



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-29983

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

DERIVADOS NUEVOS DE BENZIMIDAZOLES, Y BENZOTIAZOLES, SU PROCESO DE PREPARACION

SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y UTILIZACION NUEVA PRENCI

PALMENTE COMO INHIBIDORES DE CMet

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/4184 // A61K31/428
A61P35/00

SOLICITANTE

AVENTIS PHARMA S.A.

DOMICILIO

ANTONY, FRANCIA

APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaquén

BOGOTÁ, D. C.,

26/03/2008

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 18:08:24

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 274

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **AVENTIS PHARMA S.A.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 20 avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
FranciaDomicilio: Antony,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
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 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Conception NEMECEK**
12 route de Boissy,
91590 Orveau,
Francia2. **François CLERC**
35 Boulevard Colbert,
92160 Antony,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2006/002183Fecha: 25 de septiembre de 2006Publicación Internacional No. WO 2007/036630 A1Fecha: 5 de abril de 2007

6

Título (54)**DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES. SU PROCESO
DE PREPARACION, SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS. COMPOSICIONES
FARMACEUTICAS Y UTILIZACION NUEVA PRINCIPALMENTE COMO
INHIBIDORES DE CMet**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 235/030 // A61K 31/4184 // A61K31/428
A61P35/00

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

FR

(32) Fecha

27 de septiembre de 2005

(31) Número de Solicitud

0509850

9

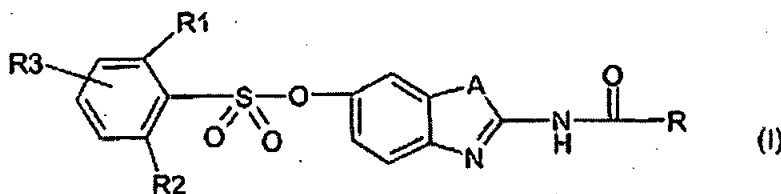
Comprobante de pago No.: 08-20.942**Fecha :** 10 de marzo de 2008

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ 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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

3

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/036630 A1

Descripción:

Páginas 123 en el idioma original

Páginas 99 en español

Reivindicaciones: Número (s) 34

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

REPRESENTACION Y PODER

LE MINISTRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES

Constata que la présente certification de signature

a été effectuée conformément à la loi française

Pour le Ministre et par délégation

AVENTIS PHARMA S.A.

résidant (s) à/domiciliado (s) en Antony, France

REPRESENTATION ET POUVOIR

4576

12457
1875

por el presente nombre Richard REQUENA CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia 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 tratare 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.

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; 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, oposición, 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 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.

Je soussigné M^r Henri POMMERY

Notaire à Paris

Certifie matériellement

la signature de

Madame Magali LE PENNEC

Apposée sur le présent document

● CAVELIER ABOGADOS

WPPODERE-6 (MINUTA N° 12.1.13.2.f)

Signé le/Dado y firmado hoy 31 octobre 2000

à/en Antony

AVENTIS PHARMA S.A.

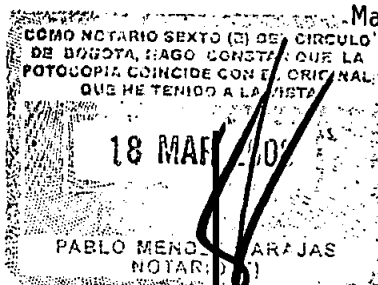
Firma

Signature

Aventis Pharma S.A.

Fondé de Pouvoir

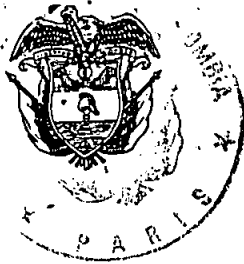
Magali LE PENNEC



COMO NOTARIO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 MAR 1998

PABLO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (E)



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
PARIS, FRANCIA

No. 4576

París, Noviembre 30 de 2000

El suscrito **Cónsul General de Colombia en París**, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que el señor **Richard REQUENA**, quien constató que la autenticación de la firma del signatario del poder precedente fue efectuada de conformidad con la ley francesa, ejercía en la fecha las funciones de **Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia**, y que su firma corresponde con la registrada en este Consulado;

Que la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Francesa y que cumple con su objeto conforme a las mismas;

Que la señora **Magali LE PENNEC** quien en su calidad de **Apoderada de la citada compañía** otorga el poder precedente está legal y expresamente facultada para hacerlo.

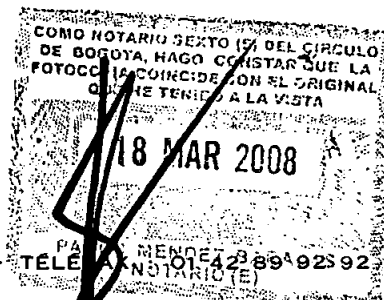
El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.


Alejandro Borda Rojas
Cónsul General

Pagado Impuesto de Timbre por valor de US\$7,00 (SIETE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Pagados Derechos Consulares por valor de US\$15 (QUINCE DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

Total: US\$22 (VEINTIDOS DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA).



Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjsticia No. 2680/91

264/00

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 DEC 22 A 10-21

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

608553

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

PERIODO DE VALIDACION DEL DOCUMENTO
BOGOTA, D.C. CONTESTA QUE LA
FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
QUE ME TENGO A LA VISTA
18 MAR 2003
PABLO MANDEZ BARAJAS
(CARIO E)

6

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 264/00 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 14 DE DICIEMBRE DEL AÑO 2000 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR OFICIAL SEGUN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en francés y en español por **AVENTIS PHARMA S.A.** domiciliada en Antony, Francia, y otorgado a los Doctores Germán Cavelier TPA 832, Gonzalo Perdomo TPA 831, Emilio Ferrero TPA 31929 y Luz Clemencia de Paez, TPA 23555, todos domiciliados en Bogotá, Colombia, Carrera 4 No 72-35.

Dado en Antony, el 31 de octubre del 2000. Firma ilegible de Magali LE PENNEC.

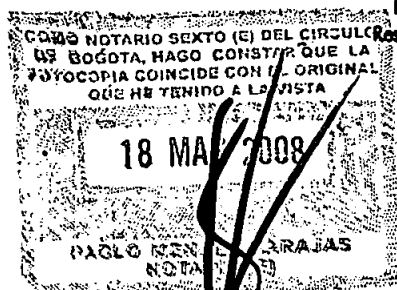
Sello: AVENTIS PHARMA S.A. Apoderada.

Legalización de la firma Magali LE PENNEC por el Señor Hervé Pommery, Notario en Paris. Firma del Notario.

Sello seco: Hervé Pommery – Notario asociado en Paris – Corte de apelación – República Francesa.

Sello en tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores. Hace constar que la presente certificación de firma se ha efectuado de conformidad con la ley francesa. Por el Ministro y por delegación. Firmado (ilegible): Richard Requena.

Otro sello del Ministerio de Relaciones Exteriores del 29 de noviembre del año 2000, bajo el No.018302 - República Francesa 010.



ANEXO EN ESPAÑOL

Certificación, por parte del Consulado General de Colombia en París, Francia, No.4576, del 30 de noviembre del año 2000, de la firma de Richard Requena quien desempeña las funciones de Adjunto Administrativo de la Administración Central de la Dirección de los Franceses en el Exterior y de los Extranjeros en Francia del Ministerio de Asuntos Exteriores de Francia. Además, certifica la existencia y representación de la compañía **AVENTIS PHARMA S.A.** y certifica que la Señora **Magali LE PENNEC** desempeña el cargo de **Apoderada** de dicha compañía y está facultada legal y expresamente para conferir el presente poder. Sello del Consulado General de Colombia en París. Pagado el impuesto de timbre por valor de veintidós dólares (US\$22.00). Sello y firma del Cónsul General, Alejandro Borda Rojas.

Legalización de la firma de Alejandro Borda Rojas por el Ministerio de Relaciones Exteriores en Bogotá No. 608553 del 12 de diciembre del año 2000. Firma y sello del Jefe de legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

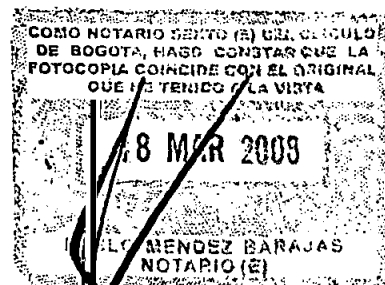
Traducción oficial No. 264/00.

Colo: 12457-801-001-7

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de diciembre del año 2000.

Traducción Oficial No. 264/00
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



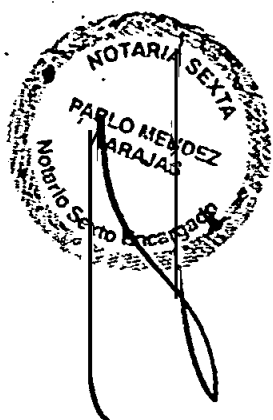
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

Jean Jacques H. Turpin.

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

ES(SON) AUTENTICA(S) _____

SANTA FE DE BOGOTA 15 DIC. 2000



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

495153

CUYA FIRMA PARECE EN EL DOCUMENTO DESAPARECER LAS FIRMAS INDICADAS.

NO SE ACUÑA

CONFIRMACION DEL REGISTRO

2000 DIC 18

JEFE DE LEGALIZACIONES

SANTA FE DE BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE VISTO A LA VISTA

18 MAR 2008

PABLO MENDEZ PARAJAS

NOTARIO

8

CAVELIER
ABOGADOS

E: www.cavelier-abogados.com
cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELÉFONO: (57) (1) 347-3611
TELÉFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

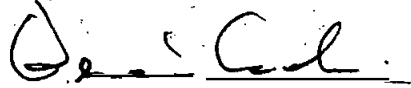
Poderdante: AVENTIS PHARMA S.A.

Poder conferido el: 31-10-2000

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929; con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

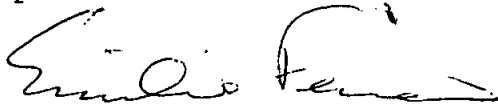
Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

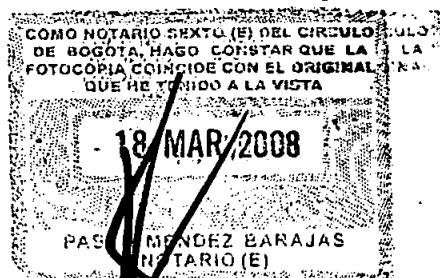
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. 09 NOV. 2000

Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

Nº FARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Compareció(eron) personalmente, German
Cavelier y Emilio
Ferrero

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C. # 2.877.924 Bta
cc # 438.019.45 a g.

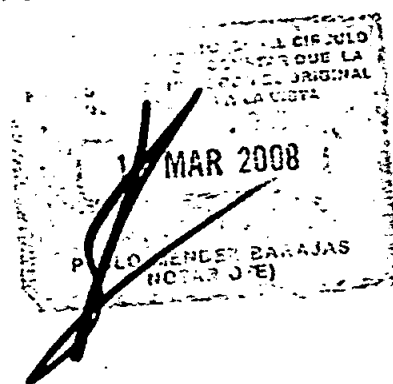
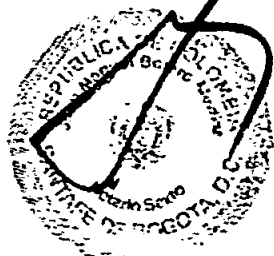
y la(s) Libreta(s) Militar(es): TP # 832
TP # 31.929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia..

German Cavelier

Emilio Ferrero



CAVELIER
ABOGADOS
 EDIFICIO SISKI
 CARRERA 4a N° 72-35
 BOGOTÁ, 8 – Colombia

370

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s)

en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)

inventor(es) de la invención:

de (amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
 sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de
 domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
 Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
 patente de invención correspondiente en la República de
 Colombia.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le

28/02/2008

en/à

Vihry

Firma

Signature

NEMECEK Conception

CLERC François

© CAVELIER ABOGADOS
 WPPODE01-370

CESSION

Je (nous), soussigné(s)

1. NEMECEK Conception
2. CLERC François

domicilié(s) à 12 route de Boissy 91590 ORVEAU

1. 65 rue Maurepas, 94320 THIAIS, FRANCE
2. 35 boulevard Colbert, 92160 ANTONY, FRANCE

declare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:

DERIVES DE BENZIMIDAZOLES ET BENZOTHIAZOLES ET LEUR UTILISATION
 EN TANT QU'INHIBITEURS DE KINASES NOTAMMENT DE MET

declare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation

au profit, de la société

Aventis Pharma S.A.

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 20 avenue Raymond Aron, 92160 ANTONY,
 FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
 société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
 correspondant en République de Colombie.

Jc soussigné Me **Antoine BAILLY**
 Notaire à Paris, certifie matériellement
 la signature de Monsieur François CLERC
 et Madame Conception NEMECEK
 apposée sur le présent document.
 Cette certification ne comporte aucune
 vérification de l'exactitude des faits et
 actes mentionnés dans le présent document

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M. BAILLY

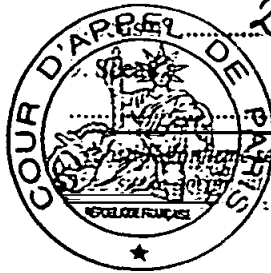
3. agissant en qualité de Notaire

est revêtu du sceau/timbre de Son étude

à Paris Attesté

le 10 MAR 2008

par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris



23768

10. Signature

FRANÇOIS HARGUAS

seulement l'authenticité de la signature, du sceau.
Elle ne s'applique pas aux documents du droit

TRADUCCION OFICIAL NO. 236/2008-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

NOSOTROS, ABAJO FIRMANTES:

1. NEMECEK CONCEPCION
2. CLERC FRANCOIS

Domiciliados en :

1. 12 Route de Boissy 91590 Orveau
2. 35 Boulevard Colbert, 92160, Antony, Francia

Declaramos bajo juramento ser los únicos y verdaderos inventores de la invención:

**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES Y SU USO
COMO INHIBIDORES DE QUINASAS ESPECIALMENTE DE MET.**

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad

AVENTIS PHARMA S.A.

constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 20 Avenue Raymond Aron, 92160 Antony (Francia), todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

FIRMADO: CONCEPTION NEMECEK

FIRMADO: FRANCOIS CLERC

El suscrito Abogado ANTOINE BAILLY, Notario de París, certifica materialmente la firma del señor FRANCOIS CLERC y la señora CONCEPCION NEMECEK, puestas en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.

FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO



APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

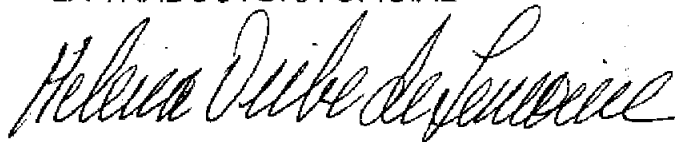
2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO BAILLY
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO
4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS
6. EL: 10 DE MARZO DE 2008
7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE PARIS
8. BAJO EL NO.: **23768**
9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS
10. FIRMADO: FRANCOIS HARGOUS.

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma o del sello del documento. No significa que el contenido del documento sea verdadero o que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2000 MAR 25 A 11: 25

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

RESPONSABLE
DE LA
SECRETARIA

741787

Heleu Uribe
C. VALENTIN
ACREDITADO EN EL
RECONOCIMIENTO DESEMPENA
AS FUNCIONES INDICADAS

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
5 avril 2007 (05.04.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/036630 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 235/30 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/32 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2006/002183

(22) Date de dépôt international :
25 septembre 2006 (25.09.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(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), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0509850 27 septembre 2005 (27.09.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : AVEN-
TIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(72) Inventeurs; et

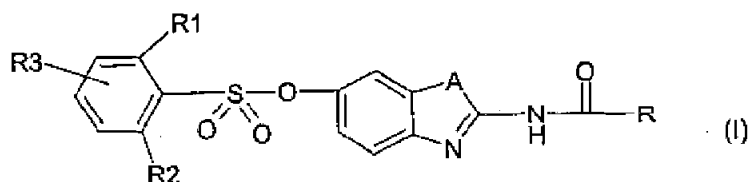
(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NEME-
CEK, Conception [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-94320
Thiais (FR). CLERC, François [FR/FR]; 35, boulevard
Colbert, F-92160 Antony (FR).

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

(74) Mandataire : AVENTIS PHARMA S.A.; 20 Avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE AND BENZOTHAZOLE DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME, USE THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND NOVEL USE IN PARTICULAR AS C-MET INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE BENZIMIDAZOLES ET BENZOTHAZOLES ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'INHIBITEURS DE KINASES NOTAMMENT DE MET



(57) Abstract: The invention concerns novel products of formula (I), wherein: A represents NH or S; R1, R2 and R3 represent H, NH2, Hal or Alk, one at least of R1, R2 and R3 being other than hydrogen; R represents in particular: cycloalkyl, alkyl, alkoxy or NR4R5, R4 representing H or Alk and R5 representing cycloalkyl or alkyl optionally substituted by hydroxyl, alkoxy, heteroaryl, heterocycloalkyl, NR6R7, phenyl, phenyl-NR6R7 and CONR6R7, R6 and R7 representing H or Alk or phenyl and R6 and R7 may form together with H a cyclic radical; R4 and R5 may also form together with N a cyclic radical; all the above heterocycloalkyl, heteroaryl and phenyl radicals being optionally substituted, said products being in all the isomeric forms and their salts, as medicines in particular as Met inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les nouveaux produits de formule (I) à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de protéines Kinases telles que Met.

WO 2007/036630 A1

NOUVEAUX DERIVES DE BENZIMIDAZOLES ET BENZOTHIAZOLES,
LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LEUR APPLICATION A TITRE DE
MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOUVELLE
5 UTILISATION NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE CMet

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de benzimidazoles et
benzothiazoles, 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
10 benzimidazoles et benzothiazoles.

La présente invention concerne plus particulièrement de nouveaux dérivés
esters sulfoniques de benzimidazoles et benzothiazoles.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés dotés d'effets
inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases. Les produits selon la présente
15 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 protéines, en particulier des
20 kinases.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation de ces dérivés comme
agents d'inhibition des kinases et plus particulièrement comme agent
anticancéreux.

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

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
5 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
10 saines.

De telles protéines kinases appartiennent notamment au groupe suivant: AuroraA, AuroraB, les membres de la famille des CDKs (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, les membres de la famille des VEGFRs (VEGFR1 ou flt-1, VEGFR2 ou KDR ou flk-1, VEGFR3), des FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3,
15 FGFR4, FGFR5), MET ainsi que des mutants de la protéine MET, EGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

On cite plus particulièrement la protéine kinase MET.

Les protéines kinase sont une famille d'enzymes qui catalysent la phosphorylation de groupes hydroxy de résidus spécifiques de protéines tels
20 que des résidus tyrosine, sérine ou thréonine. De telles phosphorylations peuvent largement modifier la fonction des protéines : ainsi, les protéines kinases jouent un rôle important dans la régulation d'une grande variété de processus cellulaires, incluant notamment le métabolisme, la prolifération cellulaire, l'adhésion et la motilité cellulaire, la différenciation cellulaire ou la
25 survie cellulaire, certaines protéines kinases jouant un rôle central dans l'initiation, le développement et l'achèvement des événements du cycle cellulaire.

Parmi les différentes fonctions cellulaires dans lesquelles l'activité d'une protéine kinase est impliquée, certains processus représentent des cibles
30 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

5 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.

10 L'angiogénèse est le processus dans lequel de nouveaux vaisseaux sont formés à partir de vaisseaux déjà existant. En cas de nécessité, le système vasculaire a le potentiel de générer un réseau de nouveaux vaisseaux afin de maintenir le fonctionnement correct des tissus et organes.

L'angiogénèse est un processus complexe en plusieurs étapes qui incluent

15 activation, migration, prolifération et survie de cellules endothéliales.

Chez l'adulte, l'angiogénèse est assez limitée, n'apparaissant principalement que dans les processus de réparation après une blessure ou de la vascularisation de l'endomètre (Merenmies et col., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). L'angiogénèse non contrôlée est retrouvée en

20 revanche dans certaines pathologies telles que rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, le diabète, dégénération musculaire, ou cancers (tumeurs solides) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995). Les protéines kinases dont on a pu montrer l'implication dans le processus d'angiogénèse incluent trois membres de la famille des récepteurs à tyrosine kinase des

25 facteurs de croissance (growth factor receptor tyrosine kinase): VEGF-R2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) dénommé aussi KDR, FLK-1 (kinase insert domain receptor), FGF-R (fibroblast growth factor receptor) et TEK (dénommé aussi Tie-2).

En conjonction avec d'autres systèmes, les récepteurs de facteurs de

30 croissance vasculaire endothéliale (VEGFRs) transmettent des signaux

16
impliqués pour la migration, la prolifération et la survie de cellules endothéliales. La famille VEGFR inclut VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) et VEGFR3 (Flt4).

Le récepteur VEGF-R2, qui est exprimé uniquement dans les cellules
5 endothéliales, se lie au facteur de croissance angiogénique VEGF, et sert ainsi de médiateur à un signal transductionnel via l'activation de son domaine kinase intracellulaire. Ainsi, l'inhibition directe de l'activité kinase de VEGF-R2 permet de réduire le phénomène d'angiogénèse en présence de VEGF exogène (Strawn et col., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), processus
10 démontré notamment à l'aide de mutants de VEGF-R2 (Millauer et col., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). Le récepteur VEGF-R2 semble n'avoir aucune autre fonction chez l'adulte que celle liée à l'activité angiogénique du VEGF. Ainsi un inhibiteur sélectif de l'activité kinase du VEGF-R2 ne devrait démontrer que peu de toxicité.

15 En plus de ce rôle central dans le processus dynamique angiogénique, des résultats récents suggèrent que l'expression de VEGF contribue à la survie de cellules tumorales après des chimio- et radio- thérapies soulignant la synergie potentielle d'inhibiteurs de KDR avec d'autres agents (Lee C.G., Heijn M. et al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

20 Des inhibiteurs de l'angiogénèse pourraient ainsi être utilisés en première ligne contre l'émergence ou la re-croissance de tumeurs malignes.

L'inhibition ou la régulation de VEGFR-2 (KDR) fournit donc un nouveau mécanisme d'action puissant pour le traitement d'un grand nombre de tumeurs solides

25 Parmi les kinases pour lesquelles une modulation de l'activité est recherchée, on peut citer les kinases cycline dépendantes ainsi que Aurora-2 (ou Aurora-A).

La progression du cycle cellulaire est souvent gérée par des kinases cycline dépendantes (CDKs) qui sont activées par une interaction avec des protéines
30 appartenant à la famille des cyclines, activation qui se termine par la

17

phosphorylation de substrats et finalement par la division cellulaire. En De plus les inhibiteurs endogènes des CDKs qui sont activés (famille des INK4 et des KIP/CIP) régulent de façon négative l'activité des CDKs. La croissance des cellules normales est due à une balance entre les activateurs des CDKs
5 (les cyclines) et les inhibiteurs endogènes des CDKs. Dans plusieurs types de cancers, l'expression ou l'activité aberrante de plusieurs de ces régulateurs du cycle cellulaire a été décrite.

La cycline E active la kinase CDK2 qui agit ensuite pour phosphoryler la protéine pRb (protéine du rétinoblastome) résultant en un engagement dans
10 la division cellulaire irréversible et une transition vers la phase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6) ; 487-498. La kinase CDK2 et peut être CDK3 sont nécessaires pour la progression dans la phase G1 et l'entrée en phase S. Lors de la formation de complexe avec la cycline E, elles maintiennent l'hyperphosphorylation de pRb pour aider la progression
15 de la phase G1 en phase S. Dans les complexes avec la Cycline A, CDK2 joue un rôle dans l'inactivation de E2F et est nécessaire pour la réalisation de la phase S (TD. Davies et al. (2001) Structure 9, 389-3).

Le complexe CDK1/cycline B régule la progression du cycle cellulaire entre la phase G2 et la phase M. La régulation négative du complexe CDK1/Cycline B
20 empêche les cellules normales d'entrer en phase S avant que la phase G2 ait été correctement et complètement réalisée. (K.K. Roy and E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687).

Un niveau de régulation de l'activité des CDKs existe. Les activateurs de cycline dépendantes kinases (CAK) ont une action positive de régulation des
25 CDKs. CAK phosphoryle les CDKs sur le résidu thréonine pour rendre l'enzyme cible totalement active.

La présence de défauts dans les molécules intervenant sur le cycle cellulaire entraîne l'activation des CDKs et la progression du cycle, il est normal de vouloir inhiber l'activité des enzymes CDKs pour bloquer la croissance
30 cellulaire des cellules cancéreuses.

De nombreuses protéines impliquées dans la ségrégation des chromosomes et l'assemblage du fuseau ont été identifiées dans la levure et la drosophile. La désorganisation de ces protéines conduit à la non-ségrégation des chromosomes et à des fuseaux monopolaires ou désorganisés. Parmi ces

5 protéines, certaines kinases, dont Aurora et lpl1, provenant respectivement de drosophile et de *S. cerevisiae*, sont nécessaires pour la ségrégation des chromosomes et la séparation du centrosome. Un analogue humain de lpl1 de levure a été récemment cloné et caractérisé par différents laboratoires. Cette kinase, nommée aurora2, STK15 ou BTAK appartient à la famille des

10 kinases à sérine/thréonine. Bischoff et al. ont montré que Aurora2 est oncogène, et est amplifié dans les cancers colorectaux humains (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Cela a également été exemplifié dans des cancers impliquant des tumeurs épithéliales telles que le cancer du sein.

La présente invention concerne aussi des molécules inhibant l'activité

15 tyrosine kinase de différentes kinases et tout particulièrement inhibant l'activité de MET.

Dans la partie pharmacologique ci-après, il est montré dans des tests biochimiques et sur des lignées cellulaires, que les produits de la présente

20 demande inhibent ainsi notamment l'activité d'autophosphorylation de MET et la prolifération des cellules.

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

25 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

30 l'angiogénèse.

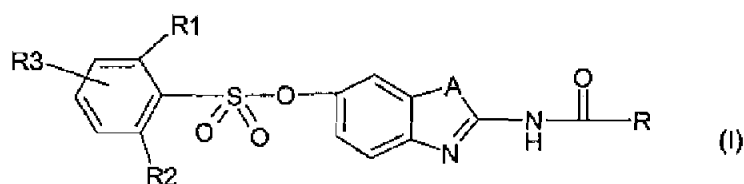
MET de même que le HGF, sont retrouvés surexprimés dans de nombreuses tumeurs humaines et une grande variété de cancers. MET est aussi retrouvé amplifié dans des tumeurs gastriques et glioblastomes. De nombreuses mutations ponctuelles du gène MET ont aussi été décrites dans des tumeurs, en particulier 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 de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases telles que définies ci-dessus, ayant notamment une activité anti-proliférative.

La présente invention concerne ainsi notamment de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases telles que définies ci-dessus, pouvant être utilisés pour un traitement anti-prolifératif, et anti-métastatique notamment en oncologie.

La présente invention concerne également de nouveaux inhibiteurs de protéines kinases telles que définies ci-dessus, pouvant être utilisés pour un traitement anti-angiogénique, notamment en oncologie.

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



dans laquelle

A représente NH ou S;

R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical NH2, les atomes d'halogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène,

et R3 représente un atome d'hydrogène ou est choisi parmi les valeurs de R1 et R2,

étant entendu que l'un au moins de R1, R2 et R3 ne représente pas hydrogène,

R représente :

- 5 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical phényle, hétéroaryle, NR6R7 ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués,
- un radical alcoxy, O-phényle ou O-CH2-phényle, avec phényle éventuellement substitué,
- 10 - ou le radical NR4R5 dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 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, NR6R7, phényle éventuellement substitué, phényle-
15 NR6R7 et CONR6R7 avec R6 et R7, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O,
20 S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ; ou bien R4 et R5 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O,
25 S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ,

tous les radicaux cycloalkyle et hétérocycloalkyle renfermant de 3 à 7 chaînons,

tous les radicaux hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
30 atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH2; NHalk, N(alk)2

et les radicaux alkyle, CH₂- hétérocycloalkyle, CH₂-phényle 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,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et 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 A, R₁, R₂ et R₃ représentent les valeurs définies ci-dessus et R représente :

- 15 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical pyridyle, NR₆R₇ ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués,
- un radical alcoxy,
- ou le radical NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ sont tels que l'un de R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₄ et R₅ représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle ; alcoxy ; pyridyle ; hétérocycloalkyle; NR₆R₇ ; phényle; phényle-NR₆R₇ et CONR₆R₇ avec R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R₆ et R₇ 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 ; ou

bien R4 et R5 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,

- 5 tous les radicaux cycloalkyle et hétérocycloalkyle renfermant de 3 à 7 chaînons,

tous les radicaux hétérocycloalkyle et phényle ci-dessus 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, CH₂-pyrrolidinyle, CH₂-phényle et CO-phényle dans lesquels les radicaux alkyle, pyrrolidinyle 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,

- 15 tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

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

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

- A représente NH ou S;
- R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et R3 représente un atome d'hydrogène ou est choisi parmi les valeurs de R1 et R2,
- R représente le radical NR₄R₅ dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis

23

5 parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy et NR₆R₇ avec R₆ et R₇,
identiques ou différents, représentent hydrogène ou alkyle, ou bien R₆
et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical
cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres
10 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris
l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué; ou bien R₄
et R₅ 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
15 l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;

- tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition
15 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 désigne les radicaux, linéaires et
le cas échéant ramifiés, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,
20 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 ;
- 25 - 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 ;
- 30 - 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 ou les radicaux carboxy des produits de formule (I) peuvent être salifiés ou estérifiés par les groupements divers connus de l'homme du métier parmi lesquels on peut citer, par exemple :

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

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

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

25

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

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

- 15 R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et les radicaux alkyle, et R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux A et R étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux, tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 20 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) dans laquelle

25 R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et le radical méthyle, et R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou CF₃,

les radicaux A et R étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

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

R représente le radical NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ sont tels que l'un de R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₄ et R₅ représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy et NR₆R₇ avec R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent hydrogène ou alkyle ou bien R₆ et R₇ 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 A, R₁, R₂ et R₃ étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Les radicaux cycliques que peuvent former d'une part R₄ et R₅ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R₆ et R₇ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi ceux indiqués ci-dessus pour les éventuels substituants des radicaux hétérocycloalkyle c'est-à-dire un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy,

NH₂; NHalk, N(alk)₂, et les radicaux alkyle, CH₂- hétérocycloalkyle, CH₂-phényle 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
5 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 R₄ et R₅ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés et d'autre part R₆ et R₇ avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, sont notamment éventuellement substitués par un ou
10 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle, alcoxy, CH₂-pyrrolidinyle, CH₂-phényle 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
15 alkyle, hydroxyle, oxo et alcoxy .

Lorsque R tel que défini ci-dessus représente le radical NR₄R₅ et que ce radical n'est pas cyclisé, la présente invention concerne notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R₄ et R₅ sont tels que l'un de R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical
20 alkyle et l'autre de R₄ et R₅ représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ; alcoxy ; pyridyle ; hétérocycloalkyle; NR₆R₇ ; phényle; phényle-NR₆R₇ et CONR₆R₇, tels que définis ci-dessus ou ci-après.

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

Les radicaux hétéroaryle représentent notamment le radical pyridyle

Lorsque NR₄R₅ ou NR₆R₇ forme un cycle comme défini ci-dessus, un tel
30 cycle aminé peut être choisi notamment parmi les radicaux pyrrolidinyle,

pyrazolidinyle, pyrazolinyle, pipéridyle, 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 et 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 NR4R5 ou NR6R7 peut plus particulièrement être choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, morpholino ou pipérazinyle éventuellement substitué sur le second atome d'azote par un radical alkyle ou 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 particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle A, R1, R2 et R3 représentent les valeurs définies ci-dessus et R représente :

- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical pyridyle, morpholinyle ou pipéridyle éventuellement substitué par CO-phényle avec phényle lui-même éventuellement substitué,
- un radical alcoxy,
- ou le radical NR4R5 dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ; alcoxy ; pyridyle ; NHalk ; N(alk)2 ; Nalkphényle ; azepanyl ; morpholinyle ; pyrrolidinyle ; pipéridyle ; pipérazinyle ; CO-pipérazinyle ; phényle ; phényle substitué par morpholinyle, N(alk)2 ou pipérazinyle ;

- ou bien R4 et R5 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle;

tous les radicaux pyrrolidinyle, pipéridyle et pipérazinyle ci-dessus étant éventuellement substitués par 1 ou 2 CH₃, CH₂-pyrrolidinyle CH₂-phényle ou
5 CO-phényle ;

tous les radicaux pyrrolidinyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par oxo,

tous les radicaux phényle ci-dessus étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi
10 les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, hydroxyle et alcoxy.

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
15 organiques desdits produits de formule (I).

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

- R représente le radical NHalkyle avec alkyle renfermant de 1 à 2 atomes de carbone substitué par un radical alcoxy ou morpholino,
 - Les radicaux A, R1, R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux,
- 20

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
25 minérales et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) dans lesquels A représente NH, les radicaux R1, R2, R3 et R 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) tels que définis ci-dessus dans lesquels A représente S, les radicaux R1, R2, R3 et R 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) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 et R2 identiques ou différents représentent un atome de chlore ou un radical méthyle, les radicaux R3, A et R étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 et R2 représentent tous deux un atome de chlore, les radicaux R3, A et R étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R1 et R2 représentent tous deux un atome de fluor et R représente le radical NR4R5 dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 représente un radical alkyle substitué tel que défini ci-dessus, les radicaux R3 et A étant choisis parmi les valeurs définies ci-dessus pour ces radicaux.

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

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzoxiazol-6-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-morpholin-4-ylpropyl) carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pyrrolidin-1-yléthyl) carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-pyrrolidin-1-ylpropyl) carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-(diméthylamino)propyl] carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)éthyl] carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipéridin-1-yléthyl) carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl] carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl] carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 20 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl] carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-azépan-1-yléthyl) carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

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 particulièrement pour objet les produits de formule (I)
- 30 telle que définie ci-dessus répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - 5 - le 2,4,6-triméthylbenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
 - le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
 - 15 - le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- 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 particulièrement pour objet les produits de formule (I)
- 20 telle que définie ci-dessus répondant aux formules suivantes :
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - 25 - le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

33

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-morpholin-4-ylpropyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-pyrrolidin-1-ylpropyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-azépan-1-yléthyl]carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle

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 particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle
- 25 - le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl]carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle

- 34
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-morpholin-4-ylpropyl) carbamoyl] amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
 - 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl] amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
 - 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[3-(diméthylamino)propyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

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

- 15 La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichloro-benzenesulfonate de 2-[3(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 20 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-morpholin-4-ylpropyl) carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl] amino}-1,3-benzothiazol-6-yle

- 25 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques dudit produit de formule (I).

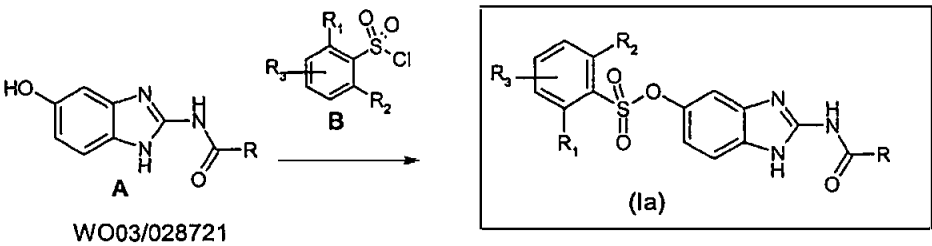
Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

25

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent être préparés selon les procédés décrits dans les schémas 1 et 2 ci-dessous.

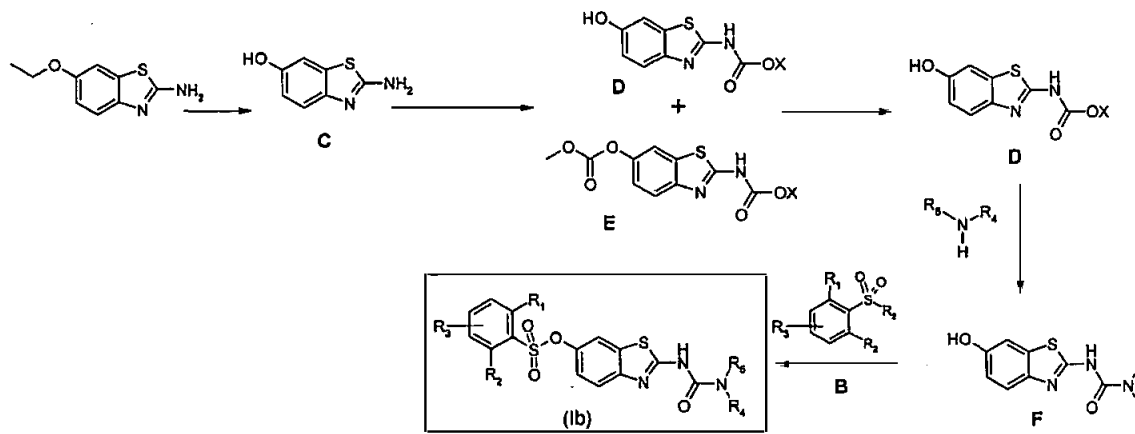
Schéma 1

5

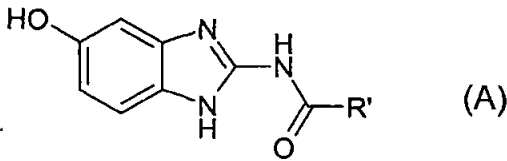


10

Schéma 2

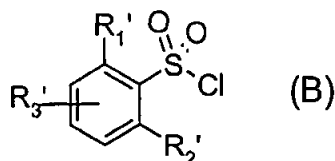


15 La présente invention a ainsi également pour objet un procédé, selon le schéma 1 ci-dessus, de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (A) :



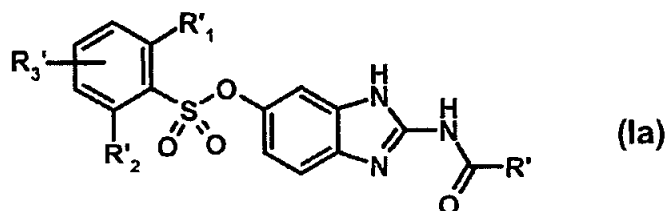
dans lequel R' a la signification indiquée ci-dessus pour R dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

avec un composé de formule (B) :



- 5 dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R1, R2 et R3 dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

pour obtenir un produit de formule (Ia) :



- 10 dans laquelle R1', R2', R3' et R' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formules (Ia) ainsi obtenus qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquels A représente NH et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un

- 15 ordre quelconque :

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

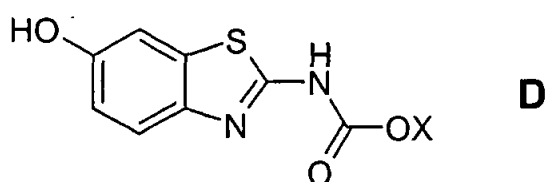
- e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
- f) une réaction de salification par un acide minéral ou organique ou par une base pour obtenir le sel correspondant,
- 5 g) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,

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

- Les composés de la présente invention de formule générale (Ia) peuvent ainsi
- 10 être préparés par réaction entre des benzimidazoles de formule générale (A) et un chlorure de sulfonyle de formule (B) en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium aqueux.

Les dérivés benzimidazoles de formule générale (A) peuvent être préparés notamment comme décrit dans le brevet WO03028721A2.

