

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 911 139

21) N° d'enregistrement national : 07 00065

51) Int Cl⁸ : C 07 D 401/12 (2006.01), C 07 D 239/42, 211/58, 401/
14, 233/56, 213/06, 333/06, 237/04, 307/78, 277/22, A 61 K 31/
506, A 61 P 3/10, 35/00

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 05.01.07.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 11.07.08 Bulletin 08/28.

56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71) Demandeur(s) : SANOFI AVENTIS Société anonyme
— FR.

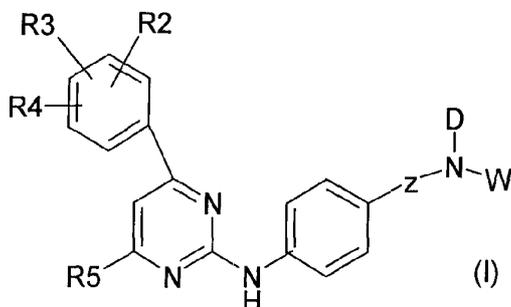
72) Inventeur(s) : NGUEFACK JEAN FLAUBLERT,
WAGNON JEAN, OLSEN JACOB ALSBOEK, CASEL-
LAS PIERRE et BOUABOULA MONSIF.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : SANOFI-AVENTIS.

54) NOUVEAUX DERIVES DE PHENYL-(4-PHENYL-PYRIMIDIN-2-YL)AMINES, LEUR PREPARATION A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE IKK.

57) L'invention concerne les produits de formule (I) :



avec R2, R3 et R4, représente l'un Hal ou CF₃, et les autres H, Hal, alkyle et alcoxy éventuellement substitués par Hal; z représente SO₂ ou CO; et N(D)(W) tel que :

soit W représente -cycle(Y) et D représente H, cycloalkyle, alkyle, alkényle, alkynyle, éventuellement substitués; cycle(Y) de 4 à 10 chaînons avec Y représente O, S éventuellement oxydé, NR₁₀, C=O ou son dioxolanne, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉;

soit W et D forme avec N un cycle (N) de 4 à 10 chaînons, avec notamment R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH₂)_m- et R6 représente H, OH, -CH₂OH, -CO-N-, -CO₂H, -CO₂alk ou bien R1 représente -X2-R7 avec X2 représente notamment -O-, -O- (CH₂)_n-, -CH (OH) - (CH₂)_n-, -CO-, -CO-NR_c-O-, -CH(N)-, -C=NOH-, -C=N-NH₂-, -(CH₂)_{n1}-NR_c-(CH₂)_{n2}-, et R6 représente H; et R7 représente hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, éventuellement substitués; avec n, n₁, n₂ = 0-3; m=1-3; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de IKK.

FR 2 911 139 - A1



**NOUVEAUX DERIVES DE PHENYL-(4-PHENYL-PYRIMIDIN-2-YL)-
AMINES, LEUR PREPARATION, A TITRE DE MEDICAMENTS,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME
INHIBITEURS DE IKK**

5 La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
Phenyl-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-amines, leur procédé de
préparation, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur
application à titre de médicaments, les compositions
pharmaceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation
10 de tels dérivés des pyrimidines.

Le brevet WO200164654-A1 mentionne des 2,4-di-(hétéro)-
arylpurines substituées en 5, inhibitrices des
kinases CDK2 et FAK, de même d'autres aminopyrimidines
inhibitrices de sérine-thréonine kinases et de CDK sont
15 présentées dans WO2003030909-A1. Le brevet WO2004046118-
A2 décrit des dérivés des 2,4-diphénylamino-pyrimidines
comme inhibiteurs de la prolifération cellulaire.

Une série de 5-cyano-2-aminopyrimidines sont présentées
comme inhibitrices des kinases KDR et FGFR, dans
20 WO200078731-A1, d'autres pyrimidines comme inhibitrices
de FAK et de IGFR dans WO2004080980A-1, et aussi de ZAP-
70, FAK et/ou Syk tyrosine kinase dans WO2003078404A1, et
des polokinases PLK dans WO2004074244-A2, comme agents
cytostatiques.

25 De même d'autres brevets décrivent des pyrimidines
inhibitrices de la transcriptase inverse pour le
traitement des infections liées à HIV (WO200185700-A2 ;
WO200185699-A2 ; WO200027825A1 et WO2003094920A1).

La présente invention a ainsi pour objet de nouveaux
30 dérivés de Phenyl-(4-phenyl-pyrimidin-2-yl)-amines dotés
d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases.
Les produits de la présente invention peuvent ainsi

notamment être utilisés pour la prévention ou le traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

Parmi ces protéines kinases, on cite plus particulièrement la protéine kinase IKK-alpha (IKK α) et IKK-béta (IKK β).

Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs de kinase en particulier de IKK-alpha et IKK-béta, par conséquent inhibent l'activité NF-KB (nuclear factor kappa B), ainsi ils peuvent être utilisés dans le traitement de la prophylaxie et les maladies inflammatoires, dans le cancer et le diabète.

Le NF-kB (Nuclear factor kappa B) appartient à une famille de complexes de facteurs transcriptionnels constitués de différentes combinaisons de polypeptides Rel/NF-KB. Les membres de cette famille de polypeptides reliés à NF-KB régulent l'expression de gènes impliqués dans les réponses immunes et inflammatoires. ((Bames PJ, Karin M (1997) N Engl J Med 336,1066-1071) et (Baeuerle PA, Baichwal VR (1997) Adv Immunol 65, 111-137)). Dans les conditions basales, les dimères de NF-KB sont retenus sous forme inactive dans le cytoplasme, par des protéines inhibitrices membres de la famille IKB (Beg et. al., Genes Dev., 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, Trends Genet. 9:427-433), 199'); Haskil et. al., Cell 65: 1281-1289, 1991). Les protéines de la famille IKB masquent le signal de translocation nucléaire de NF-KB. La stimulation de la cellule par différents types de ligands tels que les cytokines, le ligand anti-CD40, le lipopolysaccharide (LPS), les oxydants, des mitogènes comme le phorbol ester, des virus ainsi que beaucoup d'autres stimulants, entraîne l'activation du complexe IKB-Kinase (IKK) qui va à son tour phosphoryler IKB au niveau des résidus serines 32 et 34. Une fois phosphorylé, IKB sera sujet à des ubiquitinations menant

à sa dégradation par le protéasome (26S), permettant ainsi la libération et la translocation de NF-KB dans le noyau où il va se lier à des séquences spécifiques au niveau des promoteurs de gènes cibles induisant ainsi leur transcription.

Dans le complexe IKK-Kinase (IKK), les principales kinases sont IKK1 (IKK α) et IKK2 (IKK β) qui sont capables de phosphoryler directement les différentes classes d'IKB. Dans ce complexe IKK, IKK2 est la kinase dominante (Mercurio et al., Mol. Cell Biol., 19:1526, 1999-, Zandi et al., Science; 281: 1360, 1998; Lee et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:9319, 1998).

Parmi les gènes régulés par NF-KB, beaucoup codent pour des médiateurs pro-inflammatoires, des cytokines, des molécules d'adhésion cellulaire, des protéines de la phase aiguë, qui également vont à leur tour induire l'activation de NF-KB par des mécanismes autocrines ou paracrines.

L'inhibition de l'activation de NF-KB semble très importante dans le traitement des maladies inflammatoires.

En plus NF-KB, joue un rôle dans la croissance des cellules normales mais aussi des cellules malignes.

Les protéines produites par l'expression de gènes régulés par NF-KB comprennent des cytokines, chemokines, molécules d'adhésion, des médiateurs de la croissance cellulaire, de l'angiogénèse. Par ailleurs différentes études ont montré que NF-KB joue un rôle essentiel dans les transformations néoplastiques. Par exemple NF-KB peut être associé avec la transformation des cellules in vitro et in vivo suite à des événements de sur-expression, amplification, réarrangement ou translocation (Mercurio, R, and Manning, A.M. (1999) Oncogene, 18:6163-6171). Dans certaines cellules de tumeurs lymphoïdes humaines, les gènes codant pour les différents membres NF-KB sont réarrangés ou amplifiés. Il a été montré que NF-KB peut

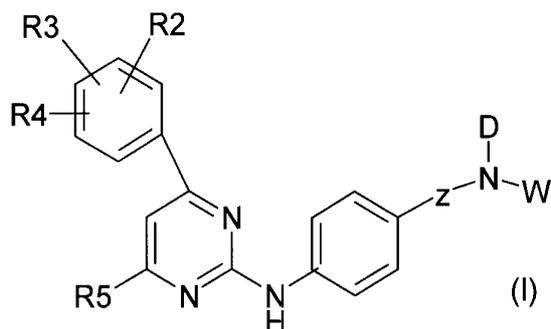
promouvoir la croissance cellulaire en induisant la transcription de la cycline D, qui associées à l'hyperphosphorylation de Rb entraîne la transition des phases G1 à S et l'inhibition de l'apoptose.

