

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 56649 B1**
- (43) Date de publication : **29.02.2024**
- (51) Cl. internationale :
**A61K 31/404; C07D 487/04;
A61K 31/427; A61K 31/428;
A61K 31/437; A61K 31/4439;
A61K 31/4709; A61K 31/5025;
A61K 31/538; A61K 31/55;
A61P 35/00; A61P 37/00;
A61P 37/02; C07D 417/14;
C07D 471/04; A61K 31/4155**

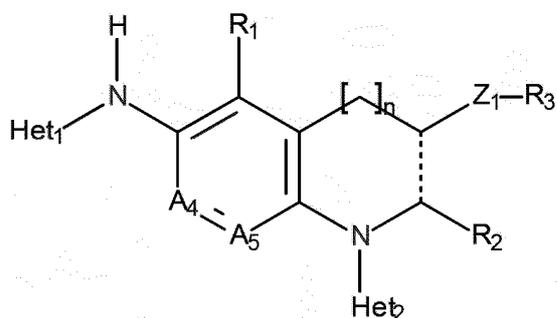
-
- (21) N° Dépôt :
56649
- (22) Date de Dépôt :
28.07.2020
- (30) Données de Priorité :
29.07.2019 EP 19188749
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2020/071181 28.07.2020
- (71) Demandeur(s) :
• **Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex (FR)**
• **Vernalis (R&D) Limited, Granta Park Cambridge CB21 6GB (GB)**
- (72) Inventeur(s) :
COLLAND, Frédéric ; DAVIDSON, James Edward Paul ; MURRAY, James Brooke ; KOTSCHY, András ; CHANRION, Maïa ; PACZAL, Attila ; MARAGNO, Ana Leticia ; BEDFORD, Simon ; DODSWORTH, Mark Philip ; HERNER, András ; TIMÁRI, Mátyás Pál ; WEBB, Paul ; NOVAK, Tibor ; STARCK, Jérôme-Benoit ; SANDERS, Emma
- (74) Mandataire :
TOUNINA CONSTLING
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20751092.6

-
- (54) Titre : **DÉRIVÉS 6,7-DIHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-C]PYRIDAZINE ET COMPOSÉS SIMILAIRES EN TANT QU'INHIBITEURS DE LA PROTÉINE BCL-XL ET AGENTS PRO-APOPTOTIQUES POUR LE TRAITEMENT DU CANCER**
- (57) Abrégé : The present invention discloses 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3- c]pyridazine, 1,2,3,4-tetrahydroquinoline, 1H-indole, 3,4- dihydro-2H-1,4-benzoxazine, 1H-pyrrolo[2,3- b]pyridin-1-yl, 7H- pyrrolo[2,3-c]pyridazine, 5H,6H,7H,8H,9H-pyridazino[3,4-b]azepine derivatives and related compounds of formula (I) as Bcl-xL protein inhibitors

for use as pro-apoptotic agents for treating cancer, autoimmune diseases or immune system diseases. Formula (I). The description discloses the preparation of exemplary compounds (e.g. pages 113 to 354 examples 1 to 221) as well as pharmacological studies with relevant data (e.g. pages 355 to 367; examples A to E; tables 1 to 5). Exemplary compounds are e.g. 2-{6-[(1,3-benzothiazol-2-yl) amino]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylic acid (example 1) or e.g. 3-{1-[(adamantan-1-yl)methyl]-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-methyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}pyridine-2-carboxylic acid (example 24).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (IA) :



dans lequel :

$n=0, 1$ ou $2,$

----- représente une liaison simple ou double.

A_4 et A_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome de carbone ou d'azote,

Z_1 représente une liaison, $-N(R)-,$ ou $-O-,$ dans lequel R représente un hydrogène ou un alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

R_1 représente un groupe choisi parmi : hydrogène ; alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ou alcoxy en C_1-C_6 ; cycloalkyle en C_3-C_6 ; trifluorométhyle ; alkylène en C_1-C_6 -hétérocycloalkyle linéaire ou ramifié dans lequel le groupe hétérocycloalkyle est éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ;

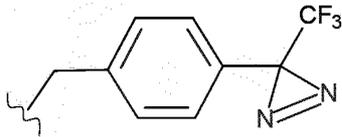
R_2 représente un hydrogène ou un méthyle ;

R_3 représente un groupe choisi parmi : hydrogène ; alkyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié ; $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$; $-X_1-O-R_c$; $-X_1-COOR_c$; $-X_1-PO(OH)_2$; $-X_1-SO_2(OH)$; $-X_1-N_3$ et :



R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe choisi parmi : hydrogène ; hétérocycloalkyle ; $-SO_2$ -phényle dans lequel le phényle peut être substitué par un alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ; alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié

éventuellement substitué par un ou deux groupes hydroxyle ;
 alkylène en $C_1-C_6-SO_2OH$; alkylène en $C_1-C_6-SO_2O^-$; alkylène en
 C_1-C_6-COOH ; alkylène en $C_1-C_6-PO(OH)_2$; alkylène en $C_1-C_6-NR_dR_e$;
 alkylène en $C_1-C_6-N^+R_dR_eR_f$; alkylène en C_1-C_6 -phényle dans lequel
 le phényle peut être substitué par un groupe alcoxy en C_1-C_6 ;
 le groupe :



ou R_a et R_b forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle
 B_1 ;