- 15 La présente invention a ainsi également pour objet un procédé, selon le schéma 2 ci-dessus, de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus: caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (D):

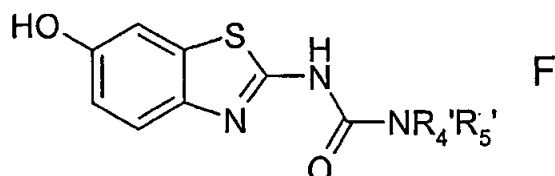


- 20 dans lequel COOX représente un groupe protecteur de NH₂,

avec une amine de formule (G) : H-NR₄'R₅' (G)

dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées ci-dessus pour R₄ et R₅ dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

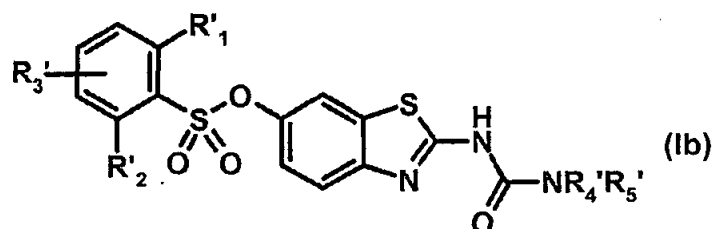
pour obtenir un composé de formule (F) :



dans laquelle R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

composé de formule F que l'on fait réagir avec le composé de formule (B) tel
5 que défini ci-dessus

pour obtenir un produit de formule (Ib) :



dans laquelle R1', R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

10 produits de formules (Ib) ainsi obtenus qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquels A représente S et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quel-

- 15 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,
- 5 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
10 isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

Dans le schéma ci-dessus 2, les composés de formule générale (Ib) peuvent être préparés à partir de 6-éthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine (composé commercial).

Le 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol (C) peut être obtenu par clivage du 6-éthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine, en milieu acide préférentiellement dans un
15 mélange acide acétique/acide bromhydrique aqueux.

Les dérivés esters de l'acide(6-hydroxy-benzothiazol-2-yl)-carbamique soit les carbamates de formule générale (D) peuvent être obtenus, après traitement avec une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium, d'un
20 mélange de dérivés esters de l'acide 2-méthoxycarbonylamino-benzothiazol-6-yl-carbonique (E) et de dérivés esters de l'acide (6-hydroxy-benzothiazol-2-yl)-carbamique (D), donc mélange de dérivés de formule générale (E) et (D)..

Le mélange des composés (E) et (D) peut être obtenu par réaction d'un chloroformiate d'alkyle en présence d'une base telle la pyridine à une
25 température voisine de 20°C.

Les composés de formule générale (F) sont obtenus par réaction entre le dérivé carbamique de formule générale (D) et une amine (R'' tel que défini dans la formule générale (I)) en présence d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-pyrrolidin-2-one. La réaction peut être effectuée à une température variant de 90 à 150°C en tube scellé au micro-ondes.

Les sulfono-esters de formule (Ib) sont obtenus par réaction entre les composés de formule générale (F) et un chlorure de sulfonyle de formule (B) (R1, R2, R3 tels que définis dans la formule générale (I) en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium aqueux.

Les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus selon la présente invention peuvent également être préparés selon les procédés décrits dans les schémas 1a et 2a ci-dessous.

Le Schéma 1a est scindé ci-dessous en deux parties Schéma 1aa et Schéma 1ab pour plus de clarté dans sa présentation

Schéma 1aa

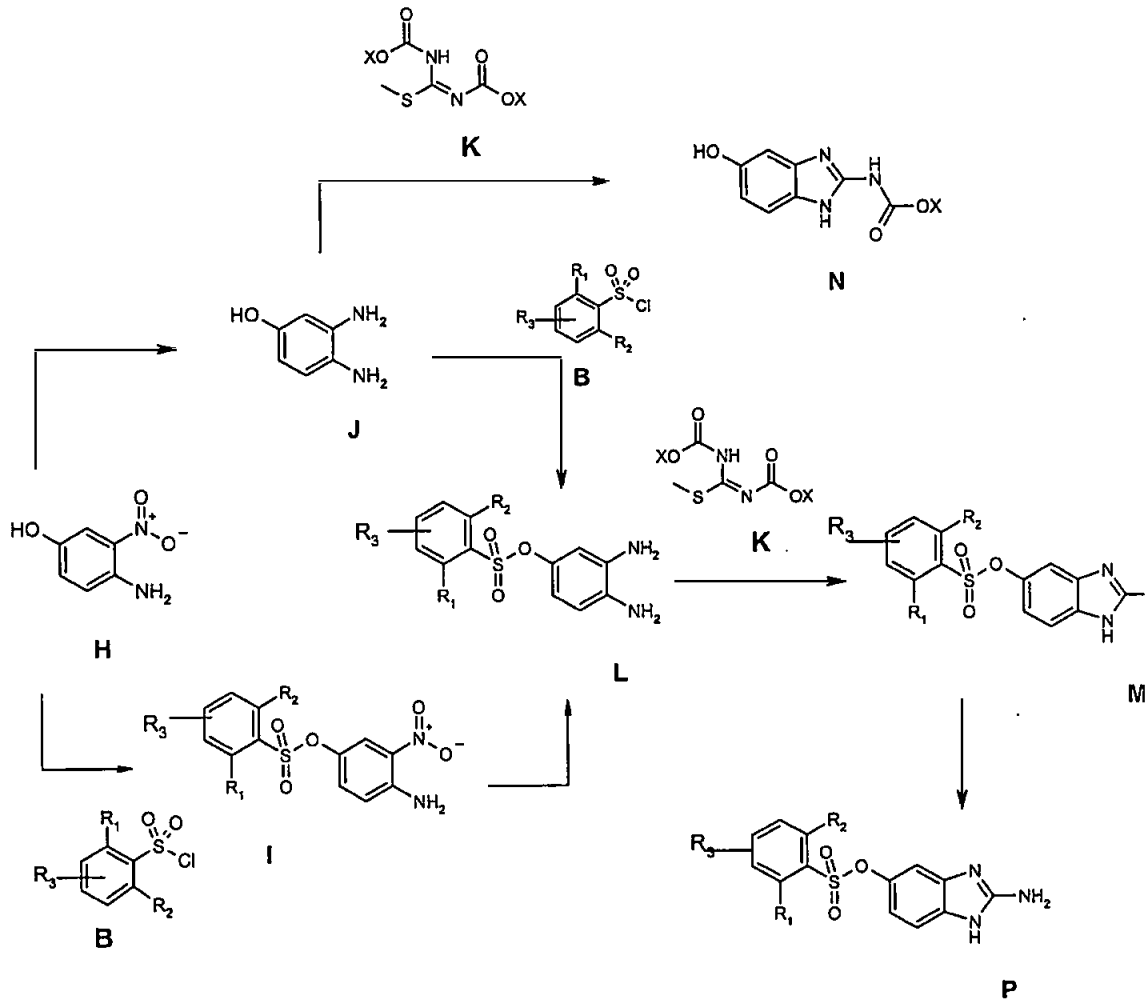
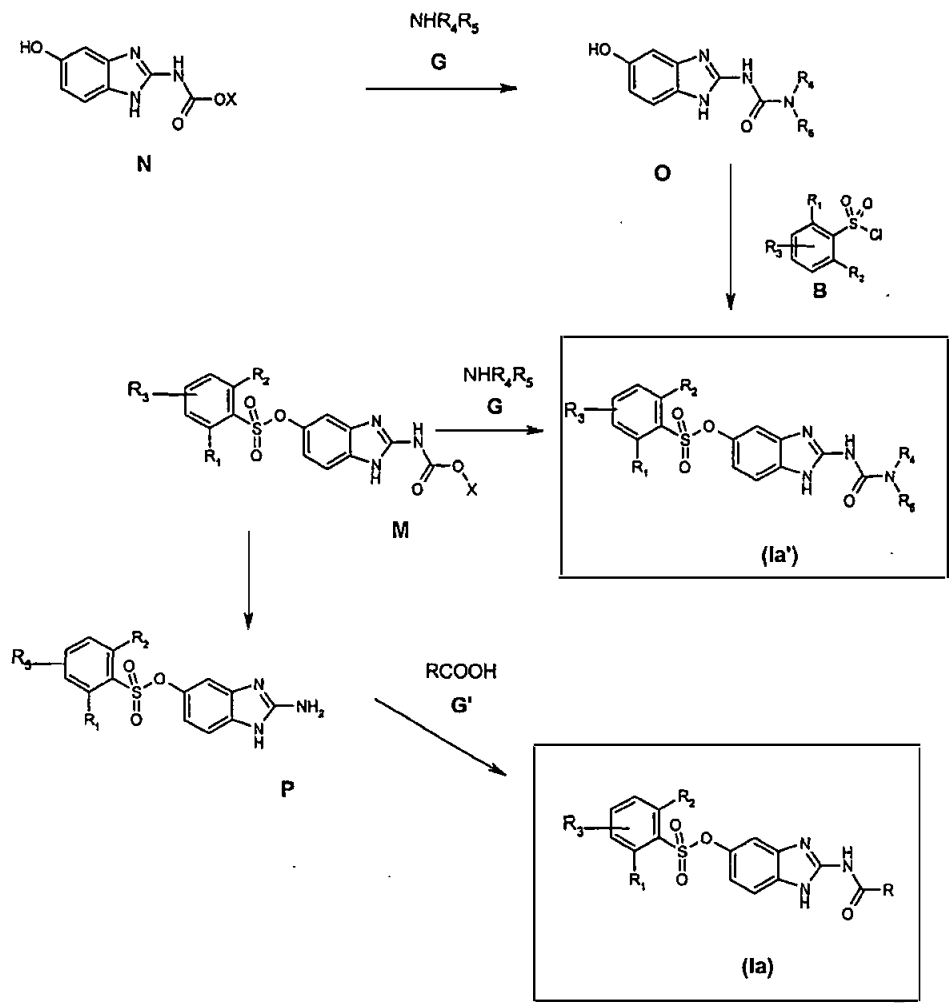


Schéma 1ab



Le Schéma 2a est scindé ci-dessous en deux parties Schéma 2aa et Schéma 2ab pour plus de clarté dans sa présentation

Schéma 2aa

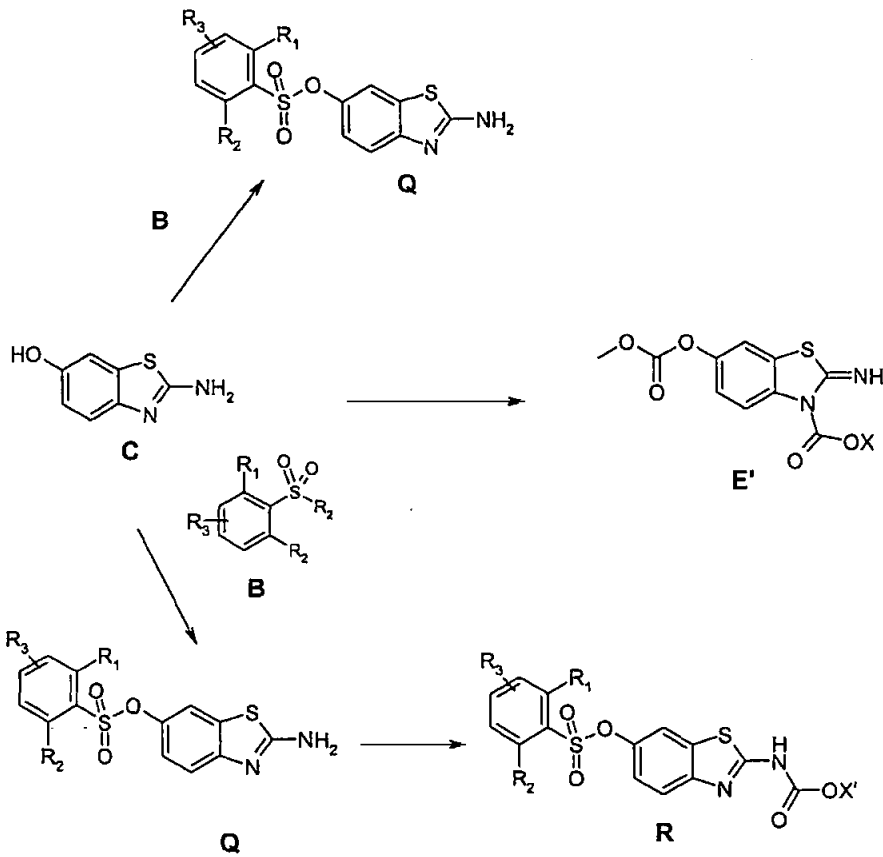
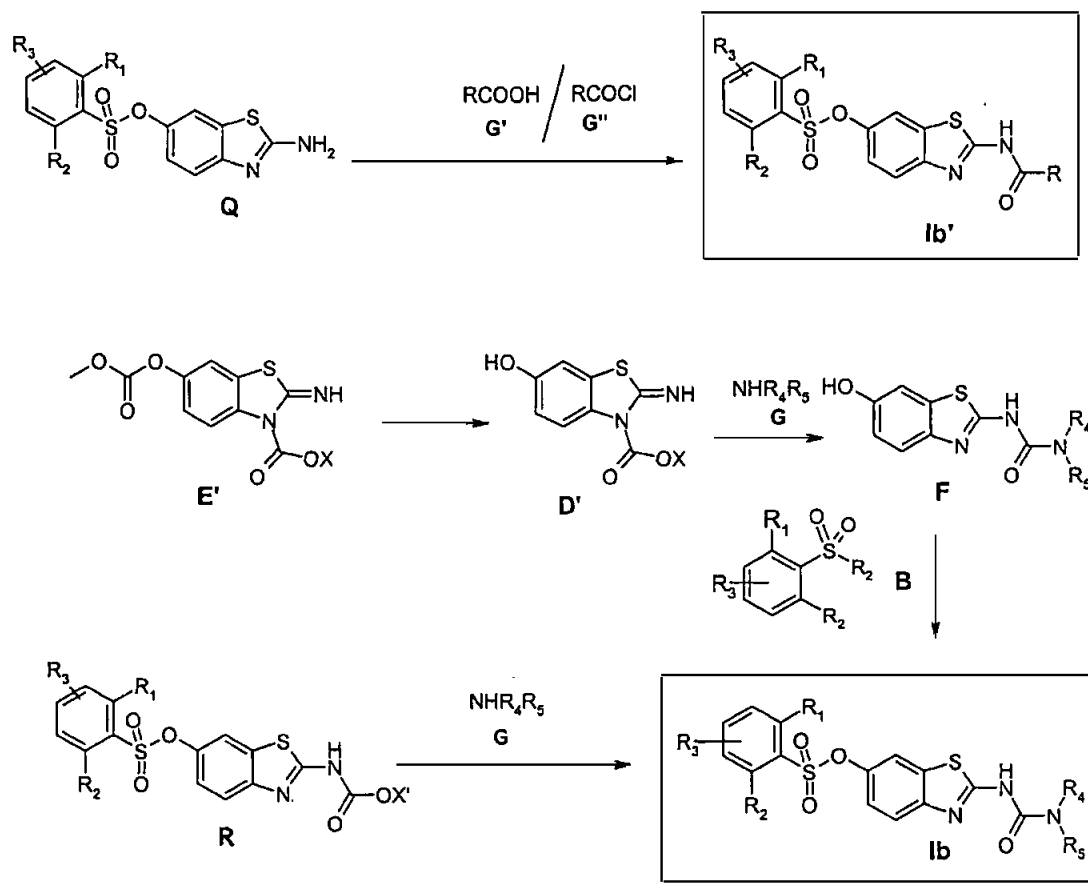


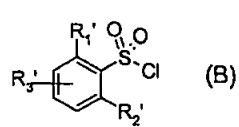
Schéma 2ab



5 La présente invention a ainsi également pour objet un procédé, selon le schéma 1a ci-dessus, de préparation des produits de formule (la) et (la') tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on fait réagir soit un produit de formule (H) ou un produit de formule (J)

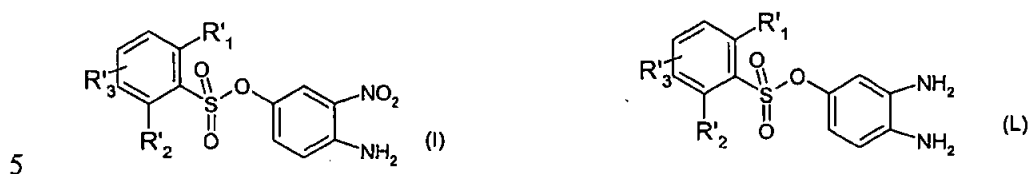


10 avec un composé de formule (B) :



dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R1, R2 et R3 dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

pour obtenir respectivement un produit de formule (I) ou bien (L) :

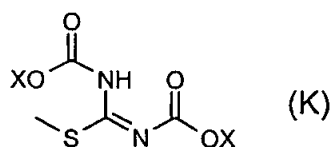


dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus.

Le composé de formule (L) peut, également, être obtenu par réduction du composé de formule (I).

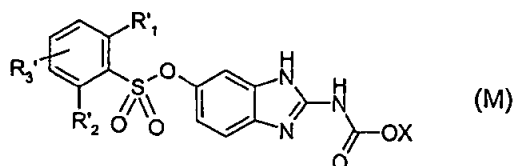
On fait ensuite réagir un produit de formule (L) avec un composé de formule (K) :

10



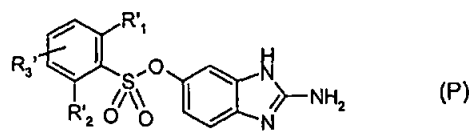
dans lequel COOX représente un groupe protecteur de NH2

pour obtenir un produit de formule (M) :



15 dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus

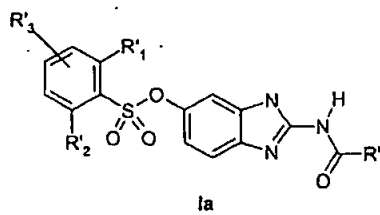
Le composé de formule (M) peut donner par déprotection du groupement COOX un produit de formule (P) :



dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées ci-dessus

Ce composé de formule (P) peut réagir avec un acide de formule (G') :
 R'COOH (G') dans lequel R' a les significations indiquées ci-dessus pour R
 5 dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

pour obtenir un composé de formule (Ia) :

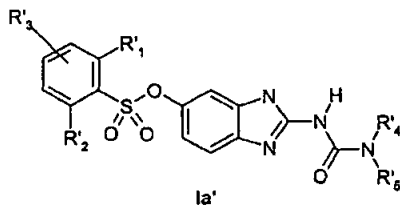


dans laquelle R', R'1, R'2, R'3' ont les significations indiquées ci-dessus,

10 Le produit de formule (M) peut également réagir avec une amine de formule (G) :

H-NR4'R5' (G) dans laquelle R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus pour R4 et R5 dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

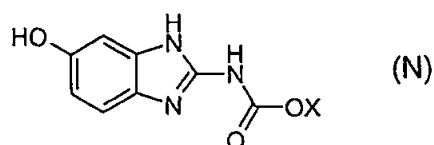
15 pour obtenir un composé de formule (Ia') :



dans laquelle R'1, R2, R'3, R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

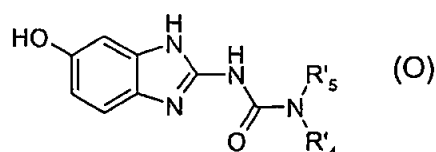
Les produits de formule (Ia') peuvent également être obtenus à partir d'un composé de formule (J) sur lequel on fait réagir un composé de formule (K)

5 pour obtenir un produit de formule (N) :



dans lequel COOX a les significations indiquées ci-dessus.

Le produit de formule (N) peut ensuite réagir avec une amine de formule (G) : pour obtenir un produit de formule (O) :



10

dans laquelle R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus.

Le produit de formule (O) peut ensuite réagir avec un composé de formule (B) : pour obtenir un produit de formule (Ia').

15 Les produits de formules (Ia) et (Ia') ainsi obtenus qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquels A représente NH et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations de a (a) à (g), dans un ordre quelconque, tels que définis ci-dessus.

20 Plus particulièrement, les dianilines de formule générale (L) peuvent être obtenues par exemple :

- par réaction d'un 3,4-diamino phénol de formule (J) et un chlorure de sulfonyle de formule (B) (R1, R2, R3 tels que définis dans la formule générale (IA) en présence d'une base telle l'hydroxyde de sodium

aqueux ou la triéthylamine dans un solvant comme par exemple l'acétone à une température voisine de 20°C.

Les produits de formule (J) peuvent être obtenus par exemple par réduction dans un autoclave d'un 4-amino-3-nitro phénol de formule (H) en présence d'hydrogène sous une atmosphère de plusieurs bars et d'un catalyseur tel que par exemple le palladium sur charbon, dans un solvant protique tel le méthanol.

- par réduction d'un 4-amino-3-nitrobenzène sulfonate ester de formule (I) par exemple en présence de fer en poudre et d'acide acétique, dans un solvant protique tel le méthanol, à une température voisine de 65°C. Les produits de formule (I) peuvent être obtenus par réaction d'un 4-amino-3-nitro phénol de formule (H) et un chlorure de sulfonyl de formule (B) en présence d'une base telle l'hydroxyde de sodium aqueux ou la triéthylamine dans un solvant comme par exemple l'acétone à une température voisine de 20°C.

Plus particulièrement, les benzimidazoles de formule générale (Ia') peuvent être obtenus par exemple :

- par réaction d'une amine NHR_4R_5 (avec R_4 et R_5 tels que définis ci-dessus) sur un carbamate de formule (M) en présence d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-pyrrolidin-2-one. La réaction est effectuée à une température variant de 90°C à 150°C en tube scellé au micro-ondes.

Les carbamates de formule (M) peuvent être obtenus notamment comme décrit dans le brevet WO03028721A2, par cyclisation des produits de formule (L) en présence d'une pseudothiourée de formule (K) en présence d'acide acétique et dans un solvant protique tel le méthanol, à une température voisine de 65°C.

- par réaction d'une urée de formule (O) et un chlorure de sulfonyl de formule (B) en présence d'une base telle l'hydroxyde de sodium

aqueux ou la triéthylamine dans un solvant comme par exemple l'acétone à une température voisine de 20°C .

Les urées de formules (O) peuvent être obtenues à partir de carbamates de formule (N) en présence d'amines NHR_4R_5 et d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-pyrrolidin-2-one. La réaction est effectuée à une température variant de 90°C à 150°C en tube scellé au micro-ondes.

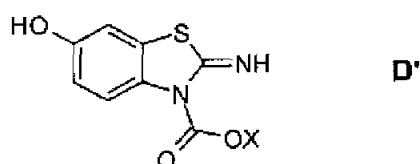
Les carbamates de formule (N) peuvent être préparés notamment comme décrit dans le brevet WO03028721A2, à partir d'un 3,4-diamino phénol de formule (J) et d'une thiopseudo urée de formule (K) en présence d'acide acétique et dans un solvant protique tel le méthanol, à une température voisine de 65°C.

Plus particulièrement, les benzimidazoles de formule générale (Ia) peuvent être obtenus par exemple par couplage d'un 2-amino benzimidazole de formule (P) avec un acide $\text{R}'\text{COOH}$ pour lequel R' a les significations indiquées ci-dessus pour R dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées.

Les benzimidazoles de formule (Ia) peuvent être obtenus par couplage dans les conditions, par exemple, décrites par Bach T. et coll. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en présence d' O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate , dans un solvant tel la diméthylformamide et en présence d'une base telle la diisopropyléthylamine à une température voisine de 20°C. Les fonctions éventuellement réactives sont ensuite éventuellement déprotégées dans les conditions classiques décrites par Greene et Wuts dans Protective Group in Organic Synthesis, 3^{ème} édition, Wiley-Interscience, 1999. Plus particulièrement, dans le cas où le groupement protecteur est un tert-butoxycarbonyl (BOC), la déprotection peut s'effectuer, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

Les benzimidazoles de formule (P) peuvent être obtenus par déprotection des benzimidazoles de formule (M) dans les conditions classiques décrites par Greene et Wuts dans Protective Group in Organic Synthesis, 3^{ème} édition, Wiley-Interscience, 1999. Plus particulièrement, dans le cas où le groupement protecteur est un ter-butoxycarbonyl (BOC), la déprotection peut s'effectuer, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.

La présente invention a ainsi également pour objet un procédé, selon le schéma 2a ci-dessus, de préparation des produits de formule (Ib) et (Ib') tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (D'):

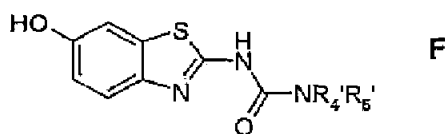


dans lequel COOX représente un groupe protecteur de NH₂,

avec une amine de formule (G) : H-NR₄'R₅' (G)

dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées ci-dessus pour R₄ et R₅ dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

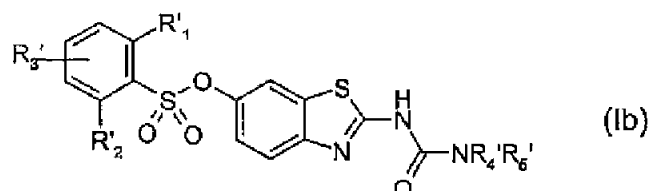
pour obtenir un composé de formule (F) :



dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées ci-dessus,

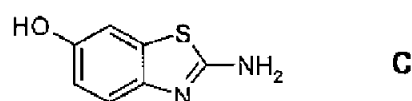
composé de formule F que l'on fait réagir avec le composé de formule (B) tel que défini ci-dessus

pour obtenir un produit de formule (Ib) :

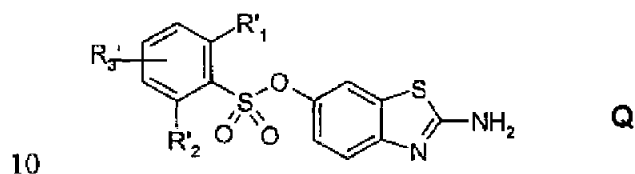


dans laquelle R1', R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

- 5 Les produits de formule (Ib) et (Ib') peuvent également être obtenus par réaction de l'aminobenzothiazole de formule (C) avec des composés de formule (B)



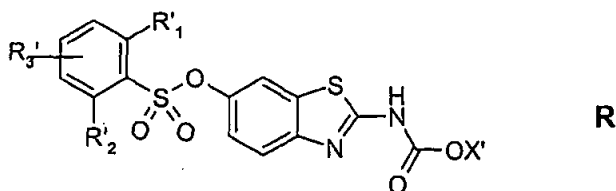
pour obtenir des produits de formule (Q) :



dans laquelle R1', R2', et R3' ont les significations indiquées ci-dessus

Les produits de formule (Q) peuvent ensuite réagir soit :

- avec un acide de formule (G') ou bien de un chlorure d'acide de formule (G'') pour obtenir les produits de formule (Ib')
- 15 - avec un chloroformiate d'aryle pour obtenir les produits de formule (R) :



dans lequel COOX représente un groupe protecteur de NH₂,

Les produits de formule (R) peuvent ensuite réagir avec une amine de formule (G) : H-NR₄'R₅' (G)) pour obtenir les produits de formule (Ib)

- 5 dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées ci-dessus.

Les produits de formules (Ib) et (Ib') ainsi obtenus qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquels A représente S et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations de (a) à (g),

- 10 dans un ordre quelconque, tels que définis ci-dessus.

Dans le schéma ci-dessus 2a, les benzothiazoles de formule générale (Ib) peuvent être préparés à partir du 2-amino-benzothiazol-6-ol (C)

- 15 Les composés de formule générale (E') peuvent être obtenus par réaction d'un excès de chloroformiate d'alkyle sur le composé de formule (C) par exemple en présence d'une base telle la pyridine à une température voisine de 20°C.

- 20 Plus particulièrement, les dérivés esters de l'acide (6-hydroxy-benzothiazol-2-yl)-carbamique de formule générale (D') peuvent être obtenus, après traitement de l'ester de l'acide 2-méthoxycarbonylamino-benzothiazol-6-yl-carbonique (E') avec par exemple une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium.

Les composés de formule générale (F) peuvent être obtenus par réaction entre le dérivé carbamique de formule générale (D') et une amine (G) en présence d'un solvant aprotique tel la 1-méthyl-pyrrolidin-2-one. La réaction

peut être effectuée à une température variant de 90 à 150°C en tube scellé au micro ondes.

Les benzothiazoles de formule (Ib) peuvent être obtenus par réaction entre les composés de formule générale (F) et un chlorure de sulfonyl de formule
5 (B) (R1, R2, R3 tels que définis dans la formule générale (I)) en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium aqueux ou la triéthylamine dans un solvant comme par exemple l'acétone à une température voisine de 20°C.

Les benzothiazoles de formule (Ib) peuvent également être obtenus, par exemple, par réaction entre un composé de formule générale (R) et une
10 amine (G) en présence d'un solvant tel le tétrahydrofuranne à une température voisine de 20°C.

Les benzothiazoles de formule (R) peuvent être obtenus par réaction entre un composé de formule générale (Q) et un excès de chloroformiate d'aryle en présence d'une base telle l'hydrogénocarbonate de sodium dans un solvant
15 tel le tétrahydrofuranne à une température voisine de 20°C.

Les benzothiazoles de formule (Q) peuvent être obtenus par réaction du 2-aminobenzothiazole de formule (C) et un chlorure de sulfonyl de formule (B) en présence d'une base telle l'hydroxyde de sodium aqueux ou la triéthylamine dans un solvant comme par exemple l'acétone à une
20 température voisine de 20°C.

Plus particulièrement, les benzothiazoles de formule générale (Ib') peuvent être obtenus par exemple par couplage d'un 2-aminobenzothiazole de formule (Q) avec un acide R'COOH ou par réaction avec un chlorure d'acide R'COCl pour lesquels R' a les significations indiquées ci-dessus pour R dans
25 lesquelles les fonctions éventuellement réactives peuvent être éventuellement protégées.

Les benzothiazoles de formule générale (Ib') peuvent être obtenus à partir de 2-aminobenzothiazole de formule (Q) :

- par couplage dans les conditions, par exemple, décrites par Bach T. et coll. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en présence d' O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N, N, N', N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate , dans un solvant tel la diméthylformamide et en
5 présence d'une base telle la diisopropyléthylamine à une température voisine de 20°C. Les fonctions éventuellement réactives sont ensuite éventuellement déprotégées dans les conditions classiques décrites par Greene et Wuts dans Protective Group in Organic Synthesis, 3^{ème} édition, Wiley-Interscience, 1999. Plus particulièrement, dans le cas où
10 le groupement protecteur est un ter-butoxycarbonyl (BOC), la déprotection peut s'effectuer, par exemple, avec de l'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane.
- par réaction avec un chlorure d'acide R'COCl en présence, par exemple d'un solvant tel la pyridine à une température voisine de
15 20°C.

Parmi les produits de départ de formule B, G, G', G'', H et K certains sont connus et peuvent être obtenus commercialement : les produits de départ peuvent aussi être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, par exemple à partir de produits commerciaux.

- 20 La partie expérimentale ci-après donne des exemples de tels produits de départ.

Ainsi les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées par les groupements protecteurs appropriés.

- 25 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,

- 5 - les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyl, BOC, benzyloxycarbonyl, phthalimido 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 tert butyliques ou des esters connus dans la chimie des peptides.

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

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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
5 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'hydruire de lithium et d'aluminium dans un solvant tel que par exemple le tétrahydrofurane ou encore le dioxane ou l'éther éthylique.
- 10 Les éventuelles fonctions carboxy libre des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, réduites en fonction alcool notamment par de l'hydruire de bore.
- d) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction
15 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.
- 20 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
25 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
5 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
10 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.

15 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
20 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
25 produits répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([(3-morpholin-4-yl)propyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(pyrrolidin-1-yléthyl) carbamoyl] amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-(pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl] amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(diméthylamino)propyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)éthyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl] amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl] carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 20 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(azépan-1-yléthyl)carbamoyl] amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 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 :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - 5 - le 2,4,6-triméthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
 - le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
 - 15 - le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 20 L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits répondant aux formules suivantes :
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
 - 25 - le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-morpholin-4-ylpropyl) carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-azépan-1-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec
20 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 :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- 25 - le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-benzyl)pipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-morpholin-4-ylpropyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(diméthylamino)propyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

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

- 20 - le 2,6-dichloro-benzenesulfonate de 2-[3(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-benzyl)pipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-morpholin-4-ylpropyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables dudit
- 30 produit de formule (I).

62

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 antimétaboliques tels que notamment ceux à base de taxol, cisplatine, les agents intercalants de l'ADN et autres.

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

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.

- 5 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
10 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 kinase est choisie dans le groupe suivant :

- 15 AuroraA, AuroraB, les membres de la famille des CDKs (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, les membres de la famille des VEGFRs (VEGFR1 ou flt-1, VEGFR2 ou KDR ou flk-1, VEGFR3), des FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET ainsi que des mutants de la protéine MET, EGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

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

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

- 25 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
5 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 plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un
10 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', rétinopathie, psoriasis, arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence
15 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.

20 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
25 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
5 utilisés seuls ou en association.

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

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

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

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

15 Partie expérimentale

Four micro-onde utilisé :

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

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

Les spectres de Masse ont été réalisés, soit en impact électronique (IE; 70 eV; appareil Finnigan SSQ7000), soit en ionisation chimique (IC; gaz réactant: ammoniac; appareil Finnigan SSQ7000). Les spectres en
25 électrospray (ES+) ont été réalisés sur un appareil Platform II (Micromass).

Exemple 1: 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 175mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée dans 15cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N, sont ajoutés 189mg de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyle finement broyés. La suspension est agitée environ 20 heures à une température voisine de 20°C puis additionnée de 10cm³ d'eau et refroidie aux environs de 5°C pendant environ 15 minutes. Le précipité est essoré, lavé par trois fois 2 cm³ d'eau, séché sous pression réduite (13 kPa) sur pentaoxyde de phosphore. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol/acétonitrile (95/3/2 en volumes)], on obtient 65mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - point de fusion : fondant à 171°C (Banc-Köfler)
- Spectre de RMN 1H à 400MHz: 3,28 (s, 3H) ; 3,34 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,75 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 6,95 à 7,22 (m étalé, 2H) ; 7,30 (m large, 1H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 9,93 (m étalé, 1H) ; 11,75 (m étalé, 1H).
- 20 - Spectre de masse : LCMS : m/z 459 : [M+H]⁺(pic de base), m/z 917 : [2M+H]⁺, m/z 384 : [M+H]⁺ - NHC₂H₄OCH₃

La 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée est préparée comme décrit dans le brevet WO03028721A2.

25 Exemple 2: 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 1 mais à partir de 175mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-

méthoxyéthyl)urée, de 17,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 173mg de chlorure de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (96/4 en volumes)], on obtient 45mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les suivantes :

point de fusion : fondant à 138°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz: 2,42 (s, 3H) ; 3,28 (s, 3H) ; 3,33 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,70 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; de 6,91 à 7,31 (m étalé, 2H) ; 7,27 (d large J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,40 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,66 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 9,90 (m étalé, 1H) ; 11,75 (m étalé, 1H).

Spectre de masse : LCMS : m/z 439 : [M+H]⁺

CI : m/z 439 : [M+H]⁺

Exemple 3: 2,4,6-triméthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,4,6-triméthylbenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl]carbamoyl]amino-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante:

A une suspension de 200mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée dans 50cm³ d'acétone, sont ajoutés 0,162 cm³ de triéthylamine et 192mg de chlorure de 2,4,6-triméthylbenzènesulfonyle. Après environ 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, 95mg de chlorure de 2,4,6-triméthylbenzènesulfonyle et 0,08cm³ de triéthylamine sont ajoutés. Après 3 heures d'agitation supplémentaires à la même température, 95mg de chlorure de 2,4,6-triméthylbenzènesulfonyle sont ajoutés et la suspension agitée environ 20 heures. Après concentration à sec sous pression réduite (13kPa), le résidu est repris par 50cm³ d'eau et

extrait par trois fois 40cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 134mg d'une résine
5 qui est concrétée dans 7cm³ d'oxyde de diisopropyle et 7cm³ d'oxyde de diéthyle. Après filtration et séchage sous pression réduite (13 kPa) sur pentaoxyde de phosphore, on obtient 123mg de 2,4,6-triméthylbenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'un solide dont les caractéristiques sont les
10 suivantes :

- point de fusion : fondant à 140°C puis 162°C (Banc-Köfler)
- Spectre de RMN ¹H à 300MHz : 2,29 (s, 3H) ; 2,44 (s, 6H) ; de 3,22 à 3,39 (m partiellement masqué, 5H) ; 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,60 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 6,93 (m étalé, 1H) ; 7,12 (s, 2H) ; 7,25 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ;
15 9,90 (m étalé, 1H) ; 11,75 (m étalé, 1H)
- Spectre de masse : LCMS: m/z 433 : [M+H]⁺+(pic de base) m/z 865 : [2M+H]⁺, m/z 431 : [M-H]⁻, m/z 863 : [2M-H]⁻

Exemple 4: 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle
20

Le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 1 mais à partir de 200mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée, de 16cm³ d'une solution aqueuse
25 d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 276mg de chlorure de 2,6-dichloro-4-trifluorométhyl-benzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 45mg de 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une
30 résine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Rf CCM silice = 0,15 [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]
- Spectre de RMN ¹H à 400MHz: 3,29 (s, 3H) ; 3,33 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,79 (m large, 1H) ; de 7,06 à 7,20 (m étalé, 2H) ; 7,32 (m large, 1H) ; 8,23 (s, 2H) ; 9,95 (m étalé, 1H) ; de 11,7 à 11,8 (m étalé, 1H)
- Spectre de masse : LCMS: m/z 527 [M+H]⁺ (pic de base), m/z 1053 : [2M+H]⁺, m/z 525 : [M-H]⁻, m/z 1051 : [2M-H]⁻ (pic de base).

Exemple 5: 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 1 mais à partir de 250mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée, de 20,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 221mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (92/8 en volumes)], on obtient 114mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : fondant à 149°C (Banc-Köfler)
- Spectre de RMN ¹H à 400MHz: De 2,33 à 2,46 (m, 6H) ; de 3,22 à 3,38 (m masqué, 2H) ; 3,60 (m, 4H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,08 (m étalé, 1H) ; 7,29 (d large, J = 8,5 Hz, 2H) ; de 7,67 à 7,79 (m, 3H) ; 10,0 (m étalé, 1H) ; 11,75 (m étalé, 1H)

- Spectre de masse : LCMS : m/z 514 : [M+H]⁺, m/z 512: [M-H]⁻

El : m/z 100(pic de base) : C₄H₈NO-CH₂⁺ , m/z 146 : C₆H₃Cl₂

La 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée est préparée comme décrit dans le brevet WO03028721A2.

