2h y se añaden 269mg de Derivado clorado. Después de 18h a reflujo, la mezcla se concentra a sequedad en vacío. El resto resinoso se purifica por deposición seca sobre Biotage Quad 25M (KP-SIL, 60Å ; 32-63 µM) eluyendo con un gradiente de 95:5 a 50 :50 de diclorometano / (diclorometano :38 / metanol:17 / amoniaco:2). El polvo amarillo claro obtenido se empasta en MeOH y el sólido se filtra con succión y se lava con metanol. Se obtienen así 58mg de 6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-(2-metilbutil)-1,3-benzotiazol-2-amina en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes :

PUNTO DE FUSIÓN Pf= 220°C (Kofler)

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 467+ ; [M+2H]2+ = 234+; MH- = 465-

ESPECTRO RMN 1H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm : 0,83 - 0,92 (m, 5 H) 1,15 (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 parcialmente enmascarado, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 4 H) 7,91 - 7,99 (m, 3 H) 8,17 (t ancho, J=6,2 Hz, 1 H)

b) La 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina puede prepararse de la manera siguiente :

Con formato: Numeración y viñetas

a una mezcla de 300mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en 10cm^3 de ácido acético glacial a 20°C se añaden 790mg de polvo de cinc. Después de 1h de agitación, la suspensión se filtra y el filtrado se concentra a sequedad en vacío. El resto aceitoso se purifica por deposición seca sobre Biotage Quad 12M (KP-SIL, 60Å ; 32-63µM) eluyendo con una

mezcla 95:5 de diclorometano/ metanol. Se obtienen así 263mg de 3-cloro-6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacina en forma de un polvo marrón-amarillo cuyas características son las siguientes :

ESPECTRO DE MASAS : LC/MS Electropulverización en WATERS UPLC - SQD :

MH+ = 251+

ESPECTRO 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)

Ejemplo 69: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 1..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p. ..... 1 g
(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Ejemplo 70: Composición farmacéutica

Se prepararon comprimidos que responden a la fórmula siguiente :

Producto del ejemplo 4 ..... 0,2 g
Excipiente para un comprimido c. s. p. ..... 1 g
(detalle del excipiente : lactosa, talco, almidón, estearato de magnesio).

Los ejemplos 1 y 4 se toman a título de ejemplos de preparación farmacéutica, pudiendo realizarse esta preparación si se desea con otros productos de los ejemplos de la presente solicitud.

Parte farmacológica :

Protocolos experimentales

I) Expresión y Purificación de MET, dominio citoplásmico

Expresión en Baculovirus:

El ADN recombinante His-Tev-MET (956-1390) en pFastBac(Invitrogen) se transfecta en células de insectos y después de varias etapas de amplificación

viral, el conjunto de los baculovirus final se ensaya para la expresión de la proteína de interés.

Después de infectar durante 72h a 27°C con el virus recombinante, los cultivos de las células SF21 se recogen por centrifugación y los sedimentos celulares se almacenan a –80°C.

Purificación :

Los sedimentos celulares se ponen en suspensión en el tampón de lisis (tampón A [50 mM HEPES, pH 7,5, 250 mM NaCl, Glicerol al 10%, TECP 1 mM]; + mezcla de inhibidores de proteasas Roche Diagnostics sin EDTA, ref 1873580), se agitan a 4°C hasta homogeneidad y se lisan mecánicamente utilizando un aparato de tipo « Dounce ».

Después de centrifugar, el sobrenadante de la lisis se incuba 2h a 4°C con resina Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow ™, GE HealthCare). Después de lavar con 20 volúmenes de Tp A, la suspensión se empaqueta en una columna y las proteínas se eluyen con un gradiente del tampón B (TpA + 290 mM imidazol).

Las fracciones que contienen la proteína de interés a la vista del análisis electroforético (SDS PAGE) se juntan, se concentran por Ultrafiltración (punto de corte 10kDa) y se inyectan en una columna de cromatografía de exclusión (Superdex ™ 200 , GE HealthCare) equilibrada en tampón A .

Después de la escisión enzimática de la etiqueta de Histidina, la proteína se reinyecta en una nueva columna de cromatografía IMAC Nickel Chelate (His-Trap 6 Fast Flow ™, GE HealthCare) equilibrada en Tampón A. Las fracciones eluidas con un gradiente de tampón B y que contienen la proteína de interés después de electroforesis (SDS PAGE), se juntan finalmente y se conservan a –80°C.