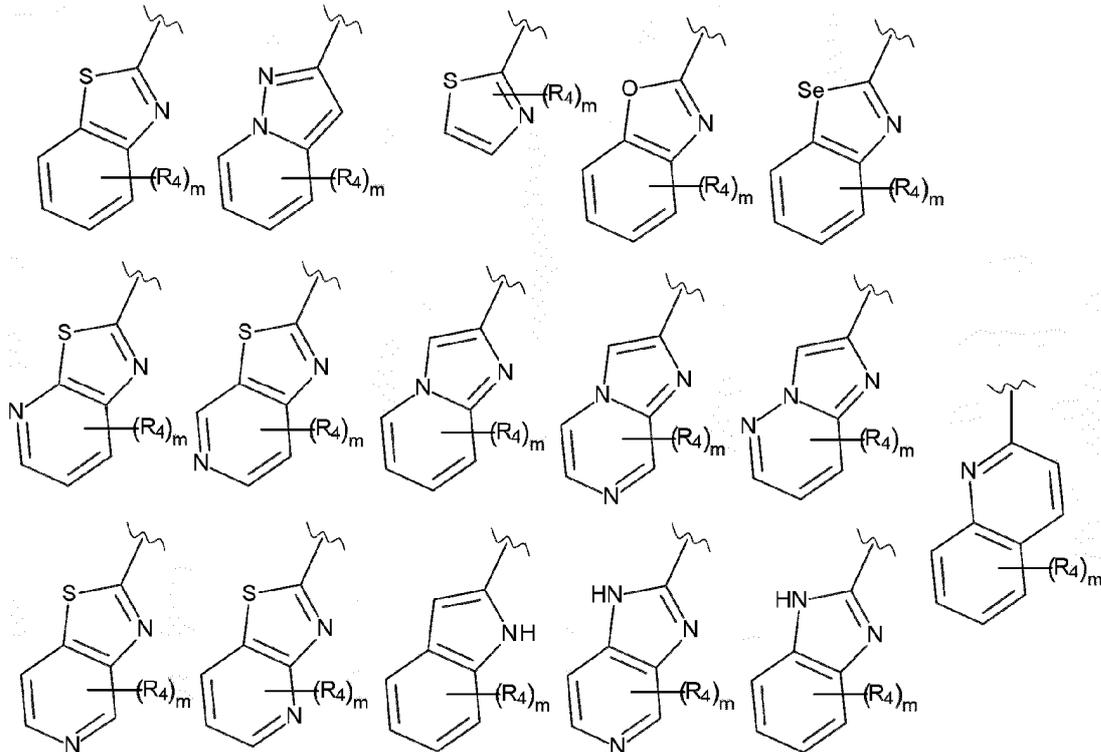
ou R_a , R_b et R_c forment avec l'atome d'azote qui les porte un
 hétérocycloalkyle ponté en C_3-C_8 ,

R_c , R_d , R_e , R_f , représentent indépendamment les un des autres un
 hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

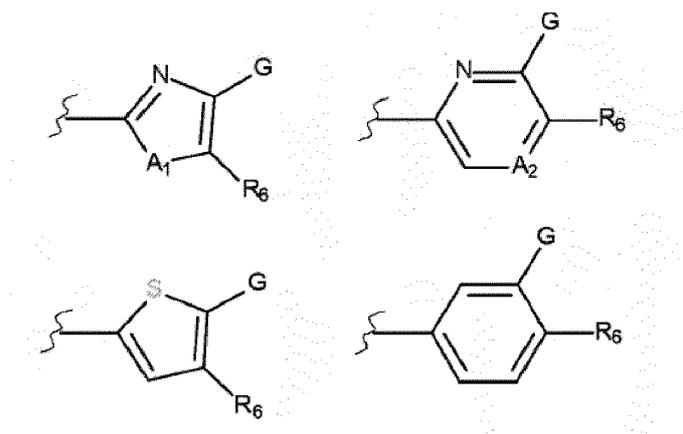
ou R_d et R_e forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle
 B_2 ,

ou R_d , R_e et R_f forment avec l'atome d'azote qui les porte un
 hétérocycloalkyle ponté en C_3-C_8 ,

Het₁ représente un groupe choisi parmi :



Het₂ représente un groupe choisi parmi :



A₁ est -NH-, -N(alkyle en C₁-C₃), O, S ou Se,

A₂ est N, CH ou C(R₅),

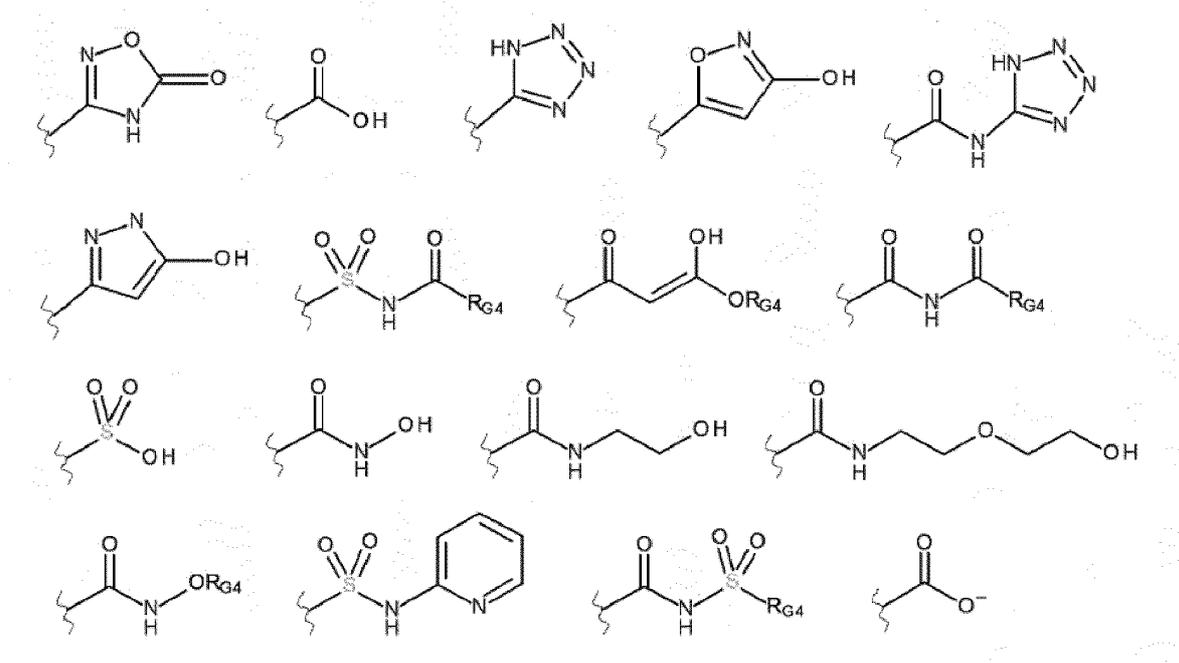
G est choisi dans le groupe constitué de :