Exemple 6: 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante:

A une solution de 260mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 19,4cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N, sont ajoutés 209mg de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyle finement broyés. Après environ 5 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, 70mg de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyle supplémentaires sont additionnés. Après environ 18 heures d'agitation à la même température, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite (13kPa) jusqu'à environ un volume de 5cm³. La suspension obtenue est refroidie pendant une heure environ à une température voisine de 5°C. Le solide est essoré, lavé par trois fois 2cm³ d'eau préalablement refroidie à environ 5°C, séché sous pression réduite (13 kPa) sur pentaoxyde de phosphore. On obtient ainsi 216mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : fondant à 130 à 135°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 300MHz : De 2,33 à 2,47 (m, 6H) ; de 3,22 à 3,38 (m masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,79 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,01 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,69 à 7,81 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H)

- Spectre de masse : LCMS: m/z 531 : [M+H]⁺, m/z 529 : [M-H]⁻

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

La 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée peut être préparée de la manière suivante :

Dans un tube de 10cm³, 200mg de (6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sont mis en suspension dans 6cm³ de 1-méthylpyrrolidin-2-one et additionnés de 580mg de 2-morpholin-4-yl-éthylamine. Après fermeture, le tube est placé dans le four à micro-ondes à une
5 température voisine de 150°C pendant environ 25 minutes. Après concentration à sec sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]. On obtient ainsi 270mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée sous forme
10 d'une résine dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Rf CCM silice = 0,23 [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

- Spectre de masse : EI : m/z 322 [M+.] , m/z 100(pic de base) : C₄H₈NO-CH₂⁺

15 m/z 166 : [M+.] – CONH(CH₂)₂-morpholine.

LCMS: m/z 323 [M+H]⁺(pic de base) , m/z 167 : [M+H]⁺ - CONH(CH₂)₂-C₄H₈NO m/z 157 : C₄H₈NO(CH₂)₂NHCO⁺-morpholine , m/z 321 : [M-H]⁻ , m/z 643 : [2M-H]

c) (6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle

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

A une solution de 3g de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol dans 50cm³ de pyridine, sont ajoutés, goutte à goutte en maintenant la température au voisinage de 25°C, 1,7g de chloroformiate de méthyle. Après environ 3
25 heures d'agitation après la fin de la coulée au voisinage de 25°C, 0,37g de chloroformiate de méthyle est ajouté. Après 18 heures d'agitation à la même température, 1,7g de chloroformiate de méthyle sont de nouveau ajoutés et le mélange agité 2 heures supplémentaires. Le mélange réactionnel est versé sur 100cm³ d'eau et agité pendant environ 15 minutes. Le précipité est

essoré et lavé par trois fois 30cm³ d'eau, séché sous pression réduite (13kPa) sur pentaoxyde de phosphore.

On obtient ainsi 3,5g d'un mélange de carbonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle et de méthyle et de (6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- Spectre de masse : LCMS : m/z 225 : [M+H]⁺(pic de base) , m/z 193 : [M+H]⁺ - OCH₃

+ 50% disubstitué : m/z 283 : [M+H]⁺(pic de base) , m/z 251 : MH⁺ - OCH₃

10 Ce mélange est mis en solution dans 140cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 5N et agitée à une température voisine de 20°C pendant environ 18 heures puis est refroidie à environ 5°C. Après ajustement du pH à environ 5-6 par addition d'acide acétique glacial, la suspension obtenue est maintenue au voisinage de 0°C pendant environ 30minutes. Le
15 solide est essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'eau préalablement refroidie au voisinage de 5°C et séché sous pression réduite (13kPa) sur pentaoxyde de phosphore. On obtient ainsi 2,66g de(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle sous forme d'une poudre rose dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 point de fusion: fondant à 256°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 400MHz: 3,74 (s, 3H) ; 6,83 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 9,46 (s large, 1H) ; 11,3 (m étalé, 1H)

25 Spectre de masse : EI : m/z 224 : [M+]⁺(pic de base) , m/z 192 : [M+H]⁺ - OCH₃

d) 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol

Le 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 7g de 6-éthoxy-1,3-benzothiazol-2-amine (commercial) dans 65cm³ d'acide acétique glacial, sont ajoutés 130cm³ d'une solution d'acide bromhydrique à 48% dans l'eau. La solution est portée au reflux pendant environ 20 heures. Après concentration à sec sous pression réduite (13kPa), le résidu est repris par 50cm³ d'eau, le pH de la solution est ramené au voisinage de 8 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium solide. Le mélange est extrait par quatre fois 250cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont lavées par trois fois 20cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13kPa). Le solide obtenu est repris par 20cm³ de dichlorométhane, essoré, lavé par trois fois 10cm³ de dichlorométhane puis trois fois 20cm³ d'oxyde de diéthyle, séché sous pression réduite (13kPa) sur pentaoxyde de phosphore. On obtient ainsi 5,3g de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol sous forme d'une poudre rose dont les caractéristiques sont les suivantes :

point de fusion: fondant à 235-240°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 300MHz: 6,64 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,05 (s large, 2H) ; 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 9,07 (s large, 1H)

Spectre de masse : IE : m/z 166 : [M+.] (pic de base)

20

Exemple 7: 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 6 a) mais à partir de 330mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée et de 239mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle dans 25,6cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (94/6 en volumes)], on obtient 460mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-

30

benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

point de fusion : fondant à 195°C (Banc-Köfler)

- Spectre RMN 1H à 400 MHz : 2,41 (m, 6H) ; 3,27 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,76 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,05 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (t large, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,93 (tt, J = 6,0 et 9,0 Hz, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H) .

Exemple 8: 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[(2-méthoxyéthyl) carbamoyl] amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 6 a) mais à partir de 300mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée et de 262mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle dans 28cm3 d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 331mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une résine beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

point de fusion : fondant à 145°C (Banc-Köfler)

- Spectre RMN 1H à 300 MHz : 3,28 (s, 3H) ; 3,32 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,41 (m, 2H) ; 6,84 (t large, J = 5,5, Hz, 1H) ; 7,06 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (t large, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,92 (tt, J = 6,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 10,8 (m étalé, 1H).

b) 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée

Le 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée peut être préparé comme dans l'exemple 6 b) mais à partir de 500mg de, (6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamate de méthyle de 1,68g de 2-methoxyethylamine, dans 10 cm3 de 1-méthyl-pyrrolidin-2-one. On obtient ainsi

300mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-méthoxyéthyl)urée sous forme d'une poudre grise dont les caractéristiques sont les suivantes :

point de fusion : fondant à 225°C (Banc-Köfler)

- Spectre RMN ¹H à 400 MHz : 3,28 (s, 3H) ; 3,32 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,79 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 6,81 (t large partiellement masqué, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 9,35 (s large, 1H) ; 10,4 (s large, 1H) .

Exemple 9 : 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :
A une solution de 250mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazole-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 16,4cm³ de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N sont ajoutés 191mg de chlorure de 2,6-difluorobenzènesulfonyle. La solution est agitée 24 heures à une température voisine de 20°C. Après addition de 40mg de chlorure de 2,6-difluorobenzènesulfonyle le mélange est agité 5 heures à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est placé dans un bain de glace puis le précipité est essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'eau glacée et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (93/7 en volumes)], on obtient 167mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[[[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 190-192°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 400MHz : 2,41 (m, 6H) ; 3,28 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,75 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; de 6,98 à 7,35 (m étalé, 3H) ; 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,90 (m, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H) ; 11,75 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (CI) : m/z 482 : [MH]⁺

Exemple 10 : 2-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle

5 Le 2-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 250mg 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazole-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 13,5cm³ de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et 335mg de 10 chlorure de 2-trifluorométhyl-benzènesulfonyle. Après 5 jours d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], le produit obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle puis filtré, lavé par 15 trois fois 3cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 128mg de 2-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 Point de fusion : fondant à 140-145°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : de 2,36 à 2,45 (m, 6H) ; 3,28 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,58 (m, 4H) ; 6,65 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 6,98 (m étalé, 1H) ; 7,27 (m large, 2H) ; 7,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; de 7,97 à 8,04 (m, 2H) ; 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,05 (m étalé, 1H) ; 11,7 (m étalé, 25 1H)

Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 514 [MH]⁺

Exemple 11 : 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle

30 Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme

dans l'exemple 9 mais à partir de 200mg de 1-(5-hydroxy-1H-benzimidazole-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 13cm³ de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et 162mg de chlorure de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonyle. Après 3 jours d'agitation à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est plongé dans un bain de glace et le précipité essoré, lavé par quatre fois 5cm³ d'eau et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le produit obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle puis essoré, lavé par trois fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 63mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 168°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 2,40 (m, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 3,28 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,71 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,04 (m étalé, 1H) ; 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,31 (m étalé, 1H) ; 7,39 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,65 (dd, J = 2,0 et 7,5Hz, 1H) ; 10,0 (m étalé, 1H) ; 11,7 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 494 [MH⁺]

Exemple 12 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :

A une suspension de 300mg de 1-cyclopropyl-3-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)urée dans 100cm³ d'acétone sont ajoutés 186mg de triéthylamine et 349mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 90mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle et on laisse sous agitation 24 heures supplémentaires. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous

- pression réduite (2kPa). Le résidu est repris par 50cm³ d'eau puis extrait par trois fois 40cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées, sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite (0,5kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :
- 5 dichlorométhane/méthanol (96,5/3,5 en volumes)], le produit obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diéthyle puis filtré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 130mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une
- 10 poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion : fondant à 160-165°C (Banc-Köfler)
- Spectre de RMN 1H à 400MHz : 0,47 (m, 2H) ; 0,68 (m, 2H) ; 2,62 (m, 1H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,09 (m étalé, 1H) ; 7,24 (m étalé, 1H) ; 7,30 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 9,82 (m étalé, 1H) ; 11,75
- 15 (m étalé, 1H)
- Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 441 [MH⁺]

- b) La 1-cyclopropyl-3-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)urée peut être préparée de la manière suivante :
- 20 Dans un réacteur pour micro-ondes d'une capacité de 20cm³, on place 3g de (5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)-carbamate de méthyle dans 15cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 4,19g de cyclopropylamine. Après fermeture hermétique du réacteur, celui-ci est placé 25 minutes à 130°C dans la cavité micro-ondes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite
- 25 (0,2 à 0,4kPa) avec une température de bain de 85°C. Le résidu est repris par 100cm³ d'eau, concrété, essoré et lavé par trois fois 80cm³ d'eau. Le gâteau est repris par 30cm³ d'un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes) et l'insoluble filtré. Cette opération est répétée dix fois. Les filtrats sont évaporés à sec sous pression réduite (2kPa) et à une température
- 30 de bain de 50°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], on obtient 300mg de 1-

cyclopropyl-3-(5-hydroxy-1H-benzimidazol-2-yl)urée sous forme de cristaux crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 320°C

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 0,47 (m, 2H) ; 0,67 (m, 2H) ; 2,62 (m, 1H) ;
5 6,48 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 6,74 (m large, 1H) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ;
7,51 (m étalé, 1H) ; 8,78 (m large, 1H) ; 9,57 (m très étalé, 1H) ; 12,65 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 233 [MH⁺]

c) Le (5-hydroxy-1H-benzoimidazol-2-yl)-carbamate de méthyle a été préparé
10 comme décrit dans le brevet US 6900235 .

Exemple 13 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la
15 manière suivante :

Dans un réacteur pour micro-ondes, on place 300mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 5cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 787mg de 2-(1-benzylpipéridin-
20 4-yl)éthanamine. Après fermeture hermétique du réacteur, celui-ci est placé 20 minutes à 120°C dans la cavité micro-ondes. Le milieu réactionnel est évaporé à sec sous pression réduite (0,2kPa) avec une température de bain de 85°C. Le résidu est repris par 50cm³ d'eau, puis extrait par trois fois 40cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate
25 de magnésium, filtrées et évaporées sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le produit obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle , filtré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore.

30 On obtient 193mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-

benzyl[pipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 130°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,16 (m, 2H) ; 1,28 (m, 1H) ; 1,41 (m, 2H) ;
5 1,64 (m, 2H) ; 1,88 (m, 2H) ; 2,77 (m, 2H) ; 3,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,42 (s, 2H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,08 (m large, 2H) ; de 7,18 à 7,34 (m, 6H) ; de 7,68 à 7,77 (m, 3H) ; 9,90 (m étalé, 1H) ; 11,7 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 602 [MH⁺]

- 10 b) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 5,5g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle dans un mélange de 153cm³ de méthanol et 991mg d'acide acétique pur sont ajoutés 3,4g de [(Z)-
15 (méthylthio)méthylidène]biscarbamate de diméthyle. Le mélange est porté au reflux 4 heures. Après retour à une température voisine de 20°C, le précipité est essoré, lavé par trois fois 10cm³ de méthanol et séché sous pression réduite sur potasse. On obtient 5,8g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-
20 yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 261°C (Banc-Köfler)

Spectre de masse : MS (EI) : m/z = 415 [M⁺]

- 25 c) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 4-amino-3-nitrophényle dans 85cm³ de méthanol et 33cm³ d'acide acétique pur, sont ajoutés 2,25g de fer en poudre. Le milieu réactionnel est porté au reflux
30 durant trois heures. L'insoluble est filtré et lavé par trois fois 10cm³ de méthanol préalablement chauffé. Le filtrat est évaporé à sec sous pression

réduite (2kPa) à une température de bain de 50°C. Le résidu est repris par 50cm³ d'eau puis amené à pH 8-9 avec de l'hydrogénocarbonate de sodium et extrait par cinq fois 80cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec
5 sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], on obtient 900mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle sous forme de cristaux orangés dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 100°C (Banc-Köfler)

10 Spectre de masse : MS (EI) : m/z = 332 [M⁺]

d) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 4-amino-3-nitrophényle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 3,14g de 4-amino-3-nitro-phénol dans 50cm³ d'acétone,
15 sont ajoutés 5g de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. On laisse sous agitation cinq minutes puis place le milieu réactionnel dans un bain d'eau glacée afin de ne pas dépasser 30°C lors de l'ajout des 2,9cm³ de triéthylamine . On observe la formation d'un précipité et laisse sous agitation durant vingt quatre heures à une température voisine de 20°C. Sont ajoutés
20 500mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle puis après deux heures d'agitation, l'insoluble est filtré, lavé par trois fois 30cm³ d'acétone et mis de côté*. Le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (2kPa) et le résidu est repris par 1l de dichlorométhane puis lavé par trois fois 40cm³ d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à
25 sec sous pression réduite (2kPa). On obtient 3,28g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 4-amino-3-nitrophényle sous forme de cristaux orangés dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 180°C (Banc-Köfler)

Spectre de masse : MS : ES- : m/z = 361 [MH-]

30 L'insoluble est repris par 50cm³ d'eau, filtré à nouveau, lavé par trois fois 30cm³ d'eau, essoré et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de

phosphore. On obtient 3,72g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 4-amino-3-nitrophényle sous forme de poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 180°C (Banc-Köfler)

5 Spectre de masse : MS : ES⁻ : m/z = 361 [MH⁻]

Exemple 14 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 300mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 4,5cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 500mg de 2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthanamine. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :
15 dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] le produit obtenu est recristallisé à chaud dans 15cm³ d'acétonitrile et essoré à une température voisine de 20°C, lavé par deux fois 2cm³ d'acétonitrile et trois fois 4cm³ d'oxyde de diéthyle puis séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 241mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle sous
20 forme d'une poudre à reflets violacés dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 190°C-192°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : de 2,34 à 2,47 (m large, 10H) ; 3,26 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,47 (s, 2H) ; 6,74 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ;
25 7,09 (m étalé, 1H) ; de 7,20 à 7,35 (m, 7H) ; de 7,68 à 7,78 (m, 3H) ; 10,0 (m très étalé, 1H) ; 11,75 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 937 [MH⁺]

30 Exemple 15 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-2-yl)méthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[pyridin-2-ylméthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[méthoxycarbonyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 7cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 260mg de 1-pyridin-2-ylméthanamine et pendant 25 minutes à 130°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 160mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[pyridin-2-ylméthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 204°C(Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 6,73 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,07 (s large, 1H) ; de 7,24 à 7,31 (m, 2H) ; 7,37 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; de 7,67 à 7,81 (m, 4H) ; 7,93 (m étalé, 1H) ; 8,53 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 10,1 (m étalé, 1H) ; 11,85 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES+) : m/z = 492 [MH+]

20 Exemple 16 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[pyridin-3-ylméthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[pyridin-3-ylméthyl]carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[méthoxycarbonyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 260mg de 1-pyridin-3-ylméthanamine et pendant 25 minutes à 130°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 169mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[pyridin-3-

ylméthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 210°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,09 (s large, 1H) ; 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,76 (m, 5H) ; 8,46 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,15 (m étalé, 1H) ; 11,7 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 492 [MH⁺]

10 Exemple 17 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-4-ylméthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-4-ylméthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 7cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 260mg de 1-pyridin-4-ylméthanamine et pendant 25 minutes à 130°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 175mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-4-ylméthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 165-170°C (Banc-Köfler)

25 Spectre de RMN 1H à 400MHz : 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,08 (s large, 1H) ; de 7,26 à 7,32 (m, 3H) ; de 7,66 à 7,78 (m, 3H) ; 7,85 (m étalé, 1H) ; 8,50 (d large, J = 5,5 Hz, 2H) ; 10,35 (m étalé, 1H) ; 11,7 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 492 [MH⁺]

Exemple 18 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(benzylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(benzylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à
5 partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 10cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 0,114cm³ de benzylamine et pendant 25 minutes à 130°C. On obtient 181mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(benzylcarbamoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre
10 crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 195°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,74 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,09 (s large, 1H) ; de 7,20 à 7,39 (m, 6H) ; de 7,60 à 7,80 (m, 4H) ; 10,1 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H)

15 Spectre de masse MS (ES+) : m/z = 491 [MH+]

Exemple 19 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pyridin-3-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pyridin-3-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme
20 dans l'exemple 13a mais à partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 147mg de 2-pyridin-3-yléthanamine et pendant 25 minutes à 130°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :
25 dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 3cm³ d'acétonitrile, essoré, lavé par deux fois 0,5cm³ d'acétonitrile puis par trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché à sec sous pression réduite. On obtient 132mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pyridin-3-yléthyl)carbamoyl]amino}-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre
30 blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 131°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,82 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 3,44 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 6,74 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,07 (m étalé, 1H) ; de 7,25 à 7,35 (m, 3H) ; de 7,64 à 7,78 (m, 4H) ; 8,43 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 8,47 (s large, 1H) ; 9,97 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H)

5 Spectre de masse MS (ES+) : $m/z = 506$ [MH+]

Exemple 20 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([méthoxycarbonyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 172mg de 2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthanamine et pendant 25 minutes à 130°C. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (80/20 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par deux fois 3cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché à sec sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 196mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 180°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 2,16 (s, 3H) ; de 2,22 à 2,54 (m partiellement masqué, 10H) ; 3,27 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,75 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,08 (m large, 1H) ; 7,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,34 (m étalé, 1H) ; de 7,67 à 7,79 (m, 3H) ; 10,0 (m étalé, 1H) ; 11,8 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES+) : $m/z = 527$ [MH+]

Exemple 21 : a) 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-pipérazin-1-yléthyl]carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipérazin-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 340mg de 4-(2-[[[5-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1H-benzimidazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle dans 60cm³ de dichlorométhane sont ajoutés 631mg d'acide trifluoroacétique. On laisse sous agitation 24 heures à une température voisine de 20°C puis sont ajoutés 590mg d'acide trifluoroacétique. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation durant trois jours puis évaporé à sec sous pression réduite (2kPa). Le résidu est repris par 25cm³ d'eau, amené à pH 9 avec du carbonate de potassium puis extrait par trois fois 50cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (12/6/0,5 en volumes)], la résine obtenue est concrétée dans 25cm³ d'oxyde de diisopropyle, filtrée, lavée par trois fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séchée sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 165mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipérazin-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 145°C-150°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 2,34 (m, 4H) ; 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,71 (m, 4H) ; 3,26 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,75 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,09 (m large, 1H) ; 7,21 (m étalé, 1H) ; 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,66 à 7,79 (m, 3H) ; 9,98 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES+) : m/z = 513 [MH+]

b) Le 4-(2-[[[5-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1H-benzimidazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl) pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 300mg de 2,6-

88

dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 8cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 827mg de 4-(2-aminoéthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (92,5/7,5 en volumes)], la résine orangée obtenue est concrétée dans 20cm³ d'oxyde de diisopropyle, le solide est essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 353mg de 4-(2-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamoyl]amino)éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,307 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 613 [MH⁺]

- 15 Exemple 22 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pipéridin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pipéridin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 250mg de 4-(2-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamoyl]amino)éthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 50cm³ de dichlorométhane et 835mg d'acide trifluoroacétique. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (12/3/0,5 en volumes)], la résine obtenue est concrétée dans 8cm³ de dichlorométhane, le solide essoré, lavé par deux fois 3cm³ de dichlorométhane et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 143mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pipéridin-4-yléthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion : fondant à 165°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,02 (m, 2H) ; 1,38 (m, 3H) ; 1,61 (m, 2H) ; 2,43 (dt, $J = 2,5$ et 12,0 Hz, 2H) ; 2,91 (m, 2H) ; 3,20 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; 6,73 (dd, $J = 2,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,07 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,30 (m étalé, 1H) ; de 7,68 à 7,78 (m, 3H) ; 9,70 (m très étalé, 1H)

5 Spectre de masse MS (ES^+) : $m/z = 512$ [MH^+]

b) Le 4-(2-([(5-([(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamoyl]amino)éthyl) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 300mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 8cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 823mg de 4-(2-aminoéthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le produit obtenu est purifié sur colonne de silice [éluant :

15 Gradient dichlorométhane/méthanol de 98/2 à 95/5 en volumes]. On obtient 93mg de 4-(2-([(5-([(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)carbamoyl]amino)éthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,416 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

20 Spectre de masse MS (ES^+) : $m/z = 612$ [MH^+]

Exemple 23 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être comme dans l'exemple 13b mais à partir de 900mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle dans 25cm³ de méthanol, 162mg d'acide acétique et 784mg de [(Z)-(méthylthio)méthylidène]biscarbamate de di-ter-butyle. Après trois heures de reflux la solution est refroidie, évaporée à sec sous pression réduite

25 (2kPa) et le résidu repris par 60cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis extrait par trois fois 50cm³ de

30

- dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par trois fois 20cm³ d'eau puis séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], le solide obtenu est recristallisé dans 5cm³ d'acétonitrile à chaud. Le mélange est alors placé dans un bain d'eau à une température voisine de 5°C puis le précipité filtré, lavé par trois fois 2cm³ d'acétonitrile et séché sous pression réduite. On obtient 193mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion : fondant à 205°C (Banc-Köfier)
- Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,51 (s, 9H) ; 6,79 (dd, J = 2,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,10 (m étalé, 1H) ; 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,78 (m, 3H) ; 11,05 (m très étalé, 1H) ; 11,95 (m très étalé, 1H)
- Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 458 [MH⁺]

Exemple 24 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :
- A une solution de 468mg d'hexafluorophosphate de N-[(diméthylamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]pyridin-3-yloxy)méthylène]-N-méthylméthanaminium dans 5cm³ de diméthylformamide sont ajoutés 159mg de diisopropyléthylamine et 106mg d'acide cyclopropanecarboxylique. Après une heure d'agitation du milieu réactionnel à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 220mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. On laisse sous agitation une nuit à une température voisine de 20°C. Le milieu réactionnel est dilué avec 50cm³ d'eau, l'insoluble est filtré, lavé par trois fois 5cm³ d'eau, essoré et séché sous courant d'air.
- Le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'un mélange d'oxyde de diéthyle et d'acétonitrile (7/3 en volumes), puis essoré, lavé par trois fois 2cm³

d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 98mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Point de fusion : fondant à 242°C (Banc-Köfler)
Spectre de RMN ^1H à 400MHz : de 0,86 à 0,96 (m, 4H) ; 1,96 (m, 1H) ; 6,80 (d large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,17 (m large, 1H) ; 7,37 (d large, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 11,9 (m étalé, 1H) ; 12,15 (m étalé, 1H)
Spectre de masse MS (ES^+) : $m/z = 426$ [MH^+]

10

b) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé de la manière suivante :

- A une solution de 250mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle dans 20cm³ de
15 dichlorométhane sont ajoutés 746mg d'acide trifluoroacétique. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, sont ajoutés 746mg d'acide trifluoroacétique. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2kPa) puis repris par 40cm³ d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase
20 aqueuse est extraite par cinq fois 60cm³ de dichlorométhane, les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], la résine obtenue est concrétée dans 5cm³ de pentane, le solide obtenu est
25 essoré puis lavé par trois fois 2cm³ de pentane et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 80mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
Point de fusion : fondant à 235°C(Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 6,32 (s, 2H) ; 6,56 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 6,79 (m étalé, 1H) ; 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; de 7,67 à 7,77 (m, 3H) ; 10,8 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES+) : $m/z = 358$ [MH+]

5

Exemple 25 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 24 mais à partir
10 d'une solution de 468mg d'hexafluorophosphate de *N*-[(diméthylamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]pyridin-3-yloxy)méthylène]-*N*-méthylméthanaminium dans 5cm³ de diméthylformamide, de 159mg de diisopropyléthylamine et 186mg d'acide 3-pyridin-3-ylpropanoïque et de 220mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. Après une nuit
15 d'agitation le milieu réactionnel est dilué dans 150cm³ d'eau et extrait par trois fois 30cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées à sec sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans 3cm³ d'acétonitrile au reflux, le milieu est placé dans un bain d'eau à une température voisine de 5°C, le précipité
20 est essoré, lavé par deux fois 1cm³ d'acétonitrile et par trois fois 2cm³ d'oxyde de diéthyle. Le solide est séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 235mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques
25 sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 188°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : nous observons un dédoublement 50% - 50% de tautomères avec : 2,80 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 2,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H) ; 6,80 (d large, $J = 9,0$ Hz, 0,5H) ; 6,83 (d large, $J = 9,0$ Hz, 0,5H) ; 7,11 (s large, 0,5H) ; 7,24 (s large, 0,5H) ; 7,31 (dd, $J = 5,0$ et $8,0$ Hz, 1H) ; 7,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H) ; 7,40 (d, $J = 9,0$ Hz, 0,5H) ; 7,67 (td, $J = 2,0$ et $8,0$ Hz, 1H) ;

30

de 7,69 à 7,79 (m, 3H) ; 8,40 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 11,6 (m large, 1H) ; 12,15 (s large, 0,5H) ; 12,25 (s large, 0,5H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 491 [MH⁺]

5 Exemple 26 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-(1-benzoylpipéridin-4-yl)propanoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-(1-benzoylpipéridin-4-yl)propanoyl]amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 24 mais à partir d'une solution de 468mg d'hexafluorophosphate
10 de N-[(diméthylamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]pyridin-3-yloxy)méthylène]-N-méthylméthanaminium dans 10cm³ de diméthylformamide, de 159mg de diisopropyléthylamine et 321mg d'acide 3-(1-benzoylpipéridin-4-yl)propanoïque et de 220mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. Après flash chromatographie sur colonne de silice
15 [éluant dichloromethane/methanol (95/5 en volumes)], la résine est concrétée dans 5cm³ d'acétonitrile glacé, essorée, lavée par trois fois 2cm³ d'acétonitrile et trois fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 166mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[3-(1-benzoylpipéridin-4-yl)propanoyl]amino]-
20 1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 135°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,11(m large, 2H) ; de 1,47 à 1,84 (m, 5H) ; 2,47 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,73 (m, étalé, 1H) ; 2,97 (m étalé, 1H) ;
25 3,54 (m étalé, 1H) ; 4,45 (m étalé, 1H) ; 6,81 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,17 (s large, 1H) ; de 7,31 à 7,46 (m, 6H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 11,6 (m étalé, 1H) ; 12,2 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 601 [MH⁺]

L'acide 3-(1-benzoylpipéridin-4-yl)propanoïque peut être préparé comme
30 décrit dans le brevet EP0602242A1.

Exemple 27 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 330mg de 4-{3-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle, 40cm³ de dichlorométhane et 755mg d'acide trifluoroacétique. Après avoir amené le milieu réactionnel à pH 8-9 avec du carbonate de potassium, le précipité est filtré puis concrété dans 5cm³ d'acétate d'éthyle, essoré et lavé par trois fois 1cm³ d'acétate d'éthyle. On obtient 91mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 135°C (Banc-Köfler)

15 Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,02 (m, 2H) ; 1,33 (m, 1H) ; 1,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; de 2,39 à 2,52 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,94 (m, 2H) ; 6,82 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,17 (m étalé, 1H) ; 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 11,5 (m très étalé, 2H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 497 [MH⁺]

20

b) Le 4-{3-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 24 mais à partir de 468mg d'hexafluorophosphate de N-[(diméthylamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]pyridin-3-yloxy)méthylène]-N-méthylméthanaminium dans 5cm³ de diméthylformamide, de 159mg de diisopropyléthylamine et 316mg d'acide 3-[1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]propanoïque et de 220mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97/3 en volumes)], on obtient 336mg de 4-{3-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl)amino]-3-

25

30

oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une meringue translucide dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,215 [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z =597 [MH⁺]

5

Exemple 28 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à
10 partir de 190mg de 4-{4-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-4-oxobutyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle, 50cm³ de dichlorométhane et 532mg d'acide trifluoroacétique. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : chloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (12/3/0,5 en volumes)],
15 on obtient un solide qui est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle essoré, lavé par trois fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 67mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre blanche dont les
20 caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 0,98 (m, 2H) ; de 1,14 à 1,35 (m, 3H) ; de 1,53 à 1,69 (m, 4H) ; de 2,36 à 2,54 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,91 (m, 2H) ; 6,82 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,17 (s large, 1H) ; 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H) ; 11,2 (m très étalé, 1H)

- 25 Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z = 511 [MH⁺]

- b) Le 4-{4-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-4-oxobutyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 24 mais à partir de 424mg d'hexafluorophosphate de
30 N-[(diméthylamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]pyridin-3-yloxy)méthylène]-N-méthylméthanaminium dans 20cm³ de diméthylformamide, de 144mg de

diisopropyléthylamine et 303mg d'acide 4-[1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]butanoïque et de 200mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], on obtient 196mg de

5 4-[4-[(5-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-4-oxobutyl]pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une résine à reflets jaunes dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ¹H à 400MHz : 0,92 (m, 2H) ; 1,22 (m, 2H) ; 1,38 (s, 9H) ; 1,39 (m partiellement masqué, 1H) ; 1,63 (m, 4H) ; 2,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ;

10 2,65 (m étalé, 2H) ; 3,90 (m, 2H) ; 6,80 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,15 (m étalé, 1H) ; 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,67 à 7,79 (m 3H) ; 11,5 (m étalé, 1H) ; 12,2 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (ES⁺) : m/z =611 [MH⁺]

15 Exemple 29 : 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle

a) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 24 mais à partir de 468mg d'hexafluorophosphate de N-[(diméthylamino)(3H-[1, 2,

20 3]triazolo[4, 5-b]pyridin-3-yloxy)méthylène]-N-méthylméthanaminium dans 5cm³ de diméthylformamide, de 159mg de diisopropyléthylamine et 106mg d'acide cyclopropanecarboxylique et de 200mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol

25 (95/5 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diéthyle puis essoré, lavé par trois fois 2cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 135mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme de cristaux de couleur crème dont les

30 caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 174°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : nous observons un dédoublement 50% - 50% de tautomères avec : de 0,91 (m, 4H) ; 1,96 (m, 1H) ; 6,80 (m large, 1H) ; 7,14 (m large, 0,5H) ; 7,23 (m large, 0,5H) ; de 7,35 à 7,44 (m, 3H) ; 7,91 (m, 1H) ; 11,9 (s large, 1H) ; de 12,1 à 12,25 (m étalé, 1H)

5 Spectre de masse MS (ES+) : $m/z = 394$ [MH+]

b) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 930mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-
10 5-yle, 20cm³ de dichlorométhane et 3g d'acide trifluoroacétique. Après recristallisation dans l'acétonitrile, on obtient 163mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 215°C (Banc-Köfler)

15 Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 6,35 (s, 2H) ; 6,54 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 6,79 (m étalé, 1H) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,89 (m, 1H) ; 10,9 (m étalé, 1H)

Spectre de masse MS (CI) : $m/z = 326$ [MH+]

20 c) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle peut être préparé comme dans l'exemple 13b mais à partir de 900mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle, de 14cm³ de méthanol, 180mg d'acide acétique et 1,044g de [(Z)-(méthylthio)méthylidène]biscarbamate de di-tert-butyle. Après 4 heures de
25 reflux, le mélange est concentré à sec sous pression réduite (2kPa). Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 656mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1H-benzimidazol-5-yle sous forme d'une résine orangée dont les caractéristiques sont les
30 suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 1,51 (s, 9H) ; 6,79 (dd, $J = 2,5$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 7,11 (m large, 1H) ; 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,40 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,90 (m, 1H) ; 11,05 (m large, 1H) ; 12,0 (m large, 1H)

Spectre de masse MS (ES $^+$) : $m/z = 461$ [MH $^+$]

5

d) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2g de 3,4-diamino-phénol dans 150cm^3 d'acétone sont ajoutés $2,264\text{cm}^3$ de triéthylamine et 3,425g de chlorure de 2,6-difluorobenzènesulfonyle. Le milieu réactionnel est mis sous agitation à une température voisine de 20°C pendant une nuit. L'insoluble est filtré, rincé par trois fois 50cm^3 d'acétone et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (3,5kPa). Le résidu est repris par 300cm^3 de dichlorométhane et lavé par trois fois 50cm^3 d'eau, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 650mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 3,4-diaminophényle sous forme d'une résine noire dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 4,57 (s large, 2H) ; 4,77 (s large, 2H) ; 6,02 (dd, $J = 3,0$ et $8,5$ Hz, 1H) ; 6,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H) ; 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H) ; 7,87 (m, 1H)

Spectre de masse MS (ES $^+$) : $m/z = 301$ [MH $^+$]

Le 3,4-diamino-phénol peut être préparé comme décrit par A ; Schmidt et coll dans Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, 1 (23), 4342.

25

Exemple 30 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((pyridin-2-ylméthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((pyridin-2-ylméthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 415mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(pyridin-2-ylméthyl)urée dans $34,5\text{cm}^3$ d'une solution aqueuse

30

d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 678mg de chlorure de 2,6-dichlorobenzènesulfonyl. Après une nuit d'agitation à une température voisine de 20°C, le précipité est essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'eau et séché sous pression réduite. On obtient 511mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-
5 {[(pyridin-2-ylméthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide couleur sable dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 118°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 4,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 7,05 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,18 à 7,44 (m, 3H) ; 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,87
10 (m, 5H) ; 8,55 (d large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 11,1 (m large, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 509 [MH+]

b) La 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(pyridin-2-ylméthyl)urée peut être préparée comme dans l'exemple 13a mais à partir de 400mg de 6-hydroxy-
15 2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 960mg de 1-pyridin-2-ylméthanamine. Après 25 minutes à une température de 150°C dans la cavité micro-ondes, le mélange est évaporé à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] on
20 obtient 415mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(pyridin-2-ylméthyl)urée sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,34 [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]

Spectre de masse : MS (EI) : m/z = 300 [M+°]

25

c) Le 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol on place 956mg de 2-imino-6-[(méthoxycarbonyl)oxy]-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 38cm³ d'une solution
30 aqueuse d'hydroxyde de potassium 5N. La solution est agitée à une température voisine de 20°C durant 5 heures. Le milieu réactionnel est placé

dans un bain à 0°C puis est ajouté goutte à goutte de l'acide acétique jusqu'à pH 5-6. Le précipité est essoré puis lavé par deux fois 5cm³ d'eau. Le solide est repris par 10cm³ d'eau, mis sous agitation durant deux heures puis essoré et lavé par deux fois 2cm³ d'eau et séché sous courant d'air. On obtient 270mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Spectre de masse : MS (EI) : m/z = 224 [M+°]

10 d) Le 2-imino-6-[(méthoxycarbonyl)oxy]-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol est introduit 1g de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol dans 15cm³ de pyridine. Est ajouté goutte à goutte 1,02cm³ de chloroformiate de méthyle en veillant à ne pas dépasser la température de 25°C. Après cinq heures d'agitation est ajouté 0,5cm³ de chloroformiate de méthyle. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C durant une nuit. Sont ajoutés 30cm³ d'eau puis le précipité est essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'eau puis séché sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 956mg de 2-imino-6-[(méthoxycarbonyl)oxy]-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,53 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 283 [MH+]

Exemple 31 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)

25 amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 144mg de 1-cyclopropyl-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée dans 14,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et 284mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyl. Après filtration du milieu réactionnel, le précipité est lavé par deux fois 5cm³ d'eau et séché sous

pression réduite. On obtient 229mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 128°C (Banc-Köfler)

- 5 Spectre de RMN ^1H à 400MHz : 1,48 (m, 2H) ; 1,68 (m, 2H) ; 2,61 (m, 1H) ; 6,93 (s large, 1H) ; 7,04 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,58 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,65 (m étalé, 1H)
Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 458$ [MH+]

- 10 b) La 1-cyclopropyl-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparée comme dans l'exemple 13a mais à partir de 260mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 330mg de cyclopropylamine et pendant 25minutes à une température de 150°C dans la cavité micro-ondes. Après flash
15 chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 144mg de 1-cyclopropyl-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

R_f CCM silice= 0,29 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

- 20 Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 250$ [MH+]

Exemple 32 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

- Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-
25 1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 300mg de 1-6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl-3-(2-méthoxyéthyl) dans 22,4cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 303mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol
30 (95/5 en volumes)], le produit obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré puis lavé par trois fois 3cm³ d'oxyde de diisopropyle et

séché sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 315mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Point de fusion : fondant à 210°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 3,28 (s, 3H) ; 3,32 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 6,83 (t large, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 7,04 (dd, $J = 2,5$ et $9,0$ Hz, 1H) ; 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,69 à 7,78 (m, 3H) ; 7,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,75 (m étalé, 1H)

- 10 Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z \approx 630$ [MH+]

Exemple 33 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 410mg de 1-[2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée dans 25cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 490mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Le précipité formé est essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'eau et séché sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite. On obtient 338mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide vert dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 105°C (Banc-Köfler)

- Spectre de RMN ^1H à 400MHz : de 1,11 à 1,45 (m étalé, 5H) ; 1,67 (m, 2H) ; 1,91 (m, étalé, 1H) ; 2,50 (m masqué, 1H) ; 2,82 (m étalé, 2H) ; 3,17 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H) ; de 3,23 à 3,64 (m étalé partiellement masqué, 2H) ; 6,70 (m

large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,22 à 7,37 (m étalé, 5H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,81 (m, 4H) ; 10,75 (m large, 1H)

Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 619 [MH⁺]

- 5 b) La 1-[2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparée comme dans l'exemple 13a mais à partir de 300mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 1,46g de 2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthanamine. Après 25minutes à une température de 150°C dans la cavité
- 10 micro-ondes, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 410mg de 1-[2-(1-benzylpipéridin-4-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 15 Rf CCM silice= 0,14 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse : MS (ES⁺) : m/z = 411 [MH⁺]

Exemple 34 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- 20 a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 421mg de 1-[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée dans 25,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 502mg de chlorure de 2,6-
- 25 dichloro-benzènesulfonyle. Le précipité formé est essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'eau et séché sous courant d'air. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite.
- 30 On obtient 311mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-

benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 102°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 400MHz : de 2,33 à 2,46 (m, 10H) ; 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,46 (s, 2H) ; 6,78 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; de 7,20 à 7,33 (m, 5H) ; 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,80 (m, 4H) ; 11,05 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 620 [MH+]

- 10 b) La 1-[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée peut être préparée comme dans l'exemple 13a mais à partir de 300mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 440mg de 2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthanamine. Après 25minutes à une température de 150°C dans la cavité
- 15 micro-ondes, le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], on obtient 421mg de 1-[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]-3-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)urée sous forme d'une laque jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
- 20 R_f CCM silice= 0,14 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 412 [MH+]

Exemple 35 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(pipéridin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme de sel d'acide trifluoroacétique