Para la producción de la proteína autofosforilada, las fracciones anteriores se incuban 1h a temperatura ambiente después de añadir ATP 2mM, MgCl2 2mM y Na3VO4 4mM. Después de parar la reacción con 5mM de EDTA, la mezcla de reacción se inyecta en una columna desaladora HiPrep (GE HealthCare) previamente equilibrada en tampón A + Na3VO4 4mM, las fracciones que

contienen la proteína de interés (análisis SDS PAGE) se juntan y se almacenan a -80°C. La tasa de fosforilación se verifica por espectrometría de masa (LC-MS) y por mapeo peptídico.

II) Ensayos A y B

A) **Ensayo A :** Ensayo HTRF MET en formato de 96 pocillos

En un volumen final de 50µl de reacción enzimática, MET 5nM final se incuba en presencia de la molécula a ensayar (para un intervalo de concentraciones finales de 0,17 nM a 10 µM, DMSO 3% final) en tampón MOPS 10mM pH 7,4, DTT 1mM, Tween 20 0,01%. La reacción se inicia por la disolución de los sustratos para obtener concentraciones finales de poli-(GAT) 1 µg/ml, ATP 10µM y MgCl2 5mM. Después de una incubación de 10 min a temperatura ambiente, la reacción se para mediante una mezcla de 30 µl para obtener una disolución final de Hepes 50mM pH 7,5, fluoruro de potasio 500mM, BSA 0,1% y EDTA 133mM en presencia de 80ng de Estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18ng de anti-Fosfotirosina Mab PT66-Criptato de Europio por pocillo. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, la lectura se realiza a 2 longitudes de onda 620nm y 665nm en un lector para la técnica TRACE / HTRF y se calcula el % de inhibición según las relaciones 665/620.

Los resultados obtenidos con este ensayo A para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son CI50 inferior a 500nM y principalmente a 100nM.

B) **Ensayo B :** Inhibición de la autofosforilación de MET ; técnica ELISA (pppY1230,1234,1235)

a) Lisados celulares: Sembrar las células MKN45 en placas de 96 pocillos (recubrimiento con polilisina BD) a 20.000 células/pocillo en 200µl en medio RPMI + 10%SVF + 1% L-glutamina. Dejar adherir 24h en incubador.

Las células se tratan al día siguiente de la siembra con los productos a 6 concentraciones en duplicado durante 1h. Se tratan al menos 3 pocillos control con la misma cantidad de DMSO final.

Dilución de los productos : Disolución madre 10mM en DMSO puro - Intervalo de 10mM a 30µM con un paso de 3 en DMSO puro - Diluciones intermedias a 1/50 en medio de cultivo y toma de 10µl que se añaden directamente a las células (200µl) : intervalo final de 10.000 a 30nM.

Al término de la incubación, eliminar delicadamente el sobrenadante y lavar con 200µl de PBS. Después introducir 100µl de tampón de lisis directamente en los pocillos en hielo e incubar a 4°C durante 30 minutos. Tampón de lisis : 10mM Tris, HCl pH7,4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0,1% SDS, 0,5% deoxicolato, 20mM NaF, 2mM Na3VO4, 1mM PMSF y mezcla de antiproteasas.

Los 100µl de lisados se transfieren a una placa de polipropileno de fondo en V y se realiza ELISA enseguida o la placa se congela a –80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

En cada pocillo de la placa del kit, añadir 70µl de tampón de dilución del kit + 30µL de lisado celular o 30µl de tampón de lisis para los blancos. Incubar durante 2 h con agitación suave a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Incubar con 100µl de anticuerpos antifosfo MET durante 1h a temperatura ambiente.

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Incubar con 100 µl de anticuerpos anti HRP de conejo durante 30 minutos a temperatura ambiente (salvo los pocillos sólo con cromógeno).

Lavar 4 veces los pocillos con 400µl de tampón de lavado del kit. Poner 100µL de cromógeno e incubar 30 minutos en oscuridad a temperatura ambiente.

Parar la reacción con 100µl de disolución de parada. Leer inmediatamente a 450nM 0,1 segundos en lector de placas Wallac Victor.