5 Il a été montré que dans un nombre important de lignées de cellules tumorales, on trouve une activité constitutive de NF-KB suite à l'activation de IKK2. NF-KB est constitutivement activé dans les maladies de Hodgkin et l'inhibition de NF-KB bloque la croissance de ces
10 lymphomes. D'autre part, l'inhibition de NF-KB par l'expression du répresseur IKBa induit l'apoptose des cellules exprimant l'allèle oncogénique H-Ras (Baldwin, J. Clin. Invest., 107:241 (2001), Bargou et al., J. Clin. Invest., 100:2961 (1997), Mayo et al., Science 178:1812
15 (1997).

L'activité constitutive de NF-KB semble contribuer à l'oncogénèse à travers l'activation de plusieurs gènes anti-apoptotiques tels que Al/Bfi-1, IEX-1, MAP, ce qui entraîne ainsi la suppression de la voie de mort
20 cellulaire. A travers l'activation de la cycline D, NF-KB peut promouvoir la croissance des cellules tumorales. La régulation des molécules d'adhésion et des protéases de surface suggèrent un rôle de la signalisation NF-KB dans les métastases.

25 NF-KB est impliqué dans l'induction de la chimiorésistance. NF-KB est activé en réponse à un certain nombre de traitements en chimiothérapie. Il a été montré que l'inhibition de NF-KB par l'utilisation de la forme super-répresseur de IKBa en parallèle au traitement
30 de chimiothérapie augmente l'efficacité de la chimiothérapie dans des modèles de xénogreffe.

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



dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF₃ et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

10 Z représente CO ou SO₂ ;

et le radical -N(D)(W) est tel que :

a) soit W représente un radical -cycle(Y)

et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR₈ et NR₈R₉, les radicaux alkyles que représente D étant de plus éventuellement substitués par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons attaché par un atome de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle ou alcoxy,

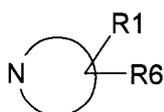
20 et le cycle(Y) est monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons, saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR₁₀, C=O ou son dioxolanne comme

groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉;

étant entendu que le cycle(Y) lorsque Y représente

- 5 R₁₀, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
 R₁₀ représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, CH₂-alkényle ou CH₂-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical
 10 naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R₁₀ étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle,
 15 NR₈R₉, CONR₈R₉, phosphonate, alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle, tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués;

- 20 b) soit W et D forme avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un cycle(N)



- substitué sur le même atome de carbone par R₁ et R₆, renfermant 4 à 7 chaînons, étant saturé et pouvant de plus renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3
 25 carbones,
 étant entendu que R₁ et R₆ représentent l'une des 5 alternatives suivantes i) à v) :
- i) R₁ représente -X₁-R₇ avec X₁ représente -(CH₂)_m- et R₇ représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou
 30 hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
 et R₆ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH₂)_mOH, -CO-NR_aR_b, -CH₂-NR_aR_b et, -CO₂H, -CO₂alk;

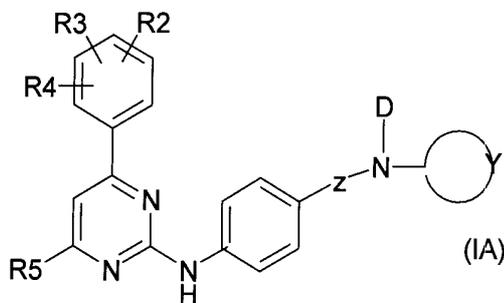
- ii) R1 représente $-X_2-R_7$ avec X_2 représente :
- O- ; -O-(CH₂)_m- ; -CH(OH)-(CH₂)_n- ; -CO- ; -CO-NR_c- ;
 -CO-NR_c-O- ; -CH(NR_aR_b)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH₂- ;
 5 -(CH₂)_{n1}-NR_c-(CH₂)_{n2}- ; et R₇ représente un cycle
 hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous
 éventuellement substitués ;
 et R₆ représente hydrogène ;
- 10 iii) R1 représente $-NR_c-W$ avec W représente l'atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3
 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical
 choisi parmi -PO(OEt)₂, -OH, -Oalk, -CF₃, -CO-NR₈R₉ et
 15 SO₂-alk ; et R₆ représente hydrogène ;
 étant entendu que lorsque W représente un atome
 d'hydrogène alors z représente CO ;
- iv) R1 représente $-CH_2-NR_c-W$ avec W représente l'atome
 20 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3
 atomes de carbone et éventuellement substitué par un
 radical choisi parmi -PO(OEt)₂, -OH, -OEt, -CF₃, -CO-
 N(alk)₂ et SO₂-alk ; et R₆ représente hydrogène ;
 25
- v) R1 représente $-CO-N(R_c)-OR'_c$ et R₆ représente
 hydrogène ;
- avec n, n₁ et n₂, identiques ou différents, représentent
 30 un entier de 0 à 3 ;
 m représente un entier de 1 à 3 ;
 R_c et R'_c, identiques ou différents, représentent l'atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou
 35 plusieurs atomes d'halogène ;
 R₈ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle,

- cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂, -CONH₂, -CONHalkyle ou
- 5 -CON(alkyle)₂, les radicaux alkyles que représente R₈ étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;
- 10 NR₈R₉ est tel que soit R₈ et R₉, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R₈ soit R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR_c,
- 15 l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;
- tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R₈
- 20 et R₉ avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR₈R₉ ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes
- 25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF₃, OCF₃, ou NR_aR_b;
- 30 NR_aR_b est tel que soit R_a et R_b, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et
- 35 cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou

plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle et N(alkyle)₂ ; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique
 5 pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les
 10 radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus étant constitués de 4 à 10 chaînons (sauf spécifié) et renfermant 1 à 4 hétéroatomes
 15 choisi(s) le cas échéant parmi O, S éventuellement oxydé, N et NRc ;
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
 20 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

la présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant à la
 25 formule (IA):



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, z, D et cycle(Y) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant à la formule (IA) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅,
10 Z et D sont choisis parmi les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et cycle (Y) peut être choisi parmi l'une quelconque des valeurs suivantes:

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente C-OH, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉, le cycle formé peut notamment être un
15 cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle et particulièrement un cyclohexyle, ces radicaux étant donc substitués notamment en para respectivement par OH, 2 F, le radical OR₈ ou le radical NR₈R₉ dans lesquels R₈ et R₉ sont choisis parmi les significations définies ci-dessus.

20 - Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente NR₁₀, le cycle formé peut notamment être un radical azétidine, pyrrolidinyle ou pipéridinyle avec l'atome d'azote N en para ou en meta, qui porte donc le substituant R₁₀ tel que défini ci-dessus : ainsi cycle(Y) peut représenter
25 un radical pyrrolidinyle ou pipéridinyle éventuellement substitués sur l'atome d'azote par R₁₀ qui peut représenter un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle, -NR₈R₉, -CO-NR₈R₉, phosphonate, ou alkylthio éventuellement oxydé en sulfone;

30 - Lorsque cycle(Y) tel que Y représente NR₁₀ renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, le cycle formé peut notamment être le cycle 8-azabicyclo(3,2,1)octan-3yle ou encore un cycle choisi parmi les suivants : le N,9-diméthyl-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl, le N,6-
35 diméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, le N,3-diméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8yl ou encore le N,3-diméthyl-3-

- azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl.
- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente NR10, le cycle(Y) formé peut notamment être un radical bicyclique tel que par exemple quinolizinyne ou indolizinyne.
 - 5 - Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente S, le cycle formé peut notamment être un tétrahydrothiopyranyne ou un tétrahydrothiophène : lorsque cycle(Y) est tel que Y représente SO₂, le cycle formé peut notamment être un dioxidotétrahydro-3-thiophène.
 - 10 - Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente O, le cycle formé peut notamment être un tétrahydrofurane ou tétrahydropyrane. Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente le dioxolane de C=O, le cycle formé peut notamment être le dioxaspiro(4,5)dec-8-yl.
 - 15 On peut citer de même:
 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente H
 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente CH₃
 - 20 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente cycloalkyle tel que notamment cyclopropyle ;
 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente un radical alkyle notamment CH₃, C₂H₅ ou C₃H₇ substitué par un phosphonate
 - 25 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente un radical alkyle notamment CH₃, C₂H₅ ou C₃H₇ substitué par un alkylthio tel que S-CH₃ ou S-C₂H₅ avec S éventuellement oxydé en sulfone pour former par exemple SO₂-CH₃ ou SO₂-C₂H₅;
 - 30 - Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente alkyle tel que notamment CH₃ ou C₂H₅ substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène tel que notamment F, et les radicaux phényle et hétérocycle mono ou bicyclique, phényle et hétérocycle
 - 35 eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisi(s) parmi les atomes d'halogène et les

radicaux alkyle, alcoxy, OH, CN, CF₃, NH₂, NHalk et N(alk)₂ : parmi ces hétérocycles que peut porter R₁₀, on peut citer notamment les hétérocycles insaturés de 5 chaînons renfermant un à quatre hétéroatomes choisi(s) parmi N, O et S: ainsi R₁₀ peut représenter notamment les radicaux -CH₂-thiényle, -CH₂-thiazolyle (N,S), -CH₂-thiadiazolyle (N,N,S), -CH₂-furanyle (O), -CH₂-pyrazolyle (N,N), -CH₂-isoxazolyle (N,O), -CH₂-pyrrolyle (NH, NCH₃), ces radicaux, notamment pyrazolyle, isoxazolyle, pyrrolyle, ou tétrazolyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués notamment par alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone tel que notamment CH₃ ou C₂H₅.

R₁₀ peut également porter des hétérocycles tels que définis ci-dessus tels que les radicaux pyridinyle (avec N de la pyridine à 3 positions différentes) ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle; quinolyle; isoquinolyle; pyrimidinyle ; 2,3-Dihydro-benzofuranyle ; ([1,8]naphthyridinyle ; pyridinyle N oxyde ; 4-[(Benzo[1,2,5]oxadiazolyle ; (2,3-Dihydro-benzofuranyle.

- Cycle(Y) tel que Y représente CH-NR₈R₉ avec NR₈R₉ tel que R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle tel que notamment CH₃ et R₉ représente un radical alkyle linéaire ou ramifié tel que notamment CH₃, C₂H₅ ou -CH₂- ou -CH(CH₃)- ou -CH(CH₃)-CH₂- substitués soit par un hétérocycle mono ou bicyclique saturé ou insaturé éventuellement substitué soit par un radical phényle éventuellement substitué. Parmi les hétérocycles que porte R₉, on peut citer notamment les radicaux suivants: pyridine (avec N de la pyridine à 3 positions différentes) ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle ; quinolyle; isoquinolyle; pyrimidinyle; 2,3-Dihydro-benzofuranyle; ([1,8]naphthyridine; 4-[(Benzo[2,1,3]oxadiazolyle; Benzo[2,1,3]thiadiazolyle; De tels hétérocycles sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux comme définis ci-dessus ou ci-après.

- La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant à la formule (IA) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et Z et cycle (Y) sont choisis parmi les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et D peut être choisi parmi l'une quelconque des valeurs suivantes:
- 5 - D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical NH₂, NHalk, N(alk)₂ ou par un hétérocycle saturé ou insaturé de préférence un monocycle à 5 ou 6 chaînons tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après ;
 - 10 - D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH₂ ou bien D représente ce radical alkyle substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé de préférence monocyclique à 5 chaînons lui-même éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-
 - 20 après,
 - D est choisi parmi les valeurs définis ci-dessus et cycle(Y) représente un radical cyclohexyle substitué par un radical NR₈R₉ tel que défini ci-dessus
 - D représente un radical CH₃ éventuellement substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-
 - 25 dessus et R₁₀ représente un radical CH₃
 - D représente un atome d'hydrogène ou un radical CH₃ et cycle(Y) représente une pipéridine ou un cycle 8-azabicyclo(3,2,1)octan-3yle substitué sur leur atome
 - 30 d'azote par R₁₀ avec R₁₀ tel que défini ci-dessus.
- Plus précisément :
- D représente H
 - D représente CH₃
 - D représente des radicaux alkényle (3C) tel que allyle
 - 35 ou alkynyle (3C) tel que propargyle
 - D représente alkyle et notamment CH₃, C₂H₅, C₃H₇

substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux NH₂, NH(alk), N(alk)₂, NH-CH₂-CH₂OH, NH-CH₂-C₃H₇-OH, NH(CH₂-CF₃), alcoxy, OH, ou un hétérocycle saturé tel que par exemple pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, tétrahydrofuranyle ou un hétérocycle insaturé tel que notamment ceux définis ci-dessus pour R₁₀.

10 la présente invention a ainsi pour objet les produits de tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅ et z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH₂ et notamment CH₃ et cycle(Y) est tel que Y représente NR₁₀ avec R₁₀ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

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 desdits produits de formule (I).

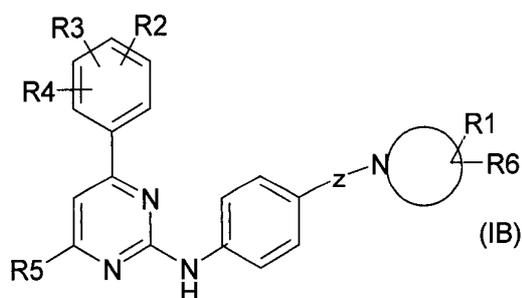
30 La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅ et z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

35 D représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes

de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH₂ et notamment CH₃ et cycle(Y) est tel que Y représente NR₈R₉ dans lequel R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R₉ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

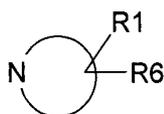
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tel que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB):



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, Z et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

- La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- 5 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- 10 Z représente CO ou SO2 ;
- le cycle(N) soit



- étant substitué sur le même atome de carbone par R1 et R6, renfermant 4 à 7 chaînons, étant saturé et pouvant de plus renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, avec R1 et R6 tel que défini ci-dessus ou ci-après,
- 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 desdits produits de formule (I).
- 20

- La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R1 et R6 sont tels que R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7
- 25
- 30 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
- et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux

hydroxyle, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NRaRb}$, $-\text{CH}_2-\text{NRaRb}$ $-\text{CO}_2\text{H}$, et $-\text{CO}_2\text{alk}$;

avec m, n et NRaRb tels que définis ci-dessus ou ci-après et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle
 5 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis ci-dessus ou ci-après,

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après
 15 répondant à la formule (IB) dans lesquels R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R_1 et R_6 sont tels que R_1 représente $-\text{X}_2-\text{R}_7$ avec X_2 représente :

20 $-\text{O}-$, $-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}-\text{NRc}-$,
 $-\text{CO}-\text{NRc}-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{NRaRb})-$, $-\text{C}=\text{NOH}-$, $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2-$,
 $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{NRc}-$, $(\text{CH}_2)_{n2}-$;

et R_7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués,
 et R_6 représente hydrogène ;

25 avec n , n_1 , n_2 , Rc et NRaRb tels que définis ci-dessus ou ci-après et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis ci-dessus ou ci-après,

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

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

répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R1 et R6 sont tels que :

soit R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome
 5 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -Oalk, -CF3, -CO-NR8R9 et SO2-alk et R6 représente hydrogène, étant entendu que
 10 lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

soit R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 15 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ;

et R6 représente hydrogène ;

soit R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente
 20 hydrogène ;

avec Rc, R'c et NR8R9 tels que définis ci-dessus ou ci-après,

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

Lorsque le cycle(N) des produits de formule (I) répondant
 30 à la formule (IB) renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, le cycle formé peut notamment être le cycle 8 aza bicyclo (3,2,1)oct 3yl) ou encore un cycle choisi parmi les suivants : le 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl, le
 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, le 3-
 35 azabicyclo[3.2.1]octan-8yl ou encore le 3-
 azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :

- 5 - le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome ;
- le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, 10 pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néopentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ;
- le terme radical hydroxyalkyle désigne les radicaux alkyle indiqués ci-dessus substitués par un ou plusieurs 15 radicaux hydroxyle ;
- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple 20 parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényle ou allyle, 1-propényle, n-butényle, i-butényle, 3-méthylbut-2-ényle, n-pentényle, hexényle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.
- 25 - le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthynyle, propynyle ou propargyle, butynyle, n-butynyle, i-butynyle, 3- 30 méthylbut-2-ynyle, pentynyle ou hexynyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi les valeurs alkynyle, on cite plus particulièrement la valeur propargyle.
- le terme radical alkylène désigne un radical bivalent 35 linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, issu du radical alkyle ci-dessus et ainsi choisi

par exemple parmi les radicaux méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, sec-butylène, pentylène ;