-C(O)OR_{G3}, -C(O)NR_{G1}R_{G2}, -C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)R_{G2}, -NR_{G1}C(O)NR_{G1}R_{G2}, -OC(O)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}C(O)OR_{G3}, -C(=NOR_{G1})NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}C(=NCN)NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}S(O)₂NR_{G1}R_{G2}, -S(O)₂R_{G3}, -S(O)₂NR_{G1}R_{G2}, -NR_{G1}S(O)₂R_{G2}, -NR_{G1}C(=NR_{G2})NR_{G1}R_{G2}, -C(=S)NR_{G1}R_{G2}, -C(=NR_{G1})NR_{G1}R_{G2}, halogène, -NO₂, et -CN, dans lesquels :

R_{G1} et R_{G2} à chaque occurrence sont chacun indépendamment choisis dans le groupe constitué de l'hydrogène, un alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un alcynyle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₆, un phényle et -(CH₂)₁₋₄-phényle ;

R_{G3} est choisi dans le groupe constitué d'un alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, un alcényle en C₂-C₆, un alcynyle en C₂-C₆, un cycloalkyle en C₃-C₆, un phényle et -(CH₂)₁₋₄-phényle ; ou

R_{G1} et R_{G2}, ensemble avec l'atome auquel chacun est attaché, sont combinés pour former un hétérocycloalkyle en C₃-C₈ ; ou alternativement, G est choisi dans le groupe constitué de :



dans lequel R_{G4} est choisi parmi un alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène, un alcényle en C_2-C_6 , un alcynyle en C_2-C_6 et un cycloalkyle en C_3-C_6 ,

R_4 représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe méthyle, hydroxyle ou méthoxy,

R_5 représente un groupe choisi parmi : un alkyle en C_1-C_6 éventuellement substitué par 1 à 3 atomes d'halogène ; un alcényle en C_2-C_6 ; un alcynyle en C_2-C_6 ; un halogène ou $-CN$,

R_6 représente un groupe choisi parmi :

hydrogène ;

-alcényle en C_2-C_6 ;

$-X_2-O-R_7$;



;

$-X_2-NSO_2-R_7$;

$-C=C(R_9)-Y_1-O-R_7$;

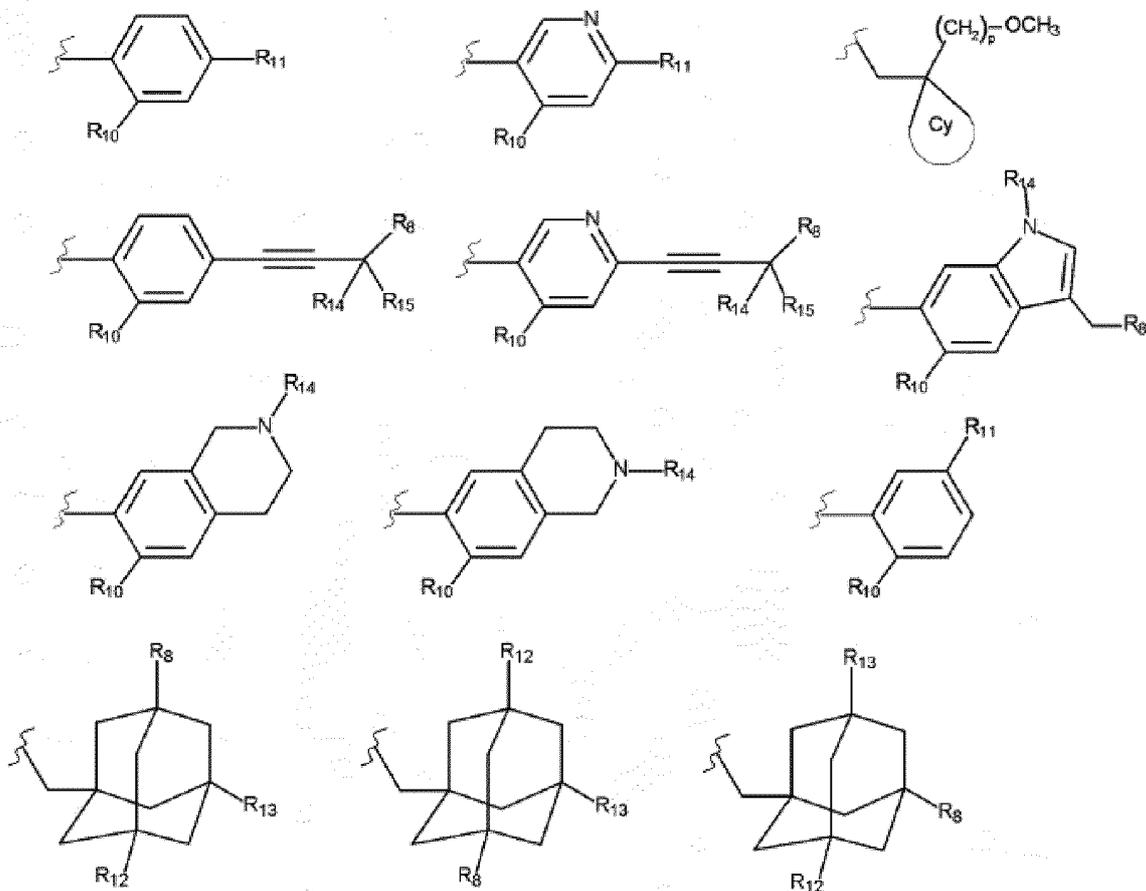
cycloalkyle en C_3-C_6 ;