C) **Ensayo C :** Determinación de la proliferación celular por pulso con 14C-timidina

Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180µl durante 4 horas a 37°C y 5% CO2 : Las células HCT116 a razón de 2.500 células por pocillo en medio DMEM + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina y las células MKN45 a razón de 7.500 células por pocillo en medio RPMI + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina. Después de estas 4 horas de incubación, los productos se añaden en 10µl en disolución 20 veces concentrada según el método de dilución citado para ELISA. Los productos se ensayan a 10 concentraciones en duplicado de 10.000nM a 0,3nM con un paso de 3.

Después de 72 h de tratamiento, añadir 10µl de 14C-timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de 14C-timidina se determina con un Micro-Beta (Perkin-Elmer) después de 24 horas de pulso y 96 h de tratamiento.

Todas las etapas del ensayo están automatizadas en las estaciones BIOMEK 2000 o TECAN.

Los resultados obtenidos con este ensayo B para los productos de fórmula (I) de los ejemplos de la parte experimental son CI50 inferior a 10microM y principalmente a 1 microM.

Los resultados obtenidos para los productos de los ejemplos en la parte experimental se proporcionan en la tabla de resultados farmacológicos a continuación, como sigue :

para el ensayo A, el signo + corresponde a inferior a 500nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100nM.

para el ensayo B, el signo + corresponde a inferior a 500nM y el signo ++ corresponde a inferior a 100nM.

para el ensayo C, el signo + corresponde a inferior a 10microM y el signo ++ corresponde a inferior a 1microM.

Tabla de resultados farmacológicos :

número de ej	ensayo A	ensayo B	ensayo 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	++	++	++

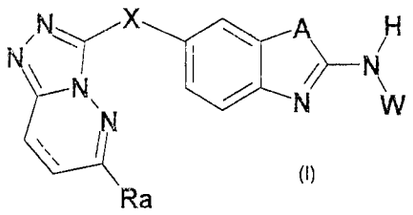
29	++	+	++
30	++	++	++
31	++	+	+
32	++	++	++
33	+	++	++
34	++	++	+
35	++	++	++
36	++	++	++
37	++	++	++
38	++	++	++
39	++	++	++
40	++	++	++
41	++	++	++
42	++	++	++
43	++	++	++
44	++	++	++
45	++	+	++
46	++	+	++
47	++	+	++
48	++	+	++
49	++	++	++
50	++	+	++
51	++	++	++
52	++	++	++
53	++	++	++
54	++	+	++
55	++	+	++
56	++	+	++
57	++	+	++
58	++	++	++

59	++	++	++
60	++	++	++
61	++	++	++
62	++	++	++
63	++	+	++
64	++	++	++
65	++	++	++
66	++	+	++
67	++	++	++
68	+	-	+

313

REIVINDICACIONES

1. Productos de fórmula (I):



(I)

en la que

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo, un radical heteroarilo sustituido opcionalmente; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o NHCOcicloalk; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO_2;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo,

con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

2. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- , X y A tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

Ra representa un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo; un radical NHCOalk; o un radical NR1aR2a tal que R1a y R2a representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4 y fenilo sustituido opcionalmente ;

y W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo,

heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

3. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi o heterocicloalquilo ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;

- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o con alcoxi, o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de

nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

4. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que :

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de halógeno o bien un radical fenilo sustituido opcionalmente ;

X representa S, SO o SO_2;

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR3R4 o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;

- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición

con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

5. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo sustituido opcionalmente con OCH3 o NR3R4 ;

-un radical cicloalquilo

-un radical alcoxi sustituido opcionalmente con OCH3 o NR3R4, es decir, un radical O-(CH2)n- OCH3 o un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

- o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico (*morfolinilo*) que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos

anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

6. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- , Ra y X tienen los valores definidos en una cualquiera de las demás reivindicaciones y :

A representa NH o S;

W representa un átomo de hidrógeno o el radical COR en el que R representa :

-un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 ;

-un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 2 ;

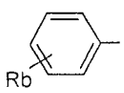
- o el radical NR1R2, en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4 o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

con NR3R4 tal que R3 y R4, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o un radical alquilo o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

estando los radicales fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, definidos anteriormente, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2-heterocicloalquilo, CH2-fenilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2 ;

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

7. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- , X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones, Ra representa un átomo de hidrógeno o bien un átomo de cloro o bien el radical :



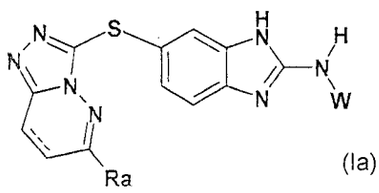
con Rb que representa un átomo de halógeno o un radical S-heteroarilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