- 5 - le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ;
- 10 -le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 7 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle ;
- 15 - le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés, carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer notamment les radicaux phényle ou naphtyle ;
- 20 - le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre :
- 25 parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons, on peut citer notamment les radicaux renfermant un à quatre hétéroatomes choisi(s) parmi N éventuellement oxydé, O et S éventuellement oxydé tels que les radicaux on peut citer les radicaux thiényle tel que 2-thiényle, 3-
- 30 thiényle, dioxidothiényle, -thiazolyle (N,S), - furyle (O),, 2-furyle, pyrrolyle (NH, NCH₃), isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle (N,N,S), 1,3,4-thiadiazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle (N,O), 3-
- 35 isoxazolyle, 4-isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle (N,N), groupes triazolyle, tétrazolyle et plus particulièrement les radicaux oxazolyle, isoxazolyle

(N,O), ou pyrazolyle; tous ces cycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux comme défini ci-dessus ou ci-après, ces substituants se situant bien sûr aux positions chimiquement acceptables

5 pour chacun de ces cycles.

parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyridyle N oxyde, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle ;

10 parmi les radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et l'oxygène, on peut citer par exemple les radicaux benzothiényle, benzofuryle, benzofurannyle, benzoxazolyle, indazolyle, indolyle, indolinyle, indolinonyle, quinolyle, isoquinolyle, azaindolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle tel que [1,8]naphthyridinyle; imidazo(4,5)pyridinyle ; indolizinyle ; quinazolinyle ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle; 2,3-Dihydro-benzofuranyle ; 4-[(Benzo[1,2,5]oxadiazolyle ;

20 (2,3-Dihydro-benzofuranyle ;

parmi les radicaux hétérocycles condensés, on peut citer plus particulièrement les radicaux benzothiényle, benzofuranyle, benzodihydrofuranyle, indolyle, indolinyle, indolinonyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxodiazolyle , benzothiodiazolyle, naphtyridinyle, indazolyle, quinolyle tel que 4-quinolyl, 5-quinolyl, isoquinolyle, azaindolyle tel que 4-azaindolyl, 3 azaindolyl, imidazo(4,5)pyridyle, indolizinyle, quinazolinyle.

30 Comme Hétérocycloalkyle (saturé), on peut citer par exemple les radicaux oxiranyle, oxetanyle, tétrahydrofuranyle, dioxolanyle, dithiolanyle, tétrahydropyranyle, dioxanyle, aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, diazépinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle,

35 dioxydomorpholinyle, imidazolidinyle; on peut citer plus

particulièrement les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle ou morpholinyle ; tous les radicaux cycliques étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

5 - les termes radical alkylamino ou NH(alk) et radical dialkylamino ou N(alk)₂ désigne ainsi des radicaux amino NH₂ substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyles, linéaires ou ramifiés, identiques ou différents dans le cas de dialkylamino, choisis parmi les radicaux
10 alkyles tels que définis ci-dessus et éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-après: on peut citer par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

15 - le terme radical cycloalkylamino désigne ainsi un radical amino substitué notamment par un radical cycloalkyle choisi parmi les radicaux définis ci-dessus: on peut citer ainsi par exemple les radicaux cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino ou
20 encore cyclohexylamino.

- le terme amine cyclique désigne un radical monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons dans lequel au moins un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote, ce radical cyclique pouvant renfermer également
25 un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, SO₂, N ou NRc avec Rc tel que défini ci-dessus : comme exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle. On peut citer
30 plus particulièrement les radicaux pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle ou azétidinyle.

Le terme patient désigne les êtres humains mais aussi les autres mammifères.

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être
35 transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par

exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

On peut citer à titre d'exemples des esters de produits de formule (I) contenant un groupe hydroxyle tels que les acétates, citrates, lactates, tartrates, malonates, oxalates, salicylates, propionates, succinates, fumarates, maléates, méthylène-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexylsulfamates et quinate.

Des esters de produits de formule (I) particulièrement utiles contenant un groupe hydroxyle peuvent être préparés à partir de restes acides tels que ceux décrits par Bundgaard et. al., J. Med. Chem., 1989, 32, page 2503-2507: ces esters incluent notamment des (aminométhyl)-benzoates substitués, dialkylamino-méthylbenzoates dans lesquels les deux groupements alkyle peuvent être liés ensemble ou peuvent être interrompus par un atome d'oxygène ou par un atome d'azote éventuellement substitué soit un atome d'azote alkylé ou encore des morpholino-méthyl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(morpholinométhyl)-benzoates, et (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates, e.g. 3- ou 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoates.

Lorsque les produits de formule (I) comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer par exemple les sels fournis avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique.

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

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

10 On peut rappeler que la stéréoisomérisie peut être définie dans son sens large comme l'isomérisie 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
15 le substituant peut être en position axiale ou équatoriale. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérisie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisie
20 géométrique E/Z ou isomérisie cis-trans ou diastéréoisomère. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet les produits
25 de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome
30 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9;

5 le cycle(Y) étant monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons et étant saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O, CF2, CH-
10 OR8 ou CH-NR8R9 ;

R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, phényle et
15 hétéroaryle, les radicaux phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF3, NH2, NHalk ou
20 N(alk)2 ;

les radicaux hétéroaryle étant constitués de 5 à 7 chaînons et renfermant un 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NRc;

R8 représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle
25 linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ou les radicaux cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les
30 radicaux hydroxyle, NH2, NHalk et N(alk)2;

NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie parmi les radicaux radicaux

pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués sur l'éventuel deuxième atome par un radical alkyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux
5 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle;

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

Notamment le cycle renfermant Y peut être constitué de 4 à 7 chaînons, et saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé
15 par ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi N-R7, CH-NH₂, CH-NHalk ou CH-N(alk)₂, avec R7 tel que défini ci-dessus ou ci-après.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après
20 répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor ou de chlore ou CF₃ et les deux autres, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un
25 radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

R₅ représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore ;

Z représente SO₂ ou CO ;

30 D représente un atome d'hydrogène ou un radical cyclopropyle, méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitués par—un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi l'atome de fluor et les radicaux hydroxyle, amino, alkylamino,

dialkylamino, pipéridinyle, morpholinyle, azétidinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle et pyrrolyle;

le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino;

5 tétrahydropyranne; dioxidothiényle; et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou
10 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle et les radicaux phényle quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiényle, thiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle, ces derniers radicaux
15 cycliques étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux idnetiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle et méthoxy ;

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 desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits
25 de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que
l'un représente un atome de fluor ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent l'atome
30 d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;

R5 représente un atome d'hydrogène ;

D représente un radical méthyle; ou un radical éthyle, éventuellement substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou pyrrolidinyle;

le cycle renfermant Y représente un radical cyclohexyle
5 lui-même éventuellement substitué par amino ou un radical pipéridinyle éventuellement substitué sur son atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes
10 d'halogène ou un radical choisi parmi hydroxyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle; phényle lui-même éventuellement substitué par halogène ; quinolyle ; pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote ; furyle ; et imidazolyle lui-même éventuellement substitué
15 par alkyle;

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 desdits produits de formule
20 (I).

On cite ainsi particulièrement les produits de formule (I) dans lesquels R5 représente un atome d'hydrogène, les autres substituants R1, R2, R3, R4 et cycle(Y) desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs
25 indiquées ci-dessus.

Lorsque NR8R9 ne forme pas une amine cyclique, alors notamment NR8R9 est tel que R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R9 est choisi parmi l'ensemble des valeurs définies pour R8.

30 Le radical NR8R9 peut également représenter les valeurs définies ci-dessus pour NRaRb.

Lorsque l'un de R2, R3, R4 représente alcoxy, on préfère méthoxy.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que
5 l'un représente un atome de fluor et les deux autres, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;

R5 représente un atome d'hydrogène;

10 D représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou un radical éthyle éventuellement substitué par NH₂;
le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux tétrahydropyranyle, dioxidothiényle et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement
15 substitués sur leur atome d'azote (en 2 ou 3 du cycle) par un radical méthyle ou éthyle, propyle ou butyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical phényle, pyridyle, thiényl, ou thiazolyle, thiadiazolyle, pyrazinyle,
20 furyl ou imidazolyle ;

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 desdits produits de formule
25 (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et Z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-
30 après et le cycle(N) représente l'un des cycles définis ci-après :

- un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle substitué en position 3 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après ;

- un cycle pipéridinyle et azépinyle substitués en position 3 ou 4 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après;

5 - un cycle 8 aza bicyclo (3,2,1)octan- 3-yl, 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl ou 3-azabicyclo[3.2.1]octan-8yl);

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

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5
15 et Z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et le cycle(N) représente un cycle pyrrolidinyle substitué en 3 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après ou un cycle pipéridinyle substitué en position 3 ou 4 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après,
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 desdits produits de formule (I).