hétérocycloalkyle en C_3-C_6 éventuellement substitué par un groupe hydroxyle ;

cycloalkylène en $C_3-C_6-Y_2-R_7$;

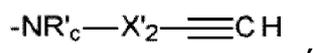
groupe hétérocycloalkylène en $C_3-C_6-Y_2-R_7$,

un groupe hétéroarylène- R_7 éventuellement substitué par un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,
 R_7 représente un groupe choisi parmi : un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ; cycloalkylène en $(C_3-C_6)-R_8$; ou :



dans lequel Cy représente un cycloalkyle en C_3-C_8 ,

R_8 représente un groupe choisi parmi : hydrogène ; alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, $-NR'_aR'_b$; $-NR'_a-CO-OR'_c$; $-NR'_a-CO-R'_c$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-R'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-O-X'_2-NR'_aR'_b$, $-X'_2-NR'_aR'_b$, $-NR'_c-X'_2-N_3$ et :



R_9 représente un groupe choisi parmi un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié, trifluorométhyle, hydroxyle, halogène, alcoxy en C_1-C_6 ,

R_{10} représente un groupe choisi parmi l'hydrogène, le fluor, le chlore, le brome, $-CF_3$ et le méthyle,

R_{11} représente un groupe choisi parmi l'hydrogène, un halogène, un alkylène en $C_1-C_3-R_8$, -O-alkylène en $C_1-C_3-R_8$, -CO-NR_hR₁ et -CH=CH-alkylène en $C_1-C_4-NR_hR_1$, -CH=CH-CHO, cycloalkylène en $C_3-C_8-CH_2-R_8$, hétérocycloalkylène en $C_3-C_8-CH_2-R_8$,

R_{12} et R_{13} , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle,

R_{14} et R_{15} , indépendamment l'un de l'autre, représentent un hydrogène ou un groupe méthyle, ou R_{14} et R_{15} forment avec l'atome de carbone qui les porte un cyclohexyle,

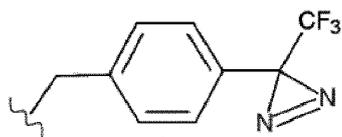
R_h et R_1 , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

X_1 représente un groupe alkylène en C_1-C_4 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi un trifluorométhyle, hydroxyle, halogène, alcoxy en C_1-C_6 ,

X_2 représente un groupe alkylène en C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou deux groupes choisis parmi un trifluorométhyle, hydroxyle, halogène, alcoxy en C_1-C_6 ,

X'_2 représente un alkylène en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

R'_a et R'_b , indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe choisi parmi : hydrogène ; hétérocycloalkyle ; -SO₂-phényle dans lequel le phényle peut être substitué par un alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ; alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou deux groupes hydroxyle ou alcoxy en C_1-C_6 ; alkylène en $C_1-C_6-SO_2OH$; alkylène en $C_1-C_6-SO_2O^-$; alkylène en C_1-C_6-COOH ; alkylène en $C_1-C_6-PO(OH)_2$; alkylène en $C_1-C_6-NR'_dR'_e$; alkylène en $C_1-C_6-N^+R'_dR'_eR'_f$; alkylène en $C_1-C_6-O-C_1$ -alkylène en C_6-OH ; alkylène en C_1-C_6 -phényle dans lequel le phényle peut être substitué par un hydroxyle ou un groupe alcoxy en C_1-C_6 ; le groupe :



ou R'_a et R'_b forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle

B₃,

ou R'_a, R'_b et R'_c forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ponté en C₃-C₈,

R'_c, R'_d, R'_e, R'_f, indépendamment les uns des autres, représentent un hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié,

ou R'_d et R'_e forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle B₄,

ou R'_d, R'_e et R'_f forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle ponté en C₃-C₈,

Y₁ représente un alkylène en C₁-C₄ linéaire ou ramifié,

Y₂ représente une liaison, -O-, -O-CH₂-, -O-CO-, -O-SO₂-, -CH₂-, -CH₂-O, -CH₂-CO-, -CH₂-SO₂-, -C₂H₅-, -CO-, -CO-O-, -CO-CH₂-, -CO-NH-CH₂-, -SO₂-, -SO₂-CH₂-, -NH-CO-, -NH-SO₂-,