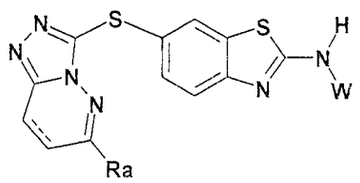
8. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que A representa NH , eligiéndose los sustituyentes ---- , Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

9. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que A representa S , eligiéndose los sustituyentes ---- , Ra, X y W entre todos los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

10. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones que responden a la fórmula (Ia) o (Ib) :



(Ia)

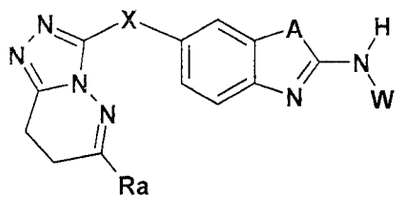


(Ib)

en las que ---- , Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (Ia) y (Ib).

11. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I') :

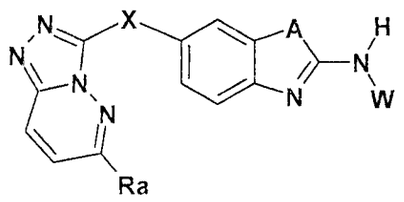


(I')

teniendo los sustituyentes Ra, X, A y W los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

12. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I'') :

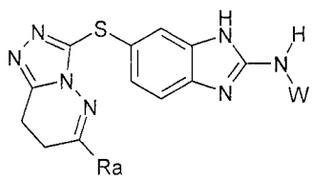


(I'')

en la que los sustituyentes Ra, X, A y W tienen los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).

13. Productos de fórmula (Ia) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (Ia') :

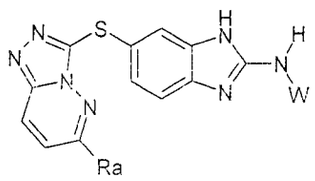


(I'a)

en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I'a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'a).

14. Productos de fórmula (Ia) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I"a) :

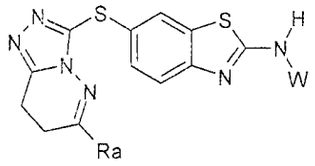


(I"a)

en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I"a) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I"a).

15. Productos de fórmula (Ib) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace sencillo que responden a los productos de fórmula (I'b) :

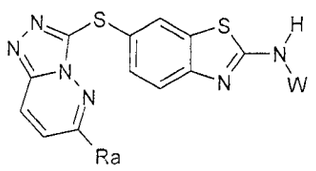


(I'b)

en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I'b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I'b).

16. Productos de fórmula (Ib) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en la que ---- representa un enlace doble que responden a los productos de fórmula (I"b) :



(I"b)

en las que Ra y W se eligen entre los significados indicados en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

estando dichos productos de fórmula (I"b) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I"b).

17. Productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones, que responden a las fórmulas siguientes :

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)carbamato de metilo

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1H-bencimidazol-2-amina

- 1-(2-morfolin-4-iletil)-3-[6-([1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-ilsulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]urea

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

- 1-{2-[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]etil}-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de 2-morfolin-4-iletilo

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-4-morfolin-4-ilbutanamida

- 1-[2-(dietilamino)etil]-3-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)urea

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]acetamida

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo

- 1-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- 1-{6-[(6-etoxi-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- N-[6-({6-[(2-metoxietil)amino][1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il}sulfanil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropano carboxamida

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(4-oxidomorfolin-4-il)etil]urea

- 6-{[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

- (6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de oxetan-2-ilmetilo

- N-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

- 1-{6-[(6-metoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}-3-[2-(pirrolidin-1-il)etil]urea

- 6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-amina

- 6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-amina

- 1-ciclopropil-3-{6-[(6-etoxi[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il)sulfanil]-1,3-benzotiazol-2-il}urea

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- N-(6-{[6-(4-fluorofenil)-7,8-dihidro[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropanocarboxamida

- 1-(6-{[6-(3-fluorofenil)[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridacin-3-il]sulfanil}-1,3-benzotiazol-2-il)-3-[2-(morfolin-4-il)etil]urea

330.

así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

18. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones.

19. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en los que A representa NH.

20. Procedimiento de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se definen en una cualquiera de las demás reivindicaciones en los que A representa S.

21. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

22. Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en la reivindicación **17**, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables farmacéuticamente de dichos productos de fórmula (I).

23. Composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo al menos uno de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** o una sal aceptable farmacéuticamente de este producto o un profármaco de este producto y un soporte aceptable farmacéuticamente.

24. Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** o de sales aceptables farmacéuticamente de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de la proteína quinasa MET y de sus formas mutantes.

25. Utilización tal como se ha definido en la reivindicación **24** en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

26. Utilización tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones **24** ó **25** en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

27. Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o a la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente : trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asmas, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

28. Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de cánceres.

29. Utilización según la reivindicación **28** destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

30. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones **28** ó **29**, destinada al tratamiento de los cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

31. Utilización según una o varias de las reivindicaciones **28** a **30** destinada al tratamiento de tumores primarios y/o de metástasis en particular en los cánceres gástricos, hepáticos, renales, de ovario, de colon, de la próstata, de pulmón (NSCLC y SCLC), glioblastomas, cánceres de tiroides, de la vesícula, de mama, en melanomas, en tumores hematopoyéticos linfoides o mieloides, en sarcomas, en cánceres de cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

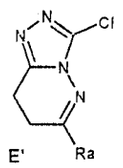
32. Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

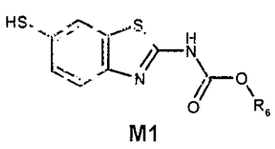
33. Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17**, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solos o en asociación.

34. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** como inhibidores de quinasas.

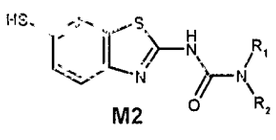
35. Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a **17** como inhibidores de MET.

36. Como productos industriales nuevos, los intermedios de síntesis de fórmulas E', M1, M2, M3 y N:

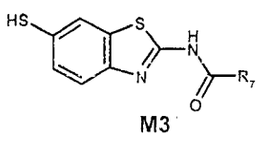




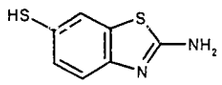
M1



M2



M3



N

en los que R6 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con un grupo NR3R4 (un radical -(CH2)n-NR3R4), alcoxi, hidroxi, heterocicloalquilo, fenilo, -(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4, tal que OR6 representan los valores correspondientes de R tal como se ha definido anteriormente ; R7 representa un radical cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi o un radical fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, ellos mismos sustituidos opcionalmente como se indica en la reivindicación 1; y Ra, R1, R2, R3 y R4 tienen los significados indicados en la reivindicación 1.

Resumen:

La invención se refiere a los productos nuevos de fórmula (I): en la que ---- representa un enlace sencillo o doble ; Ra representa H, Hal, alcoxi, O-cicloalquilo, heteroarilo, fenilo, NHCOalk, NHCOcicloalk o NR1R2; X representa S, SO o SO_2; A representa NH o S; W representa H, alquilo o COR con R que representa cicloalquilo ; alquilo sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o hetrocicloalquilo ; alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, es decir un radical O-(CH2)n-NR3R4, un radical O-fenilo o O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n= 1 a 4 ; o el radical NR1R2 ; R1 representa H o alk y R2 representa H, cicloalquilo o alquilo; R3 y R4 representan H, alk, cicloalquilo, heteroarilo o fenilo ; R1, R2 y/o R3,R4 forman con N un ciclo que contiene opcionalmente O, S, N y/o NH; estando todos los heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo y cíclicos sustituidos opcionalmente ; estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de MET.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 June 2007 (2007-06-07) Claims 1-25; Formula (I); examples 387-389, 405-407, 431	1-36
Y	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 July 2007 (2007-07-05) Claims 1-48; Formula (I); examples13, 38, 93	1-36

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 avril 2009	08/05/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kirsch, Cécile

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001172

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK : 2-amino-6-benzothiazolethiol" [Online] 2007, , XP002523730 Retrieved from the Internet: URL:http://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB81296260.htm> [retrieved on 2009-04-15] the whole document	36
P,Y	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMIAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 December 2007 (2007-12-06) Claims 1-13; Formula (I); examples	1-36
P,Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN [) 17 January 2008 (2008-01-17) Claims 1-38; Formula (I); examples 19, 160	1-36
P,X	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 May 2008 (2008-05-02) Revendications 1-29; Formule (I); composés 6, 8, 14-15, 19-20, 22, 25, 30-32	1-36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/001172