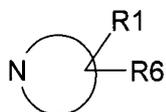
25 La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels:

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux
30 autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome
35 d'halogène;

Z représente CO ou SO2 ;

le cycle(N) soit



représente un radical pyrrolidinyle substitué en 3 par R1 et R6 ou un cycle pipéridinyle substitué en position 3 ou 4 par R1 et R6,

5

étant entendu que R1 et R6 représentent l'une des 5 alternatives suivantes i) à v)

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH2 et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
 10 et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -CH2OH, -CO-NRaRb et -CO2Et;

ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :
 15 -O-, -CH(OH)-, -CH(OH)-CH2-, -CO-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -C=N-NH2- et -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2-,

et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués,
 20 et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement
 25 substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-NR8R9 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

iv) R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un

radical SO₂-alk ; et R₆ représente hydrogène ;

v) R₁ représente -CO-N(R_c)-OR'_c et R₆ représente hydrogène ;

5

avec n, n₁ et n₂, identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 2 ;

R_c et R'_c identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 2
10 atomes de carbone ;

NR_aR_b est tel que soit R_a et R_b, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone

éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
15 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂; soit R_a et R_b forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué par un ou
20 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et
25 hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR₈R₉ ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-
30 mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF₃, CH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃ ou NR_aR_b ;

NR₈R₉ est tel que soit R₈ et R₉, identiques ou
35 différents, sont tels que R₈ représente l'atome

d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ; et R9 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂, phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, OCH₃, CH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂ ; soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie parmi pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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 desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tel que défini ci-dessus, tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle que représente R7 peuvent notamment être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux NR₈R₉ ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, **alcoxy**, OCF₃, CH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk, N(alk)₂, pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle
 5 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène.

10 La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R₁ et R₆ sont tels que :

15 soit R₁ représente -X-R₇ avec X₁ représente -CH₂- et R₆ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH₂-OH; -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ et -CO₂Et;

soit R₁ représente -X₂-R₇ avec X représente :

20 -O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH₂-, -CO-, -CHNH₂-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂- et CH₂-NH-CH₂-; et R₆ représente hydrogène ;

et R₇ est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tetrahydrofurane, hexahydrofuranyyle,
 25 phényle, pyridyle, thiényyle, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyyle, imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzofuranyyle, benzodihydrofuranyyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényyle, quinolyle,

30 isoquinolyle,
 tous ces radicaux que représente R₇ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle,

alcoxyméthyle, cyano, NH₂, NHalk, N(alk)₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHalk, -CH₂-N(alk)₂, phényle, morpholinyle et CH₂-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH₃, OCH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
 10 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅,
 15 Z et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R₁ et R₆ sont tels que : soit R₁ représente -X₁-R₇ avec X₁ représente -CH₂- et R₆ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH₂-OH; -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ et
 20 -CO₂Et; soit R₁ représente -X₂-R₇ avec X₂ représente : -O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH₂-, -CO-, -CHNH₂-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂- et CH₂-NH-CH₂-; et R₆ représente hydrogène ;

et R₇ est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle,
 25 pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tétrahydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiénylène, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyle, imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle,
 30 benzothiodiazolyle, benzothiénylène, quinolyle, isoquinolyle;

tous ces radicaux que représente R₇ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les
 35 radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle,

alcoxyméthyle, cyano, NH₂, NHalk, N(alk)₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHalk, -CH₂-N(alk)₂, phényle, morpholinyle et CH₂-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH₃, OCH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les
10 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels R₁, R₅, R₆, Z, D, W, cycle(Y) et cycle(N)
15 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après ; R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical méthyle,
20 méthoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy; et R₅ représente un atome d'hydrogène;

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

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels R₁, R₆, Z, D, W, cycleY et cycle(N), ont
30 les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical méthyle ;

R5 représente un atome d'hydrogène;

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 desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente SO₂, 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 desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente CO, 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 desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant aux noms suivants :

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

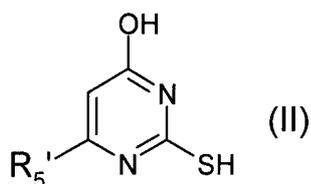
- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

- le N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide
- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
5
- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[methyl-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
10

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 desdits produits de formule (I).
15

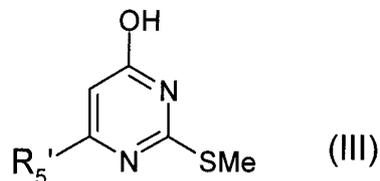
La présente invention a également pour objet les procédés de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus en utilisant des procédés connus de l'homme du métier.
20

La présente invention a notamment pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on transforme un produit de formule (II):
25

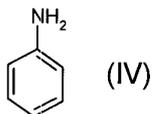


dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus pour R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,
30

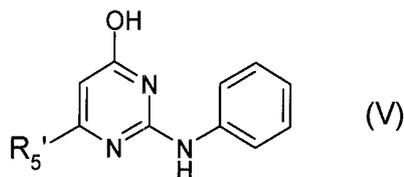
en un produit de formule (III) :



dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,
 5 produit de formule (III) que l'on fait réagir avec
 l'aniline de formule (IV) :

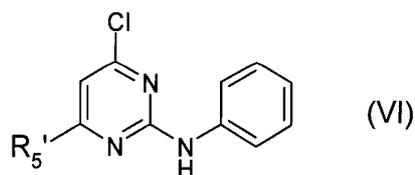


pour obtenir un produit de formule (V) :



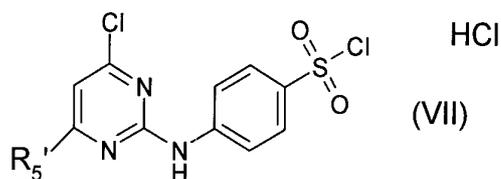
10

dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,
 produit de formule (V) que l'on transforme en produit de
 formule (VI) :



15 dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,
voie a) (z=SO2) produit de formule (VI) que l'on fait
 réagir avec de l'acide chlorosulfonique SO2(OH)Cl pour
 obtenir le produit correspondant de formule (VII) :

20



dans laquelle R₅' a la signification indiquée ci-dessus,

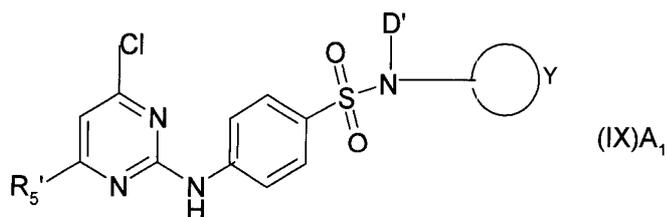
- 5 produit de formule (VII) que l'on fait réagir
soit avec une amine de formule (VIII)₁:



- dans laquelle D' a la signification indiqué ci-dessus D
dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
éventuellement protégées par des groupements protecteurs
10 et Y a la signification indiquée ci-dessus,

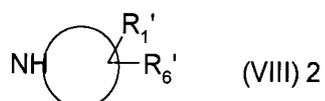
pour obtenir un produit de formule (IX)A₁:

15



dans laquelle R₅', D' et Y ont les significations
i*ndiquées ci-dessus,

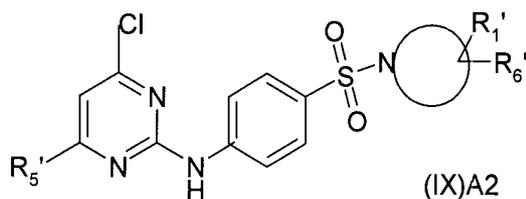
- 20 soit avec une amine de formule (VIII)₂:



dans laquelle R1' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R1 et R6, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

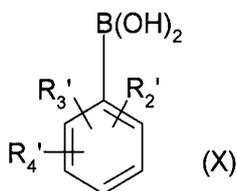
5

pour obtenir un produit de formule (IX)A2:



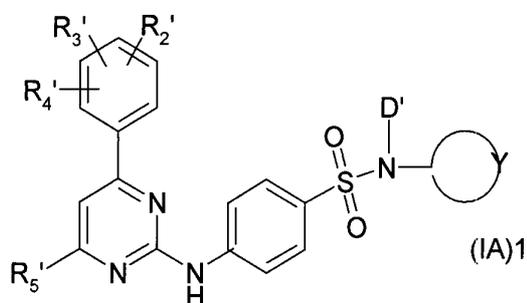
10 dans laquelle R1', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (IX)A1 ou (IX)A2 que l'on fait réagir avec un acide phénylboronique de formule (X) :