- 25 a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-(pipéridin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme de sel d'acide trifluoroacétique peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 120mg de 4-(2-[[6-[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino)éthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 5cm³
- 30 de dichlorométhane et 0,174cm³ d'acide trifluoroacétique. On obtient 25mg

d'un sel d'acide trifluoroacétique du 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipéridin-4-yléthyl]carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 240°C (Banc-Köfler)

- 5 Spectre de RMN ^1H à 400MHz : de 1,20 (m, 2H) ; 1,41 (m, 2H) ; 1,50 (m, 1H) ; 1,78 (m, 2H) ; 2,73 (m, 2H) ; 3,18 (m, 2H) ; 6,77 (t large, $J = 5,5$ Hz, 1H) ; 7,03 (dd, $J = 2,5$ et 8,5 Hz, 1H) ; 7,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,82 (m, 4H) ; 8,76 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 529$ [MH+]

10

b) Le 4-(2-[[[6-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamoyl]amino]éthyl) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 230mg de 4-(2-[[[6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamoyl]amino]éthyl)pipéridine-1-

- 15 carboxylate de tert-butyle dans 5,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 149mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 120mg de 4-(2-[[[6-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-

- 20 yl]carbamoyl]amino]éthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une laque incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,44 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 629$ [MH+]

- 25 c) Le 4-(2-[[[6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl]carbamoyl]amino]éthyl) pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 400mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-pyrrolidinone et 1,6g de 4-(2-aminoéthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-
- 30 butyle. Après 25 minutes à une température de 150°C dans la cavité micro-ondes, le mélange est évaporé à sec sous pression réduite. Après flash

chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] on obtient 230mg de 4-(2-[[[6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une laque jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Rf CCM silice= 0,39 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 421 [MH+]

Exemple 36 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipérazin-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

- 10 a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipérazin-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 307mg de 4-(2-[[[6-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle dans 5cm³
15 de dichlorométhane et 0,443cm³ d'acide trifluoroacétique. Après traitements, le résidu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle puis essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite. On obtient 120mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-pipérazin-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc
20 dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 158°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 2,32 (m, 4H) ; 2,38 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,71 (m, 4H) ; 3,25 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,75 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,69 à 7,80 (m, 4H)

- 25 Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 530 [MH+]

- b) Le 4-(2-[[[6-[[[2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl) pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 589mg de 4-(2-[[[6-
30 hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle dans 14cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de

107

sodium 0,1N et de 377mg de chlorure de 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. Le précipité formé est essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'eau et séché sous courant d'air. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 229mg de 4-(2-[[[6-
5 [[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy]-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
Rf CCM silice= 0,45 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 630 [MH+]

10

c) Le 4-(2-[[[6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 13a mais à partir de 500mg de 6-hydroxy-2-imino-1,3-benzothiazole-3(2H)-carboxylate de méthyle dans 6cm³ de 1-méthyl-2-
15 pyrrolidinone et 2g de 4-(2-aminoéthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle pendant 25 minutes à 150°C dans la cavité micro-ondes. Après flash chromatographie [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient 589mg de 4-(2-[[[6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)carbamoyl]amino]éthyl)pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme
20 d'une meringue jaune pâle dont les caractéristiques sont les suivantes :
Rf CCM silice= 0,166 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 422 [MH+]

Exemple 37 : 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

25 Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 300mg de 1-6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl-3-(2-méthoxyéthyl), 22,44cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N
30 et de 278mg de chlorure de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonyle. Après flash chromatographie [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le

solide obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de d'iisopropyle, essoré, lavé par trois fois 3cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 235mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[(2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une

5 poudre crème dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 187°C et à plus de 260°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 2,46 (s, 3H) ; 3,28 (s, 3H) ; 3,33 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 6,84 (t large, $J = 6,0$ Hz, 1H) ; 6,98 (dd, $J = 2,5$ et $9,0$ Hz, 1H) ; 7,43 (dd, $J = 2,5$ et $7,5$ Hz, 1H) ; 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,59 à 7,71 (m, 2H) ; 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,75 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 240$ [MH+]

Exemple 38 : 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[[[2-morpholin-4-yléthyl]carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 234mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 18,1cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 329mg de chlorure de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonyle. Après recristallisation dans de l'acétonitrile, on obtient 196mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 Point de fusion : fondant à 131°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 400MHz : de 2,36 à 2,44 (m large, 6H) ; 2,46 (s, 3H) ; 3,27 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,77 (m large, 1H) ; 6,97 (dd, $J = 2,5$ et $9,0$ Hz, 1H) ; 7,43 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,67 (d large, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,74 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,95 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : $m/z = 240$ [MH+]

Exemple 39 : 2-amino-4,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2-amino-4,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 500mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 15,5cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 445mg de chlorure de 2-amino-4,6-dichlorobenzènesulfonyle. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], le solide obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle puis séché sous pression réduite à une température de 35°C. On obtient 110mg de 2-amino-4,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 128°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 2,40 (m, 6H) ; 3,27 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,75 (s large, 2H) ; 6,82 (m large, 1H) ; 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,04 (dd, J = 2,5 et 8,5 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 11,1 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 546 [MH+]

Exemple 40 : 2-chlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2-chlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 9 mais à partir de 245mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 7,6cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 0,114cm³ de chlorure de 2-chlorobenzènesulfonyle. On obtient 126mg de 2-chlorobenzènesulfonate de 2-[[2-morpholin-4-

yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 100°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ¹H à 300MHz : 2,40 (m, 6H) ; 3,27 (m partiellement
5 masqué, 2H) ; 3,59 (m, 4H) ; 6,77 (t large, J = 5,5 Hz, 1H) ; 6,98 (dd, J = 2,5
et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,48 à 7,58 (m, 2H) ; 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,81 (dt, J =
1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; de 7,86 à 7,93 (m, 2H) ; 11,0 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : MS (ES+) : m/z = 497 [MH+]

10 Exemple 41 : 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)
amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-
benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :

On introduit dans un tricol 217 mg de 1H-benzotriazol-1-ol, 308 mg de N-[3-
15 (diméthylamino)propyl]-N'-éthylcarbodiimide chlorhydrate et 151mg d'acide
cyclopropanecarboxylique dans 10cm³ de DMF. La solution est agitée
pendant environ 1 heure à une température voisine de 20°C. A cette solution
sont ajoutés 500 mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-
benzothiazol-6-yle dans 10 cm³ de DMF. Après environ 20 heures d'agitation
20 à une température voisine de 20°C, on ajoute 75 mg d'acide
cyclopropanecarboxylique et laisse sous agitation pour 24 heures
supplémentaires. Après concentration à sec sous pression réduite, le résidu
est repris dans 50 cm³ d'eau et extrait par trois fois 50cm³ de
dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur
25 sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite (2kPa) à
une température de bain de 50°C. Après flash chromatographie sur colonne
de silice [éluant : dichlorométhane/acétonitrile/méthanol (95/4/1 en volumes)],
on obtient 213 mg d'un solide qui est chromatographié sur colonne de silice
[éluant : dichlorométhane/acétonitrile (95/5 en volumes)], on obtient alors
30 143 mg de 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-

1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 145°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : de 0,92 à 0,98 (m, 4H) ; 1,99 (m, 1H) ; 7,14
5 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (t, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ;
7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,93 (m, 1H) ; 12,7 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : CI : m/z 411 : [M+H]⁺

b) Le 2,6-difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3- benzothiazol-6-yle peut
10 être préparé de la manière suivante :

A une solution de 1g de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol dans 66cm³ de
solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N sont ajoutés 1,279g de
chlorure de 2,6-difluoro-benzènesulfonyle. La solution est agitée 5 jours à une
température voisine de 20°C. Après addition de 10cm³ d'eau, le précipité est
15 essoré puis lavé par deux fois 3cm³ d'eau glacée et séché sous pression
réduite sur pentaoxyde de phosphore. On obtient 2,1g de 2,6-
difluorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3- benzothiazol-6-yle sous forme
d'une poudre rosée dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 179°C (Banc-Köfler)

20 Spectre de masse : EI : m/z =342 [M⁺]

Exemple 42 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)
amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-
25 benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir
de 450mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-
yle de 20cm³ de DMF, de 178mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 253mg de N-[3-
(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 207mg d'acide
cyclopropanecarboxylique. Après flash chromatographie sur colonne de silice
30 [éluant :dichlorométhane], on obtient un solide blanc qui est repris par 10cm³
d'oxyde de diisopropyle puis essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de

diisopropyle et séché sous pression réduite. On obtient 108mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 Point de fusion : fondant à 245°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : de 0,92 à 0,99 (m, 4H) ; 1,99 (m, 1H) ; 7,12 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,73 à 7,81 (m, 3H) ; 7,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 10,75 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : CI : $m/z = 443$ [MH $^+$]

10

b) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41b mais à partir de 1g de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-ol, de 66cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 1,48g de chlorure 2,6-dichloro-benzènesulfonyle. On obtient 2,06g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

15

Point de fusion : fondant à 198°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN ^1H à 300MHz : 6,87 (dd, $J = 2,5$ et 9,0 Hz, 1H) ; 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H) ; 7,66 (s large, 2H) ; de 7,68 à 7,79 (m, 3H)

20

Spectre de masse : EI : $m/z = 374$ [M $^+$]

Exemple 43 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

25

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 375mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle de 20cm³ de DMF, de 148mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 211mg de *N*-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 302mg d'acide 3-pyridin-3-ylpropanoïque. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient un solide

30

blanc qui est repris par 10cm³ d'oxyde de diéthyle puis essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite. On obtient 60mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pyridin-3-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 240°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 2,83 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,10 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,31 (dd, J = 5,5 et 8,5 Hz, 1H) ; de 7,64 à 7,80 (m, 5H) ; 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,39 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H) ; 12,5 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : ES⁺ : m/z = 508 [MH⁺]

Exemple 44 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-morpholin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-morpholin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 440mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle de 10cm³ de DMF, de 174mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 247mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 562mg d'acide 3-morpholin-4-ylpropanoïque. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient un solide blanc qui est repris par 5cm³ d'oxyde de diéthyle puis essoré, lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite. On obtient 124mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-morpholin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre blanche dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 179°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 300MHz : 2,39 (m, 4H) ; 2,65 (s, 4H) ; 3,55 (m, 4H) ; 7,11 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,80 (m, 3H) ; 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,3 (m très étalé, 1H)

Spectre de masse : ES⁺ : m/z = 516 [MH⁺]

Exemple 45 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-3-ylacétyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-3-ylacétyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 375mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle de 20cm³ de DMF, de 149mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 211mg N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 274mg de d'acide pyridin-3-yl-acétique. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], on obtient un solide blanc qui est repris par 10cm³ d'oxyde de diisopropyle puis essoré et lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diisopropyle. On obtient 330mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(pyridin-3-ylacétyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 218°C (Banc-Köfler)
Spectre de RMN 1H à 300MHz : 3,90 (s, 2H) ; 7,13 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,37 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; de 7,69 à 7,80 (m, 5H) ; 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,48 (dd, J = 2,0 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,53 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,75 (m étalé, 1H)
Spectre de masse : ES⁺ : m/z = 494 [MH⁺]

Exemple 46 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé de la manière suivante :
A une solution de 1g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle dans 25cm³ de pyridine on ajoute 0,308cm³ de chloroformiate de méthyle. La solution est agitée à une température voisine de 20°C pour une nuit. Après addition de 0,62cm³ de chloroformiate de méthyle le mélange est agité durant 72 heures à une température voisine de

20°C. On additionne 50cm³ d'eau, le précipité formé est essoré puis lavé par trois fois 10cm³ d'eau et séché sous pression réduite. On obtient 785mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthoxycarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une poudre beige dont les caractéristiques

5 sont les suivantes :

Point de fusion : supérieur à 260°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN à 400MHz : 3,78 (s, 3H) ; 7,09 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,80 (m, 3H) ; 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,2 (m large, 1H)

10 Spectre de masse : ES+ : m/z = 433 [MH+]

Exemple 47 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à

15 partir de 324mg de 4-{3-[(6-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-3-oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 10cm³ de dichlorométhane et 0,49cm³ d'acide trifluoroacétique. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :

20 cloroforme/méthanol/ammoniaque aqueuse à 28% (12/3/0,5 en volume)], le solide obtenu est concrété dans 5cm³ d'oxyde de diéthyle puis essoré, lavé par deux fois 3cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite. On obtient 87mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-pipéridin-4-ylpropanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont

25 les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 134°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN à 400MHz : 1,03 (m, 2H) ; 1,33 (m, 1H) ; 1,54 (m, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; de 2,42 à 2,54 (m partiellement masqué, 4H) ; 2,95 (m, 2H) ; 7,10 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,80 (m, 3H) ;

30 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

Spectre de masse : ES+ : m/z = 514 [MH+]

- 116
- b) Le 4-{3-[(6-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1,3-benzothiazol-2-yl]amino}-3-oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 720mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle de 20cm³ de DMF, de 285mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 403mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 1g d'acide 3-[1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]propanoïque. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant :dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], on obtient 324mg de 4-{3-[(6-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1,3-benzothiazol-2-yl]amino}-3-oxopropyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une poudre beige rosée dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Rf CCM silice= 0,64 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]
- Spectre de masse : ES+ : m/z = 614 [MH+]; m/z = 558 [MH+] - terbutyl (pic de base)

Exemple 48 : 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

- a) Le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 21a mais à partir de 837mg de 4-{4-[(6-[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy)-1,3-benzothiazol-2-yl]amino}-4-oxobutyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle dans 10cm³ de dichlorométhane et 1,22cm³ d'acide trifluoroacétique. Le solide beige obtenu est concrété dans 10cm³ d'oxyde de diéthyle, essoré, lavé par trois fois 5cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite. On obtient 157mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(4-pipéridin-4-ylbutanoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :
- Point de fusion : fondant à 114°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 1,10 (m, 2H) ; 1,22 (m, 2H) ; 1,40 (m étalé, 1H) ; de 1,56 à 1,76 (m, 4H) ; 2,47 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,63 (m, 2H) ; 3,08 (m, 2H) ; 7,11 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,72 à 7,81 (m, 3H) ; 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

5 Spectre de masse : ES+ : m/z = 528 [MH+]

b) Le 4-{4-[(6-{[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-oxobutyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 800mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle, de 15cm³ de DMF, de 317mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 448mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 1,15g d'acide 4-[1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridin-4-yl]butanoïque. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], on obtient 837mg de 4-{4-[(6-{[(2,6-dichlorophényl)sulfonyl]oxy}-1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-oxobutyl}pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes Rf CCM silice= 0,52 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

20 Spectre de masse : ES+ : m/z = 628 [MH+]

Exemple 49 : 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

a) Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41a mais à partir de 450mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle de 20cm³ de DMF, de 189mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 267mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide chlorhydrate et de 219mg d'acide cyclopropanecarboxylique. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], on obtient un solide qui est repris par 10cm³ d'oxyde de diéthyle puis essoré,

lavé par deux fois 2cm³ d'oxyde de diéthyle et séché sous pression réduite. On obtient 115mg de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 Point de fusion : fondant à 128°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : de 0,90 à 0,98 (m, 4H) ; 1,98 (m, 1H) ; 2,47 (s, 3H) ; 7,05 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,43 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,67 (dd, J = 2,0 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,82 (dd, J = 2,5 Hz, 1H) ; 12,7 (m étalé, 1H)

- 10 Spectre de masse : ES+ : m/z = 423 [MH+]

b) Le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 41b mais à partir de 800mg de 2-amino-benzothiazol-6-ol , 53cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et 1,08g de chlorure de 2-chloro-6-méthyl-benzènesulfonyle. Le précipité obtenu est filtré et lavé par trois fois 5cm³ d'eau et séché sous courant d'air. On obtient 1,34g de 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide brun clair dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 Point de fusion : fondant à 200°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : 2,46 (s, 3H) ; 6,83 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,42 (d large, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 7,65 (dd, J = 1,5 et 7,5 Hz, 1H) ; 7,70 (s large, 2H)

- 25 Spectre de masse : EI : m/z = 354 [M+]

Exemple 50 : 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle

- a) Le 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme l'exemple 41a mais à partir de 63mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 89,5mg de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-
- 30

éthylcarbodiimide chlorhydrate, de 0,067cm³ d'acide cyclopropanecarboxylique et de 174mg de 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle solubilisés dans 15cm³ de DMF. Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], on obtient 74mg de 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-
5 [(cyclopropylcarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une meringue beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

Point de fusion : fondant à 184°C (Banc-Köfler)

Spectre de RMN 1H à 400MHz : de 0,89 à 0,97 (m large, 4H) ; 1,97 (m, 1H) ;
10 7,13 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 8,03 (s, 2H) ; 12,65 (m étalé, 1H)

Spectre de masse : ES+ : m/z = 628 [MH+]

b) Le 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle peut
15 être préparé comme dans l'exemple 41b mais à partir de 400mg de 2-amino-1, 3-benzothiazol-6-ol, de 26cm³ d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 675mg de chlorure de 2,4,6-trichloro-benzènesulfonyle. Après flash chromatographie [éluant dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] on obtient 174mg de 2,4,6-trichlorobenzènesulfonate de 2-amino-
20 1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'une laque incolore dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,36 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)]

Spectre de masse : EI : m/z =408 [M⁺]

25 Exemple 51 : 2,4-difluoro-6-bromobenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle

Le 2,4-difluoro-6-bromobenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle peut être préparé comme dans l'exemple 6a mais à partir de 375mg de 1-(6-hydroxy-1,3-benzothiazol-
30 2-yl)-3-(2-morpholin-4-yléthyl)urée dans 11,6cm³ d'une solution aqueuse

d'hydroxyde de sodium 0,1N et de 372mg de chlorure de 2,4-difluoro-6-bromobenzènesulfonyle.

Après flash chromatographie sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/15 en volumes)], le solide obtenu est concrété
5 dans 10cm³ d'oxyde de diisopropyle, essoré, lavé par deux fois 5cm³ d'oxyde de diisopropyle et séché sous pression réduite. On obtient 348mg de 2,4-difluoro-6-bromobenzènesulfonate de 2-[(2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl]amino-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 Point de fusion : fondant à 103°C (Banc-Köfler)

Spectre de R.M.N ¹H 400 MHz : 2,40 (m : 6H) ; de 3,20 à 3,35 (m partiellement masqué : 2H) ; 3,59 (m : 4H) ; 6,76 (m : 1H) ; 7,05 (dd, J = 3 et 9 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9 Hz : 1H) ; 7,70 (m : 1H) ; 7,77 (d, J = 3 Hz : 1H) ; 7,93 (d large, J = 9 Hz : 1H) ; de 10,50 à 10,70 (m étalé : 1H).

15 Spectre de masse : MS : 577(+)=(M+H)(+)

Exemples 52 à 79

a) Les dérivés des exemples 52 à 79 ont été préparés en synthèse parallèle de la manière suivante:

20

Dans un Stem, on place dans chaque tube sous agitation, une solution de 100mg de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(phénoxy-carbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle dans 1 cm³ de tétrahydrofuranne. A chaque tube, on ajoute 1 équivalent d'amine et 0,279cm³ de triéthylamine dans les cas 66 et
25 79 ; puis le mélange est agité environ 18 heures à une température voisine de 20°C.

30

N° d'amine	Nom	Masse	Volum
G52	1-[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]méthanamine	41,47mg	
G53	3-morpholin-4-ylpropan-1-amine	29,13mg	
G54	N-méthyl-N-phénylpropane-1,3-diamine	33,18mg	
G55	2-(4-benzylpipéridin-1-yl)éthanamine	44,1mg	
G56	2-pyrrolidin-1-yléthanamine	23,07mg	
G57	1-[(2R)-pyrrolidin-2-ylméthyl]pyrrolidine	31,16mg	
G58	1-[(2S)-pyrrolidin-2-ylméthyl]pyrrolidine	31,16mg	
G59	3-pyrrolidin-1-ylpropan-1-amine	25,9mg	
G60	2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthanamine	28,93mg	
G61	2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthanamine		0,029cl
G62	N,N-diméthylpropane-1,3-diamine		0,025cl
G63	2-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)éthanamine	61,57mg	
G64	2-pipéridin-1-yléthanamine		0,028c
G65	1-(3-aminopropyl)pyrrolidin-2-one	28,72mg	
G66	dichlorhydrate de 4-(aminométhyl)-N,N-diméthylaniline	45,08mg	
G67	3-[4-(2-chloro-6-fluorobenzyl)pipérazin-1-yl]propan-1-amine	57,73mg	
G68	3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propan-1-amine	41,14mg	
G69	3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propan-1-amine	31,77mg	
G70	1-(4-morpholin-4-ylphényl)méthanamine	38,84mg	
G71	méthanamine 2M dans le THF		0,101c
G72	cycloheptanamine	22,87mg	
G73	cyclopentanamine	17,2mg	
G74	propan-2-amine	11,94mg	
G75	cyclobutanamine	14,37mg	
G76	2-azépan-1-yléthanamine	28,73mg	
G77	N-méthylméthanamine 2M dans le THF		0,101c

G78	1-pyridin-3-ylméthanamine		0,020cr
G79	dichlorhydrate de 2-(4-benzylpipérazin-1-yl)-2-oxoéthanamine	49,95mg	

Dans chaque tube, on ajoute 5cm³ de dichlorométhane et 3cm³ d'une solution d'hydroxyde de sodium aqueuse 0,1N. Après agitation pendant environ 5 2minutes, la phase aqueuse est prélevée ; 3cm³ d'eau sont ajoutés et après 2minutes d'agitation, la phase aqueuse est prélevée et cette opération est répétée une nouvelle fois. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Les résidus sont purifiés par flash chromatographie sur colonne de silice et les composés 10 suivants sont obtenus :

Exemple	Nomenclature	Quantité	Spectre de masse	Point de fusio (Kofl ou R [°] CCM
52	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[4-(4-méthylpipérazin-1-yl)benzyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	60,8mg	XXX	88°C
53	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-morpholin-4-ylpropyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle	50,8mg	XXX	94°C
54	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(3-[méthyl(phényl)amino]propyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	49,5mg	XXX	68°C
55	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-benzylpipéridin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	15,4mg	XXX	95°C
56	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(2-pyrrolidin-1-yléthyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle	38,9mg	XXX	99°C
57	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(2R)-2-(pyrrolidin-1-	27,5mg	XXX	204°.

123

	ylméthyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle			
58	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2S)-2-(pyrrolidin-1-ylméthyl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	60,1mg	XXX	210°C
59	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	52,5mg	XXX	96°C
60	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	33,8mg	XXX	100°C
61	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	26,8mg	XXX	178°C
62	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	45mg	XXX	100°C
63	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	48,1mg	XXX	122°C
64	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-pipéridin-1-yléthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	76,5mg	XXX	172°C
65	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	45,2mg	XXX	195°C
66	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((4-(diméthylamino)benzyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	51mg	XXX	154,5°C
67	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-[4-(2-chloro-6-fluorobenzyl)pipérazin-1-yl]propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	57mg	XXX	93°C
68	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	67,6mg	XXX	218°C
69	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle	55mg	XXX	96,5°C

70	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[4-morpholin-4-ylbenzyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	35mg	XXX	177°C
71	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[méthylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	12mg	XXX	Rf CC silice: 38 [élua dichl méth e/mé nol(9 0) en volum]
72	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[cycloheptylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	40mg	XXX	163°C
73	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[cyclopentylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	35mg	XXX	249°C
74	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[isopropylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	57mg	XXX	169°C
75	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[cyclobutylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	20mg	XXX	Rf CC silice: 32 [élua dichl meth. e/me nol(9 0) en volum]
76	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[2-azépan-1-yléthyl)carbamoyl]amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	60mg	XXX	146°C
77	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[[[diméthylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle	15mg	XXX	Rf CC silice: 36 [élua dichl meth: /meth ol(95 en volum

78	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2- {[(pyridin-3-ylméthyl)carbamoyl]amino}- 1,3-benzothiazol-6-yle	60mg	XXX	227°(
79	2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2- (4-benzylpipérazin-1-yl)-2- oxoéthyl]carbamoyl}amino)-1,3- benzothiazol-6-yle	7mg	XXX	Rf CC silice: 27 [élua dichl meth. e/me nol(9) en volun]

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

Une solution de 2g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-amino-1,3-benzothiazol-6-yle, 3,34g de chloroformiate de phényle, de 1,79g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 40cm³ de tétrahydrofuranne et 4 cm³ d'eau est agitée pendant environ 60heures à une température voisine de 20°C.

Après concentration à sec du mélange réactionnel, le résidu est repris par 20cm³ d'eau. Le solide est essoré et lavé par deux fois 5cm³ d'eau, puis séché à l'étuve à 50°C.

On obtient ainsi 2,5g de 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(phénoxycarbonyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle sous forme d'un solide brun dont les caractéristiques sont les suivantes :

Rf CCM silice= 0,77 [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)]
Spectre de masse : 495(+)=(M+H)(+) (2 Cl present)

Les résultats obtenus en RMN pour les produits des exemples 52 à 79 sont indiqués comme suit :

Exemple 52 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 5 2,20 (s, 3H) ; 2,42 (m, 4H) ; 3,09 (m, 4H) ; 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,10 (m large, 1H) ; 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,81(m, 4H) ; 10,9 (m étalé, 1H) .

10 Exemple 53 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 15 1,61 (m, 2H) ; 2,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,33 (m, 4H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,57 (m, 4H) ; 6,77 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,81(m, 4H) ; 10,9 (s large, 1H) .

Exemple 54 :

- 20 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 25 1,70 (m, 2H) ; 2,52 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,19 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H) ; 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 6,81 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,82 (m, 4H) ; 10,85 (s large, 1H)

Exemple 55 :

- 30 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

Pour ce lot, tous les signaux sont larges avec :

1,20 (m, 2H) ; 1,48 (m, 1H) ; 1,53 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,52 (m partiellement masqué, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,67 (m étalé, 1H) ; 6,99 (m large, 1H) ; 7,16 (m, 3H) ; 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51 (m étalé, 1H) ; de 7,69 à 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H)

5

Exemple 56 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

10 1,71 (m, 4H) ; 2,51 (m partiellement masqué, 6H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,82 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H) ; 10,85 (m étalé, 1H) .

15 Exemple 57 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

20 De 1,55 à 2,17 (m, 8H) ; de 2,38 à 2,68 (m partiellement masqué, 4H) ; de 2,86 à 3,01 (m, 3H) ; 3,69 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 6,97 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H)

Exemple 58 :

25 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

De 1,53 à 2,16 (m, 8H) ; de 2,40 à 2,70 (m partiellement masqué, 4H) ; de 2,85 à 3,04 (m, 3H) ; 3,66 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 6,97 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H).

30

Exemple 59 :

Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

- 5 1,62 (m, 2H) ; 1,68 (m, 4H) ; 2,42 (m, 6H) ; 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,77 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H) ; 10,8 (m étalé, 1H) .

Exemple 60 :

- 10 Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

- 2,15 (s, 3H) ; de 2,25 à 2,54 (m partiellement masqué, 10H) ; 3,24 (m partiellement masqué, 2H) ; 6,72 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H)
15 ; 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H) ; 11,0 (m étalé, 1H) .

Exemple 61 :

Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

20

- 1,42 (m, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,75 (m, 1H) ; 1,88 (m, 1H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,20 (s, 3H) ; 2,95 (m, 1H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,80 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,69 à 7,80 (m, 4H) ;
10,85 (m étalé, 1H) .

25

Exemple 62 :

Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

1,59 (m, 2H) ; 2,13 (s, 6H) ; 2,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ;
6,84 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ;
de 7,69 à 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m étalé, 1H) .

5 Exemple 63 :

Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,12 (m, 2H) ; 1,26 (m, 1H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,58
10 (m, 1H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ;
6,73 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz,
1H) ; de 7,69 à 7,79 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H) .

Exemple 64 :

15 Spectre RMN 1H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

1,39 (m, 2H) ; 1,51 (m, 4H) ; 2,36 (m, 6H) ; 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,73 (m
étalé, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71
20 à 7,82 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H) .

Exemple 65 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

25

1,63 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,52 (m partiellement
masqué, 2H) ; 3,11 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,79 (m
large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71
à 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H)

30

Exemple 66 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 5 2,86 (s, 6H) ; 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,00 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) , 7,04 (m large, 1H) ; 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,52 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m étalé, 1H)

Exemple 67 :

- 10 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 1,58 (m, 2H) ; de 2,19 à 2,56 (m étalé partiellement masqué, 8H) ; 2,26 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,57 (s, 2H) ; 6,75 (m large, 1H) ; 7,01 (dd large
15 J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) , 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,32 (d large, J = 8,5 Hz, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,53 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H) ; 10,85 (m étalé 1H) .

Exemple 68 :

- 20 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 1,58 (m, 2H) ; de 2,19 à 2,55 (m étalé partiellement masqué, 8H) ; 2,29 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,44 (s, 2H) ; 6,72 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J
25 2,5 et 9,0 Hz, 1H) , de 7,21 à 7,36 (m, 5H) ; 7,57 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,7 à 7,82 (m, 4H) ; 10,8 (m étalé, 1H) .

Exemple 69 :

- 30 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

1,60 (m, 2H) ; de 2,05 à 2,70 (m étalé partiellement masqué, 8H) ; 2,13 (s, 3H) ; 2,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,16 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,75 (m large, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) , 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,81 (m, 4H) ; 10,9 (m étalé, 1H) .

5

Exemple 70 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 10 3,06 (m, 4H) ; 3,72 (m, 4H) ; 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,98 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,11 (m étalé, 1H) ; 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,50 (m étalé, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 4H) ; 10,9 (m étalé, 1H) .

Exemple 71 :

- 15 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

2,71 (d, J = 5,0 Hz, 3H) ; 6,62 (m étalé, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,81 (m, 4H) ; 10,95 (m étalé, 1H) .

20

Exemple 72 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 - solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 25 De 1,36 à 1,65 (m, 10H) ; 1,83 (m, 2H) ; 3,72 (m, 1H) ; 6,74 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 7,01 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,81 (m, 4H) ; 10,6 (m étalé, 1H) .

30

Exemple 73 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 5 1,40 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1H) ; 6,76 (d large, J = 6,5 Hz, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,82 (m, 4H) ; 10,5 (m étalé, 1H) .

Exemple 74 :

- 10 Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 3,81 (m, 1H) ; 6,81 (d large, J = 7,0 Hz, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,81 (m, 4H) ;
15 10,5 (m étalé, 1H) .

Exemple 75 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- 20 1,62 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 4,16 (m, 1H) ; 6,98 (m étalé, 1H) ;
7,01 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,80 (m, 4H) ; 10,7 (m étalé, 1H) .

25 Exemple 76 :

Spectre RMN 1H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
solvant diméthylsulfoxyde - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

- De 1,50 à 1,68 (m, 8H) ; de 2,46 à 2,69 (m large partiellement masqué, 6H) ;
30 3,22 (m large, 2H) ; 6,70 (m large, 1H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,57 (d,

J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 à 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (s large, 1H) ; 11,05 (m étalé, 1H)

Exemple 77 :

Spectre RMN ¹H - 500 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-500 -
5 solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 298K :

2,98 (s, 6H) ; 7,04 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,53 (m étalé, 1H) ; de 7,70 à 7,81 (m, 4H) ; 11,25 (m étalé, 1H)

10 Exemple 78 :

Spectre RMN ¹H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

4,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 et 9,0 Hz, 1H) ; 7,35 (m étalé
15 masqué, 1H) ; 7,36 (dd, J = 5,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 à 7,79 (m, 5H) ; 8,46 (dd, J = 1,5 et 5,0 Hz, 1H) ; 8,53 (d large, J = 2,5 Hz, 1H) ; 11,0 (m étalé, 1H)

Exemple 79 :

20 Spectre RMN ¹H - 400 MHz - spectromètre BRUKER AVANCE DRX-400 -
solvant diméthylsulfoxyde – d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - température 303K :

De 2,31 à 2,43 (m, 4H) ; 3,36 à 3,52 (m, 6H) ; 4,05 (d, J = 5,0 Hz, 2H) ; 6,88
(m étalé, 1H) ; 6,99 (d large, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,26 (m, 1H) ; 7,33 (m, 4H) ;
25 7,52 (m étalé, 1H) ; de 7,69 à 7,79 (m, 4H) ; 11,1 (m étalé, 1H) .

Partie pharmacologique :

Protocoles expérimentaux

A) Essai HTRF Met en format 96 puits

Dans un volume final de 50µl de réaction enzymatique, c-MET 5nM final est
30 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'
5 Hepes 50mM pH 7.5, fluorure de potassium 500mM, BSA 0,1% et EDTA 133mM en présence de 80ng Streptavidine 61SAXLB Cis-Bio Int. et 18ng anti-Phosphotyrosine Mab PT66-Europium Cryptate par puits. Après 2 heures d' incubation à température ambiante, la lecture est faite à 2 longueur d' ondes 620nm et 665 nm sur un lecteur pour la technique TRACE / HTRF et
10 le % d' inhibition est calculé d' après les ratios 665/620.

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 +
15 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
20 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
25 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
30 en V et l'ELISA est réalisé de suite ou la plaque est congelée à -80°C.

b) ELISA PhosphoMET BioSource Kit KHO0281

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

Rincer 4 fois les puits avec 400µl de tampon de lavage du kit. Incuber avec
5 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
10 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) Mesure de la prolifération cellulaire par pulse de 14C-thymidine

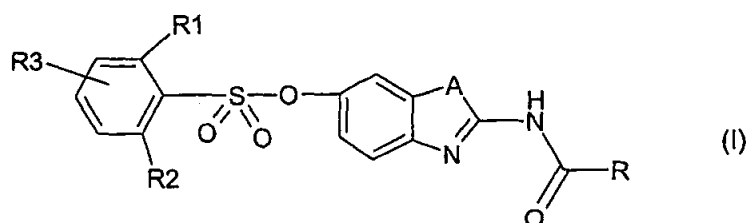
Les cellules sontensemencées dans des plaques Cytostar 96 puits sous
15 180µl pendant 4 heures à 37°C et 5% CO₂ : Les cellules HCT116 à raison de 2500 cellules par puits dans du milieu DMEM + 10% sérum de veau foetal + 1% de L-Glutamine et les cellules MKN45 à raison de 7500 cellules par puits dans du milieu RPMI + 10% sérum de veau foetal + 1% de L-Glutamine. Après ces 4 heures d'incubation, les produits sont ajoutés sous 10µl en
20 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
25 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.

REVENDICATIONS

1 – Produits de formule (I):



dans laquelle

5 A représente NH ou S;

R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, le radical NH2, les atomes d'halogène et les radicaux alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène,

et R3 représente un atome d'hydrogène ou est choisi parmi les valeurs de R1
10 et R2,

étant entendu que l'un au moins de R1, R2 et R3 ne représente pas hydrogène,

R représente :

- 15 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical phényle, hétéroaryle, NR6R7 ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués,
- un radical alcoxy, O-phényle ou O-CH2-phényle, avec phényle éventuellement substitué,
- 20 - ou le radical NR4R5 dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 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, NR6R7, phényle éventuellement substitué, phényle-
25 NR6R7 et CONR6R7 avec R6 et R7, identiques ou différents,

137

représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R6 et R7 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 ; ou bien R4 et R5 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 cycloalkyle et hétérocycloalkyle renfermant de 3 à 7 chaînons,

tous les radicaux hétérocycloalkyle, hétéroaryle et phényle ci-dessus 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, CH₂- hétérocycloalkyle, CH₂-phényle 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,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

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

2 - Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle A, R1, R2 et R3 représentent les valeurs définies à la revendication 1 et R représente :

- 138
- un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical pyridyle, NR6R7 ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués,
 - un radical alcoxy,
 - 5 - ou le radical NR4R5 dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4 et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4 et R5 représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle ; alcoxy ; pyridyle ;
10 hétérocycloalkyle; NR6R7 ; phényle; phényle-NR6R7 et CONR6R7 avec R6 et R7, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical phényle éventuellement substitué ou bien R6 et R7 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs
15 autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué ; ou bien R4 et R5 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
20 l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué,
- tous les radicaux cycloalkyle et hétérocycloalkyle renfermant de 3 à 7 chaînons,
- tous les radicaux hétérocycloalkyle et phényle ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène,
25 les radicaux hydroxyle, oxo, alcoxy, NH2; NHalk, N(alk)2, et les radicaux alkyle, CH2-pyrrolidinyle, CH2-phényle et CO-phényle dans lesquels les radicaux alkyle, pyrrolidinyle 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
30 carbone, NH2; NHalk et N(alk)2,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles
racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition
avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et
5 organiques desdits produits de formule (I).

3- Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des
revendications 1 ou 2 dans laquelle

A représente NH ou S;

10 R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes d'halogène et
les radicaux alkyle éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
d'halogène, et R3 représente un atome d'hydrogène ou est choisi parmi les
valeurs de R1 et R2,

R représente le radical NR₄R₅ dans lequel R4 et R5 sont tels que l'un de R4
et R5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R4
15 et R5 représente un radical alkyle éventuellement substitué par un ou
plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux
hydroxyle, alcoxy et NR₆R₇ avec R6 et R7, identiques ou différents,
représentent hydrogène ou alkyle ou bien R6 et R7 forment avec l'atome
d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un
20 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; ou bien
R4 et R5 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
25 éventuellement substitué;

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

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

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

4— Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle

- 5 R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et les radicaux alkyle, et R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, les radicaux A et R étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications,

- 10 tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 15 5— Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle :

R1 et R2 identiques ou différents sont choisis parmi les atomes de fluor ou de chlore et le radical méthyle, et R3 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou CF₃,

- 20 les radicaux A et R étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications,

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

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

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

6 — Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle

- R représente le radical NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ sont tels que l'un de R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₄ et R₅ représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxyle, alcoxy et
- 5 NR₆R₇ avec R₆ et R₇, identiques ou différents, représentent hydrogène ou alkyle ou bien R₆ et R₇ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical cyclique renfermant éventuellement un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NH, ce radical y compris l'éventuel NH qu'il contient étant éventuellement substitué;
- 10 les radicaux A, R₁, R₂ et R₃ étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications,
- tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,
- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition
- 15 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 la revendication 1 ou 2 dans laquelle A, R₁, R₂ et R₃ représentent les valeurs définies à l'une quelconque des revendications précédentes et R représente :
- 20 - un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical pyridyle, morpholinyle ou pipéridyle éventuellement substitué par CO-phényle avec phényle lui-même éventuellement substitué,
- un radical alcoxy,
- 25 - ou le radical NR₄R₅ dans lequel R₄ et R₅ sont tels que l'un de R₄ et R₅ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et l'autre de R₄ et R₅ représente un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle ; alcoxy ; pyridyle ; NHalk ; N(alk)₂ ; Nalkphényle ;

azepanyl ; morpholinyle ; pyrrolidinyle ; pipéridyle ; pipérazinyle ; CO-piperazinyle ; phényle ; phényle substitué par morpholinyle, N(alk)₂ ou pipérazinyle ;

- 5 - ou bien R4 et R5 forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un radical pyrrolidinyle ;

tous les radicaux pyrrolidinyle, pipéridyle et pipérazinyle ci-dessus étant éventuellement substitués par 1 ou 2 CH₃, CH₂-pyrrolidinyle CH₂-phényle ou CO-phényle ;

- 10 tous les radicaux pyrrolidinyle ci-dessus étant de plus éventuellement substitués par oxo,

tous les radicaux phényle ci-dessus 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.

tous les radicaux alkyle et alcoxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone,

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

- 20 8- Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle

R représente le radical NHalkyle avec alkyle renfermant de 1 à 2 atomes de carbone substitué par un radical alcoxy ou morpholino,

Les radicaux A, R1, R2 et R3 étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications,

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

9 – Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle

A représente NH,

Les radicaux R1, R2, R3 et R étant choisis parmi 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 10– Produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications dans laquelle

A représente S,

Les radicaux R1, R2, R3 et R étant choisis parmi les valeurs définies pour ces radicaux à l'une quelconque des autres revendications,

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

20 11) Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 10, répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl] carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-morpholin-4-ylpropyl) carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(2-pyrrolidin-1-yléthyl) carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[(3-pyrrolidin-1-ylpropyl)carbamoyl]amino}-1,3-benzothiazol-6-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([2-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)éthyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([(2-pipéridin-1-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(4-benzylpipérazin-1-yl)propyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyl]carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-[(méthylcarbamoyl)amino]-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-([(2-azépan-1-yléthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 20

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) telle que définie aux revendications 1 à 10, répondant aux formules suivantes :

- 25 - le 2,6-dichloro-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-1H-benzimidazol-5-yl ester
- le 2-Chloro-6-methyl-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-1H-benzimidazol-5-yl ester
- le 2,4,6-Trimethyl-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-1H-benzimidazol-5-yl ester
- 30

- le 2,6-Dichloro-4-trifluorométhyl-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-1H-benzimidazol-5-yl ester
- le 2,6-Dichloro-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-1H-benzimidazol-5-yl ester
- 5 - le 2,6-dichloro-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-benzothiazol-6-yl ester
- le 2,6-Difluoro-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-benzothiazol-6-yl ester
- le 2,6-Difluoro-benzenesulfonic acid 2-[3-(2-methoxy-ethyl)-ureido]-
- 10 benzothiazol-6-yl ester

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 (I) telle que définie aux revendications 1 à 10, répondant aux formules suivantes :

- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- 20 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yléthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-morpholin-4-ylpropyl)carbamoyl)amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-yl)propyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-(diméthylamino)propyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-azépan-1-yl)éthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 10

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

14 - Produits de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 10, répondant aux formules suivantes :

- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2-chloro-6-méthylbenzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichloro-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonate de 2-(((2-méthoxyéthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- 20 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-morpholin-4-yl)éthyl)carbamoyl]amino)-1H-benzimidazol-5-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 25 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-morpholin-4-yl)propyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-(((3-pyrrolidin-1-yl)propyl)carbamoyl]amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 5 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[3-(diméthylamino)propyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

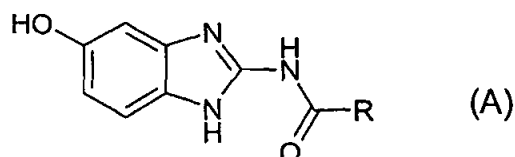
ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

- 15 - Produit de formule (I) telle que définie aux revendications 1 à 10 7, répondant aux formules suivantes :

- le 2,6-dichloro-benzenesulfonate de 2-[3(2-morpholin-4-yl-ethyl)-ureido]-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[2-(4-benzylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- 15 - le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[3-morpholin-4-ylpropyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle
- le 2,6-dichlorobenzènesulfonate de 2-({[3-pyrrolidin-1-ylpropyl]carbamoyl}amino)-1,3-benzothiazol-6-yle

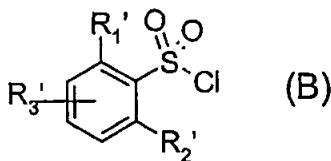
- 20 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques dudit produit de formule (I).

16) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (A) :

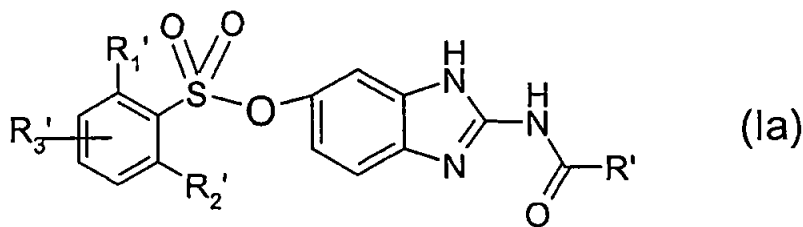


- 25 dans lequel R' a la signification indiquée à la revendication 1 pour R dans laquelle les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

avec un composé de formule (B) :



dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées à la revendication
1 respectivement pour R1, R2 et R3 dans lesquelles les fonctions
5 éventuellement réactives sont éventuellement protégées,
pour obtenir un produit de formule (Ia) :

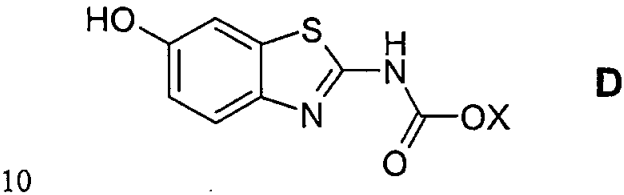


dans laquelle R1', R2', R3' et R' ont les significations indiquées ci-dessus,
produits de formules (Ia) ainsi obtenus qui peuvent être des produits de
10 formule (I) dans lesquels A représente NH et que, pour obtenir des ou
d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire,
à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un
ordre quelconque :

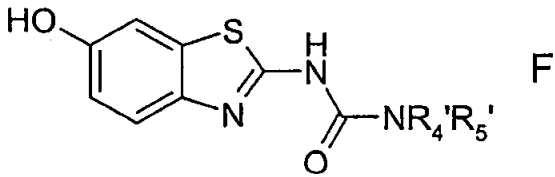
- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 15 b) une réaction de saponification de fonction ester en fonction acide,
- c) une réaction de réduction de la fonction carboxy libre ou estérifié en fonc-
tion alcool,
- d) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle,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

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

17) - Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (D):



- dans lequel COOX représente un groupe protecteur de NH₂,
- avec une amine de formule (G) : H-NR₄'R₅' (G)
- dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées à la revendication 1 pour R₄ et R₅ dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont
- 15 éventuellement protégées,
- pour obtenir un composé de formule (F) :



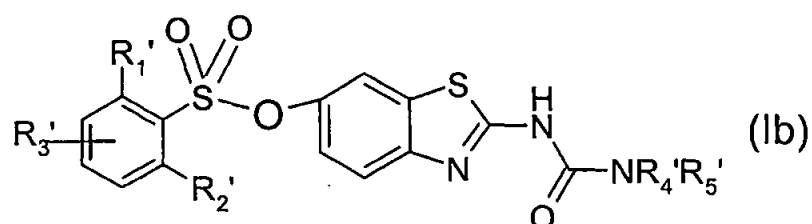
dans laquelle R₄' et R₅' ont les significations indiquées ci-dessus,

composé de formule F que l'on fait réagir avec un composé de formule (B) :



dans lequel R1', R2' et R3' ont les significations indiquées à la revendication 1 respectivement pour R1, R2 et R3 dans lesquelles les fonctions éventuellement réactives sont éventuellement protégées,

- 5 pour obtenir un produit de formule (Ib) :



dans laquelle R1', R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

- produits de formules (Ib) ainsi obtenus qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquels A représente S et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'estérification de fonction acide,
- 15 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,
- 20 e) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

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

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

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

18) - A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
10 pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

19) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 11 à 15, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

- 15 20) 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 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

- 20 21) Utilisation des produits de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15 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 choisie dans le groupe suivant : AuroraA, AuroraB, les membres de la famille des CDKs (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2,
25 les membres de la famille des VEGFRs (VEGFR1 ou flt-1, VEGFR2 ou KDR ou flk-1, VEGFR3), des FGFRs (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET ainsi que des mutants de la protéine MET, EGFR, Fak, IGF-1R, PDGFR.

152

- 22) Utilisation telle que définie à la revendication 21 dans laquelle la protéine kinase est MET.
- 23) Utilisation telle que définie à la revendication 21 dans laquelle la protéine kinase est dans une culture cellulaire.
- 5 24) Utilisation telle que définie à la revendication 17 dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.
- 25) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant :
- 10 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.
- 15 26) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15 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', rétinopathie, psoriasis,
- 20 arthrite rhumatoïde, diabète, dégénérescence musculaire et cancers..
- 27) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 15 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 28) Utilisation selon la revendication 27 destinée au traitement de tumeurs
- 25 solides ou liquides.
- 29) Utilisation selon la revendication 27 ou 28 destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 30) Utilisation selon la revendication 27 ou 28 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,
5 du larynx, du système lymphatique, cancers des os et du pancréas.

31) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications
1 à 15, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de
cancers.

32) Utilisation des produits de formule (I) telle que définie aux revendications
10 1 à 15, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de
cancers seul ou en association.

33) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des
revendications 1 à 15 comme inhibiteurs de kinases.

34) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des
15 revendications 1 à 15 comme inhibiteurs de MET.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN
MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación
internacional

WO 2007/036630 A1

(43) Fecha de publicación internacional
5 Abril 2007 (05.04.2007)

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 235/30 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/32 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

(21) Número de solicitud internacional:

PCT/FR2006/002183

(22) Fecha de presentación internacional:

25 Septiembre 2006 (25.09.2006)

(25) Idioma de la presentación:

Francés

(26) Idioma de la publicación:

Francés

(30) Datos de prioridad:

0509850 27 Septiembre 2005 (27.09.2005) FR

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
EE.UU.): AVENTIS PHARMA S.A. [FR/FR]; 20, avenue
Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
NEMECEK, Conception [FR/FR]; 65, rue Maurepas, F-
94320 Thiais (FR). CLERC, François [FR/FR]; 35,
boulevard Colbert, F-92160 Antony (FR).

(74) Agente: AVENTIS PHARMA S.A.; 20 Avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, 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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES,
FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

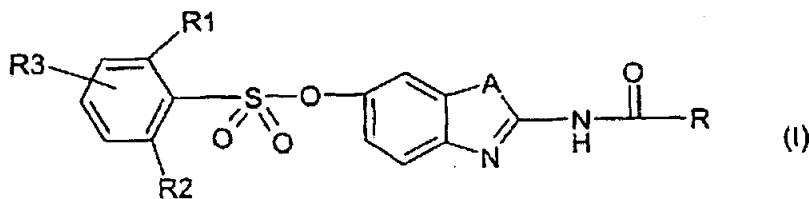
Publicada:

— Con informe de búsqueda internacional.

— Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de
las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las
modificaciones.

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que
aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

(54) Título: DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES, SU PROCESO DE
PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS Y UTILIZACIÓN NUEVA PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE CMet



(57) Resumen: La invención se refiere a productos nuevos de fórmula (I) en la que A representa NH o S; R1, R2 y R3 representan H, NH2, Hal o Alk, uno al menos de R1, R2 y R3 diferente de hidrógeno; R representa en particular: cicloalquilo, alquilo, alcoxi o NR4R5 con R4 que representa H o Alk y R5 representa cicloalquilo o alquilo sustituido opcionalmente con hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR6R7, fenilo, fenilo-NR6R7 y CONR6R7 con R6 y R7 que representan H o Alk o fenilo y R6 y R7 pueden formar con H un radical cíclico; R4 y R5 también pueden formar con N un radical cíclico; estando todos los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente, estando estos productos en todas las formas isómeras y las sales, como medicamentos principalmente como inhibidores de Met.

WO 2007/036630 A1

DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES, SU PROCESO
DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS Y UTILIZACIÓN NUEVA PRINCIPALMENTE COMO
INHIBIDORES DE CMet

5 La presente invención se refiere a derivados nuevos de bencimidazoles y benzotiazoles, su proceso de preparación, los intermedios nuevos obtenidos, su aplicación como medicamentos, las composiciones farmacéuticas que los contienen y la utilización nueva de dichos derivados de bencimidazoles y benzotiazoles.

10 La presente invención se refiere más particularmente a derivados nuevos ésteres sulfónicos de bencimidazoles y benzotiazoles.

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 para la prevención o el tratamiento de enfermedades que pueden ser moduladas por la inhibición de proteínas quinasas.

15 Los productos según la presente invención presentan principalmente una actividad anticancerígena, mediante la modulación de la actividad de proteínas, en particular de quinasas.

La presente invención se refiere de esta manera a la utilización de estos derivados como agentes de inhibición de las quinasas y, más particularmente, como
20 agentes anticancerígenos.

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

Hasta ahora, la mayoría de los compuestos comerciales utilizados en quimioterapia son compuestos citotóxicos que plantean problemas importantes de
25 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 cancerígenas, 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
30 constitutivos de estas rutas, expresados mayoritariamente en las células cancerígenas, y que no se expresen, o se expresen minoritariamente en las células sanas.

Dichas proteínas quinasas pertenecen principalmente al grupo siguiente: AuroraA, AuroraB, los miembros de la familia de las CDK (CDK1,2,4,5,7,9), RON,

Tie2, los miembros de la familia de los VEGFR (VEGFR1 o flt-1, VEGFR2 o KDR o flk-1, VEGFR3), FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET así como los mutantes de la proteína MET, EGFR, Fak, IGF-1R, y PDGFR.

Se cita más particularmente la proteína quinasa MET.

5 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 pueden jugar un papel importante en la regulación de una gran variedad de procesos
10 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 la iniciación, desarrollo y terminación del ciclo celular.

Entre las diferentes funciones celulares en las que está implicada la actividad
15 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 para el crecimiento de los tumores sólidos así como para otras
20 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.

25 La angiogénesis es el proceso en el que se forman vasos sanguíneos nuevos a partir de vasos ya existentes. En caso de necesidad, el sistema vascular tiene el potencial de generar una red de vasos nuevos con el fin de mantener el funcionamiento correcto de los tejidos y órganos.

La angiogénesis es un proceso complejo en varias etapas que incluyen
30 activación, migración, proliferación y supervivencia de células endoteliales.

En el adulto, la angiogénesis está bastante limitada, y sólo aparece en los procesos de reparación después de una herida o de vascularización del endometrio (Merenmies y al., Cell Growth & Differentiation, 8, 3-10, 1997). La angiogénesis no controlada se encuentra en cambio en determinadas patologías tales como retinopatía,

psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular o cánceres (tumores sólidos) (Folkman, Nature Med., 1, 27-31, 1995). Las proteínas quinasas para las que se puede demostrar una implicación en los procesos de angiogénesis incluyen tres miembros de la familia de los receptores con tirosina quinasa de los factores de crecimiento (tirosina quinasa del receptor de factor de crecimiento): VEGF-R2 (receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular) denominado también KDR, FLK-1 (receptor con dominio quinasa insertado), FGF-R (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos) y TEK (denominado también Tie-2).

10 Junto con otros sistemas, los receptores de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) transmiten las señales implicadas en la migración, proliferación y supervivencia de las células endoteliales. La familia VEGFR incluye VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR) y VEGFR3 (Flt4).

El receptor VEGF-R2, que se expresa únicamente en las células endoteliales, se une al factor de crecimiento angiogénico VEGF, y ejerce de esta manera de mediador de una señal de transducción mediante la activación de su dominio quinasa intracelular. De esta manera, la inhibición directa de la actividad quinasa de VEGF-R2 permite reducir el fenómeno de angiogénesis en presencia de VEGF exógeno (Strawn y al., Cancer Research, 56, 3540-3545, 1996), proceso que se demuestra principalmente mediante mutantes de VEGF-R2 (Millauer y al., Cancer Research, 56, 1615-1620, 1996). El receptor VEGF-R2 no parece tener ninguna otra función en adultos aparte de la vinculada a la actividad angiogénica de VEGF. De esta manera, un inhibidor selectivo de la actividad quinasa de VEGF-R2 debería mostrar poca toxicidad.

Además de este papel fundamental en el proceso dinámico angiogénico, los resultados recientes sugieren que la expresión de VEGF contribuye a la supervivencia de las células tumorales después de quimioterapia y de radioterapia, subrayando la sinergia potencial de los inhibidores de KDR con otros agentes (Lee C.G., Heijn M. y al., (2000), Cancer Research, 60 (19), 5565-70).

De esta manera, los inhibidores de la angiogénesis podrían utilizarse en primera línea contra la emergencia o re-crecimiento de tumores malignos.

La inhibición o la regulación de VEGFR-2 (KDR) constituye, por lo tanto, un mecanismo nuevo de acción potente para el tratamiento de un gran número de tumores sólidos

Entre las quinasas para las cuales se investiga una modulación de la actividad, se pueden citar las quinasas dependientes de ciclinas así como Aurora-2 (o Aurora-A).

La progresión del ciclo celular está dirigida frecuentemente por las quinasas dependientes de ciclina (CDK) que se activan por interacción con proteínas que pertenecen a la familia de las ciclinas, activación que termina por la fosforilación de sustratos y finalmente por la división celular. Además, los inhibidores endógenos de las CDK que se activan (familia de INK4 y de KIP/CIP) regulan de manera negativa la actividad de las CDK. El crecimiento de las células normales se debe a un equilibrio entre los activadores de las CDK (las ciclinas) y los inhibidores endógenos de las CDK. Se ha descrito en numerosos tipos de cánceres, la expresión o la actividad aberrante de varios de estos reguladores del ciclo celular.

La ciclina E activa la quinasa CDK2 que actúa entonces para fosforilar la proteína pRb (proteína del retinoblastoma) lo que resulta en una acción en la división celular irreversible y una transición hacia la fase S (PL Toogood, Medicinal Research Reviews (2001), 21(6) ; 487-498. La quinasa CDK2 y también CDK3 son necesarias para la progresión en la fase G1 y la entrada en la fase S. Durante la formación del complejo con la ciclina E, mantienen la hiperfosforilación de pRb para facilitar la progresión de la fase G1 a la fase S. En los complejos con la Ciclina A, CDK2 juega un papel en la inactivación de E2F y es necesaria para la realización de la fase S (TD. Davies y al. (2001) Structure 9, 389-3).

El complejo CDK1/ciclina B regula la progresión del ciclo celular entre la fase G2 y la fase M. La regulación negativa del complejo CDK1/Ciclina B impide a las células normales entrar en la fase S hasta que la fase G2 se haya producido correctamente y completamente. (K.K. Roy y E.A. Sausville Current Pharmaceutical Design, 2001, 7, 1669-1687).

Existe un nivel de regulación de la actividad de las CDK. Los activadores de quinasas dependientes de ciclina (CAK) tienen una acción positiva de regulación de las CDK. CAK fosforila las CDK en el resto treonina para rendir la enzima diana totalmente activa.

La presencia de defectos en las moléculas que intervienen en el ciclo celular supone la activación de las CDK y la progresión del ciclo, siendo normal querer inhibir la actividad de las enzimas CDK para bloquear el crecimiento celular de las células cancerígenas.

En levaduras y en drosophila, se han identificado numerosas proteínas implicadas en la segregación de los cromosomas y en la formación del huso. La desorganización de estas proteínas conduce a la no segregación de los cromosomas y a husos monopolares o desorganizados. Entre estas proteínas, determinadas 5 quinasas, como Aurora y Ipl1, que provienen respectivamente de drosophila y de *S. cerevisiae*, son necesarias para la segregación de los cromosomas y la separación del centrosoma. Un análogo humano de Ipl1 de levadura se ha clonado y caracterizado recientemente por diferentes laboratorios. Esta quinasa, denominada aurora2, STK15 o BTAK pertenece a la familia de las quinasas de serina/treonina. Bischoff y al. han 10 demostrado que Aurora2 es un oncogén, y que está amplificado en los cánceres colorrectales humanos (EMBO J, 1998, 17, 3052-3065). Ésta también se ha ejemplificado en los cánceres que implican tumores epiteliales tales como cáncer de mama.

La presente invención se refiere también a moléculas que inhiben la actividad 15 tirosina quinasa de diferentes quinasas y más particularmente que inhiben la actividad de MET.

En la parte farmacológica siguiente, se muestra en los ensayos bioquímicos y en líneas celulares, que los productos de la presente solicitud inhiben principalmente la actividad de autofosforilación de MET y la proliferación de las células.

20 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 25 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.

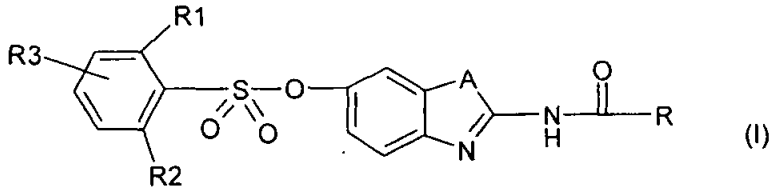
MET de la misma manera que HGF, se encuentra sobreexpresado en numerosos tumores humanos y en una gran variedad de cánceres. MET también se 30 encuentra amplificado en tumores gástricos y glioblastomas. También se han descrito numerosas mutaciones puntuales del gen de MET en tumores, en particular en 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 de esta manera a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que tienen principalmente una actividad antiproliferativa.

La presente invención se refiere de esta manera principalmente a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que pueden utilizarse para un tratamiento antiproliferativo y antimetastático principalmente en oncología.

La presente invención también se refiere a inhibidores nuevos de proteínas quinasas tales como las definidas anteriormente, que pueden utilizarse para un tratamiento antiangiogénico, principalmente en oncología.

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



en la que:

A representa NH o S;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, radical NH2, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

y R3 representa un átomo de hidrógeno o se elige entre los valores de R1 y R2, entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno,

R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR6R7 o heterocicloalquilo estando éstos sustituidos opcionalmente,
- un radical alcoxi, O-fenilo o O-CH2-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente,
- o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 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, NR6R7, fenilo sustituido opcionalmente, feniloNR6R7 y CONR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes,

- que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical
- 5 incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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,
- 10 comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones,
- estando todos los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo,
- 15 CH₂- heterocicloalquilo, CH₂-fenilo y CO-fenilo, tales que entre estos últimos radicales los radicales alquilo, heterocicloalquilo y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxilo, oxo, alquilo y alcoxi que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,
- 20 comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, 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).
- 25 La presente invención tiene de esta manera por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que A, R1, R2 y R3 representan los valores definidos anteriormente y R representa:
- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, NR₆R₇ o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,
 - 30 - un radical alcoxi,
 - o el radical NR₄R₅ en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales

hidroxilo; alcoxi; piridilo; heterocicloalquilo; NR6R7 ; fenilo; fenilo-NR6R7 y
CONR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de
hidrógeno, radical alquilo, o radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y
R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que
5 comprende 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; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al
que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios
heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical
10 incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente,
comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7
eslabones,

estando todos los radicales heterocicloalquilo y fenilo anteriores sustituidos
opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno,
15 radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2-
pirrolidinilo, CH2-fenilo y CO-fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo 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
comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH2; NHalk y N(alk)2,
20 comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
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).

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

- A representa NH o S;
- R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de halógeno y
los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de
30 halógeno y R3 representa un átomo de hidrógeno que se elige entre los valores
de R1 y R2,
- R representa el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de
R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4
y R5 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios

radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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;

- comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

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 designa radicales lineales y, llegado el caso ramificados, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo y también heptilo, octilo, nonilo y decilo así como sus isómeros de posición lineales o ramificados: se prefieren los radicales alquilo que comprenden de 1 a 6 átomos de carbono y más especialmente los radicales alquilo que comprenden 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 comprenden 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 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(hidroxi-metil)aminometano, etanolamina, 5 piridina, picolina, díciclohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina y N-metilglucamina,

- entre los compuestos de esterificación, radicales alquilo para formar grupos alcoxi-carbonilo, tal como, por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo o benciloxycarbonilo, pudiendo estar sustituidos estos radicales alquilo 10 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 15 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 20 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 25 desarrolladas pero en las que los diferentes grupos ocupan diferentes posiciones en el espacio, tal como ocurre en particular en los ciclohexanos monosustituídos, cuyos sustituyentes pueden 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 30 sustituyentes fijos, bien sobre dobles enlaces o 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 aquí anteriormente.

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y los radicales alquilo y R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido
5 opcionalmente con uno o varios átomos de flúor,
eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales, comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los
10 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) en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y el
15 radical metilo y R3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o CF3,
eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales, comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras, así como las sales de adición con los
20 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) en la que:

R representa el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5
25 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende
30 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;
eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para estos radicales,
comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

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 Los radicales cíclicos que pueden formar de una parte R4 y R5 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R6 y R7 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
10 halógeno, los radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂, NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂- heterocicloalquilo, CH₂-fenilo 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 comprenden de 1 a 4 átomos de carbono,
15 NH₂, NHalk y N(alk)₂.

Los radicales cíclicos que pueden formar de una parte R4 y R5 con el átomo de nitrógeno al que están unidos y por otra parte R6 y R7 con el átomo de nitrógeno al que están unidos, están sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo,
20 alcoxi, CH₂-pirrolidinilo, CH₂-fenilo 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.

Cuando R tal como se ha definido anteriormente representa el radical NR₄R₅ y
25 este radical no está en forma cíclica, la presente invención se refiere principalmente a los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en los que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo; alcoxi;
30 piridilo; heterocicloalquilo; NR₆R₇; fenilo; fenilo-NR₆R₇ y CONR₆R₇, tales como se han definido anteriormente o se definen posteriormente.

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 posteriormente.

Los radicales heteroarilo representan principalmente el radical piridilo

Cuando NR4R5 o NR6R7 forma un ciclo como se ha definido anteriormente, 5 dicho ciclo aminado puede elegirse principalmente entre los radicales pirrolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, morfolino o piperacinilo, estando estos radicales ellos mismos sustituidos opcionalmente como se ha indicado anteriormente o se indica posteriormente: por ejemplo con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo, alcoxi y fenilo, estando 10 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 NR4R5 o NR6R7 puede, más particularmente, elegirse entre los radicales pirrolidinilo, morfolino o piperacinilo sustituidos opcionalmente en el segundo 15 átomo de nitrógeno con un radical 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.

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente en la que A, R1, R2 y R3 representan los 20 valores definidos anteriormente y R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, morfolinilo o piperidilo sustituido opcionalmente con CO-fenilo con fenilo sustituido opcionalmente,
- un radical alcoxi,
- 25 - o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; NHalk; N(alk)2; Nalkfenilo; azepanilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo; 30 CO-piperacinilo; fenilo; fenilo sustituido con morfolinilo, N(alk)2 o piperacinilo;
- o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo;

estando todos los radicales pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo anteriores sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 CH3, CH2-pirrolidinilo CH2-fenilo o CO-fenilo;

estando todos los radicales pirrolidinilo anteriores sustituidos opcionalmente con oxo,

estando todos los radicales fenilo anteriores sustituidos ellos mismos opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los
5 átomos de halógeno y los radicales alquilo, hidroxilo y alcoxi.

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, 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
10 productos de fórmula (I).

La presente invención tiene así por objeto los productos de fórmula (I) en la que:

- R representa el radical NHalquilo con alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi o morfolino,
- eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para
15 estos radicales,

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
20 productos de fórmula (I).

La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) en los que A representa NH, eligiéndose los radicales R1, R2, R3 y R entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen posteriormente, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras
25 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) tales como se han definido anteriormente en los que A representa S, eligiéndose los
30 radicales R1, R2, R3 y R entre todos los valores definidos para estos radicales anteriormente o que se definen posteriormente, 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) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 idénticos o diferentes representan un átomo de cloro o un radical metilo, eligiéndose los radicales R3, A y R entre los valores definidos anteriormente para estos radicales.

5 La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 representan los dos un átomo de cloro, eligiéndose los radicales R3, A y R entre los valores definidos anteriormente para estos radicales.

10 La presente invención tiene principalmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente en la que R1 y R2 representan los dos un átomo de flúor y R representa el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical alquilo sustituido tal como se ha definido anteriormente, eligiéndose los radicales R3 y A entre los valores definidos anteriormente para estos
15 radicales.

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

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-
20 il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolina-4-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-pirrolidina-1-iletil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-pirrolidina-1-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacina-1-
il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidina-2-
30 il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(2,6-dimetilpiperidina-1-
il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-piperidin-1-iletíl)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(4-bencilpiperacín-1-il)propil)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(4-metilpiperacín-1-il)propil)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((metilcarbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 10 ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-azepán-1-iletíl)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 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).
- 15 La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoíl)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoíl)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 20 bencimidazol-5-ilo
 - 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoíl)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoíl)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 30 bencimidazol-6-ilo
 - 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoíl)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

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).

171

La presente invención tiene especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 5 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-bencilpiperacín-1-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-metilpiperacín-1-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(1-metilpirrolidin-2-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(dimetilamino)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-azepán-1-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

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 especialmente por objeto los productos de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-((2-metoxietil)carbamoil)amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-morfolin-4-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo
 - 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((3-(dimetilamino)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 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 especialmente por objeto los productos de fórmula
- 20 (I) tal como se ha definido anteriormente, que responden a las fórmulas siguientes:
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[3(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((3-morfolin-4-ilpropil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((3-pirrolidin-1-ilpropil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

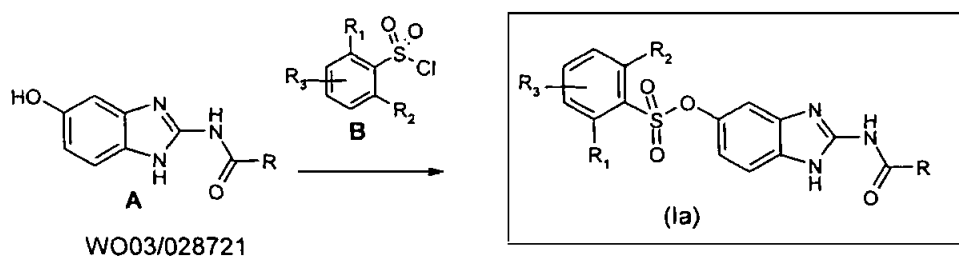
así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas de dicho producto de fórmula (I).

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica.

Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención pueden prepararse según los procesos descritos en los esquemas 1 y 2 siguientes.

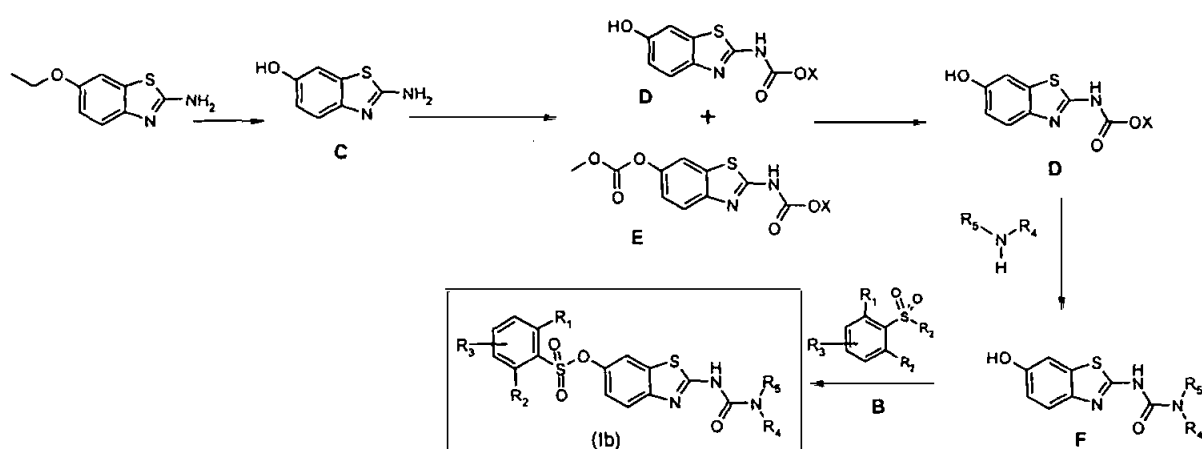
Esquema 1

5

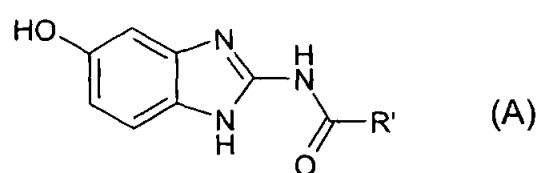


Esquema 2

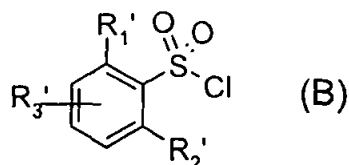
10



La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 1 anterior, para preparar los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (A):

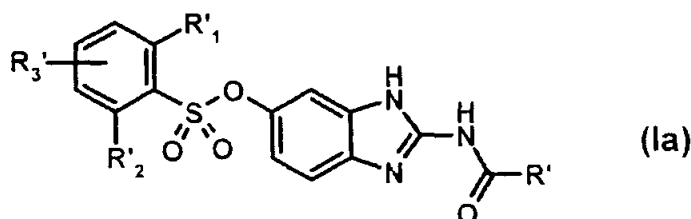


en el que R' tiene el significado indicado anteriormente para R en la que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, con un compuesto de fórmula (B):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

5 para obtener un producto de fórmula (Ia):



en la que R1', R2', R3' y R' tienen los significados indicados anteriormente,

productos de fórmulas (Ia) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener estos u otros productos de
10 fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- 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
15 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 las funciones reactivas protegidas,
- 20 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,

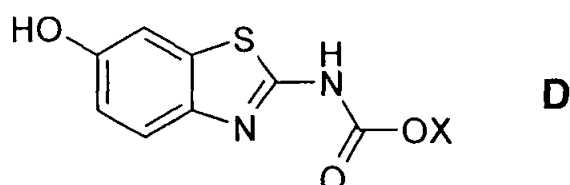
estando dichos productos de fórmula (I) así obtenidos en todas las formas
25 isómeras posibles, racémicas, enantiómeras y diastereoisómeras.

Los compuestos de la presente invención de fórmula general (Ia) pueden prepararse de esta manera por reacción entre bencimidazoles de fórmula general (A) y

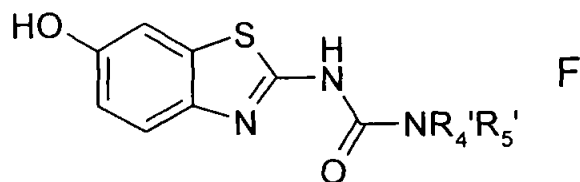
un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso.

Los derivados bencimidazoles de fórmula general (A) pueden prepararse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2.

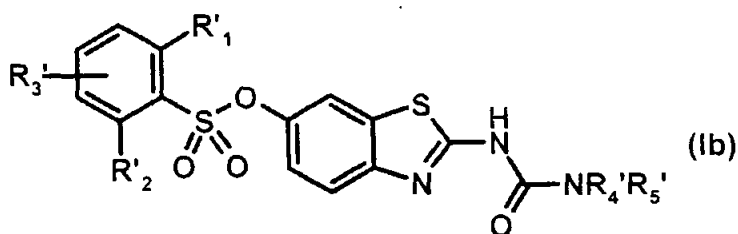
- 5 La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 2 anterior, para preparar los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente: caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (D):



- 10 en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,
con una amina de fórmula (G): H-NR₄'R₅' (G)
en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente para R₄ y R₅ en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,
para obtener un compuesto de fórmula (F):



- 15 en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,
compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente
para obtener un producto de fórmula (Ib):



- 20 en la que R₁', R₂', R₃', R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,

productos de fórmulas (Ib) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener estos u otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- 5 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
- 10 también de la función hidroxilo en función alcoxi,
- e) una reacción de eliminación de los grupos protectores que pueden llevar las funciones reactivas protegidas,
- f) una reacción de salificación con un ácido mineral u orgánico o con una base para obtener la sal correspondiente,
- 15 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.

- En el esquema 2 anterior, los compuestos de fórmula general (Ib) pueden
- 20 prepararse a partir de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (compuesto comercial).

El 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol (C) puede obtenerse por degradación de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina, en medio ácido preferiblemente en una mezcla ácido acético/ácido bromhídrico acuoso.

- Los derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico, es decir,
- 25 los carbamatos de fórmula general (D) pueden obtenerse, después de tratamiento con una disolución acuosa de hidróxido de potasio, de una mezcla de derivados ésteres del ácido 2-metoxycarbonilamino-benzotiazol-6-il-carbónico (E) y de derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico (D), después de mezclar los derivados de fórmula general (E) y (D).

- 30 La mezcla de los compuestos (E) y (D) puede obtenerse por reacción de un cloroformiato de alquilo en presencia de una base tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

Los compuestos de fórmula general (F) se obtienen por reacción entre el derivado carbámico de fórmula general (D) y una amina (R'') tal como se ha definido en

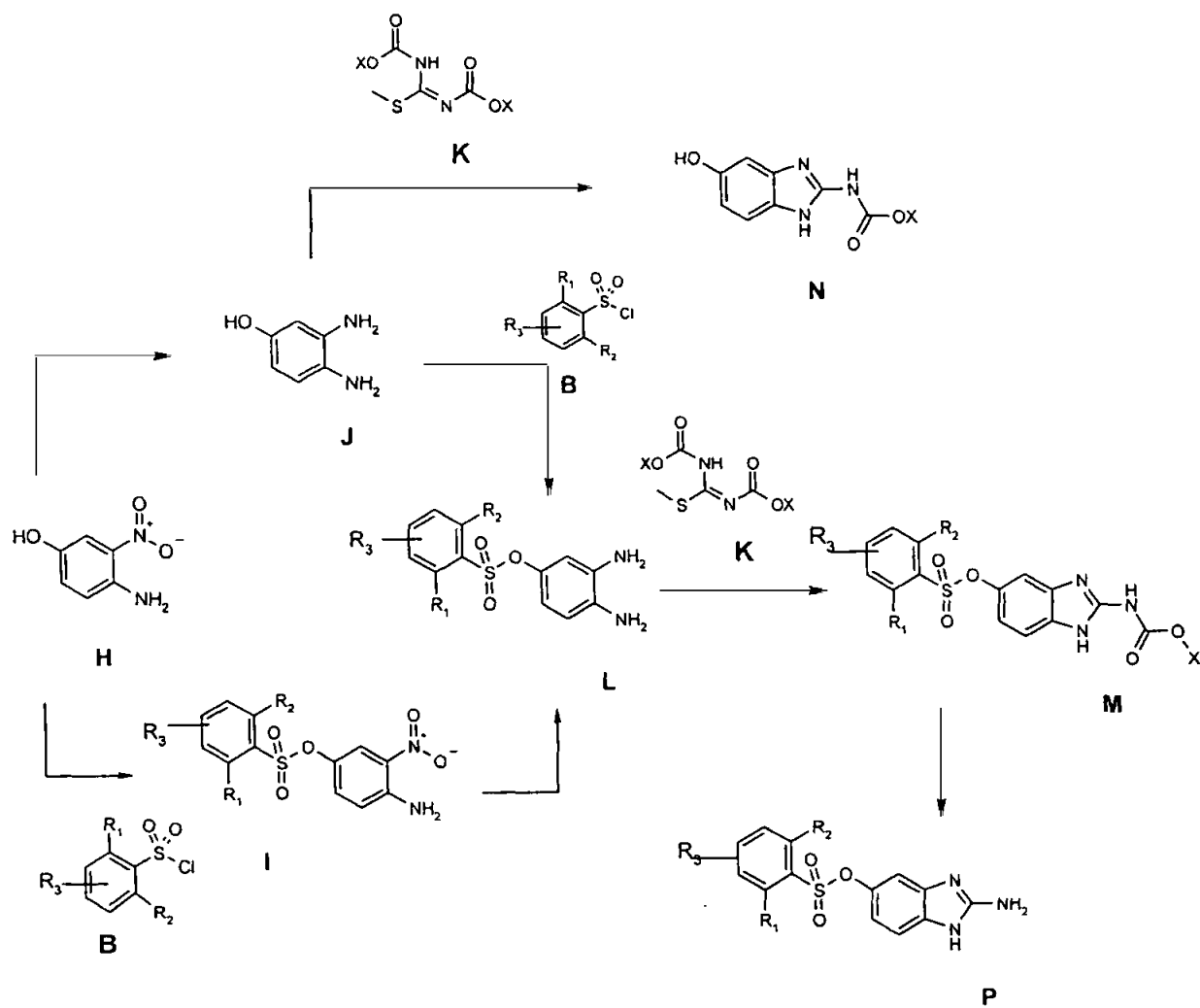
la fórmula general (I)) en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los sulfono-ésteres de fórmula (Ib) se obtienen por reacción entre los compuestos de fórmula general (F) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R1, R2, R3 tales como se han definido en la fórmula general (I) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso.