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		KR 20080080584 A	04-09-2008
		NO 20082880 B	01-09-2008
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		UY 30041 A1	31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1	06-12-2007
		EP 2032578 A2	11-03-2009
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1	15-10-2008
		AU 2007272783 A1	17-01-2008
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1	28-01-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001172

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D487/04 A61K31/5025 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2007/064797 A (VERTEX PHARMA [US]; LAUFFER DAVID [US]; ARONOV ALEXANDER [US]; LI PAN) 7 juin 2007 (2007-06-07) Claims 1-25; Formula (I); examples 387-389, 405-407, 431	1-36
Y	WO 2007/075567 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LU TIANBAO [US]; ALEXANDER RICHARD [US]) 5 juillet 2007 (2007-07-05) Claims 1-48; Formula (I); examples13, 38, 93	1-36

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
20 avril 2009	08/05/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kirsch, Cécile

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001172

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ANONYMOUS: "CHEMICAL BOOK : 2-amino-6-benzothiazolethiol" [Online] 2007, , XP002523730 Extrait de l'Internet: URL:http://www.chemicalbook..com/ChemicalProductProperty_EN_CB81296260.htm> [extrait le 2009-04-15] le document en entier	36
P,Y	WO 2007/138472 A (PFIZER PROD INC [US]; CHENG HENGMIAO [US]; CUI JINGRONG JEAN [US]; HOF) 6 décembre 2007 (2007-12-06) Claims 1-13; Formula (I); examples	1-36
P,Y	WO 2008/008539 A (AMGEN INC [US]; ALBRECHT BRIAN [US]; BAUER DAVID [US]; BELLON STEVEN [) 17 janvier 2008 (2008-01-17) Claims 1-38; Formula (I); examples 19, 160	1-36
P,X	WO 2008/051808 A (SGX PHARMACEUTICALS INC [US]; BOUNAUD PIERRE-YVES [US]; SMITH CHRISTOP) 2 mai 2008 (2008-05-02) Revendications 1-29; Formule (I); composés 6, 8, 14-15, 19-20, 22, 25, 30-32	1-36

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001172

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007064797 A	07-06-2007	AU 2006320580 A1	07-06-2007
		CA 2630884 A1	07-06-2007
		EP 1963329 A2	03-09-2008
		KR 20080080584 A	04-09-2008
		NO 20082880 B	01-09-2008
WO 2007075567 A	05-07-2007	AR 058703 A1	20-02-2008
		AU 2006331912 A1	05-07-2007
		CA 2634721 A1	05-07-2007
		CN 101374843 A	25-02-2009
		EC SP088573 A	30-07-2008
		EP 1966214 A1	10-09-2008
		KR 20080085154 A	23-09-2008
		US 2009098181 A1	16-04-2009
		US 2007203136 A1	30-08-2007
		UY 30041 A1	31-05-2007
WO 2007138472 A	06-12-2007	CA 2651979 A1	06-12-2007
		EP 2032578 A2	11-03-2009
WO 2008008539 A	17-01-2008	AR 062056 A1	15-10-2008
		AU 2007272783 A1	17-01-2008
WO 2008051808 A	02-05-2008	AR 063520 A1	28-01-2009

340

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

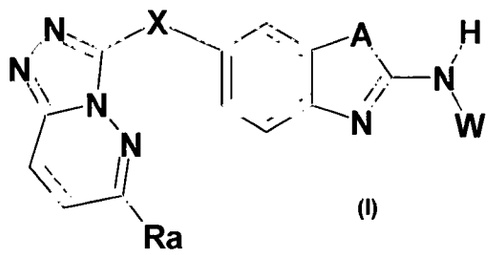
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 487/004**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **SANOFI-AVENTIS**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **07/05789 09/08/2007 FR** **08/01819 02/04/2008 FR**	(72) Inventor(es) **EVA ALBERT Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 09/03/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06/08/2008 No. de solicitud PCT/FR2008/001172	(87) Publicación internacional Fecha: 07/05/2009 N° publicación: ***WO 2009/056692 A3***

(54) Titulo: **NUEVOS DERIVADOS DE 6-TRIAZOLOPIRIDACINA-SULFANIL BENZOTIAZOL Y BENCIMIDAZOL, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y NUEVA UTILIZACIÓN PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE MET**

Reivindicación(es):