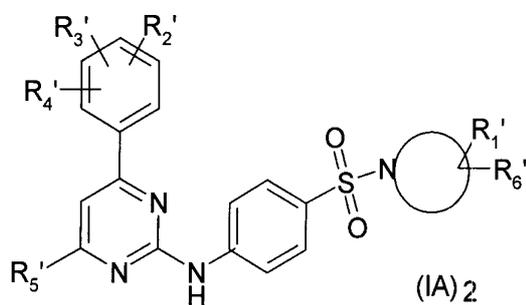
15

pour obtenir respectivement un produit de formule (IA)1



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

ou un produit de formule (IA)2 :

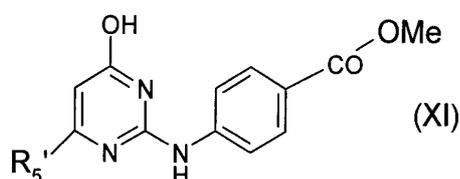


dans laquelle R1', R2, R3, R4, R5 et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

5

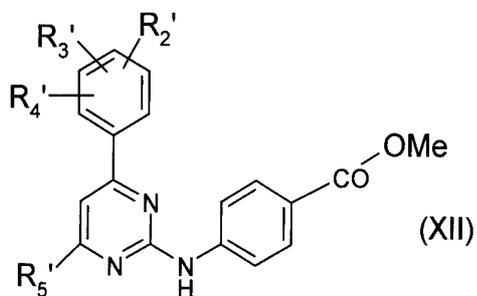
voie b) produit de formule (III) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (XI) :

10



dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (XI) l'on fait réagir avec un acide phénylboronique de formule (X) tel que défini ci-dessus pour obtenir un produit de formule (XII):

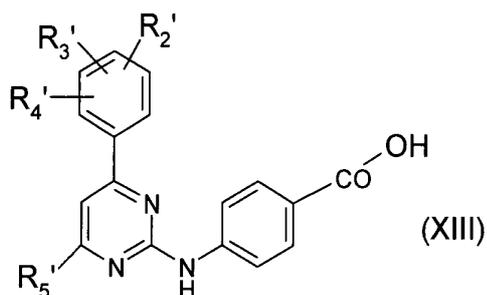
15



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

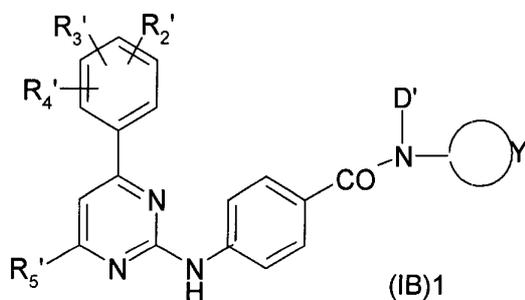
produit de formule (XII) que l'on transforme en son acide correspondant de formule (XIII) :

5



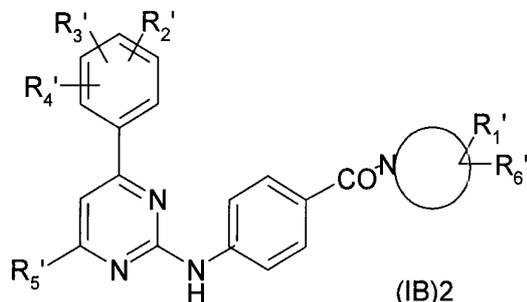
dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

- 10 produit de formule (XIII) que l'on fait réagir:
soit avec une amine de formule (VIII)1 telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IB)1:
 pour obtenir un produit de formule (IB)1:



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

soit avec une amine de formule (VIII)2 telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IB)2:



dans laquelle R1', R2', R3', R4', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

- 5 produits de formule (IA)1, (IA)2, (IB)1 et (IB)2 qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO₂ ou CO, 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
- 10 plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :
- a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 - b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en

15 fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

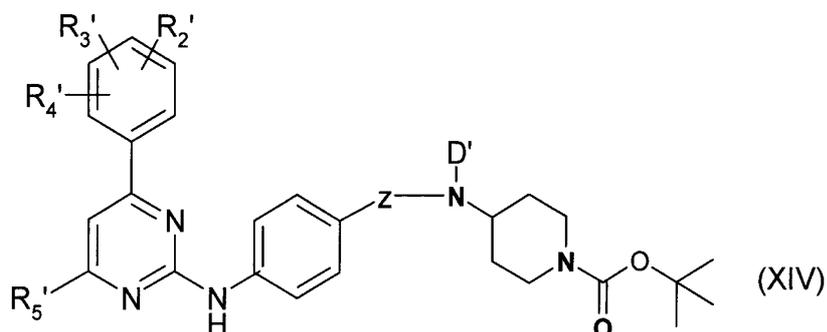
 - c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 - d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs

20 que peuvent porter les fonctions réactives protégées,

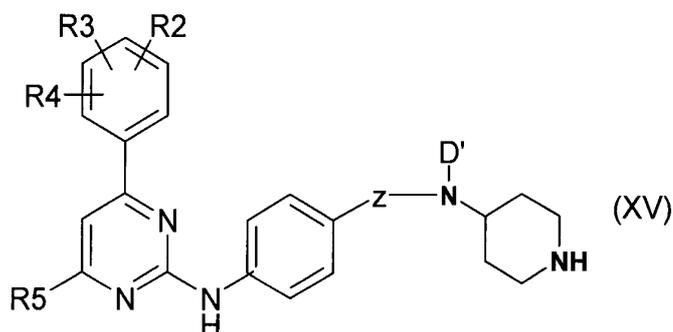
 - e) une réaction de salification par un acide minéral ou organique pour obtenir le sel correspondant,
 - f) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- 25 lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères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

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) telle que

définie ci-dessus répondant à la formule (IA) telle que
 définie ci-dessus dans lesquels Y représente le radical
 NR10 tel que défini ci-dessus avec R10 représente CH2-RZ
 et RZ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle,
 5 tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou
 par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents
 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux
 phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphtyle,
 phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement
 10 substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou
 différents choisis parmi les atomes d'halogène et les
 radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle,
 alcoxyalkyle, CF3, NH2, NHalk ou N(alk)2,
 procédé caractérisé en ce que l'on soumet le composé de
 15 formule (XIV) :



dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations
 indiquées à l'une quelconque des autres revendications
 respectivement pour R2, R3, R4 et R5 dans lesquelles les
 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement
 20 protégées par des groupements protecteurs, et z
 représente SO2 ou CO,
 à une réaction de déprotection de la fonction carbamate
 pour obtenir un produit de formule (XV) :



dans laquelle R1', R2, R3, R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus, et D' a la signification indiquée ci-dessus pour D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

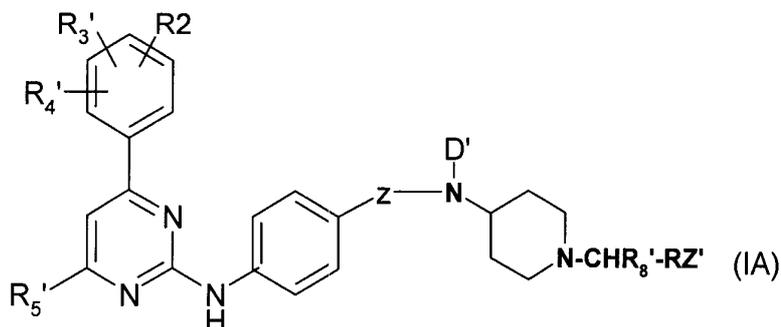
5 produit de formule (XV) que l'on soumet à des conditions d'amination réductrice

en présence de l'aldéhyde ou cétone de formule (XVI) :



10 dans lequel RZ' et R8' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour RZ et R8, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir un produit de formule (IA) :



15 dans laquelle R2', R3', R4', R5', z, D', R8' et RZ' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formule (IA) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres pro-

duits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, dans un ordre quelconque, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations a) à f) telles que définies ci-dessus,

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

Dans des conditions préférentielles de mise en oeuvre de l'invention, les procédés décrits ci-dessus peuvent être
10 réalisés de la façon suivante :

Le produit de formule (II) est transformé en un produit de formule (III) tel que défini ci-dessus notamment dans l'eau en présence de soude et d'iodure de méthyle à température ordinaire.

- 15 Le produit de formule (III) ainsi obtenu est soumis à l'action de l'aniline de formule (IV) telle que définie ci-dessus notamment dans un alcool tel que par exemple le butanol ou la diméthylformamide, en présence ou non d'un acide fort (HCl) en quantité catalytique dans les
20 conditions de reflux pour obtenir un produit de formule (V) telle que définie ci-dessus.