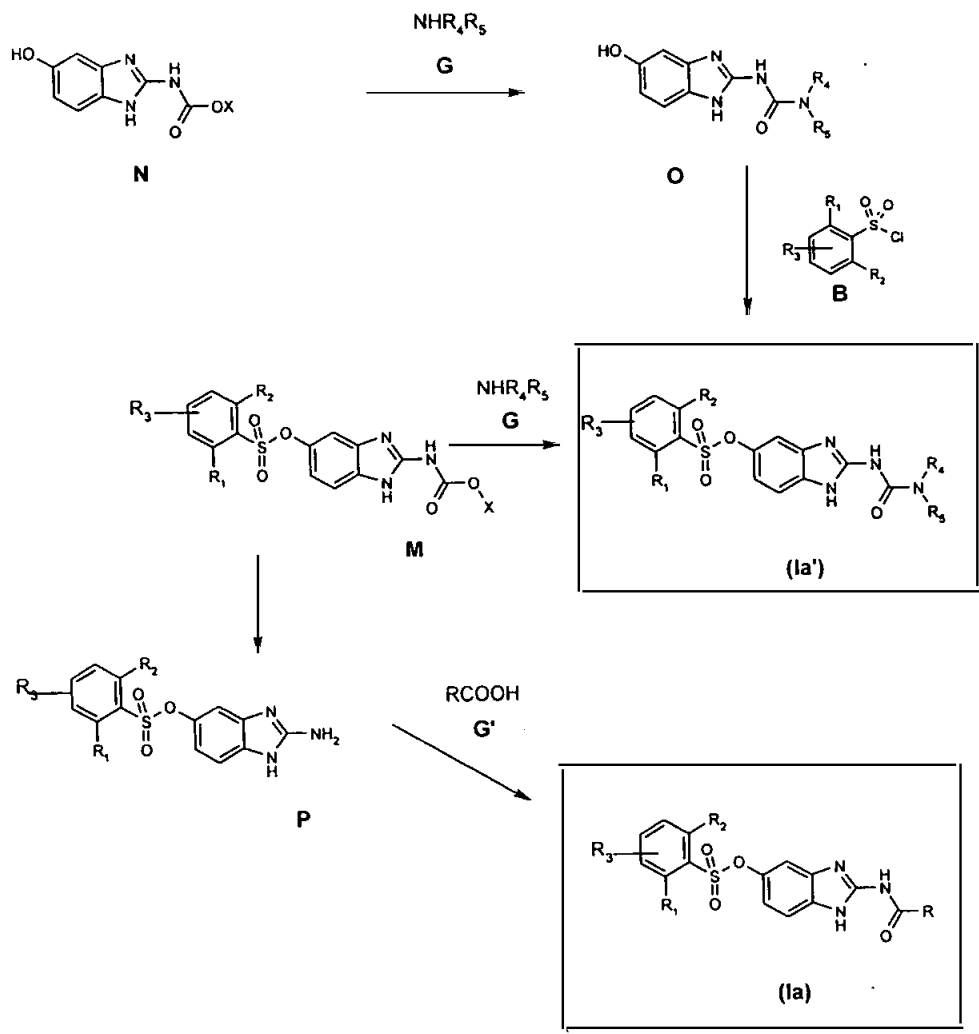
Los productos de fórmula (I) tales como se han definido anteriormente según la presente invención también pueden prepararse según los procesos descritos en los esquemas 1a y 2a siguientes.

El esquema 1a está dividido más adelante en dos partes Esquema 1aa y Esquema 1ab para una mayor claridad en su presentación

Esquema 1aa



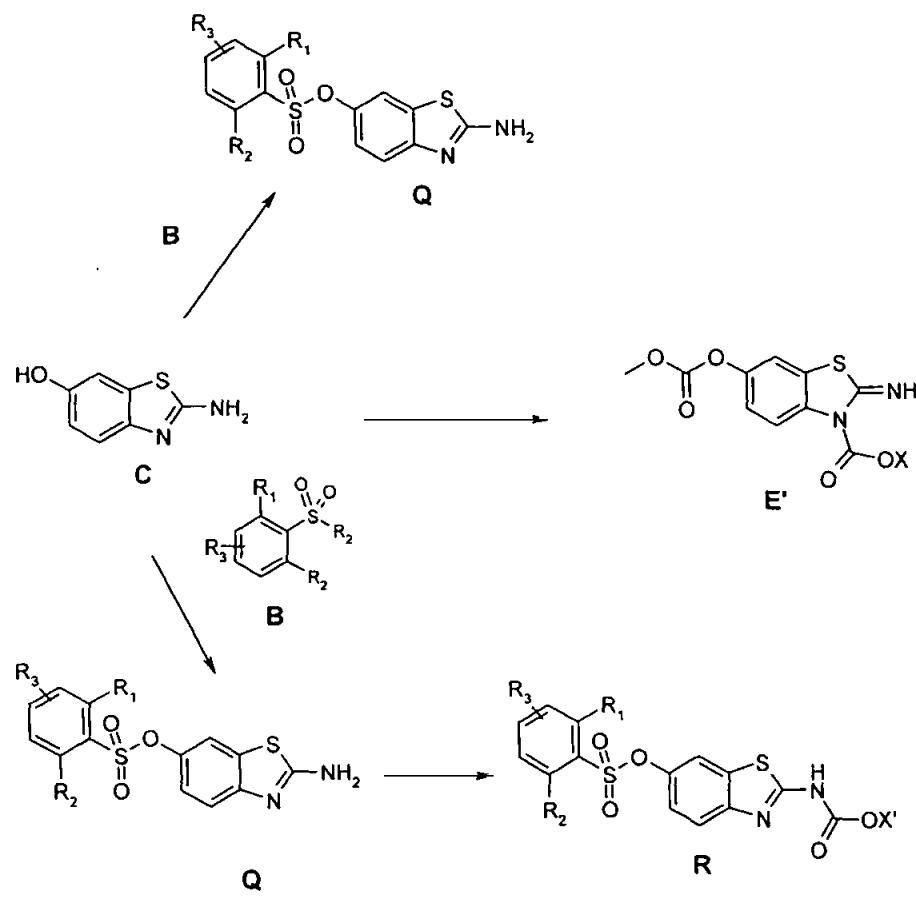
Esquema 1ab



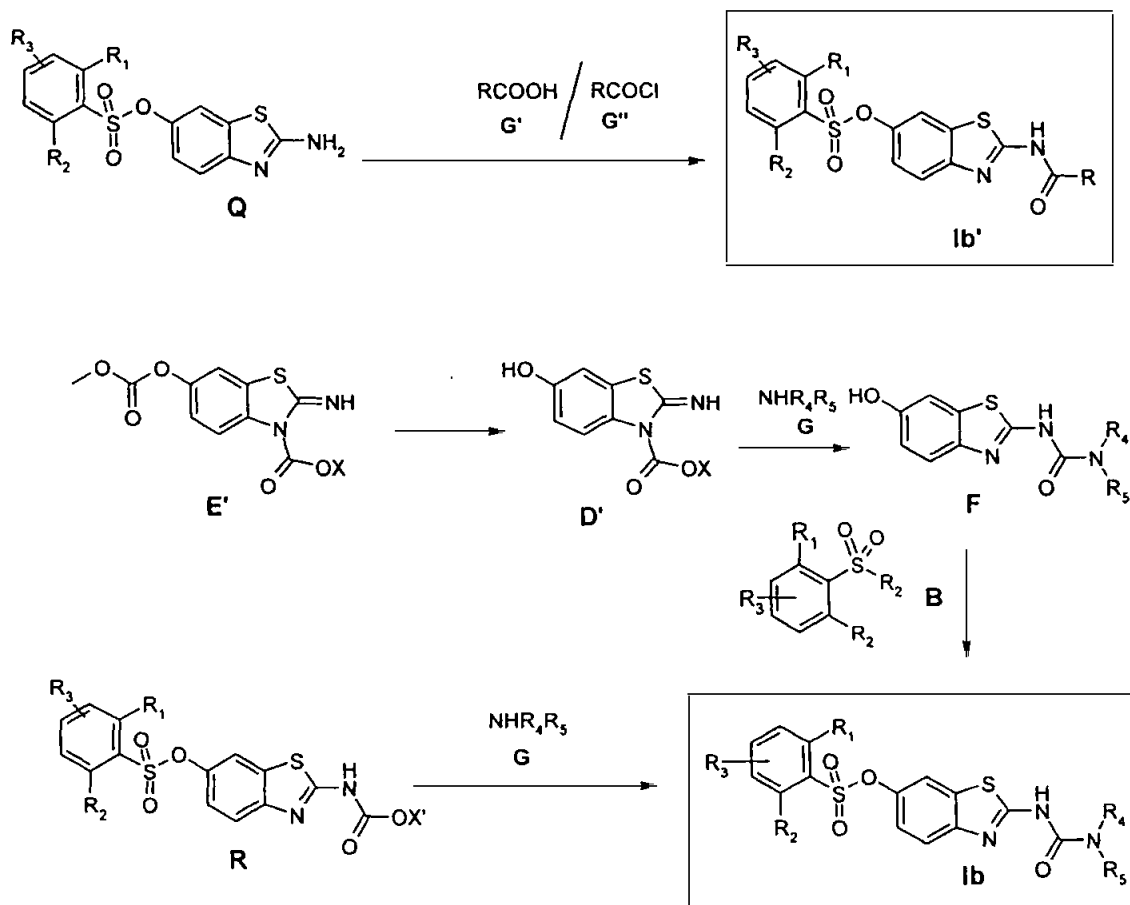
El esquema 2a está dividido más adelante en dos partes Esquema 2aa y Esquema 2ab para una mayor claridad en su presentación

5

Esquema 2aa



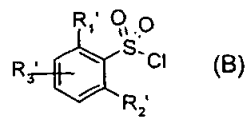
Esquema 2ab



5 De esta manera, la presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 1a anterior, para preparar los productos de fórmula (la) y (la') tales como se han definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un producto de fórmula (H) o un producto de fórmula (J)

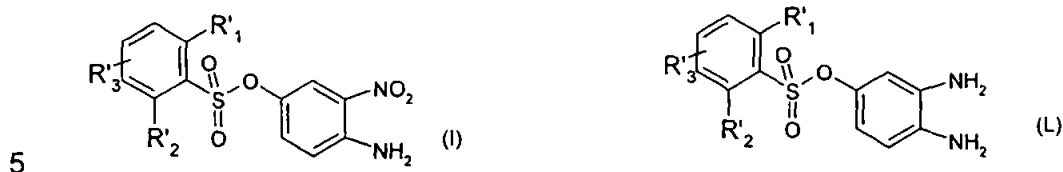


10 con un compuesto de fórmula (B):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

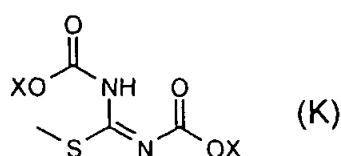
para obtener respectivamente un producto de fórmula (I) o bien (L):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente.

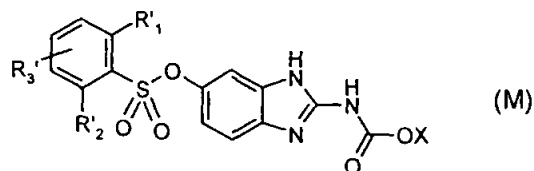
El compuesto de fórmula (L) también puede obtenerse por reducción del compuesto de fórmula (I).

10 A continuación, se hace reaccionar un producto de fórmula (L) con un compuesto de fórmula (K):



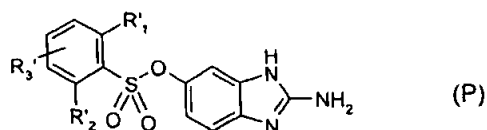
en el que COOX representa un grupo protector de NH2

para obtener un producto de fórmula (M):



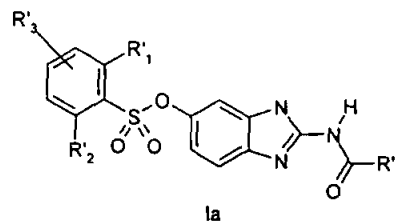
15 en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente

El compuesto de fórmula (M) puede rendir por desprotección del grupo COOX un producto de fórmula (P):



en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados anteriormente

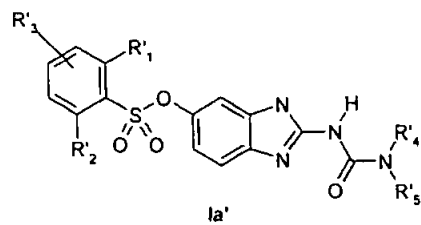
20 Este compuesto de fórmula (P) puede reaccionar con un ácido de fórmula (G'): R'COOH (G') en el que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un compuesto de fórmula (Ia):



en la que R', R'1, R'2, R'3' tienen los significados indicados anteriormente,

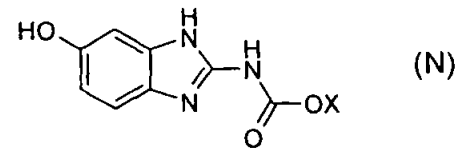
El producto de fórmula (M) también puede reaccionar con una amina de fórmula (G):

- 5
- H-NR4'R5' (G) en la que R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente para R4 y R5 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,
para obtener un compuesto de fórmula (1a'):



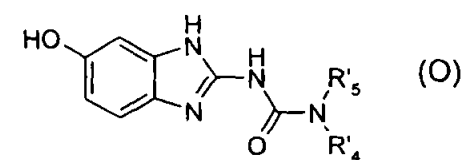
- 10
- en la que R'1, R2, R'3, R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente.

Los productos de fórmula (1a') también pueden obtenerse a partir de un compuesto de fórmula (J) sobre el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (K) para obtener un producto de fórmula (N):



- 15
- en el que COOX tiene los significados indicados anteriormente.

El producto de fórmula (N) puede reaccionar a continuación con una amina de fórmula (G): para obtener un producto de fórmula (O):



- 20
- en la que R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente.

El producto de fórmula (O) puede reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (B): para obtener un producto de fórmula (Ia').

Los productos de fórmulas (Ia) y (Ia') obtenidos de esta manera pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener los u otros
5 productos de fórmula (I), se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación (a) a (g), en cualquier orden, tales como se han definido anteriormente.

Más especialmente, las dianilinas de fórmula general (L) pueden obtenerse por ejemplo:

10 - por reacción de un 3,4-diamino fenol de fórmula (J) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R1, R2, R3 tales como se han definido en la fórmula general (IA) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

15 Los productos de fórmula (J) pueden obtenerse por ejemplo por reducción en un autoclave de un 4-amino-3-nitro fenol de fórmula (H) en presencia de hidrógeno en una atmósfera de varios bares y de un catalizador tal como por ejemplo paladio sobre carbono, en un disolvente prótico tal como metanol.

- por reducción de un 4-amino-3-nitrobenzeno sulfonato éster de fórmula (I)
20 por ejemplo en presencia de hierro en polvo y de ácido acético, en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C. Los productos de fórmula (I) pueden obtenerse por reacción de un 4-amino-3-nitro fenol de fórmula (H) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente
25 como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Más especialmente, los bencimidazoles de fórmula general (Ia') pueden obtenerse por ejemplo:

- por reacción de una amina NHR4R5 (con R4 y R5 tales como se han
30 definido anteriormente) sobre un carbamato de fórmula (M) en presencia de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción se realiza a una temperatura que varía de 90 °C a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los carbamatos de fórmula (M) pueden obtenerse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, por ciclación de los productos de

fórmula (L) en presencia de una pseudotiourea de fórmula (K) en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C.

- 5 - por reacción de una urea de fórmula (O) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Las ureas de fórmulas (O) pueden obtenerse a partir de carbamatos de fórmula (N) en presencia de aminas NHR_4R_5 y de un disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción se realiza a una temperatura que varía de 90 °C a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los carbamatos de fórmula (N) pueden prepararse principalmente como se describe en la patente WO03028721A2, a partir de un 3,4-diamino fenol de fórmula (J) y de una tiopseudo urea de fórmula (K) en presencia de ácido acético y en un disolvente prótico tal como metanol a una temperatura cercana a 65°C.

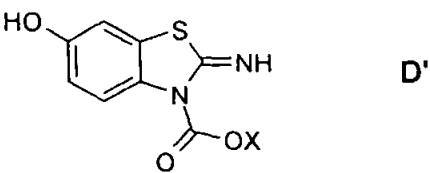
Más especialmente, los bencimidazoles de fórmula general (Ia) pueden obtenerse por ejemplo por acoplamiento de un 2-amino bencimidazol de fórmula (P) con un ácido $\text{R}'\text{COOH}$ para el que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente.

Los bencimidazoles de fórmula (Ia) pueden obtenerse por acoplamiento en las condiciones, por ejemplo, descritas por Bach T. y al. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en presencia de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, en un disolvente tal como dimetilformamida y en presencia de una base tal como diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. Las funciones opcionalmente reactivas se desprotegen a continuación opcionalmente en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en Protective Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Los bencimidazoles de fórmula (P) pueden obtenerse por desprotección de los bencimidazoles de fórmula (M) en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en Protective Group in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo

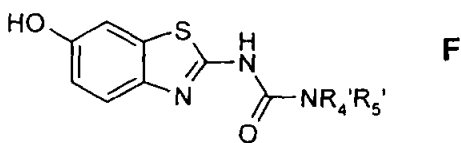
(BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.

La presente invención también tiene por objeto un proceso, según el esquema 2a anterior, para la preparación de los productos de fórmula (Ib) y (Ib') tales como se han definido anteriormente caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (D'):

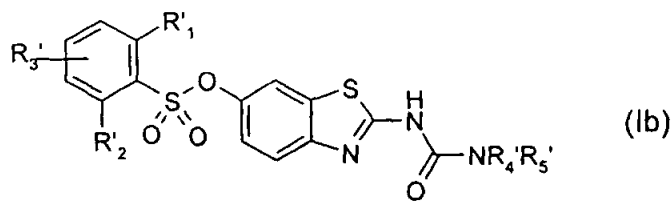


en el que COOX representa un grupo protector de NH₂,
con una amina de fórmula (G): H-NR₄'R₅' (G)

en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente para R₄ y R₅ en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un compuesto de fórmula (F):

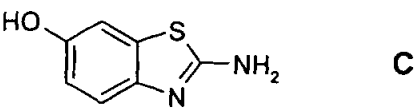


en la que R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente, compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (B) tal como se ha definido anteriormente para obtener un producto de fórmula (Ib):

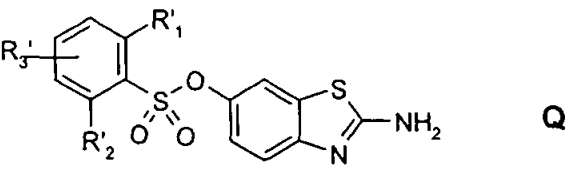


en la que R₁', R₂', R₃', R₄' y R₅' tienen los significados indicados anteriormente,

Los productos de fórmula (Ib) y (Ib') también pueden obtenerse por reacción del aminobenzotiazol de fórmula (C) con los compuestos de fórmula (B)

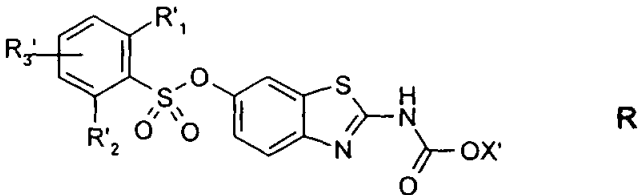


para obtener los productos de fórmula (Q):



en la que R1', R2', y R3' tienen los significados indicados anteriormente

- 5 Los productos de fórmula (Q) pueden reaccionar a continuación bien:
- con un ácido de fórmula (G') o bien un cloruro de ácido de fórmula (G'') para obtener los productos de fórmula (Ib')
 - con un cloroformiato de arilo para obtener los productos de fórmula (R):



- 10 en el que COOX representa un grupo protector de NH2,
- Los productos de fórmula (R) pueden reaccionar a continuación con una amina de fórmula (G): H-NR4'R5' (G)) para obtener los productos de fórmula (Ib) en la que R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente.
- Los productos de fórmulas (Ib) y (Ib') obtenidos de esta manera pueden ser los
- 15 productos de fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener los u otros productos de fórmula (I), se pueden someter, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación (a) a (g), en cualquier orden, tales como se han definido anteriormente.

- 20 En el esquema 2a anterior, los benzotiazoles de fórmula general (Ib) pueden prepararse a partir de 2-amino-benzotiazol-6-ol (C).

Los compuestos de fórmula general (E') pueden obtenerse por reacción de un exceso de cloroformiato de alquilo sobre el compuesto de fórmula (C) por ejemplo en presencia de una base tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

- 25 Más especialmente, los derivados ésteres del ácido (6-hidroxi-benzotiazol-2-il)-carbámico de fórmula general (D') pueden obtenerse, después de tratamiento del éster

del ácido 2-metoxycarbonilamino-benzotiazol-6-il-carbónico (E') con, por ejemplo, una disolución acuosa de hidróxido de potasio.

Los compuestos de fórmula general (F) pueden obtenerse por reacción entre el derivado carbámico de fórmula general (D') y una amina (G) en presencia de un
5 disolvente aprótico tal como 1-metil-pirrolidin-2-ona. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 90 a 150°C en un tubo sellado con microondas.

Los benzotiazoles de fórmula (Ib) pueden obtenerse por reacción entre los compuestos de fórmula general (F) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) (R1, R2, R3 tales como se han definido en la fórmula general (I)) en presencia de una base tal
10 como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Los benzotiazoles de fórmula (Ib) también pueden obtenerse, por ejemplo, por reacción entre un compuesto de fórmula general (R) y una amina (G) en presencia de un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura cercana a 20°C.

15 Los benzotiazoles de fórmula (R) pueden obtenerse por reacción entre un compuesto de fórmula general (Q) y un exceso de cloroformiato de arilo en presencia de una base tal como hidrógenocarbonato de sodio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura cercana a 20°C.

Los benzotiazoles de fórmula (Q) pueden obtenerse por reacción del 2-aminobenzotiazol de fórmula (C) y un cloruro de sulfonilo de fórmula (B) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio acuoso o trietilamina en un disolvente como
20 por ejemplo acetona a una temperatura cercana a 20°C.

Más especialmente, los benzotiazoles de fórmula general (Ib') pueden obtenerse por ejemplo por acoplamiento de un 2-aminobenzotiazol de fórmula (Q) con
25 un ácido R'COOH o por reacción con un cloruro de ácido R'COCl para los que R' tiene los significados indicados anteriormente para R en los que las funciones opcionalmente reactivas pueden estar protegidas opcionalmente.

Los benzotiazoles de fórmula general (Ib') pueden obtenerse a partir de 2-aminobenzotiazol de fórmula (Q):

30 - por acoplamiento en las condiciones descritas, por ejemplo, por Bach T. y al. (Synlett, 2002, (8), 1302-1304) en presencia de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, en un disolvente tal como dimetilformamida y en presencia de una base tal como diisopropiletilamina a una temperatura cercana a 20°C. Las funciones opcionalmente reactivas se

desprotegen a continuación opcionalmente en las condiciones clásicas descritas por Greene y Wuts en *Protective Group in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley-Interscience, 1999. Más especialmente, en el caso en el que el grupo protector es un ter-butoxicarbonilo (BOC), la desprotección puede realizarse, por ejemplo, con ácido trifluoroacético en diclorometano.

- por reacción con un cloruro de ácido $R'COCl$ en presencia, por ejemplo, de un disolvente tal como piridina a una temperatura cercana a 20°C.

Entre los productos de partida de fórmula B, G, G', G'', H y K algunos son conocidos y pueden obtenerse comercialmente: los productos de partida también pueden prepararse según los métodos habituales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, a partir de productos comerciales.

La parte experimental siguiente da ejemplos de dichos productos iniciales.

De esta manera, las diversas funciones que pueden contener determinados compuestos de las reacciones definidas anteriormente pueden, si es necesario, estar protegidas por los grupos protectores apropiados.

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

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

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

- las funciones ácidos se pueden proteger por ejemplo en forma de ésteres formados con los ésteres fácilmente degradables, tales como los ésteres bencílicos o ter-butilicos 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.

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

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.

5 b) Las transformaciones opcionales de las funciones éster en función ácido de los productos descritos anteriormente pueden, si se desea, realizarse 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.

10 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 opcional 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
15 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.

20 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
25 ejemplo con tribromuro de boro en un disolvente, tal como por ejemplo cloruro de metileno, con hidrobromuro o hidrocloreuro de piridina o también con ácido bromhídrico o clorhídrico en agua o con 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
30 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 hidrazina.

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: una reacción de salificación puede realizarse por ejemplo en presencia de
5 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.

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

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

Los productos de la invención pueden de esta manera aumentar también los efectos terapéuticos de los agentes antitumorales utilizados corrientemente.

20 Estas propiedades justifican su aplicación en terapéutica y la invención tiene especialmente 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 desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

25 La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los productos que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolín-4-ilpropil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il
- 30 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-pirrolidin-1-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-pirrolidin-1-ilpropil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-il

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(piperidin-1-ilet)il]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-bencilpiperacin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-metilpiperacin-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(azepán-1-ilet)il]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 20 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).
- La invención tiene más especialmente por objeto, como medicamentos, los
- 25 productos que responden a las fórmulas siguientes:
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-({[2-(metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
- 30 - 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-({[2-(metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-({[2-(metoxietil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

5 - 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

10 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

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

15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-bencilpiperacín-1-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

30 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-metilpiperacín-1-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(1-metilpirrolidin-2-iletíl)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-azepán-1-iletil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

5 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

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

10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-metoxietil]carbamoil}amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-({[2-metoxietil]carbamoil}amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

15 - 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-({[2-metoxietil]carbamoil}amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-morfolin-4-iletil]carbamoil}amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-iletil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolin-4-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-pirrolidin-1-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

30 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

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

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[3(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3(3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

10 así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dicho producto de fórmula (I).

15 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 desde un punto de vista farmacéutico de este producto o un profármaco de este producto y, llegado el caso, un soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico..

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

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

25 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.

30 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; se preparan según los métodos habituales. El principio activo puede incorporarse a los excipientes empleados habitualmente en estas composiciones farmacéuticas, tales como talco, goma arábica, 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 por día en adultos o
5 preferentemente de 0,1 a 2 g por día.

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

10 La presente invención tiene también por objeto la utilización de productos de fórmula (I) tales como los definidos anteriormente para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una enfermedad caracterizada por la desregulación de la actividad de una proteína quinasa.

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

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

La presente invención también tiene por objeto la utilización definida anteriormente en la que la proteína quinasa se elige del grupo siguiente:

20 AuroraA, AuroraB, los miembros de la familia de las CDK (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, los miembros de la familia de los VEGFR (VEGFR1 o flt-1, VEGFR2 o KDR o flk-1, VEGFR3), FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET así como los mutantes de la proteína MET, EGFR, Fak, IGF-1R y PDGFR.

La presente invención tiene especialmente por objeto la utilización definida
25 anteriormente en la que la proteína quinasa es MET.

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

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

30 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 ligadas a una proliferación no controlada.

La presente invención tiene especialmente 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 la prevención de una enfermedad elegida del grupo siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos
5 fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene más especialmente por objeto la utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la preparación de
10 un medicamento destinado al tratamiento o 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', retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

La presente invención tiene de esta manera más especialmente por objeto la
15 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

20 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
25 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.

30 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 la quimioterapia o radioterapia o también en asociación por ejemplo con otros agentes terapéuticos.

Dichos agentes terapéuticos pueden ser agentes antitumorales utilizados comúnmente.

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

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

Parte experimental

Horno microondas utilizado:

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

- 10 Los espectros de RMN ¹H a 400 MHz y ¹H a 300 MHz se realizaron en espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-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.

- 15 Los espectros de Masas se realizaron con impacto electrónico (IE; 70 eV; equipo Finnigan SSQ7000), con ionización química (IC; gas reactante: amoníaco; equipo Finnigan SSQ7000). Los espectros con electronebulización (ES+) se realizaron en un equipo Platform II (Micromass).

Ejemplo 1: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

- 20 El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

- 25 A una disolución de 175mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en 15ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N, se añaden 189mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo finamente molidos. La suspensión se agita aproximadamente 20 horas a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 10ml de agua y se enfría a aproximadamente 5°C durante aproximadamente 15 minutos. El precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 2 ml de agua y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol/acetonitrilo (95/3/2 en volúmenes)], se obtienen 65mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:
- 30

- punto de fusión: funde a 171°C (Banc-Köfler)

- Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 3,28 (s, 3H); 3,34 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,42 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,75 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 1H); de 6,95 a 7,22 (m extendido, 2H); 7,30 (m ancho, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 9,93 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H).

5 - Espectro de masas: LCMS: m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (pico base), m/z 917: $[2\text{M}+\text{H}]^+$, m/z 384: $[\text{M}+\text{H}]^+ - \text{NHC}_2\text{H}_4\text{OCH}_3$

La 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea se prepara como se describe en la patente WO03028721A2.

10 Ejemplo 2: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2- $\{[(2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}$ -1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2- $\{[(2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}$ -1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 175mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea, de 17,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 173mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (96/4 en volúmenes)], se obtienen 45mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2- $\{[(2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}$ -1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 138°C (Banc-Köfler)

20 Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 2,42 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H); 6,70 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); de 6,91 a 7,31 (m extendido, 2H); 7,27 (d ancho $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,40 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,66 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H).

25 Espectro de masas: LCMS: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Cl: m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 3: 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2- $\{[(2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}$ -1H-bencimidazol-5-ilo

30 El 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2- $\{[(2\text{-metoxietil})\text{carbamoil}]\text{amino}\}$ -1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en 50ml de acetona, se añaden 0,162 ml de trietilamina y 192mg de cloruro de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonilo. Después de aproximadamente 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C , se añaden 95mg de cloruro de 2,4,6-

trimetilbencenosulfonilo y 0,08ml de trietilamina. Después de 3 horas de agitación adicionales a la misma temperatura, se añaden 95mg de cloruro de 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo y la suspensión se agita aproximadamente 20 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida (13kPa), el resto se recoge con 50ml de agua y se extrae tres veces con 40ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 134mg de una resina que se concentra en 7ml de óxido de diisopropilo y 7ml de óxido de dietilo. Después de filtrar y secar bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo, se obtienen 123mg de 2,4,6-trimetilbencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un sólido cuyas características son las siguientes:

- punto de fusión: funde a 140°C después 162°C (Banc-Köfler)
- Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,29 (s, 3H); 2,44 (s, 6H); de 3,22 a 3,39 (m parcialmente enmascarado, 5H); 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,60 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,93 (m extendido, 1H); 7,12 (s, 2H); 7,25 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)
- Espectro de masas: LCMS: m/z 433 [M+H]⁺+(pico base) m/z 865 : [2M+H]⁺, m/z 431: [M-H]⁻, m/z 863: [2M-H]⁻

20

Ejemplo 4: 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea, de 16ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 276mg de cloruro de 2,6-dicloro-4-trifluorometil-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 45mg de 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- R_f CCM sílice = 0,15 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].
- Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 3,29 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,42 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,79 (m ancho, 1H); de 7,06 a 7,20 (m

extendido, 2H); 7,32 (m ancho, 1H); 8,23 (s, 2H); 9,95 (m extendido, 1H); de 11,7 a 11,8 (m extendido, 1H)

- Espectro de masas: LCMS: m/z 527 [M+H]⁺ (pico base), m/z 1.053 : [2M+H]⁺, m/z 525: [M-H]⁻, m/z 1.051: [2M-H]⁻ (pico base).

5 Ejemplo 5: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]-amino}-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 1 pero a partir de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea, de 20,5ml de una
10 disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 221mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (92/8 en volúmenes)], se obtienen 114mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

15 - punto de fusión: funde a 149°C (Banc-Köfler)

- Espectro de RMN 1H a 400MHz: De 2,33 a 2,46 (m, 6H); de 3,22 a 3,38 (m enmascarado, 2H); 3,60 (m, 4H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,08 (m extendido, 1H); 7,29 (d ancho, J = 8,5 Hz, 2H); de 7,67 a 7,79 (m, 3H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

20 - Espectro de masas: LCMS: m/z 514 [M+H]⁺, m/z 512 : [M-H]⁻

El: m/z 100 (pico base): C₄H₈NO-CH₂⁺, m/z 146: C₆H₃Cl₂

La 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea se prepara como se describe en la patente WO03028721A2.

25 Ejemplo 6: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]-amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

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

A una disolución de 260mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 19,4ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden
30 209mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo finamente molidos. Después de aproximadamente 5 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 70mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo adicionales. Después de aproximadamente 18 horas de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida (13kPa) hasta aproximadamente un

volumen de 5ml. La suspensión obtenida se enfría durante una hora aproximadamente a una temperatura cercana a 5°C. El sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de agua previamente enfriada a aproximadamente 5°C y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo. De esta manera, se obtienen 216mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 130 a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: De 2,33 a 2,47 (m, 6H); de 3,22 a 3,38 (m enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,79 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,01 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,81 (m, 4H); 10,95 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: LCMS: m/z 531 [M+H]⁺, m/z 529 : [M-H]⁻

b) 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea

La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea puede prepararse de la manera siguiente:

En un tubo de 10ml, se ponen en suspensión 200mg de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en 6ml de 1-metil-pirrolidin-2-ona y se añaden 580mg de 2-morfolin-4-il-etilamina. Después de cerrarlo, el tubo se pone en el horno de microondas a una temperatura cercana a 150°C durante aproximadamente 25 minutos. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto obtenido se purifica mediante cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)]. De esta manera se obtienen 270mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en forma de una resina cuyas características son las siguientes:

- Rf CCM sílice = 0,23 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

- Espectro de masas: EI: m/z 322 [M⁺], m/z 100 (pico base) : C₄H₈NO-CH₂+ m/z 166 [M⁺] – CONH(CH₂)₂-morfolina.

LCMS: m/z 323 [M+H]⁺(pico base) , m/z 167: [M+H]⁺ - CONH(CH₂)₂-C₄H₈NO m/z 157: C₄H₈NO(CH₂)₂NHCO⁺-morfolina, m/z 321: [M-H]⁻, m/z 643: [2M-H]

c) (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo

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

A una disolución de 3g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 50ml de piridina, se añaden, gota a gota manteniendo la temperatura cercana a 25°C, 1,7g de cloroformiato de metilo. Después de aproximadamente 3 horas de agitación después

del fin del vertido cercano a 25°C, se añaden 0,37g de cloroformiato de metilo. Después de 18 horas de agitación a la misma temperatura, se añaden de nuevo 1,7g de cloroformiato de metilo y la mezcla se agita 2 horas adicionales. La mezcla de reacción se vierte en 100ml de agua y se agita durante aproximadamente 15 minutos.

- 5 El precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 30 ml de agua y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de fósforo.

De esta manera se obtienen 3,5g de una mezcla de carbonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo y de metilo y de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo cuyas características son las siguientes:

- 10 - Espectro de masas: LCMS: m/z 225 [M+H]⁺(pico base), m/z 193: [M+H]⁺ - OCH₃

+ 50% disustituido: m/z 283 [M+H]⁺(pico base), m/z 251: MH⁺ - OCH₃

- Esta mezcla se pone en disolución en 140ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5N y se agita a una temperatura cercana a 20°C durante
15 aproximadamente 18 horas y se enfría a aproximadamente 5°C. Después de ajustar el pH a aproximadamente 5-6 por adición de ácido acético glacial, la suspensión obtenida se mantiene cerca de 0°C durante aproximadamente 30 minutos. El sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua previamente enfriada a aproximadamente 5°C y se seca bajo presión reducida (13 kPa) sobre pentaóxido de
20 fósforo. De esta manera se obtienen 2,66g de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 256°C (Banc-Köfler)

- Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 3,74 (s, 3H); 6,83 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H);
7,24 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 9,46 (s ancho, 1H); 11,3 (m
25 extendido, 1H)

Espectro de masas: EI: m/z 224 [M⁺](pico base), m/z 192 : [M+H]⁺ - OCH₃

d) 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol

El 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol puede prepararse de la manera siguiente:

- A una disolución de 7g de 6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-amina (comercial) en 65ml
30 de ácido acético glacial, se añaden 130ml de una disolución de ácido bromhídrico al 48% en agua. La disolución se lleva a reflujo durante aproximadamente 20 horas. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida (13kPa), el resto se recoge con 50ml de agua, el pH de la disolución se vuelve a llevar cerca de 8 mediante la adición de hidrógenocarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrae cuatro veces con

250ml de acetato de etilo, las fases orgánicas juntas se lavan tres veces con 20ml de una disolución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (13kPa). El sólido obtenido se recoge con 20ml de diclorometano, se filtra con succión, se lava
5 tres veces con 10ml de diclorometano y tres veces con 20ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida (13kPa) sobre pentaóxido de fósforo. De esta manera, se obtienen 5,3g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en forma de un polvo rosa cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 235-240°C (Banc-Köfler)

10 Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 6,64 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,01 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,05 (s ancho, 2H); 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 9,07 (s ancho, 1H).

Espectro de masas: IE: m/z 166 [M+.] (pico base)

Ejemplo 7: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]-amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

15 El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6 a) pero a partir de 330mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea y de 239mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo en 25,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente:
20 diclorometano/metanol (94/6 en volúmenes)], se obtienen 460mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 195°C (Banc-Köfler)

- Espectro RMN ¹H a 400 MHz: 2,41 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,76 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t ancho, J = 9,0 Hz, 2H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,93 (tt, J = 6,0 y 9,0 Hz, 1H); 10,9 (m extendido, 1H).

Ejemplo 8: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

30 a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6 a) pero a partir de 300mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea y de 262mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo en 28ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol

(95/5 en volúmenes)], se obtienen 331mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una resina beige cuyas características son las siguientes:

punto de fusión: funde a 145°C (Banc-Köfler)

- 5 - Espectro RMN 1H a 300 MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (m, 2H); 6,84 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t ancho, J = 8,5 Hz, 2H); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,92 (tt, J = 6,0 y 8,5 Hz, 1H); 10,8 (m extendido, 1H).

b) 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea

- 10 La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea puede prepararse como en el ejemplo 6 b) pero a partir de 500mg de (6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de metilo de 1,68g de 2-metoxi-etilamina, en 10 ml de 1-metil-pirrolidin-2-ona. De esta manera se obtienen 300mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-metoxietil)urea en forma de un polvo gris cuyas características son las siguientes:

- 15 punto de fusión: funde a 225°C (Banc-Köfler)

- Espectro RMN 1H a 400 MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,41 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 6,79 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,81 (t ancho parcialmente enmascarado, J = 5,5 Hz, 1H); 7,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 9,35 (s ancho, 1H); 10,4 (s ancho, 1H).