1. Productos de fórmula (I):



(I)

en la que

---- representa un enlace sencillo o doble

Ra representa un átomo de hidrógeno ; un átomo de halógeno ; un radical alcoxi sustituido opcionalmente con un átomo de cloro, un radical hidroxilo o un radical heterocicloalquilo él mismo sustituido opcionalmente ; un radical O-cicloalquilo, un radical heteroarilo sustituido opcionalmente; un radical fenilo sustituido opcionalmente ; un radical NHCOalk o NHCOcicloalk; o un radical NR1R2 tal como se define a continuación ;

X representa S, SO o SO_2;

A representa NH o S;

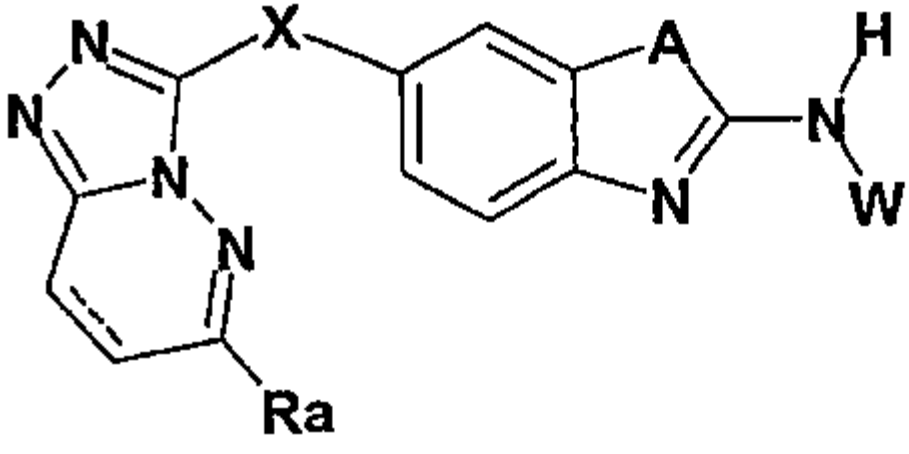
W representa un átomo de hidrógeno ; un radical alquilo sustituido opcionalmente con alcoxi, heterocicloalquilo o NR3R4 ; o el radical COR en el que R representa :

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical NR3R4, alcoxi, hidroxi, fenilo, heteroarilo o heterocicloalquilo ellos mismos sustituidos opcionalmente ;
- un radical alcoxi sustituido opcionalmente con NR3R4, alcoxi, hidroxi o con heterocicloalquilo ; un radical O-fenilo o un radical O-(CH2)n-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente y n representa un número entero de 1 a 4 ;
- o el radical NR1R2 en el que R1 y R2 son tales que uno de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R1 y R2 representa un átomo de hidrógeno, un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR3R4, fenilo sustituido opcionalmente o bien R1 y R2 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente ;

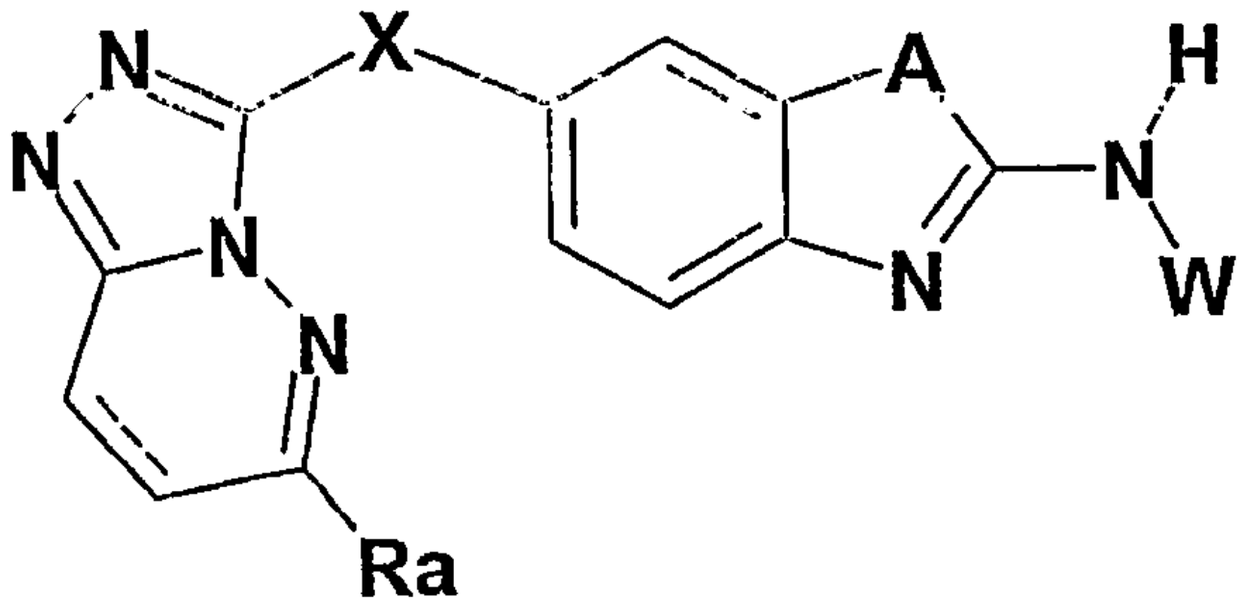
con R3 y R4, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, un radical cicloalquilo, un radical heteroarilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R3 y R4 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que contiene de 3 a 10 eslabones y opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