On transforme le produit de formule (V) tel que définie ci-dessus en un produit de formule (VI) par action de l'oxychlorure de phosphore POCl_3 entre 90 et 110 °C
25 pendant une à deux heures.

Selon la voie a) définie ci-dessus, le produit de formule (VI) est soumis à l'action de l'acide chlorosulfonique notamment d'abord à 0°C puis à température ambiante pour obtenir un produit de formule (VII) telle que définie ci-
30 dessus.

Le produit de formule (VII) ainsi obtenu est soumis à l'action d'une amine de formule (VIII)¹ ou (VIII)² tel que défini ci-dessus notamment dans le dichlorométhane ou

un mélange dichlorométhane/THF ou la diméthylformamide à température ambiante, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou la N-Méthyl morpholine, pour obtenir respectivement un
5 produit de formule (IX)A1 ou (IX)A2 tel que défini ci-dessus.

On fait réagir le produit de formule (IX)A1 ou (IX)A2 avec un acide phenylboronique (X) tel que défini ci-dessus selon les méthodes de couplage de SUZUKI avec un
10 halogénure arylique ou hétéroarylique en présence d'un catalyseur au palladium tel que Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₃ ou encore Pd(dba)₂, avec une phosphine la tritertiobutylphosphine ou la DPPF(1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène) ou la
15 tricyclohexylphosphine. dans un solvant tel que le toluène, le dioxane, la diméthylformamide, à des températures comprises entre 100 et 150°C, avec des agents alcalins de type K₂CO₃, Na₂CO₃, le fluorure de césium CsF pour obtenir ainsi respectivement un produit de formule
20 (IA)1 ou (IA)2 tel que défini ci-dessus.

Selon la voie b) définie ci-dessus, le produit de formule (III) tel que défini ci-dessus est soumis à l'action de l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque notamment dans un alcool tel que le butanol à une température de
25 100 à 140°C, pour donner le produit de formule (XI) tel que défini ci-dessus.

On fait réagir le produit de formule (XI) avec l'acide phenylboronique de formule (X) tel que défini ci-dessus dans les conditions définies ci-dessus pour obtenir un
30 produit de formule (XII).

On saponifie ce produit de formule (XII) en son acide correspondant de formule (XIII) en procédant selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que notamment par action de la soude ou de la potasse dans
35 l'eau.

- On fait réagir le produit de formule (XIII) ainsi obtenu avec une amine de formule (VIII)1 ou (VIII)2 tel que défini ci-dessus selon les méthodes de couplage connues de l'homme du métier telles que par exemple par un
- 5 couplage amidique en présence d'agent de couplage tel que la BOP, DCC ou TBTU dans un solvant tel que par exemple la diméthylformamide ou le dichlorométhane pour obtenir respectivement un produit de formule (IB)1 ou (IB)2 tel que défini ci-dessus.
- 10 La réaction de déprotection de la fonction carbamate du composé de formule (XIV) pour obtenir un produit de formule (XV) peut être réalisée en utilisant par exemple un agent acide tel que l'acide trifluoroacétique pur à
- 15 une température proche de 0°C ou à un mélange de cet acide avec un solvant adéquat comme le chlorure de méthylène à environ 0°C ou encore en utilisant de l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther ou le dioxane à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.
- 20 Le produit de formule (XV) est soumis à des conditions d'amination réductrice en présence de l'aldéhyde ou de la cétone de formule (XVI) pour obtenir un produit de formule (IA) tel que défini ci-dessus par exemple avec du borocyanure de sodium ou du triacétoxyborohydrure de
- 25 sodium dans un solvant tel que le méthanol, le tétrahydrofuranne (THF) ou leur mélange en milieu de pH entre 4 et 7.
- Selon les valeurs de R1', R2', R3', R4', R5', R6', R8', D' et RZ', les produits de formules (IA)1, (IA)2, (IB)1
- 30 et (IB)2 telles que définies ci-dessus peuvent donc constituer des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou peuvent être transformés en produits de formule (I) par les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et par exemple en étant soumis à une ou
- 35 plusieurs des réactions a) à f) indiquées ci-dessus.

Par ailleurs, on peut noter que de telles réactions de transformation a) à f) de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans les procédés ci-dessus.

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle ou encore amino et monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

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

- les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle ;
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides et peuvent alors être libérées dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier.

Les réactions auxquelles les produits de formule (I') telle que définie ci-dessus peuvent être soumis, si désiré ou si nécessaire, peuvent être réalisées, par exemple, comme indiqué ci-après.

Les réactions de saponification peuvent être réalisées 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.

Les réactions de réduction ou oxydation peuvent être

réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple dans un solvant tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, en présence de borohydrure de sodium ou d'hydrure de lithium aluminium; ou par exemple dans un solvant tel que l'acétone ou le tétrahydrofurane en présence de permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium.

5 a) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide métachloroperbenzoïque ou encore par l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxanne à la température ambiante.

15 L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

20 L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

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

35 c) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en

- fonction aldéhyde ou cétone par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou par action du permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium pour accéder aux cétones pour accéder aux cétones.
- 5
- d) 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
- 10
- notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.
- Le groupement phtalimido peut notamment être éliminé par
- 15
- l'hydrazine.
- On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.
- e) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré,
- 20
- faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- f) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par
- 25
- dédoublément des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- Des illustrations de telles réactions définies ci-dessus sont données dans la préparation des exemples décrits ci-après.
- 30
- Les produits de départ de formules (II), (IV), (VIII)¹ et (VIII)² peuvent être connus, peuvent être obtenus commercialement ou être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, notamment à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant
- 35
- à une ou plusieurs réactions connues de l'homme du métier

telles que par exemple des réactions décrites ci-dessus en a) à f).

Les produits de formule (II) qui sont donc des dérivés de la pyrimidine comme par exemple la dichloropyrimidine, la trichloropyrimidine sont des produits commercialisés, de même que les acides boroniques tels que:

- l'acide 3,4,5-trifluorophenyl boronique
- l'acide 2,3,4 -trifluorophenyl boronique
- l'acide 2-chloro- 4,6-difluorophenyl boronique
- 10 -l'acide 2,4,5-trifluorophenyl boronique
- l'acide 4-fluoro-3-méthylphenyl boronique
- l'acide 3-chloro-2,4-difluorophenyl boronique
- l'acide 2,4-dichloro-5-fluorophenyl boronique
- l'acide 4-trifluorométhylphenyl boronique.

15 Les amines de formule (VIII)1 ou (VIII)2 peuvent également être commerciales comme par exemple la Methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine.

Les préparations des amines de formule (VIII)1 ou (VIII)2 non commerciales peuvent être réalisées selon des méthodes connues de l'homme du métier.

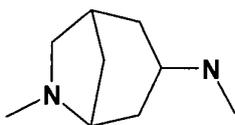
On peut indiquer que pour obtenir des produits de formule (I) répondant à la formule (IA) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5, z et D ont les significations indiquées ci-dessus, et cycle(Y) est tel que Y représente NR10 et renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, on peut utiliser comme produits de départ des amines bicycliques pouvant être obtenus à partir de composés commerciaux tels que la tropinone, la pseudo-pelletrivine selon les références ci-dessous:

- Tetrahedron 2002, 58, 5669-5674
- J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862
- J.Med.Chem. 1993, 36, 3703-3720
- J.Chem.Soc. Perkin Trans1 1991, 1375-1381
- 35 J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

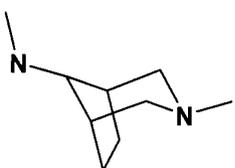
A titre d'exemples, on peut citer les composés suivants :
 N,9-diméthyl-9-azabicyclo[3.3.1]nona-3-amine



5 N,6-diméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

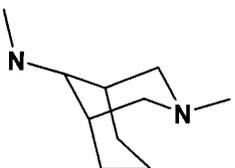


N,3-diméthyl-3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amine



10

N,3-diméthyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amine



On peut indiquer que pour obtenir des produits de formule
 15 (I) répondant à la formule (IB) tel que défini ci-dessus
 dans lesquels le cycle(N) renferme un pont carboné
 constitué de 1 à 3 carbones, on peut utiliser comme
 produits de départ des amines bicycliques pouvant être
 obtenus à partir de composés commerciaux tels que la
 20 tropinone, la pseudo-pelletrivine selon les références
 ci-dessous:

Tetrahedron 2002, 58, 5669-5674

J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862

J.Med.Chem. 1993, 36, 3703-3720

25

J.Chem.Soc. Perkin Trans1 1991, 1375-1381

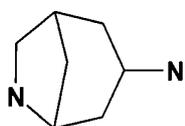
J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

A titre d'exemples de cycle(N), on peut citer les composés suivants :

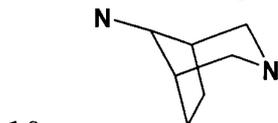
9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amine



6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine



3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amine



3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amine



Ces bicycles qui constituent des exemples de (cycle) N, étant substitués par R1 et R6 tels que définis ci-dessus et éventuellement protégés si nécessaire, et ces bicycles étant liés à z par leur azote intracyclique.