m=0, 1 ou 2,

p=1, 2, 3 ou 4,

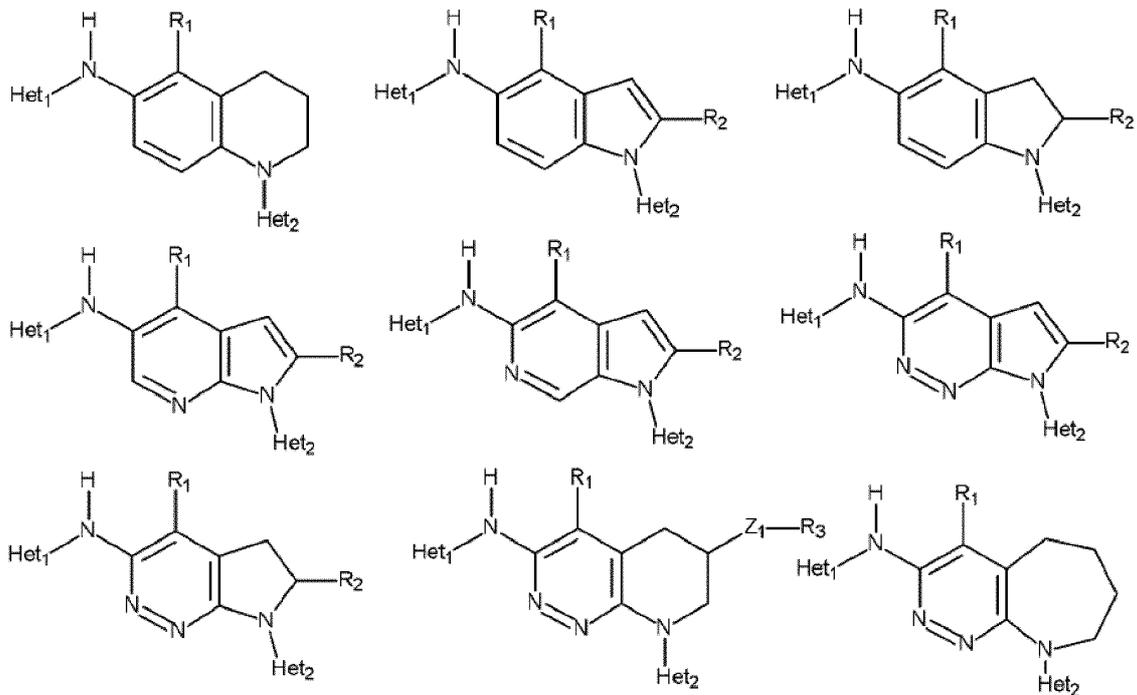
B₁, B₂, B₃ et B₄, indépendamment les uns des autres, représentent un groupe hétérocycloalkyle en C₃-C₈, lequel groupe peut : (i) être un groupe mono- ou bicyclique, dans lequel le groupe bicyclique comporte des systèmes de cycle condensés, pontés ou spiro, (ii) peut contenir, en plus de l'atome d'azote, un ou deux hétéroatomes choisis indépendamment parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, (iii) être substitué par un ou deux groupes choisis parmi : fluor, brome, chlore, alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, hydroxyle, -NH₂, oxo ou pipéridinyle, ses énantiomères, diastéréoisomères et ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé selon la revendication 1, dans lequel A₄ et A₅ représentent chacun un atome d'azote.

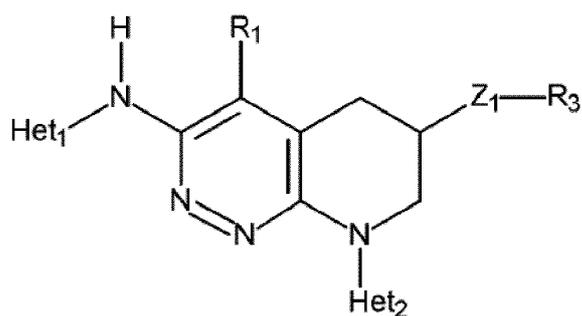
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel Z₁ représente -NH- ou -O-.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel R_3 représente $-X_1-NR_aR_b$, de préférence le groupe $-C_2H_5-NH-CH_3$.

5. Composé selon la revendication 1, qui est choisi parmi :

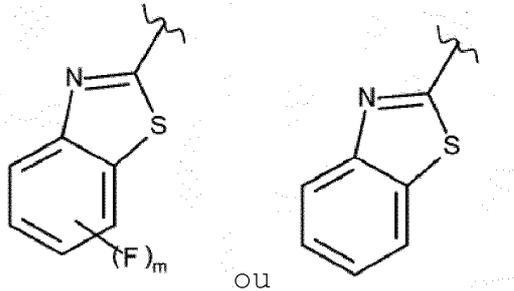


6. Composé selon la revendication 5, qui est un composé de formule (IB) :

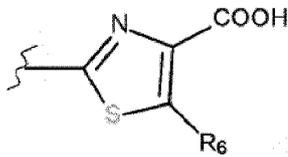


7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle ou cyclopropyle, de préférence un méthyle.

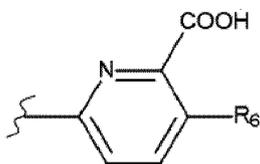
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel Het₁ représente :



9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel Het₂ représente :

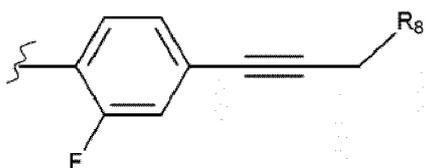


10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans lequel Het₂ représente :



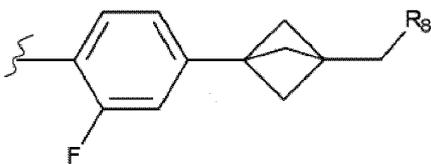
11. Composé selon la revendication 9, dans lequel R₆ représente un groupe -X₂-O-R₇, dans lequel X₂ est un groupe propylène.