estando todos los radicales definidos anteriormente heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo así como los radicales cíclicos que pueden formar R1 y R2 o R3 y R4 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2, NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, CH2-heterocicloalquilo, fenilo, CH2-fenilo, heteroarilo, CO-fenilo y S-heteroarilo, tales que en estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo, fenilo y heteroarilo están ellos mismos sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

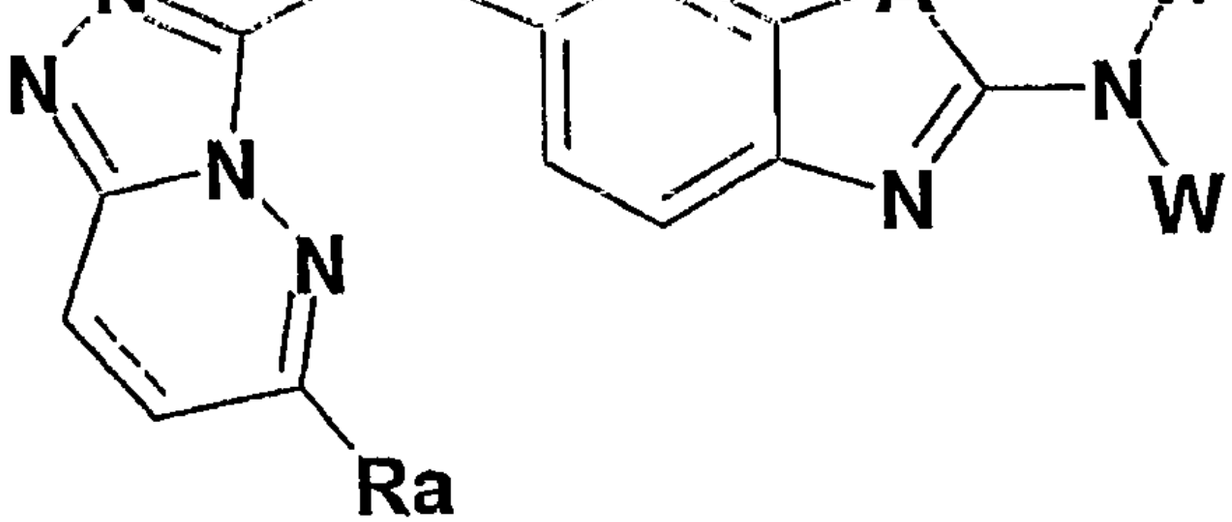
estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dichos productos de fórmula (I).



(I)



(I)



(I)

342

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-009506- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:14:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 343

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 4,261
FECHA : ENERO 18 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	VR. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325671032	18/01/2010	47.164.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554.000.00
		TOTAL : $	554.000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Odo: 14775 - 841 - 112 - 4

343

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-009506- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:14:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 343

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176[illegible]

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 4,305
FECHA : ENERO 19 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325671032	18/01/2010	47.164.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01 09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	*** TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANT	677.000.00

****

TOTAL : $ 677.000.00

SON: SEISCIENTOS SETENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775 -841-118-4.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-009506- -00000-0000

Fecha: 2010-01-29 17:14:51 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 343

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 9506
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001172
	Fecha inicio fase nacional	09/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4279

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal h) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 26 MAR. 2010
adpall