- 20 Ejemplo 9: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

- 25 A una disolución de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 16,4ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden 191mg de cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo. La disolución se agita 24 horas a una temperatura cercana a 20°C. Después de añadir 40mg de cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo la mezcla se agita 5 horas a una temperatura cercana a 20°C. El medio de reacción se pone en un baño de hielo y el filtrado se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua helada y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (93/7 en volúmenes)], se obtienen 167mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo amarillo claro cuyas características son las siguientes:
- 30

Punto de fusión: funde a 190-192°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,41 (m, 6H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,75 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); de 6,98 a 7,35 (m extendido, 3H); 7,41 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,90 (m, 1H); 10,05 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (CI) : m/z 482 [MH]⁺

Ejemplo 10: 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletil)-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 250mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 13,5ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 335mg de cloruro de 2-trifluorometilbencenosulfonilo. Después de 5 días de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 128mg de 2-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 140-145°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 2,36 a 2,45 (m, 6H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,58 (m, 4H); 6,65 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 6,98 (m extendido, 1H); 7,27 (m ancho, 2H); 7,86 (t, J = 7,5 Hz, 1H); de 7,97 a 8,04 (m, 2H); 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,05 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 514 [MH]⁺

Ejemplo 11: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletil)-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 200mg de 1-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 13ml de disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio 0,1N y 162mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de 3 días de agitación a una temperatura cercana a 20°C,

el medio de reacción se sumerge en un baño de hielo y el precipitado se filtra con succión, se lava cuatro veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 63mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

10 Punto de fusión: funde a 168°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,40 (m, 6H); 2,42 (s, 3H); 3,28 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,71 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,04 (m extendido, 1H); 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,31 (m extendido, 1H); 7,39 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,60 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 494 [MH⁺]

Ejemplo 12: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una suspensión de 300mg de 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea en 100ml de acetona se añaden 186mg de trietilamina y 349mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de una noche de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 90mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo y se deja en agitación 24 horas adicionales. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). El resto se recoge en 50 ml de agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (0,5 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (96,5/3,5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 10ml de óxido de dietilo, se filtra, se lava tres veces con 5ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 130mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 160-165°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 0,47 (m, 2H); 0,68 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (m extendido, 1H); 7,24 (m extendido, 1H); 7,30 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 9,82 (m extendido, 1H); 11,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 441 [MH⁺]

b) La 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea puede prepararse de la manera siguiente:

En un reactor de microondas de una capacidad de 20ml, se ponen 3g de (5-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-carbamato de metilo en 15ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 4,19g de ciclopropilamina. Después de cerrar herméticamente el reactor, se pone 25 minutos a 130°C en la cavidad microondas. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (0,2 a 0,4kPa) con una temperatura del baño de 85°C. El resto se recoge en 100 ml de agua, se concentra, se filtra con succión y se lava tres veces con 80 ml de agua. La torta se recoge con 30ml de una mezcla de diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes) y se filtra la parte insoluble. Esta operación se repite diez veces. Los filtrados se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y a una temperatura del baño de 50°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 300mg de 1-ciclopropil-3-(5-hidroxi-1H-bencimidazol-2-il)urea en forma de cristales crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 320°C

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 0,47 (m, 2H); 0,67 (m, 2H); 2,62 (m, 1H); 6,48 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,74 (m ancho, 1H); 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (m extendido, 1H); 8,78 (m ancho, 1H); 9,57 (m muy extendido, 1H); 12,65 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 233 [MH⁺]

c) El (5-hidroxi-1H-benzoimidazol-2-il)-carbamato de metilo se preparó como se describe en la patente de EEUU 6900235 .

Ejemplo 13: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

- En un reactor de microondas, se ponen 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 5ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 787mg de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etanamina. Después de cerrar herméticamente el reactor, se pone 20 minutos a 120°C en la cavidad microondas. El medio de reacción se evapora a sequedad bajo presión reducida (0,2kPa) con una temperatura del baño de 85°C. El resto se recoge en 50 ml de agua y se extrae tres veces con 40 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 193mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:
- 15 Punto de fusión: funde a 130°C (Banc-Köfler)
- Espectro de RMN 1H a 400MHz: 1,16 (m, 2H); 1,28 (m, 1H); 1,41 (m, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,88 (m, 2H); 2,77 (m, 2H); 3,19 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 3,42 (s, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,08 (m ancho, 2H); de 7,18 a 7,34 (m, 6H); de 7,68 a 7,77 (m, 3H); 9,90 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)
- 20 Espectro de masas: MS (ES⁺) : m/z= 602 [MH⁺]
- b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:
- A una disolución de 5,5g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en una mezcla de 153ml de metanol y 991mg de ácido acético puro se añaden 3,4g de [(Z)-(metiltio)metiliden]biscarbamato de dimetilo. La mezcla se lleva a reflujo 4 horas. Después de volver a una temperatura cercana a 20°C, el precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 10ml de metanol y se seca bajo presión reducida sobre potasa. Se obtienen 5,8 g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:
- 30 Punto de fusión: funde a 261°C (Banc-Köfler)
- Espectro de masas: MS (EI): m/z = 415 [M⁺]
- c) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 2g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en 85ml de metanol y 33ml de ácido acético puro, se añaden 2,25g de hierro en polvo. El medio de reacción se lleva a reflujo durante tres horas. La parte insoluble se filtra y se lava tres veces con 10ml de metanol previamente calentado. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa) a una temperatura del baño de 50°C. El resto se recoge con 50ml de agua, se lleva a pH 8-9 con hidrógenocarbonato de sodio y se extrae cinco veces con 80ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 900mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en forma de cristales naranjas cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 100°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 332$ [M^+]

d) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 3,14g de 4-amino-3-nitro-fenol en 50ml de acetona, se añaden 5g de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Se deja en agitación cinco minutos y se pone el medio de reacción en un baño de hielo con el fin de no sobrepasar 30°C cuando se añaden 2,9ml de trietilamina. Se observa la formación de un precipitado y se deja en agitación durante veinticuatro horas a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 500mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo y después de dos horas de agitación la parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 30ml de acetona y se pone aparte*. El filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y el resto se recoge con 1l de diclorometano y se lava tres veces con 40ml de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Se obtienen 3,28g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en forma de cristales naranjas cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS: ES-: $m/z = 361$ [MH^-]

La parte insoluble se recoge con 50ml de agua, se filtra de nuevo, se lava tres veces con 30ml de agua, se filtra con succión y se seca bajo presión reducida sobre

pentaóxido de fósforo. Se obtienen 3,72g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 4-amino-3-nitrofenilo en forma de polvo amarillo cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: MS: ES-: $m/z = 361$ [MH-]

5 Ejemplo 14: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-
10 [(metoxycarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 4,5ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 500mg de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)etanamina. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] el producto obtenido se recrystaliza en caliente en 15ml de acetonitrilo y se filtra con succión a una temperatura cercana a 20°C, se lava dos veces con 2ml de acetonitrilo y tres veces
15 con 4ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 241mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo con reflejos violáceos cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 190°C-192°C (Banc-Köfler)

20 Espectro de RMN ^1H a 400MHz: de 2,34 a 2,47 (m ancho, 10H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,47 (s, 2H); 6,74 (dd, $J = 2,5$ y $8,5$ Hz, 1H); 7,09 (m extendido, 1H); de 7,20 a 7,35 (m, 7H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 10,0 (m muy extendido, 1H); 11,75 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): $m/z = 937$ [MH⁺]

25 Ejemplo 15: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([(piridin-2-ilmetil)carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([(piridin-2-ilmetil)carbamoil]amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxycarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en
30 7ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-2-ilmetanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5 ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen

160mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-2-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 204°C (Banc-Köfler)

5 Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 4,49 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 6,73 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,07 (s ancho, 1H); de 7,24 a 7,31 (m, 2H); 7,37 (d ancho, J = 8,0 Hz, 1H); de 7,67 a 7,81 (m, 4H); 7,93 (m extendido, 1H); 8,53 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,85 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 492 [MH⁺]

10 Ejemplo 16: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en
15 6 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-3-ilmetanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen
20 169mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-3-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 210°C (Banc-Köfler)

25 Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,09 (s ancho, 1H); 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,38 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,68 a 7,76 (m, 5H); 8,46 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,15 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 492 [MH⁺]

30 Ejemplo 17: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 7ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 260mg de 1-piridin-4-ilmetanamina y durante 25

minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen

5 175mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[piridin-4-ilmetil]carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 165-170°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 4,42 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y

10 8,5 Hz, 1H); 7,08 (s ancho, 1H); de 7,26 a 7,32 (m, 3H); de 7,66 a 7,78 (m, 3H); 7,85 (m extendido, 1H); 8,50 (d ancho, J = 5,5 Hz, 2H); 10,35 (m extendido, 1H); 11,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 492 [MH+]

Ejemplo 18: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

15

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 10ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 0,114ml de bencilamina y durante 25 minutos a 130°C. Se

20 obtienen 181mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(bencilcarbamoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 195°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 4,39 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 6,74 (dd, J = 2,5 y

25 8,5 Hz, 1H); 7,09 (s ancho, 1H); de 7,20 a 7,39 (m, 6H); de 7,60 a 7,80 (m, 4H); 10,1 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 491 [MH+]

Ejemplo 19: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-piridin-3-iletíl)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

30

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-piridin-3-iletíl)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 147mg de 2-piridin-3-iletanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente:

diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 3 ml de acetonitrilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 0,5ml de acetonitrilo y tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 132mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-piridin-3-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 131°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,82 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 3,44 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 6,74 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,07 (m extendido, 1H); de 7,25 a 7,35 (m, 3H); de 7,64 a 7,78 (m, 4H); 8,43 (d ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 8,47 (s ancho, 1H); 9,97 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 506 [MH+]

Ejemplo 20: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((metoxicarbonil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 172mg de 2-(4-metilpiperacin-1-il)etanamina y durante 25 minutos a 130°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (80/20 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca a sequedad bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 196mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 180°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,16 (s, 3H); de 2,22 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 10H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,08 (m ancho, 1H); 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,34 (m extendido, 1H); de 7,67 a 7,79 (m, 3H); 10,0 (m extendido, 1H); 11,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 527 [MH+]

Ejemplo 21: a) 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-piperacin-1-iletil)carbamoil)amino)-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-piperacina-1-iletil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 340mg de 4-(2-((5-((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1H-benzimidazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo en 60ml de diclorometano se añaden 631mg de ácido trifluoroacético. Se deja en agitación 24 horas a una temperatura cercana a 20°C y se añaden 590mg de ácido trifluoroacético. El medio de reacción se deja en agitación durante tres días y se evapora a sequedad bajo presión reducida (2kPa). El resto se recoge con 25ml de agua, se lleva a pH 9 con carbonato de potasio y se extrae tres veces con 50ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas juntas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida (2 kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/6/0,5 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 25ml de óxido de diisopropilo, se filtra, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 165mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-piperacina-1-iletil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 145°C-150°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,34 (m, 4H); 2,39 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,71 (m, 4H); 3,26 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,09 (m ancho, 1H); 7,21 (m extendido, 1H); 7,29 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,66 a 7,79 (m, 3H); 9,98 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES+): m/z= 513 [MH⁺]

b) El 4-(2-((5-((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1H-benzimidazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((metoxycarbonil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo en 8ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 827mg de 4-(2-aminoetil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (92,5/7,5 en volúmenes)], la resina naranja obtenida se concentra en 20ml de óxido de diisopropilo, el sólido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 353mg de 4-(2-((5-((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1H-benzimidazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-

1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,307 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 613 [MH⁺]

5 Ejemplo 22: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(piperidin-4-iletil)carbamoil]-amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(piperidin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 250mg de 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 50ml de diclorometano y 835mg de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 8ml de diclorometano, el sólido se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de diclorometano y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 143mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(piperidin-4-iletil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 165°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN 1H a 400MHz: 1,02 (m, 2H); 1,38 (m, 3H); 1,61 (m, 2H); 2,43 (dt, J = 2,5 y 12,0 Hz, 2H); 2,91 (m, 2H); 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 6,73 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,30 (m extendido, 1H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 9,70 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 512 [MH⁺]

b) El 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[2-(metoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 8ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 823mg de 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se purifica en columna de sílice [eluyente: Gradiente diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5 en volúmenes]. Se obtienen 93mg de 4-(2-[[5-[[2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi]-1H-bencimidazol-2-il)carbamoil]amino)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,416 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 612 [MH⁺]

Ejemplo 23: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

5 El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13b pero a partir de 900mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en 25ml de metanol, 162mg de ácido acético y 784mg de [(Z)-(metiltio)metililiden]biscarbamato de di-ter-butilo. Después de tres horas de reflujo la disolución se enfría, se evapora a sequedad bajo
10 presión reducida (2kPa) y el resto se recoge con 60ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae tres veces con 50ml de diclorometano. Las fases orgánicas juntas se lavan tres veces con 20 ml de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente:
15 diclorometano], el sólido obtenido se recrystaliza en 5ml de acetonitrilo en caliente. La mezcla se pone en un baño de agua a una temperatura cercana a 5°C, el precipitado se filtra, se lava tres veces con 2ml de acetonitrilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 193mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las
20 siguientes:

Punto de fusión: funde a 205°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,51 (s, 9H); 6,79 (dd, J = 2,0 y 8,5 Hz, 1H); 7,10 (m extendido, 1H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,68 a 7,78 (m, 3H); 11,05 (m muy extendido, 1H); 11,95 (m muy extendido, 1H)

25 Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 458 [MH⁺]

Ejemplo 24: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

30 A una disolución de 468mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida se añaden 159mg de diisopropiletilamina y 106mg de ácido ciclopropanocarboxílico. Después de una hora de agitación del medio de reacción a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-

5-ilo. Se deja en agitación una noche a una temperatura cercana a 20°C. El medio de reacción se diluye con 50ml de agua, la parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 5ml de agua, se filtra con succión y se seca bajo corriente de aire. El sólido obtenido se concentra en 10ml de una mezcla de óxido de dietilo y acetonitrilo (7/3 en volúmenes), se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 98mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 242°C (Banc-Köfler)

10 Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,86 a 0,96 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 6,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 7,17 (m ancho, 1H); 7,37 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,9 (m extendido, 1H); 12,15 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 426 [MH⁺]

15 b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 250mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en 20ml de diclorometano se añaden 746mg de ácido trifluoracético. Después de una noche de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 746mg de ácido trifluoroacético. Después de 24 horas de agitación, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida (2kPa) y se recoge con 40ml de una disolución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae cinco veces con 60ml de diclorometano, las fases orgánicas juntas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran a sequedad bajo presión reducida (2kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], la resina obtenida se concentra en 5ml de pentano, el sólido obtenido se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de pentano y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 80mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

30 Punto de fusión: funde a 235°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 6,32 (s, 2H); 6,56 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,79 (m extendido, 1H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,67 a 7,77 (m, 3H); 10,8 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 358 [MH⁺]

Ejemplo 25: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de una
 5 disolución de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 186mg de ácido 3-piridin-3-ilpropanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de una noche de agitación el medio de reacción se diluye en 150ml de agua y se extrae tres veces con
 10 30ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan a sequedad bajo presión reducida. El resto se recrystaliza en 3ml de acetonitrilo a reflujo, el medio se pone en un baño de agua a una temperatura cercana a 5°C, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con 1ml de acetonitrilo y tres veces con 2ml de óxido de dietilo. El sólido se seca bajo
 15 presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 235mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 188°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: observamos un desdoblamiento 50% - 50%
 20 de tautómeros con: 2,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 6,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 0,5H); 6,83 (d ancho, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,11 (s ancho, 0,5H); 7,24 (s ancho, 0,5H); 7,31 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 0,5H); 7,67 (td, J = 2,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,79 (m, 3H); 8,40 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 11,6 (m ancho, 1H); 12,15 (s ancho, 0,5H); 12,25 (s
 25 ancho, 0,5H).

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 491 [MH⁺]

Ejemplo 26: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de una disolución de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en
 30 10ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 321mg de ácido 3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-

amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], la resina se concentra en 5ml de acetonitrilo helado, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de acetonitrilo y tres veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 166mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,11 (m ancho, 2H); de 1,47 a 1,84 (m, 5H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,73 (m, extendido, 1H); 2,97 (m extendido, 1H); 3,54 (m extendido, 1H); 4,45 (m extendido, 1H); 6,81 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1H); 7,17 (s ancho, 1H); de 7,31 a 7,46 (m, 6H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,6 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 601 [MH⁺]

El ácido 3-(1-benzoilpiperidin-4-il)propanoico puede prepararse como se describe en la patente EP0602242A1.

Ejemplo 27: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 330mg de 4-{3-[(5-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 40ml de diclorometano y 755mg de ácido trifluoroacético. Después de llevar el medio de reacción a pH 8-9 con carbonato de potasio, el precipitado se filtra y se concentra en 5ml de acetato de etilo, se filtra con succión y se lava tres veces con 1ml de acetato de etilo. Se obtienen 91mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 135°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,02 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 1,53 (q, J = 7,0 Hz, 2H); 1,61 (m, 2H); de 2,39 a 2,52 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,94 (m, 2H); 6,82 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,17 (m extendido, 1H); 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,5 (m muy extendido, 2H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 497 [MH⁺]

b) El 4-{3-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 468mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 316mg de ácido 3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoico y de 220mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (97/3 en volúmenes)], se obtienen 336mg de 4-{3-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue translúcido cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,215 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 597 [MH⁺]

Ejemplo 28: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 190mg de 4-{4-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, 50ml de diclorometano y 532mg de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volúmenes)], se obtiene un sólido que se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 67mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN 1H a 400MHz: 0,98 (m, 2H); de 1,14 a 1,35 (m, 3H); de 1,53 a 1,69 (m, 4H); de 2,36 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,91 (m, 2H); 6,82 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,17 (s ancho, 1H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H); 11,2 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 511 [MH⁺]

b) El 4-{4-[(5-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 424mg de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1, 2, 3]triazolo[4,

5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 20ml de dimetilformamida, de 144mg de diisopropiletilamina y 303mg de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]butanoico y de 200mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: 5 diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 196mg de 4-{4-[(5-{[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi}-1H-bencimidazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de una resina con reflejos amarillos cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 0,92 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 1,38 (s, 9H); 1,39 (m parcialmente enmascarado, 1H); 1,63 (m, 4H); 2,41 (t, J = 6,5 Hz, 2H); 2,65 (m extendido, 2H); 3,90 (m, 2H); 6,80 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H); 7,15 (m extendido, 1H); 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,67 a 7,79 (m 3H); 11,5 (m extendido, 1H); 12,2 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z = 611 [MH⁺]

15 Ejemplo 29: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo

a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 24 pero a partir de 468mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1, 2, 3]triazolo[4, 5-*b*]piridin-3-iloxi)metilen]-*N*-metilmetanaminio en 5ml de dimetilformamida, de 159mg de diisopropiletilamina y 106mg de ácido ciclopropanocarboxílico y de 200mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se 25 obtienen 135mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de cristales de color crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 174°C (Banc-Köfler)

30 Espectro de RMN ¹H a 400MHz: observamos un desdoblamiento 50% - 50% de tautómeros con: de 0,91 (m, 4H); 1,96 (m, 1H); 6,80 (m ancho, 1H); 7,14 (m ancho, 0,5H); 7,23 (m ancho, 0,5H); de 7,35 a 7,44 (m, 3H); 7,91 (m, 1H); 11,9 (s ancho, 1H); de 12,1 a 12,25 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z = 394 [MH⁺]

b) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 930mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo, 20ml de diclorometano y 3g de ácido trifluoroacético. Después de recristalizar en acetoniitrilo, se obtienen 163mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 215°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 6,35 (s, 2H); 6,54 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 6,79 (m extendido, 1H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,39 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,89 (m, 1H); 10,9 (m extendido, 1H)

Espectro de masas MS (CI): m/z= 326 [MH⁺]

c) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo puede prepararse como en el ejemplo 13b pero a partir de 900mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo, de 14ml de metanol, 180mg de ácido acético y 1,044g de [(Z)-(metiltio)metililiden]biscarbamato de di-terc-butilo. Después de 4 horas de reflujo, la mezcla se concentra a sequedad bajo presión reducida (2kPa). Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 656mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1H-bencimidazol-5-ilo en forma de una resina anaranjada cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 1,51 (s, 9H); 6,79 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,11 (m ancho, 1H); 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,40 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,90 (m, 1H); 11,05 (m ancho, 1H); 12,0 (m ancho, 1H)

Espectro de masas MS (ES⁺): m/z= 461 [MH⁺]

d) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 2g de 3,4-diamino-fenol en 150ml de acetona, se añaden 2,264ml de trietilamina y 3,425g de cloruro de 2,6-difluoro-bencenosulfonilo. El medio de reacción se pone en agitación a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. La parte insoluble se filtra, se lava tres veces con 50ml de acetona y el filtrado se evapora a sequedad bajo presión reducida (3,5kPa). El resto se recoge con 300ml de diclorometano y se lava tres veces con 50ml de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de

cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 650mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 3,4-diaminofenilo en forma de una resina negra cuyas características son las siguientes:

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 4,57 (s ancho, 2H); 4,77 (s ancho, 2H); 6,02 (dd, $J = 3,0$ y $8,5$ Hz, 1H); 6,33 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H); 6,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,38 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H); 7,87 (m, 1H)

Espectro de masas MS (ES^+): $m/z = 301$ [MH^+]

El 3,4-diamino-fenol puede prepararse como describe A. Schmidt y al en Organic and Biomolecular Chemistry, 2003, 1 (23), 4342.

10 Ejemplo 30: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((piridin-2-ilmetil)carbamoil)-amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((piridin-2-ilmetil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 415mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea en 34,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 678mg de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo. Después de una noche de agitación a una temperatura cercana a 20°C, el precipitado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 511mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((piridin-2-ilmetil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido color arena cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 118°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 4,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 7,05 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); de 7,18 a 7,44 (m, 3H); 7,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,70 a 7,87 (m, 5H); 8,55 (d ancho, $J = 5,5$ Hz, 1H); 11,1 (m ancho, 1H)

25 Espectro de masas: MS (ES^+): $m/z = 509$ [MH^+]

b) La 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 400mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 960mg de 1-piridin-2-ilmetanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, la mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)] se obtienen 415mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetil)urea en forma de un sólido amarillo cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice = 0,34 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 300$ [M+]

c) El 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

En un matraz de tres bocas se ponen 956mg de 2-imino-6-[(metoxicarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 38ml de una disolución acuosa de hidróxido de potasio 5N. La disolución se agita a una temperatura cercana a 20°C durante 5 horas. El medio de reacción se pone en un baño a 0°C y se añade, gota a gota, ácido acético hasta un pH 5-6. El precipitado se filtra con succión y se lava dos veces con 5ml de agua. El sólido se recoge con 10ml de agua, se pone en agitación durante dos horas, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Se obtienen 270mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Espectro de masas: MS (EI): $m/z = 224$ [M+]

d) El 2-imino-6-[(metoxicarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo puede prepararse de la manera siguiente:

En un matraz de tres bocas se introduce 1g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 15ml de piridina. Se añaden, gota a gota, 1,02ml de cloroformiato de metilo procurando no sobrepasar la temperatura de 25°C. Después de cinco horas de agitación se añaden 0,5ml de cloroformiato de metilo. El medio de reacción se agita a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. Se añaden 30ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua y se seca sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 956mg de 2-imino-6-[(metoxicarbonil)oxi]-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,53 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 283$ [MH+]

Ejemplo 31: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 144mg de 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 14,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 284mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de filtrar el medio de reacción, el precipitado se lava dos veces con 5ml de agua y se

seca bajo presión reducida. Se obtienen 229mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

5 Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,48 (m, 2H); 1,68 (m, 2H); 2,61 (m, 1H); 6,93 (s ancho, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,79 (m, 3H); 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,65 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 458 [MH+]

b) La 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como
10 en el ejemplo 13a pero a partir de 260mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 330mg de ciclopropilamina y durante 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 144mg de 1-ciclopropil-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea
15 en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice= 0,29 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 250 [MH+]

Ejemplo 32: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

20 El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 300mg de 1,6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il-3-(2-metoxietilo) en 22,4ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 303mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol
25 (95/5 en volúmenes)], el producto obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 315mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-{[(2-metoxietil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

30 Punto de fusión: funde a 210°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 3,28 (s, 3H); 3,32 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,40 (m, 2H); 6,83 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,78 (m, 3H); 7,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 630$ [MH+]

Ejemplo 33: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 410mg de 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 25ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 490mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 338mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido verde cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 105°C (Banc-Köfler)

- Espectro de RMN ^1H a 400MHz: de 1,11 a 1,45 (m extendido, 5H) ; 1,67 (m, 2H); 1,91 (m, extendido, 1H); 2,50 (m enmascarado, 1H); 2,82 (m extendido, 2H); 3,17 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H); de 3,23 a 3,64 (m extendido, parcialmente enmascarado, 2 H); 6,70 (m ancho, 1H); 7,03 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); de 7,22 a 7,37 (m extendido, 5H); 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,70 a 7,81 (m, 4H); 10,75 (m ancho, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 619$ [MH+]

- b) La 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 1,46g de 2-(1-bencilpiperidin-4-il)etanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 410mg de 1-[2-(1-bencilpiperidin-4-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice = 0,14 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 411$ [MH+]

Ejemplo 34: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 421mg de 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en 25,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 502mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 311mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 102°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 2,33 a 2,46 (m, 10H); 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H); 3,46 (s, 2H); 6,78 (m ancho, 1H); 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); de 7,20 a 7,33 (m, 5H); 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,80 (m, 4H); 11,05 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z = 620 [MH+]

b) La 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 300mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 440mg de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)etanamina. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, el medio de reacción se concentra a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)], se obtienen 421mg de 1-[2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil]-3-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)urea en forma de una laca amarilla cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice = 0,14 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z = 412 [MH+]

Ejemplo 35: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(piperidin-4-ilet)il]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sal del ácido trifluoroacético

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-([2-(piperidin-4-ilet)il]carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de sal del ácido trifluoroacético puede prepararse como

en el ejemplo 21a pero a partir de 120mg de 4-(2-((6-((2,6-diclorofenil)sulfonyl)oxi)-1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo en 5ml de diclorometano y 0,174 ml de ácido trifluoroacético. Se obtienen 25mg de una sal del ácido trifluoroacético de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((2-piperidin-4-
 5 iletil)carbamoylamino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 240°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 1,20 (m, 2H); 1,41 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 2,73 (m, 2H); 3,18 (m, 2H); 6,77 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 7,03 (dd, J =
 10 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H); de 7,70 a 7,82 (m, 4H); 8,76 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 529 [MH+]

b) El 4-(2-((6-((2,6-diclorofenil)sulfonyl)oxi)-1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo
 15 9 pero a partir de 230mg de 4-(2-((6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo en 5,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 149mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonylo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 120mg de 4-(2-((6-((2,6-diclorofenil)sulfonyl)oxi)-
 20 1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo en forma de una laca incolora cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice= 0,44 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 629 [MH+]

c) El 4-(2-((6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-
 25 carboxylate de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 400mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxylate de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 1,6g de 4-(2-aminoetil)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo. Después de 25 minutos a una temperatura de 150°C en la cavidad microondas, la mezcla se evapora a sequedad bajo presión reducida. Después de cromatografía flash
 30 en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 230mg de 4-(2-((6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-yl)carbamoylamino)ethyl)piperidin-1-carboxylate de terc-butilo en forma de una laca amarilla cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice= 0,39 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 421$ [MH+]

Ejemplo 36: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-piperacina-1-iletil)carbamoil)-amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-piperacina-1-iletil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 307mg de 4-(2-(((6-(((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo en 5ml de diclorometano y 0,443 ml de ácido trifluoroacético. Después de los tratamientos, el resto se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 120mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((piperacina-1-iletil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 158°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 2,32 (m, 4H); 2,38 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,71 (m, 4H); 3,25 (m parcialmente enmascarado, 2H); 6,75 (m ancho, 1H); 7,03 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,69 a 7,80 (m, 4H)

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 530$ [MH+]

b) El 4-(2-(((6-(((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 589mg de 4-(2-(((6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo en 14ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 377mg de cloruro de 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. El precipitado formado se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 229mg de 4-(2-(((6-(((2,6-diclorofenil)sulfonil)oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

R_f CCM sílice = 0,45 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: MS (ES+): $m/z = 630$ [MH+]

c) El 4-(2-(((6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil)amino)etil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 13a pero a partir de 500mg de 6-hidroxi-2-imino-1,3-benzotiazol-3(2H)-carboxilato de metilo en 6ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 2g de 4-(2-aminoetil)piperacina-1-carboxilato de terc-butilo durante 25 minutos a 150°C en la cavidad microondas. Después de cromatografía

flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 589mg de 4-(2-[[[(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)carbamoil]amino]etil]piperacin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue amarillo claro cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,166 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

5 Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 422 [MH+]

Ejemplo 37: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 300mg de 1-6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il-3-(2-metoxietil), 22,44ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 278mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca sobre
10 6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il-3-(2-metoxietil), 22,44ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 278mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 3ml de óxido de diisopropilo y se seca sobre
15 pentaóxido de fósforo. Se obtienen 235mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo crema cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 187°C y a más de 260°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,46 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,33 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,40 (m, 2H); 6,84 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,59 a 7,71 (m, 2H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)
20 parcialmente enmascarado, 2H); 3,40 (m, 2H); 6,84 (t ancho, J = 6,0 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 2,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,59 a 7,71 (m, 2H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 240 [MH+]

Ejemplo 38: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
25 carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 234mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletíl)urea en 18,1ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 329mg de cloruro de 2-cloro-6-metilbencenosulfonilo. Después de recristalizar en acetonitrilo, se obtienen 196mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:
30 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 131°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 2,36 a 2,44 (m ancho, 6H); 2,46 (s, 3H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,77 (m ancho, 1H); 6,97 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 10,95 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 240 [MH+]

Ejemplo 39: 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 500mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 15,5ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 445mg de cloruro de 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonilo. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida a una temperatura de 35°C. Se obtienen 110mg de 2-amino-4,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,40 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,75 (s ancho, 2H); 6,82 (m ancho, 1H); 6,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,04 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,78 (s ancho, 1H); 11,1 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES+): m/z= 546 [MH+]

Ejemplo 40: 2-clorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2-clorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 9 pero a partir de 245mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 7,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y 0,114 ml de cloruro de 2-clorobencenosulfonilo. Se obtienen 126mg de 2-clorobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 100°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,40 (m, 6H); 3,27 (m parcialmente enmascarado, 2H); 3,59 (m, 4H); 6,77 (t ancho, J = 5,5 Hz, 1H); 6,98 (dd, J = 2,5 y 8,5 Hz, 1H); de 7,48 a 7,58 (m, 2H); 7,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,81 (dt, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); de 7,86 a 7,93 (m, 2H); 11,0 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: MS (ES⁺): m/z = 497 [MH⁺]

Ejemplo 41: 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

Se introducen en un matraz de tres bocas 217 mg de 1H-benzotriazol-1-ol, 308 mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida clorhidrato y 151mg de ácido ciclopropanocarboxílico en 10ml de DMF. La disolución se agita durante aproximadamente 1 hora a una temperatura cercana a 20°C. A esta disolución se añaden 500 mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3- benzotiazol-6-ilo en 10 ml de DMF. Después de aproximadamente 20 horas de agitación a una temperatura cercana a 20°C, se añaden 75 mg de ácido ciclopropanocarboxílico y se deja en agitación durante 24 horas adicionales. Después de concentrar a sequedad bajo presión reducida, el resto se recoge con 50ml de agua y se extrae tres veces con 50ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se concentran bajo presión reducida (2 kPa) a una temperatura del baño de 50°C. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/acetonitrilo/metanol (95/4/1 en volúmenes)], se obtienen 213 mg de un sólido que se cromatografía en columna de sílice [eluyente: diclorometano/acetonitrilo (95/5 en volúmenes)] y se obtienen 143 mg de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 145°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,92 a 0,98 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 7,14 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,42 (t, J = 9,0 Hz, 2H); 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,93 (m, 1H); 12,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: CI: m/z 411 [M+H]⁺

b) El 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

A una disolución de 1g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol en 66ml de disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N se añaden 1,279g de cloruro de 2,6-difluorobencenosulfonilo. La disolución se agita 5 días a una temperatura cercana a 20°C. Después de añadir 10ml de agua, el precipitado se filtra con succión, se lava
5 dos veces con 3ml de agua helada y se seca bajo presión reducida sobre pentaóxido de fósforo. Se obtienen 2,1g de 2,6-difluorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo rosado cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 179°C (Banc-Köfler)

Espectro de masas: EI: $m/z = 342$ [M^+]

10 Ejemplo 42: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 450mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de
15 178mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 253mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 207mg de ácido ciclopropanocarboxílico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se
20 obtienen 108mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 245°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: de 0,92 a 0,99 (m, 4H); 1,99 (m, 1H); 7,12 (dd, $J = 2,5$ y 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); de 7,73 a 7,81 (m, 3H); 7,88 (d, $J =$
25 2,5 Hz, 1H); 10,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: CI: $m/z = 443$ [MH^+]

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 1g de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol, de 66ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 1,48g de cloruro
30 2,6-dicloro-bencenosulfonilo. Se obtienen 2,06g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 198°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 300MHz: 6,87 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,26 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,66 (s ancho, 2H); de 7,68 a 7,79 (m, 3H)

Espectro de masas: EI: $m/z = 374$ [M $^+$]

Ejemplo 43: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 375mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 148mg de 1H-benzotiazol-1-ol, de 211mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 302mg de ácido 3-piridin-3-ilpropanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 60mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piridin-3-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 240°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ^1H a 400MHz: 2,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,10 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 5,5$ y $8,5$ Hz, 1H); de 7,64 a 7,80 (m, 5H); 7,89 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,39 (dd, $J = 2,0$ y $5,0$ Hz, 1H); 8,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 12,5 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES $^+$: $m/z = 508$ [MH $^+$]

Ejemplo 44: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 440mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 10ml de DMF, de 174mg de 1H-benzotiazol-1-ol, de 247mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato y de 562mg de ácido 3-morfolin-4-ilpropanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 124mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-morfolin-4-

ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 179°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 2,39 (m, 4H); 2,65 (s, 4H); 3,55 (m, 4H); 7,11
5 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,70 a 7,80 (m, 3H); 7,87 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,3 (m muy extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 516 [MH⁺]

Ejemplo 45: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

10 El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 375mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 149mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 211mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 274mg de ácido piridin-3-il-acético. Después de cromatografía flash en
15 columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtiene un sólido blanco que se recoge con 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión y se lava dos veces con 2ml de óxido de diisopropilo. Se obtienen 330mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilacetil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

20 Punto de fusión: funde a 218°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 300MHz: 3,90 (s, 2H); 7,13 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,37 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1H); de 7,69 a 7,80 (m, 5H); 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,48 (dd, J = 2,0 y 5,0 Hz, 1H); 8,53 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1H); 12,75 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 494 [MH⁺]

25 Ejemplo 46: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

30 A una disolución de 1g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en 25ml de piridina se añaden 0,308ml de cloroformiato de metilo. La disolución se agita a una temperatura cercana a 20°C durante una noche. Después de añadir 0,62ml de cloroformiato de metilo la mezcla se agita durante 72 horas a una temperatura cercana a 20°C. Se añaden 50ml de agua, el precipitado formado se filtra con succión, se lava tres veces con 10ml de agua y se seca bajo presión reducida. Se

obtienen 785mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(metoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un polvo beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: superior a 260°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN a 400MHz : 3,78 (s, 3H); 7,09 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,71 a 7,80 (m, 3H); 7,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 12,2 (m ancho, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 433 [MH+]

Ejemplo 47: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

10 a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 324mg de 4-{3-[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10ml de diclorometano y 0,49ml de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: 15 cloroformo/metanol/amoniaco acuoso al 28% (12/3/0,5 en volumen)], el sólido obtenido se concentra en 5ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 3ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 87mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(3-piperidin-4-ilpropanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

20 Punto de fusión: funde a 134°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN a 400MHz : 1,03 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 1,54 (m, 2H); 1,61 (m, 2H); de 2,42 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 4H); 2,95 (m, 2H); 7,10 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,71 a 7,80 (m, 3H); 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

25 Espectro de masas: ES+: m/z= 514 [MH+]

b) El 4-{3-[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 720mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 285mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 403mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 1g de ácido 3-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]propanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 324mg de 4-{3-[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-

oxopropil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un polvo beige rosado cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,64 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: ES+: m/z = 614 [MH⁺]; m/z = 558 [MH⁺] - terbutilo (pico

5 base)

Ejemplo 48: 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 21a pero a partir de 837mg de
 10 4-{4-[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10ml de diclorometano y 1,22ml de ácido trifluoroacético. El sólido beige obtenido se concentra en 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 157mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(4-piperidin-4-ilbutanoil)amino]-
 15 1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 114°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 1,10 (m, 2H); 1,22 (m, 2H); 1,40 (m extendido, 1H); de 1,56 a 1,76 (m, 4H); 2,47 (m parcialmente enmascarado, 2H); 2,63 (m, 2H);
 20 3,08 (m, 2H); 7,11 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H); de 7,72 a 7,81 (m, 3H); 7,90 (d, J = 2,5 Hz, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z= 528 [MH⁺]

b) El 4-{4-[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo puede prepararse como en el ejemplo
 25 41a pero a partir de 800mg de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 15ml de DMF, de 317mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 448mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 1,15g de ácido 4-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]butanoico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtienen 837mg de 4-
 30 {4[(6-[(2,6-diclorofenil)sulfonil]oxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-4-oxobutil}-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un merengue beige cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,52 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: ES+: m/z= 628 [MH⁺]

Ejemplo 49: 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 450mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo de 20ml de DMF, de 189mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 267mg de N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato y de 219mg de ácido ciclopropanocarboxílico. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (98/2 en volúmenes)], se obtiene un sólido que se recoge con 10ml de óxido de dietilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 2ml de óxido de dietilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 115mg de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido beige cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 128°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,90 a 0,98 (m, 4H); 1,98 (m, 1H); 2,47 (s, 3H); 7,05 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,43 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,67 (dd, J = 2,0 y 7,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 2,5 Hz, 1H); 12,7 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z = 423 [MH⁺]

b) El 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 800mg de 2-amino-benzotiazol-6-ol, de 53ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 1,08g de cloruro de 2-cloro-6-metil-bencenosulfonilo. El precipitado obtenido se filtra con succión, se lava tres veces con 5ml de agua y se seca bajo corriente de aire. Se obtienen 1,34 g de 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón claro cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 200°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: 2,46 (s, 3H); 6,83 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,42 (d ancho, J = 7,5 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 7,62 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 1,5 y 7,5 Hz, 1H); 7,70 (s ancho, 2H).

Espectro de masas: EI: m/z = 354 [M⁺]

Ejemplo 50: 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

a) El 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41a pero a partir de 63 mg de 1H-benzotriazol-1-ol, de 89,5mg de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N*-etilcarbodiimida clorhidrato de 0,067 ml de ácido ciclopropanocarboxílico y de 174 mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo solubilizados en 15 ml de DMF. Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (99/1 en volúmenes)], se obtienen 74mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un merengue beige cuyas características son las siguientes:

10 Punto de fusión: funde a 184°C (Banc-Köfler)

Espectro de RMN ¹H a 400MHz: de 0,89 a 0,97 (m ancho, 4H); 1,97 (m, 1H); 7,13 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H); 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 8,03 (s, 2H); 12,65 (m extendido, 1H)

Espectro de masas: ES+: m/z = 628 [MH⁺]

15 b) El 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 41b pero a partir de 400mg de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ol, de 26ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 675mg de cloruro de 2,4,6-tricloro-bencenosulfonilo. Después de cromatografía flash [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)], se obtienen 174mg de 2,4,6-triclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de una laca incolora cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice = 0,36 [eluyente: diclorometano/metanol (90/10 en volúmenes)].