12. Composé selon la revendication 11, dans lequel R₇ représente le groupe suivant :

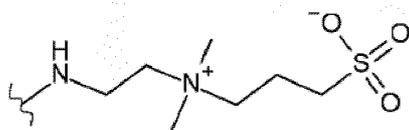


13. Composé selon la revendication 11, dans lequel R₇ représente

le groupe suivant :

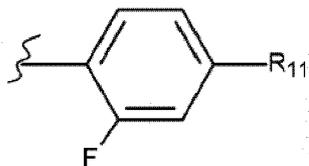


14. Composé selon la revendication 12 ou 13, dans lequel R_8 représente un groupe choisi parmi : diméthylamino, diéthylamino, diisopropylamino, diisobutylamino, méthylamino, éthylamino, éthyl(méthyl)amino, 4-méthyl-pipérazin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, azétidin-1-yle, 1-pipéridyle, 4-morpholinyle, 4,4-difluoropipéridin-1-yle, 3,3-difluoropipéridin-1-yle, 3-hydroxy-1-pipéridyle, (1*S*,5*R*)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yle, 4-(1-pipéridyl)-1-pipéridyle, 3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]décan-8-yle, (1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yle, 2-(diméthylamino)éthylamino, 3-pipérazin-1-yle, (3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yle, (but-3-yn-1-yl)amino, (but-3-yn-1-yl)(méthyl)amino, (3-azidopropyl)amino, (3-azidopropyl)(méthyl)amino, (3-aminopropyl)amino, (pent-4-yn-1-yl)amino, méthyl(pent-4-yn-1-yl)amino, (prop-2-yn-1-yl)amino, (hex-5-yn-1-yl)amino, 3-[(hex-5-yn-1-yl)(méthyl)amino], (4-azidobutyl)amino, (4-azidobutyl)(méthyl)amino, [2-(2-hydroxyéthoxy)éthyl](méthyl)amino, et :



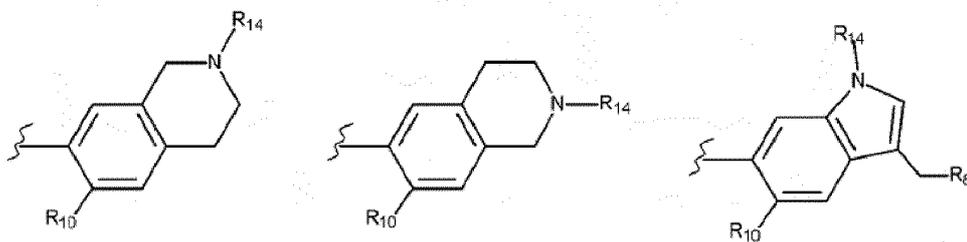
15. Composé selon la revendication 12 ou 13, dans lequel R_8 représente un groupe choisi parmi : bis[(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, amino, [(3*S*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, [(3*R*)-3,4-dihydroxybutyl]amino, acétyl(méthyl)amino, 3-hydroxypropylamino.

16. Composé selon la revendication 11, dans lequel R_7 représente :

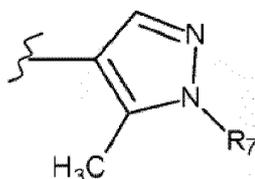


dans lequel R_{11} est choisi parmi 3-(diméthylamino)propyle, 3-(méthylamino)propyle, aminométhyle, 2-(diméthylamino)éthyle, 4-(diméthylamino)butyle, 2-(méthylamino)éthyle, 4-(méthylamino)butyle, 3-(azétidin-1-yl)propyle, 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyle, 3-pyrrolidin-1-ylpropyle, 3-morpholinopropyle, 3-(1-pipéridyl)propyle, 3-[(1*R*, 5*S*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yle] et 3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]décan-8-yl)propyle.

17. Composé selon la revendication 11, dans lequel R_7 représente un groupe choisi parmi :



18. Composé selon la revendication 10, dans lequel R_6 représente :



19. Composé selon la revendication 18, dans lequel R_7 représente un groupe choisi parmi :

hydroxypropyl) amino]éthoxy, 2-(3-hydroxypropylamino)éthoxy, 2-[bis(4-hydroxybutyl) amino]éthoxy, 2-morpholinoéthoxy, 2-(1-pipéridyl)éthoxy, 2-pipérazin-1-yléthoxy, 2-(azépan-1-yl)éthoxy, 2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)éthoxy, 2-[(4-hydroxyphényl)méthylamino]éthoxy, 2-[2-hydroxyéthyl(méthyl) amino]éthoxy, 2-[3-méthoxypropyl(méthyl) amino]éthoxy, 2-[4-hydroxybutyl(méthyl) amino]éthoxy, 3-pyrrolidin-1-ylpropyle, 3-(diméthylamino)propyle, 3-(4-méthylpipérazin-1-yl)propyle, 3-morpholinopropyle, 3-(3-hydroxypropylamino)propyle, 3-(4-hydroxybutylamino)propyle, 3-[[(3S)-3,4-dihydroxybutyl] amino]propyle, 3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propyl] amino]propyle, 3-[4-hydroxybutyl(méthyl) amino]propyle, 3-[3-hydroxypropyl(méthyl) amino]propyle, 3-[3-[bis(3-hydroxypropyl) amino]propyle, 3-pipérazin-1-ylpropyle.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 6, dans lequel R_3 représente $-X_1-PO(OH)_2$, $-X_1-SO_2(OH)$, $-X_1-NR_aR_b$; $-X_1-N^+R_aR_bR_c$, dans lequel R_a ou R_b , ou les deux, représentent un groupe choisi parmi alkylène en $C_1-C_6-SO_2OH$, alkylène en $C_1-C_6-SO_2O^-$ et alkylène en $C_1-C_6-PO(OH)_2$.

22. Composé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 6, dans lequel R_8 représente $-NR'_aR'_b$; $-N^+R'_aR'_bR'_c$; $-NH-X'_2-N^+R'_aR'_bR'_c$, dans lequel R'_a et R'_b , ou les deux, représentent un groupe choisi parmi alkylène en $C_1-C_6-SO_2OH$ et alkylène en $C_1-C_6-PO(OH)_2$.

23. Composé selon la revendication 1, choisi dans le groupe suivant :

acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diméthylamino)prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-

4-carboxylique,

acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{2-fluoro-4-[3-(méthylamino)prop-1-yn-1-yl]phénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,

acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(diméthylamino)propyl]-2-fluorophénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,

acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)but-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,

acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pyrrolidin-1-ylprop-1-ynyl)phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,

acide 5-(3-{4-[3-(azétidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophénoxy}propyl)-2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique,

acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(4-méthylpipérazin-1-yl)prop-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,

acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(4,4-difluoropipéridin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,

acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5H,6H,7H,8H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl}-5-(3-{4-[3-(3,3-difluoropipéridin-1-yl)prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,

acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-

5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-oxo-2,8-diazaspiro[4.5]décan-8-yl)prop-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(1*S*,5*R*)-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-(3-pipérazin-1-ylprop-1-ynyl)phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3*R*,5*S*)-3,5-diméthylpipérazin-1-yl]prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diéthylamino)prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diisopropylamino)prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[2-(diméthylamino)éthylamino]prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6-[2-(méthylamino)éthoxy]-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-(3-{4-[3-(diméthylamino)prop-1-yn-1-yl]-2-fluorophénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[1-[(diméthylamino)méthyl]-3-bicyclo[1.1.1]pentanyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-

5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-méthyl-3-(méthylamino)but-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
 acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(prop-2-ynylamino)prop-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
 acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-({3-[2-(diméthylamino)éthoxy]-5,7-diméthyladamantan-1-yl)méthyl}-5-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
 acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-({3,5-diméthyl-7-[2-(méthylamino)éthoxy]adamantan-1-yl)méthyl}-5-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
 acide 2-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-5-(3-{4-[3-(éthylamino)-3-méthylbut-1-yn-1-yl]-2-fluorophénoxy}propyl)-1,3-thiazole-4-carboxylique,
 acide 3-{1-[(adamantan-1-yl)méthyl]-5-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl}-6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl}pyridine-2-carboxylique,
 ses énantiomères, diastéréoisomères et ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

24. Composé selon la revendication 1, choisi dans le groupe suivant :

acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-*c*]pyridazin-8(5*H*)-yl}-3-[1-({3-[2-(diméthylamino)éthoxy]-5,7-diméthyladamantan-1-yl)méthyl}-5-méthyl-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
 acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrido[2,3-*c*]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-diméthyl-7-(2-pyrrolidin-1-yléthoxy)-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-diméthyl-7-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(3-hydroxypropylamino)éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-hydroxybutylamino)éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino}éthoxy)-5,7-diméthyladamantan-1-yl]méthyl}-5-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-carboxylique,

acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-(1-{[3-(2-{[(3R)-3,4-dihydroxybutyl]amino}éthoxy)-5,7-diméthyladamantan-1-yl]méthyl}-5-méthyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-hydroxyéthyl(méthyl)amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[4-hydroxybutyl(méthyl)amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3R)-3,4-dihydroxybutyl]-méthyl-amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-

carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-diméthyl-7-(2-pipérazin-1-yléthoxy)-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl) amino]-4-méthyl-6,7-dihydropyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-[1-({3,5-diméthyl-7-[2-(méthylamino)éthoxy]adamantan-1-yl}méthyl)-5-méthyl-1H-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-diméthyl-7-[2-(1-pipéridyl)éthoxy]-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 3-[1-[[3-[2-(azépan-1-yl)éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]-6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-(4-isopropylpipérazin-1-yl)éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3,5-diméthyl-7-(2-morpholinoéthoxy)-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[3-méthoxypropyl(méthyl) amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,

acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthylamino]éthoxy]-5,7-diméthyl-

1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthyl]amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[[3-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)propyl]amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(2-hydroxyéthyl)amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(3-hydroxypropyl)amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[bis(4-hydroxybutyl)amino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 6-{3-[(1,3-benzothiazol-2-yl)amino]-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8(5H)-yl}-3-{1-[(3,5-diméthyl-7-{2-[(2-sulfoéthyl)amino]éthoxy}adamantan-1-yl)méthyl]-5-méthyl-1H-pyrazol-4-yl}pyridine-2-carboxylique,
acide 6-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-3-[1-[[3-[2-[(4-hydroxyphényl)méthylamino]éthoxy]-5,7-diméthyl-1-adamantyl]méthyl]-5-méthyl-pyrazol-4-yl]pyridine-2-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-

5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-(diméthylamino)prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[4-[3-[(3S)-3,4-dihydroxybutyl]amino]prop-1-ynyl]-2-fluoro-phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
acide 2-[3-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-4-méthyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-c]pyridazin-8-yl]-5-[3-[2-fluoro-4-[3-(3-hydroxypropylamino)prop-1-ynyl]phénoxy]propyl]thiazole-4-carboxylique,
ses énantiomères, diastéréoisomères et ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

25. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

26. Composition pharmaceutique selon la revendication 25 destinée à être utilisée en tant qu'agents pro-apoptotiques.

27. Composition pharmaceutique selon la revendication 25 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers, de maladies auto-immunes et de maladie du système immunitaire.

28. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 27, dans laquelle le cancer est une hémopathie maligne ou une tumeur solide.

29. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 28, dans laquelle l'hémopathie maligne est le myélome, en particulier le myélome multiple, le lymphome, en

particulier le lymphome non hodgkinien (LNH), ou la leucémie, en particulier la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (T-LAL), la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL-B) et la leucémie myéloïde aiguë (LAM).