Espectro de masas: EI: m/z = 408 [M⁺]

25 Ejemplo 51: 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo

El 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonato de 2-[(2-morfolin-4-iletil)carbamoil]amino}-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse como en el ejemplo 6a pero a partir de 375mg de 1-(6-hidroxi-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-morfolin-4-iletil)urea en 11,6ml de una disolución acuosa de hidróxido de sodio 0,1N y de 372mg de cloruro de 2,4-difluoro-6-bromobencenosulfonilo.

30 Después de cromatografía flash en columna de sílice [eluyente: diclorometano/metanol (95/15 en volúmenes)], el sólido obtenido se concentra en 10ml de óxido de diisopropilo, se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de óxido de diisopropilo y se seca bajo presión reducida. Se obtienen 348mg de 2,4-difluoro-6-

bromobenzenosulfonato de 2-[[2-morfolin-4-iletil]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido blanco cuyas características son las siguientes:

Punto de fusión: funde a 103°C (Banc-Köfler)

Espectro de R.M.N ¹H 400 MHz: 2,40 (m: 6H); de 3,20 a 3,35 (m parcialmente enmascarado: 2H); 3,59 (m: 4H); 6,76 (m: 1H); 7,05 (dd, J = 3 y 9 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 9 Hz: 1H); 7,70 (m: 1H); 7,77 (d, J = 3 Hz: 1H); 7,93 (d ancho J = 9 Hz: 1H); de 10,50 a 10,70 (m extendido: 1H).

Espectro de masas: MS: 577(+)=(M+H)(+)

Ejemplos 52 a 79

10 a) Los derivados de los ejemplos 52 a 79 se han preparado en síntesis paralela de la manera siguiente:

En un Stem, se pone en cada tubo con agitación, una disolución de 100mg de 2,6-diclorobenzenosulfonato de 2-[[fenoxicarbonil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en 1 ml de tetrahidrofurano. A cada tubo, se añade 1 equivalente de amina y 0,279ml de trietilamina en el caso 66 y 79; después la mezcla se agita aproximadamente 18 horas a una temperatura cercana a 20°C.

Nº de amina	Nombre	Masa	Volumen
G52	1-[4-(4-metilpiperacin-1-il)fenil] metanamina	41,47 mg	
G53	3-morfolin-4-ilpropan-1-amina	29,13 mg	
G54	N-metil-N-fenilpropano-1,3-diamina	33,18 mg	
G55	2-(4-bencilpiperidin-1-il)etanamina	44,1 mg	
G56	2-pirrolidin-1-iletanamina	23,07 mg	
G57	1-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina	31,16 mg	
G58	1-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetil]pirrolidina	31,16 mg	
G59	3-pirrolidin-1-ilpropan-1-amina	25,9 mg	
G60	2-(4-metilpiperacin-1-il)etanamina	28,93 mg	
G61	2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina		0,029 ml
G62	N,N-dimetilpropano-1,3-diamina		0,025 ml
G63	2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etanamina	61,57 mg	
G64	2-piperidin-1-iletanamina		0,028 ml
G65	1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona	28,72 mg	
G66	diclorhidrato de 4-(aminometil)-N,N-dimetilanilina	45,08 mg	
G67	3-[4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperacin-1-	57,73 mg	

	il]propan-1-amina		
G68	3-(4-bencilpiperacin-1-il)propan-1-amina	41,14 mg	
G69	3-(4-metilpiperacin-1-il)propan-1-amina	31,77 mg	
G70	1-(4-morfolin-4-ilfenil)metanamina	38,84 mg	
G71	metanamina 2M en THF		0,101 ml
G72	cicloheptanamina	22,87 mg	
G73	ciclopentanamina	17,2 mg	
G74	propan-2-amina	11,94 mg	
G75	ciclobutanamina	14,37 mg	
G76	2-azepán-1-iletanamina	28,73 mg	
G77	N-metilmetanamina 2M en THF		0,101 ml
G78	1-piridin-3-ilmetanamina		0,020 ml
G79	diclorhidrato de 2-(4-bencilpiperacin-1-il)-2-oxoetanamina	49,95 mg	

- A cada tubo, se añaden 5ml de diclorometano y 3ml de una disolución de hidróxido de sodio acuosa 0,1N. Después de agitar durante aproximadamente 2 minutos, la fase acuosa se extrae; se añaden 3ml de agua y después de 2 minutos de agitación, la fase acuosa se extrae y esta operación se repite una vez más. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida. Los restos se purifican mediante cromatografía flash en columna de sílice y se obtienen los compuestos siguientes:
- 5

Ejemplo	Nomenclatura	Cantidad	Espectro de masas	Punto de fusión (Kofler) o Rf CCM
52	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[4-(4-metilpiperacin-1-il)bencil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60,8 mg	XXX	88°C
53	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolin-4-ilpropil] carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	50,8 mg	XXX	94°C
54	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-[metil(fenil)amino]propil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	49,5 mg	XXX	68°C
55	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil]carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	15,4 mg	XXX	95 °C
56	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-pirrolidin-1-iletil] carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	38,9 mg	XXX	99°C
57	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[(2R)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]carbonil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	27,5 mg	XXX	204°C

58	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2S)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)carbonil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60,1 mg	XXX	210°C
59	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	52,5 mg	XXX	96°C
60	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	33,8 mg	XXX	100°C
61	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	26,8 mg	XXX	178°C
62	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(dimetilamino)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	45 mg	XXX	100°C
63	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	48,1 mg	XXX	122°C
64	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-piperidin-1-ilet)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	76,5 mg	XXX	172°C
65	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	45,2 mg	XXX	195°C
66	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((4-(dimetilamino)bencil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	51 mg	XXX	154,5°C
67	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(4-(2-cloro-6-fluorobencil)piperacin-1-il)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	57 mg	XXX	93°C
68	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(4-bencilpiperacin-1-il)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	67,6 mg	XXX	218°C
69	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(4-metilpiperacin-1-il)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	55 mg	XXX	96,5°C
70	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((4-morfolin-4-ilbencil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	35 mg	XXX	177°C
71	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((metilcarbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	12 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,38 [eluyente: diclorometa no/metanol (90/10 en volúmenes)].
72	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((cicloheptilcarbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	40 mg	XXX	163°C
73	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((ciclopentilcarbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	35 mg	XXX	249°C
74	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((isopropilcarbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	57 mg	XXX	169°C
75	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-((ciclobutilcarbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	20 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,32 [eluyente: diclorometa

				no/metanol (90/10) en volúmenes)]
76	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-azepán-1-iletil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60 mg	XXX	146°C
77	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(dimetilcarbamoil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo	15 mg	XXX	Rf CCM sílice= 0,36 [eluyente: diclorometa no/metanol (95/5) en volúmenes)]
78	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(piridin-3-ilmetil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	60 mg	XXX	227°C
79	2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(2-(4-bencilpiperacín-1-il)-2-oxoetil)carbamoil]amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo	7 mg	XXX	Rf CCM sílice=0,27 [eluyente: diclorometa no/metanol (95/5) en volúmenes)]

b) El 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(fenoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo puede prepararse de la manera siguiente:

Una disolución de 2g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-amino-1,3-benzotiazol-6-ilo, 3,34g de cloroforniato de fenilo, de 1,79g de hidrógenocarbonato de sodio en 40ml de tetrahidrofurano y 4 ml de agua se agita durante aproximadamente 60 horas a una temperatura cercana a 20°C.

Después de concentrar a sequedad la mezcla de reacción, el resto se recoge con 20ml de agua. El sólido se filtra con succión, se lava dos veces con 5ml de agua y se seca en estufa a 50°C.

De esta manera se obtienen 2,5g de 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[(fenoxicarbonil)amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo en forma de un sólido marrón cuyas características son las siguientes:

Rf CCM sílice= 0,77 [eluyente: diclorometano/metanol (95/5 en volúmenes)].

Espectro de masas: 495(+)=(M+H)(+)(2 Cl presente)

Los resultados obtenidos en RMN para los productos de los ejemplos 52 a 79 se indican como sigue:

Ejemplo 52 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,20 (s, 3H) ; 2,42 (m, 4H) ; 3,09 (m, 4H) ; 4,24 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,10 (m ancho, 1 H) ; 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H) ; 10,9 (m extendido, 1 H) .

5

Ejemplo 53 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

10 1,61 (m, 2H) ; 2,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,33 (m, 4H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,57 (m, 4H) ; 6,77 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,81(m, 4H) ; 10,9 (s ancho, 1 H) .

Ejemplo 54 :

15 Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,70 (m, 2H) ; 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,19 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,58 (t, J = 7,5 Hz, 1 H) ; 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H) ; 6,81 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,85 (s ancho, 1 H)

Ejemplo 55 :

25 Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

Para este lote, todas las señales son anchas con :

1,20 (m, 2H) ; 1,48 (m, 1 H) ; 1,53 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,36 (m, 2H) ; 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 2,84 (m, 2H) ; 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,67 (m extendido, 1 H) ; 6,99 (m ancho, 1 H) ; 7,16 (m, 3H) ; 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 7,51 (m extendido, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 56 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 -
disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1 ,71 (m, 4H) ; 2,51 (m parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,30 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 6,82 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (d, J = 2,5 Hz, 1 H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 57 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

10

De 1 ,55 a 2,17 (m, 8H) ; de 2,38 a 2,68 (m parcialmente enmascarado, 4H) ; de 2,86 a 3,01 (m, 3H) ; 3,69 (m, 1 H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H)

15 Ejemplo 58 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

20 De 1 ,53 a 2,16 (m, 8H) ; de 2,40 a 2,70 (m parcialmente enmascarado, 4H) ; de 2,85 a 3,04 (m, 3H) ; 3,66 (m, 1 H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,97 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H).

Ejemplo 59 :

25 Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

30 1 ,62 (m, 2H) ; 1 ,68 (m, 4H) ; 2,42 (m, 6H) ; 3,20 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,77 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,8 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 60 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

2,15 (s, 3H) ; de 2,25 a 2,54 (m parcialmente enmascarado, 10H) ; 3,24 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 6,72 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H); 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 11,0 (m extendido, 1 H) .

5 Ejemplo 61 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

10 1,42 (m, 2H) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,75 (m, 1 H) ; 1,88 (m, 1 H) ; 2,04 (m, 2H) ; 2,20 (s, 3H); 2,95 (m, 1 H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,80 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 62 :

15 Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

20 1,59 (m, 2H) ; 2,13 (s, 6H) ; 2,24 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,18 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,84 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H) .

Ejemplo 63 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

25

1,08 (d, J = 6,5 Hz, 6H) ; 1,12 (m, 2H) ; 1,26 (m, 1 H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,58 (m, 1 H) ; 2,45 (m, 2H) ; 2,64 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,73 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,69 a 7,79 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H) .

30

Ejemplo 64 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

1,39 (m, 2H) ; 1,51 (m, 4H) ; 2,36 (m, 6H) ; 3,25 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,73 (m extendido, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H) .

5 Ejemplo 65 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,63 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,22 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 2,52 (m parcialmente enmascarado, 2H) ; 3,11 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,20 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,79 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,80 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 66 :

15 Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,86 (s, 6H) ; 4,22 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,00 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,04 (m ancho, 1 H) ; 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,52 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,80 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 67 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

25

1,58 (m, 2H) ; de 2,19 a 2,56 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,26 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,15 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,57 (s, 2H) ; 6,75 (m ancho, 1 H) ; 7,01 (dd ancho J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,21 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) ; 7,32 (d ancho, J = 8,5 Hz, 1 H) ; 7,3 (m, 1 H) ; 7,53 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,85 (m extendido 1 H) .

30

Ejemplo 68 :

Espectro RMN ¹H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

1,58 (m, 2H) ; de 2,19 a 2,55 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,29 (t, J = 6, Hz, 2H) ; 3,17 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,44 (s, 2H) ; 6,72 (m ancho, 1 H) ; 7,02 (dd, J 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) , de 7,21 a 7,36 (m, 5H) ; 7,57 (d ancho, J = 9,0 Hz 1 1 H) ; de 7,7 a 7,82 (m, 4H) ; 10,8 (m extendido, 1H) .

5

Ejemplo 69 :

Espectro RMN 1 H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

10 1,60 (m, 2H) ; de 2,05 a 2,70 (m extendido parcialmente enmascarado, 8H) ; 2,13 (s, 3H) ; 2,28 (t, J = 6,5 Hz, 2H) ; 3,16 (q, J = 6,5 Hz, 2H) ; 6,75 (m ancho, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H) , 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H); 10,9 (m extendido, 1H).

15 Ejemplo 70 :

Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

20 3,06 (m, 4H) ; 3,72 (m, 4H) ; 4,25 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 6,98 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1H) ; 7,11 (m extendido, 1H) ; 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H) ; 7,50 (m extendido, 1H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 4H) ; 10,9 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 71 :

25 Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,71 (d, J = 5,0 Hz, 3H) ; 6,62 (m extendido, 1H) ; 7,02 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H) ; 10,95 (m extendido, 1H) .

30 Ejemplo 72 :

Espectro RMN 1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1,36 a 1,65 (m, 10H) ; 1,83 (m, 2H) ; 3,72 (m, 1H) ; 6,74 (d ancho, $J = 8,0$ Hz, 1H) ; 7,01 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H) ; 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,81 (m, 4H); 10,6 (m extendido, 1H) .

5 Ejemplo 73 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

10 1,40 (m, 2H) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,64 (m, 2H) ; 1,87 (m, 2H) ; 3,98 (m, 1 H) ; 6,76 (d ancho, $J = 6,5$ Hz, 1H) ; 7,02 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H) ; 7,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,71 a 7,82 (m, 4H) ; 10,5 (m extendido, 1H) .

Ejemplo 74 :

15 Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

20 1,13 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ; 3,81 (m, 1H) ; 6,81 (d ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H) ; 7,02 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H) ; 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H) ; 10,5 (m extendido, 1H).

Ejemplo 75 :

Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

25 1,62 (m, 2H) ; 1,91 (m, 2H) ; 2,21 (m, 2H) ; 4,16 (m, 1H) ; 6,98 (m extendido, 1H) ; 7,01 (dd, $J = 2,5$ y $9,0$ Hz, 1H) ; 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H) ; de 7,70 a 7,80 (m, 4H); 10,7 (m extendido, 1H).

Ejemplo 76 :

30 Espectro RMN ^1H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d_6 (DMSO- d_6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

De 1,50 a 1,68 (m, 8H) ; de 2,46 a 2,69 (m ancho parcialmente enmascarado, 6H) ; 3,22 (m ancho, 2H) ; 6,70 (m ancho, 1 H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,57 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,71 a 7,79 (m, 3H) ; 7,81 (s ancho, 1 H) ; 11 ,05 (m extendido, 1 H)

5 Ejemplo 77 :

Espectro RMN ¹ H - 500 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-500 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 298K :

2,98 (s, 6H) ; 7,04 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,53 (m extendido, 1 H) ; de 7,70 a 7,81 (m, 4H) ; 11 ,25 (m extendido, 1 H)

Ejemplo 78 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

15

4,40 (d, J = 6,5 Hz, 2H) ; 7,03 (dd, J = 2,5 y 9,0 Hz, 1 H) ; 7,35 (m extendido masqué, 1 H) ; 7,36 (dd, J = 5,0 y 8,0 Hz, 1 H) ; 7,56 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) ; de 7,70 a 7,79 (m, 5H) ; 8,46 (dd, J = 1,5 y 5,0 Hz, 1H) ; 8,53 (d ancho, J = 2,5 Hz, 1 H) ; 11 ,0 (m extendido, 1 H)

20

Ejemplo 79 :

Espectro RMN ¹ H - 400 MHz - espectrómetro BRUKER AVANCE DRX-400 - disolvente dimetilsulfóxido - d6 (DMSO-d6) 2,50 ppm - temperatura 303K :

25

De 2,31 a 2,43 (m, 4H) ; 3,36 a 3,52 (m, 6H) ; 4,05 (d, J = 5,0 Hz, 2H) ; 6,88 (m extendido, 1 H) ; 6,99 (d ancho, J = 9,0 Hz, 1 H) ; 7,26 (m, 1 H) ; 7,33 (m, 4H) ; 7,52 (m extendido, 1 H) ; de 7,69 a 7,79 (m, 4H) ; 11 ,1 (m extendido, 1 H) .

30

Parte farmacológica:Protocolos experimentales

A) Ensayo HTRF Met en formato 96 pocillos

En un volumen final de 50µl de reacción enzimática, c-MET 5nM final se incubaba 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 poly-(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 Estreptavidina 61SAXLB Cis-Bio Int. y 18ng 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.

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 +
5 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
10 100 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
15 450nm 0,1 segundos en lector de placas Wallac Victor.

c) Determinación de la proliferación celular por pulso con ^{14}C -timidina

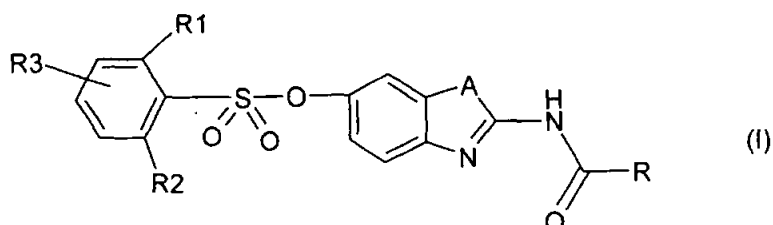
Las células se siembran en placas Cytostar de 96 pocillos en 180µl durante 4 horas a 37°C y 5% CO_2 : Las células HCT116 a razón de 2.500 células por pocillo en medio DMEM + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina y las células
20 MKN45 a razón de 7.500 células por pocillo en medio RPMI + 10% de suero de ternera fetal + 1% de L-Glutamina. Después de 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.

25 Después de 72 h de tratamiento, añadir 10µl de ^{14}C -timidina a 10µCi/ml para obtener 0,1µCi por pocillo. La incorporación de ^{14}C -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.

REIVINDICACIONES

1 - Productos de fórmula (I):



en la que

5 A representa NH o S;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, radical NH2, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

10 y R3 representa un átomo de hidrógeno o se elige entre los valores de R1 y R2, entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno,

R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR6R7 o heterocicloalquilo estando éstos sustituidos opcionalmente,
- 15 - un radical alcoxi, O-fenilo o O-CH2-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente,
- o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente
- 20 con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, heteroarilo, heterocicloalquilo, NR6R7, fenilo sustituido opcionalmente, feniloNR6R7 y CONR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al
- 25 que están unidos un radical cíclico que comprende 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; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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,

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

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

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles,

- 15 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 han definido en la reivindicación 1 en la que A, R₁, R₂ y R₃ representan los valores definidos en la reivindicación 1 y R

- 20 representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, NR₆R₇ o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente,

- un radical alcoxi,

- o el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; heterocicloalquilo; NR₆R₇; fenilo; fenilo-NR₆R₇ y CONR₆R₇ con R₆ y R₇, idénticos o diferentes, que representan un átomo de
- 25 hidrógeno, radical alquilo, o radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R₆ y R₇ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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; o bien R₄ y R₅ forman con el átomo de nitrógeno al
- 30

que están unidos un radical cíclico que comprende 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,

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7
5 eslabones,

estando todos los radicales heterocicloalquilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH₂; NHalk, N(alk)₂ y los radicales alquilo, CH₂-pirrolidinilo, CH₂-fenilo y CO-fenilo, en los que los radicales alquilo, pirrolidinilo y fenilo
10 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 comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH₂; NHalk y N(alk)₂,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, estando dichos productos de fórmula (I) en todas las formas isómeras posibles,
15 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 han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en la que

20 A representa NH o S;

R₁ y R₂ idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de halógeno y los radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno y R₃ representa un átomo de hidrógeno o se elige entre los valores de R₁ y R₂,

R representa el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅
25 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R₆ y R₇, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R₆ y R₇ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende
30 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; o bien R₄ y R₅ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende 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;

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, 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) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y los radicales alquilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios átomos de flúor,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, 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) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que:

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre los átomos de flúor o cloro y el radical metilo, y R3 representa un átomo de hidrógeno, un radical metilo o CF₃,

eligiéndose los radicales A y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, 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) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que

R representa el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa

un radical alquilo sustituido con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo, alcoxi, y NR₆R₇ con R₆ y R₇, idénticos o diferentes, que representan hidrógeno o alquilo o bien R₆ y R₇ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical cíclico que comprende opcionalmente uno o varios
 5 heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH, estando este radical incluido el NH opcional que contiene sustituido opcionalmente;

eligiéndose los radicales A, R₁, R₂ y R₃ entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,
 10 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 han definido en cualquiera de las
 15 reivindicaciones 1 ó 2 en la que A, R₁, R₂ y R₃ representan los valores definidos en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y R representa:

- un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, morfolinilo o piperidilo sustituido opcionalmente con CO-fenilo con fenilo sustituido opcionalmente,
- 20 - un radical alcoxi,
- o el radical NR₄R₅ en el que R₄ y R₅ son tales que uno de R₄ y R₅ representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R₄ y R₅ representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical elegido entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo; NHalk; N(alk)₂; Nalkfenilo; azepanilo; morfolinilo; pirrolidinilo; piperidilo; piperacinilo;
 25 CO-piperacinilo; fenilo; fenilo sustituido con morfolinilo, N(alk)₂ o piperacinilo;
- o bien R₄ y R₅ forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical pirrolidinilo;

estando todos los radicales pirrolidinilo, piperidilo y piperacinilo anteriores
 30 sustituidos opcionalmente con 1 ó 2 CH₃, CH₂-pirrolidinilo CH₂-fenilo o CO-fenilo;

estando además todos los radicales pirrolidinilo anteriores sustituidos opcionalmente con oxo,

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

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono,

5 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 8- Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que

R representa el radical NHalquilo con alquilo que comprende de 1 a 2 átomos de carbono sustituido con un radical alcoxi o morfolino,

eligiéndose los radicales A, R1, R2 y R3 entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

15 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).

20 9- Productos de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que

A representa NH,

eligiéndose los radicales R1, R2, R3 y R entre los valores definidos para estos radicales en una cualquiera de las demás reivindicaciones,

25 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) según una cualquiera de las reivindicaciones en la que

30 A representa S,

eligiéndose los radicales R1, R2, R3 y R entre 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).

11- Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responden a las fórmulas siguientes:

- 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolina-4-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-pirrolidina-1-ilet]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-pirrolidina-1-ilpropil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-metilpiperacina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 15 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(1-metilpirrolidina-2-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(2,6-dimetilpiperidina-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 20 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-piperidina-1-ilet]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(2-oxopirrolidina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-bencilpiperacina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(4-metilpiperacina-1-il)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[metilcarbamoil]amino})-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 30 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-azepán-1-ilet]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

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) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responden a las fórmulas siguientes:

- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
- 5 - éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2-cloro-6-metil-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,4,6-trimetil-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-10 4-trifluorometil-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-1H-bencimidazol-5-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-dicloro-bencenosulfónico
- 15 - éster 2-[3-(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-difluoro-bencenosulfónico
- éster 2-[3-(2-metoxi-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ílico del ácido 2,6-difluoro-bencenosulfónico

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 (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responden a las fórmulas siguientes:

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 25 - 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-[[[(2-metoxietil)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1H-bencimidazol-5-ilo
- 30 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[(2-morfolin-4-iletíl)carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[[[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoil]amino]-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 5 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-(dimetilamino)propil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 10 1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-azepán-1-ilet)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 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).
- 15 14 - Productos de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responden a las fórmulas siguientes:
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo
- 2-cloro-6-metilbencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo
- 20 20 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonato de 2-(((2-metoxietil)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-morfolin-4-ilet)carbamoil)amino)-1H-benzimidazol-5-ilo
- 25 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-bencilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-morfolin-4-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((3-pirrolidin-1-ilpropil) carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 30 1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(4-metilpiperacin-1-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-(((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil)carbamoil)amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-(dimetilamino)propil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

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).

15 15 - Producto de fórmula (I) tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 a 10, que responde a las fórmulas siguientes :

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-[3(2-morfolin-4-il-etil)-ureido]-benzotiazol-6-ilo

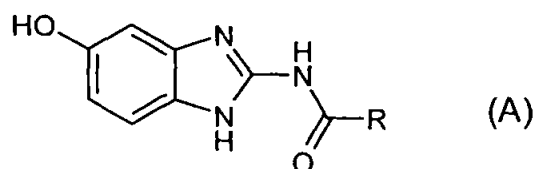
10 - 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[2-(4-bencilpiperacín-1-il)etil]carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-morfolin-4-ilpropil] carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

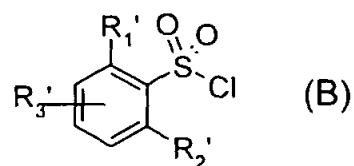
- 2,6-diclorobencenosulfonato de 2-({[3-pirrolidin-1-ilpropil] carbamoil}amino)-1,3-benzotiazol-6-ilo

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

16- Proceso de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (A):

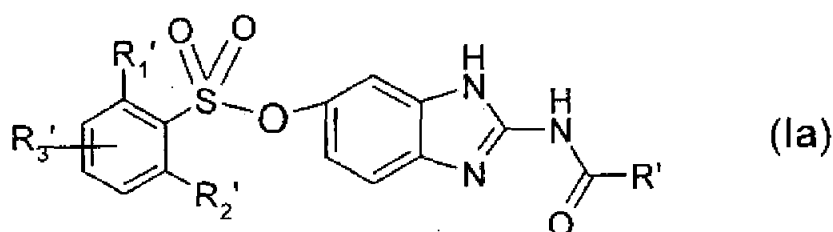


en el que R' tiene el significado indicado en la reivindicación 1 para R en la que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, con un compuesto de fórmula (B):



25 en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente,

para obtener un producto de fórmula (Ia):



en la que R1', R2', R3' y R' tienen los significados indicados anteriormente, productos de fórmulas (Ia) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa NH y que, para obtener estos u otros productos de

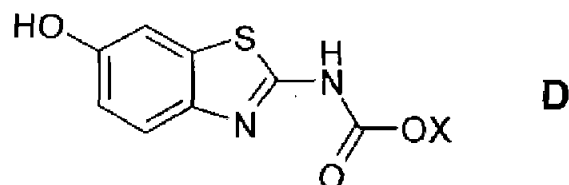
5 fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- 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
- 10 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,
- 15 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.

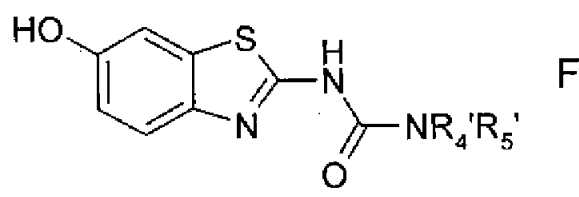
20

17- Proceso de preparación de los productos de fórmula (I) tales como se han definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de fórmula (D):

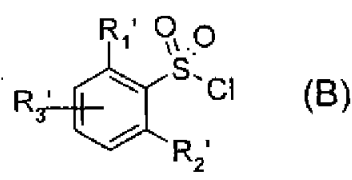


25 en el que COOX representa un grupo protector de NH2, con una amina de fórmula (G): H-NR4'R5' (G)

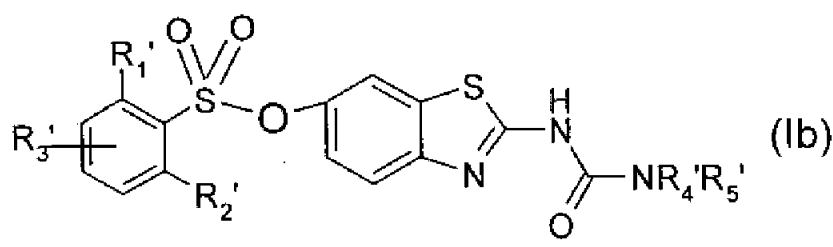
en la que R4' y R5' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 para R4 y R5 en los que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un compuesto de fórmula (F):



- 5 en la que R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente, compuesto de fórmula F que se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (B):



- 10 en el que R1', R2' y R3' tienen los significados indicados en la reivindicación 1 respectivamente para R1, R2 y R3 en las que las funciones opcionalmente reactivas se protegen opcionalmente, para obtener un producto de fórmula (Ib):



- 15 en la que R1', R2', R3', R4' y R5' tienen los significados indicados anteriormente,

productos de fórmulas (Ib) así obtenidos que pueden ser los productos de fórmula (I) en los que A representa S y que, para obtener estos u otros productos de fórmula (I), pueden someterse, si se desea y si es necesario, a una o varias de las reacciones de transformación siguientes, en cualquier orden:

- 20 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,

5 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,

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

18- Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

15 19- Como medicamentos, los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, así como las sales de adición con los ácidos minerales y orgánicos o con las bases minerales y orgánicas aceptables desde un punto de vista farmacéutico de dichos productos de fórmula (I).

20 20- 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 15 o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico de este producto o un profármaco de este producto y un soporte aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

25 21- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o de sales aceptables desde un punto de vista farmacéutico de estos productos para la preparación de un medicamento destinado a la inhibición de la actividad de una proteína quinasa elegida del grupo siguiente: AuroraA, AuroraB, los miembros de la familia de las CDK (CDK1,2,4,5,7,9), RON, Tie2, los miembros de la familia de los VEGFR (VEGFR1 o flt-1, VEGFR2 o KDR o flk-1, VEGFR3), FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5), MET así
30 como los mutantes de la proteína MET, EGFR, Fak, IGF-1R, y PDGFR.

22- Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 21 en la que la proteína quinasa es MET.

23- Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 21 en la que la proteína quinasa está en un cultivo celular.

24- Utilización tal como se ha definido en la reivindicación 17 en la que la proteína quinasa está en un mamífero.

5 25- Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o 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, 10 alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

26- Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o la prevención de una enfermedad elegida del grupo 15 siguiente: trastornos de la proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos de la proliferación de células 'mesangiales', retinopatía, psoriasis, artritis reumatoide, diabetes, degeneración muscular y cánceres.

27- Utilización de un producto de fórmula (I) tal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de un medicamento 20 destinado al tratamiento de cánceres.

28- Utilización según la reivindicación 27 destinada al tratamiento de tumores sólidos o líquidos.

29- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 27 ó 28 destinada al tratamiento de cánceres resistentes a los agentes citotóxicos.

25 30- Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 27 ó 28 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 30 cerebro, de laringe, del sistema linfático, cánceres de huesos y de páncreas.

31- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres.

32- Utilización de los productos de fórmula (I) tal como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para la preparación de medicamentos destinados a la quimioterapia de cánceres solos o en asociación.

5 33- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como inhibidores de quinasas.

34- Productos de fórmula (I) tales como se han definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 como inhibidores de MET.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/002183

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D235/30 C07D235/32 C07D277/82 C07D401/12 C07D417/12

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

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, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/097787 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; DEPRETS STEPHANIE [FR]; STEINMETZ ANKE [FR]; A) 20 October 2005 (2005-10-20) revendication 1 page 1, paragraph 2 -----	1-34
X	WO 03/028721 A2 (AVENTIS PHARMA SA [FR]; CLERC FRANCOIS [FR]; HAMY FRANCOIS [FR]; DEPAT) 10 April 2003 (2003-04-10) claim 1 page 2, lines 21-24 -----	1-34
X	WO 02/076454 A (UNISEARCH LTD [AU]; MORRIS DAVID LAWRENCE [AU]; POURGHOLAMI MOHAMMAD H) 3 October 2002 (2002-10-03) revendications 1 et 11, exemples ----- -/--	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

15 February 2007

Date of mailing of the International search report

02/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bérillon, Laurent

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/002183

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/41669 A2 (ANGIOGENE PHARM LTD [GB]; DAVIS PETER DAVID [GB]) 20 July 2000 (2000-07-20) revendication 1	1-34
X	DE 25 41 752 A1 (HOECHST AG) 24 March 1977 (1977-03-24) revendication 1 et exemples	1-20
X	EP 0 115 039 A1 (HOECHST AG [DE]) 8 August 1984 (1984-08-08) revendication 1 et exemples	1-20

270

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/002183

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097787	A2	20-10-2005	AU 2005232012 A1	20-10-2005
			CA 2560683 A1	20-10-2005
			EP 1745044 A2	24-01-2007
			FR 2868421 A1	07-10-2005
WO 03028721	A2	10-04-2003	BR 0212856 A	14-09-2004
			CA 2461622 A1	10-04-2003
			CN 1558761 A	29-12-2004
			EP 1298125 A1	02-04-2003
			HR 20040293 A2	30-06-2005
			HU 0401756 A2	28-01-2005
			JP 2005504112 T	10-02-2005
			MX PA04002042 A	07-06-2004
			NO 20041214 A	24-06-2004
			NZ 531246 A	30-06-2006
			US 2005014811 A1	20-01-2005
			YU 21404 A	17-08-2006
			ZA 200401887 A	31-05-2005
WO 02076454	A	03-10-2002	EP 1379242 A1	14-01-2004
			JP 2004525140 T	19-08-2004
WO 0041669	A2	20-07-2000	AU 778530 B2	09-12-2004
			AU 1995700 A	01-08-2000
			CA 2360415 A1	20-07-2000
			EP 1140078 A2	10-10-2001
			JP 2002534452 T	15-10-2002
			NZ 512842 A	25-06-2004
			US 6645950 B1	11-11-2003
DE 2541752	A1	24-03-1977	AT 358575 B	25-09-1980
			AT 690876 A	15-02-1980
			CA 1069909 A1	15-01-1980
			CH 619938 A5	31-10-1980
			DK 419876 A	20-03-1977
			ES 451497 A2	01-12-1977
			FI 762653 A	20-03-1977
			GR 60799 A1	30-08-1978
			HU 172484 B	28-09-1978
			NO 763196 A	22-03-1977
			PT 65607 A	01-10-1976
			SE 7610310 A	20-03-1977
EP 0115039	A1	08-08-1984	AR 241017 A1	30-04-1991
			AU 558902 B2	12-02-1987
			AU 2280883 A	28-06-1984
			CA 1199642 A1	21-01-1986
			DE 3247615 A1	05-07-1984
			DK 593883 A	24-06-1984
			ES 8406448 A1	01-11-1984
			FI 834709 A	24-06-1984
			GR 79454 A1	30-10-1984
			HU 192972 B	28-08-1987
			IL 70520 A	31-01-1988
			JP 1743748 C	15-03-1993
			JP 4034545 B	08-06-1992
			JP 59118774 A	09-07-1984
			MA 19985 A1	01-07-1984

271

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2006/002183

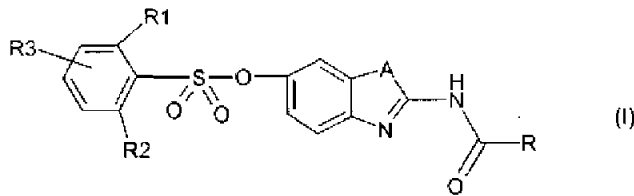
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0115039	A1	NO 834773 A	25-06-1984
		NZ 206658 A	11-06-1986
		PH 21374 A	15-10-1987
		PT 77876 A	01-01-1984
		US 4639463 A	27-01-1987
		ZA 8309534 A	29-08-1984
		ZM 9283 A1	21-06-1984

272

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 08-29983		(51) Int Cl: C07D 235/030	
22) Fecha de solicitud: 26-03-2008		(71) Solicitante(s) AVENTIS PHARMA S.A.	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 0509850	(32) Fecha 27/09/2005	(33) Pais FR
		(72) Inventor(es) CONCEPTION NEMECEK FRANÇOIS CLERC	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/04/2008		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/04/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 25/09/2006		N° publicación: WO 2007/036630 A1	
No. de solicitud PCT/FR2006/002183			
(54) Título: DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES, SU PROCESO DE PREPARACION, SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y UTILIZACION NUEVA PRINCIPALMENTE INHIBIDORES DE Cmet.			

Reivindicación(es):

1 - Productos de fórmula (I):



en la que

A representa NH o S;

R1 y R2 idénticos o diferentes se eligen entre el átomo de hidrógeno, radical NH2, átomos de halógeno y radicales alquilo sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno,

y R3 representa un átomo de hidrógeno o se elige entre los valores de R1 y R2,

entendiéndose que al menos uno de R1, R2 y R3 no representa hidrógeno,

R representa:

un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical fenilo, heteroarilo, NR6R7 o heterocicloalquilo estando éstos sustituidos opcionalmente, un radical alcoxi, O-fenilo o O-CH2-fenilo, con fenilo sustituido opcionalmente,

o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 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, NR6R7, fenilo sustituido opcionalmente, feniloNR6R7 y CONR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o un radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical ciclico que comprende 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; o bien R4 y R5 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical ciclico que comprende 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,

comprendiendo todos los radicales cicloalquilo y heterocicloalquilo de 3 a 7 eslabones,

estando todos los radicales heterocicloalquilo, heteroarilo y fenilo anteriores sustituidos opcionalmente con uno o varios radicales elegidos entre los átomos de halógeno, radicales hidroxilo, oxo, alcoxi, NH2; NHalk, N(alk)2 y los radicales alquilo, CH2- heterocicloalquilo, CH2-fenilo 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 comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, NH2, NHalk y N(alk)2,

comprendiendo todos los radicales alquilo y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,

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 han definido en la reivindicación 1 en la que A, R1, R2 y R3 representan los valores definidos en la reivindicación 1 y R representa:

un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con un radical piridilo, NR6R7 o heterocicloalquilo sustituidos opcionalmente, un radical alcoxi,

o el radical NR4R5 en el que R4 y R5 son tales que uno de R4 y R5 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y el otro de R4 y R5 representa un radical cicloalquilo o un radical alquilo sustituido opcionalmente con uno o varios radicales idénticos o diferentes elegidos entre los radicales hidroxilo; alcoxi; piridilo, heterocicloalquilo; NR6R7; fenilo; fenilo-NR6R7 y CONR6R7 con R6 y R7, idénticos o diferentes, que representan un átomo de hidrógeno, radical alquilo, o radical fenilo sustituido opcionalmente o bien R6 y R7 forman con el átomo de nitrógeno al que están unidos un radical ciclico que comprende opcionalmente uno o varios heteroátomos diferentes elegido(s) entre O, S, N y NH,

224

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,942
FECHA : MARZO 10 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 18:08:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 274

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	127823	10/03/2008	38,184,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2010 12457-841-030-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983- -00000-0000

Fecha: 2008-03-26 18:08:24
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve. 378 FASE NACIONAL I
Folios: 274



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de 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 ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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

☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha Marzo 26-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 276

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
AVENTIS PHARMA S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 29983
	Solicitud internacional	PCT/FR2006/002183
	Fecha inicio fase nacional	27/04/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	5932
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

13 MAYO 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 77
BOGOTA 8, COLOI

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983- -00001-0000

Fecha: 2008-10-07 17:09:35 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 08.029.983
Asunto : Solicitud de Patente para **DERIVADOS NUEVOS DE BENCIMIDAZOLES Y BENZOTIAZOLES, SU PROCESO DE PREPARACIÓN, SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y UTILIZACIÓN NUEVA PRINCIPALMENTE COMO INHIBIDORES DE Cmet.**
Solicitante : **AVENTIS PHARMA S.A.**
Clase : A61K 031/4184, A61K 031/428, C07D 235/030
Publicada en : La Gaceta No. **593** Del 27 de junio de 2008
Fecha de Solicitud : 26 de marzo de 2008

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$420.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 44372 de 26 de diciembre de 2007.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

278

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-029983- -00001-0000

Fecha: 2008-10-07 17:09:35 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 538 PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 77,518
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	80756200	29/09/2008	48,040,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	420,000.00
	TOTAL :	\$ 420,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Cdo 12457-841 0308