30. Composition pharmaceutique destinée à être utilisée selon la revendication 28, dans laquelle la tumeur solide est choisie parmi les cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, de l'œsophage et du foie, le cancer colorectal, le cancer du rein, le mélanome, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le cancer du poumon.

31. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, destiné à être utilisé dans le traitement d'un cancer choisi parmi : le myélome, en particulier le myélome multiple, le lymphome, en particulier le lymphome non hodgkinien (LNH), ou la leucémie, en particulier la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (LAL-T), la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LAL-B) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA), les cancers de la vessie, du cerveau, du sein, de l'utérus, de l'œsophage et du foie, le cancer colorectal, le cancer du rein, le mélanome, le cancer des ovaires, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le cancer du poumon, en particulier le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du poumon à petites cellules.

32. Combinaison d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24 avec un agent anticancéreux choisi parmi des agents génotoxiques, des poisons mitotiques, des antimétabolites, des inhibiteurs de protéasome, des inhibiteurs de kinase et des anticorps.

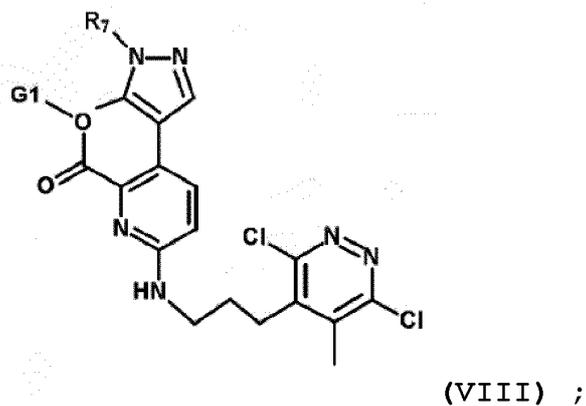
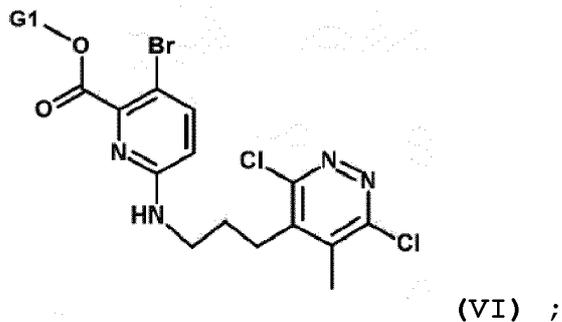
33. Composition pharmaceutique comprenant une combinaison selon la revendication 32 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

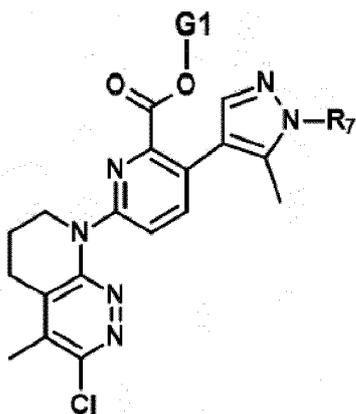
34. Combinaison selon la revendication 32 destinée à être utilisée dans le traitement de cancers.

35. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 24, destiné à être utilisé dans le traitement de cancers nécessitant une radiothérapie.

36. Composition pharmaceutique selon la revendication 25 destinée à être utilisée dans le traitement de maladies ou d'états caractérisés par un excès ou une activité dérégulée des plaquettes, notamment des états prothrombotiques.

37. Intermédiaire de synthèse sélectionné dans le groupe suivant :

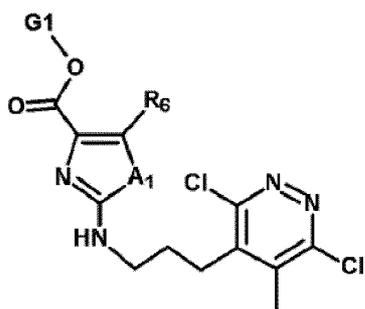




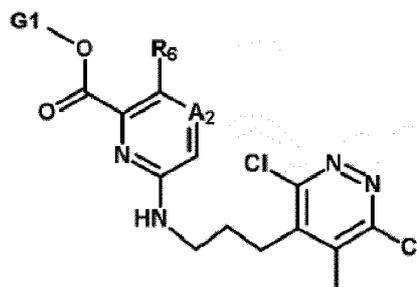
(IX)

dans lequel R_7 est tel que défini dans la revendication 1 et G1 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , de préférence un groupe méthyle, ou un groupe (4-méthoxyphényl)méthyle.

38. Intermédiaire de synthèse sélectionné dans le groupe suivant :

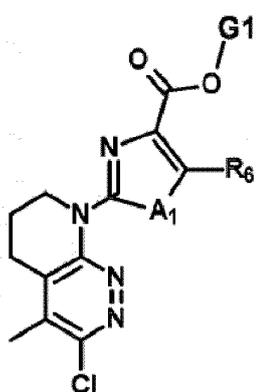


(XIV-a) ;

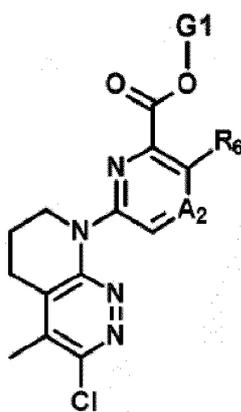


(XIV-

b) ;



(XV-a) ;



(XV-b) ;

dans lequel A_1 , A_2 et R_6 sont tels que définis dans la revendication 1 et G1 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , de préférence un groupe méthyle, ou un groupe (4-méthoxyphényl)méthyle.