Des exemples d'aldéhydes ou de cétones de formule (XVI), sont donnés dans la partie expérimentale à titre

d'exemples non limitatifs.

20 La présente invention concerne également le procédé selon le schéma 1 ci-dessous, de préparation de produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tel que défini ci-dessus:

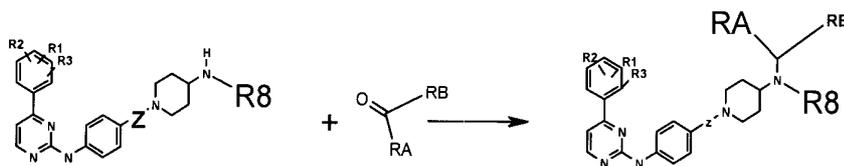


Schéma 1

Dans un tel schéma 1, le radical NR8-CH(RA)(RB)
 5 représente certaines valeurs de NR8R9 tel que défini ci-dessus avec R8 tel que défini ci-dessus et R9 représente -CH(RA)(RB) c'ad, comme défini pour R9, un radical alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et
 10 les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂, alkylthio, phényle et hétérocycles saturés ou insaturés, phényle et hétérocycle eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus.

Notamment RA peut représenter un atome d'hydrogène ou
 15 CH₃, et RB peut représenter (CH₂)_p-G avec G représente un radical hétérocycle ou phényle éventuellement substitués comme défini ci-dessus et p représente un entier de 0 à 5.

Les étapes du procédé de synthèse du schéma 1 ci-dessus
 20 peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

La présente invention concerne également le procédé selon le schéma 2 ci-dessous de préparation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels z
 25 représente CO:

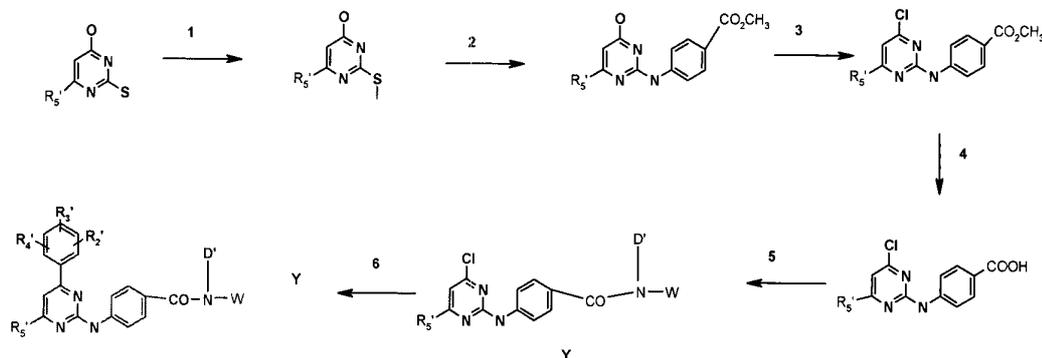


Schéma 2

5 Dans un tel schéma 2, R2', R3', R4', R5', D' et W ont les significations indiquées ci-dessus.

Les étapes du procédé de synthèse du schéma 2 ci-dessus peuvent être réalisées en utilisant l'ester méthylique de l'aniline à l'étape 2 et les acides boroniques substitués par R2', R3' ou R4' à l'étape 6 et en procédant selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier ou comme décrit dans la présente invention.

La partie expérimentale ci-après donne des exemples non limitatifs de préparation de produits de formule (I) selon la présente invention et également des exemples de produits de départ non limitatifs utilisés dans ces préparations.

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, certains composés de formules (XIV), (XV), (IX)A1, (IX)A2, (XII) et (XIII).

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

Les composés de la présente invention peuvent donc inhiber l'activité des kinases, en particulier IKK1 et IKK2 avec une IC50 inférieure à 10 μ M.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi inhiber l'activation de NF-KB, et la production de

cytokines avec des IC50 inférieures à 10 µM.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi inhiber la prolifération d'un large panel de cellules tumorales avec des IC50 inférieures à 10 µM.

5 Les composés de la formule (I) peuvent donc avoir une activité de médicament en particulier comme inhibiteurs de IKK1 et IKK2 et peuvent être utilisés dans la prévention ou le traitement de maladies dans lesquelles l'inhibition de IKK1 ou IKK2 est bénéfique. Par exemple
10 la prévention ou le traitement de maladies telles que les maladies inflammatoires ou maladies avec une composante inflammatoire comme par exemple l'arthrite inflammatoire y compris l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite spondyliques, le syndrome de Reiters, l'arthritisme psoriasique, les maladies de résorption osseuse; la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin incluant la maladie de Crohn's; l'asthme, l'obstruction pulmonaire chronique, l'emphysème, les rhinites, la myasthénie acquise, la maladie de Graves, le
15 rejet de greffe, le psoriasis, les dermatites, les troubles allergiques, les maladies du système immunitaire, la cachexie, le syndrome respiratoire aiguë sévère, le choc septique, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose, les lésions de reperfusion, le SIDA, les cancers et les troubles
20 caractérisés par une résistance à l'insuline tels que les diabètes, l'hyperglycémie, l'hyperinsulinémie, la dyslipidémie, l'obésité, les maladies ovariennes polycystiques, l'hypertension, les troubles
25 cardiovasculaires, le Syndrome X, les maladies autoimmunes telles que notamment le lupus systémique, le lupus érythémateux, les glomérulonéphrites induites par des déficiences du système immunitaire, les diabètes autoimmunes insulino-dépendants, les rétinites
30 pigmentaires, les rhinosinusites sensibles à l'aspirine.
35

Les produits de formule (I) selon la présente invention comme modulateurs de l'apoptose, peuvent être utiles dans le traitement de différentes maladies humaines incluant des aberrations dans l'apoptose telles que des cancers: 5 telles que notamment mais à titre non limitatif, les lymphomes folliculaires, les carcinomes avec des mutations p53, des tumeurs hormone-dépendantes du sein, de la prostate et de l'ovaire, et des lésions pré-cancéreuses comme l'adénome familial polyposis, des 10 infections virales (telles que notamment mais à titre non limitatif celles causées par le virus Herpès, le poxvirus, le virus d'Epstein-Barr, virus de Sindbis et l'adénovirus), les syndromes myélodysplastiques, les désordres ischémiques associés à l'infarctus du myocarde, 15 la congestion cérébrale, l'arythmie, l'athérosclérose, les troubles hépatiques induits par des toxines ou l'alcool, les désordres hématologiques telles que notamment mais à titre non limitatif, l'anémie chronique et l'anémie aplasique, les maladies dégénératives du 20 système musculosquelettal telles que notamment mais à titre non limitatif, l'ostéoporose, les fibroses cystiques, les maladies des reins et les cancers.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité anticancéreuse et une activité dans le 25 traitement des autres maladies prolifératives telles que le psoriasis, la resténose, l'arthérosclérose, le SIDA par exemple, ainsi que dans les maladies provoquées par la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire de l'angiogénèse et dans la polyarthrite rhumatoïde, la 30 neuro-fibromatose, l'athérosclérose, les fibroses pulmonaires, les resténoses suivant de l'angioplastie ou de la chirurgie vasculaire, la formation de cicatrices hypertrophiques, l'angiogénèse et le choc endotoxique.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, 35 notamment dans le traitement ou la prévention des

maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules et en particulier des cellules tumorales.

Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans la prévention et le traitement des leucémies, des tumeurs solides à la fois primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers, en particulier: cancer du sein, cancer du poumon, cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum, cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, cancer de l'œsophage, cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas, cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie, cancers du tractus génital féminin y compris le cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs malignes hématopoïétiques ; leucémies telles que leucémie aigüe lymphoïde, leucémie aigüe myéloïde, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, chloromes, plasmocytomes, leucémies des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, myélomes, hémopathies malignes diverses.

La présente invention a notamment pour objet les combinaisons définies comme suit.

Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en

particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil),
5 cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les antibiotiques
10 antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les
15 inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside; le bréquinar ; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine
20 ou l'étoposide ; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib; les inhibiteurs de facteurs de croissance; les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la
25 dexaméthasone; les antitopoisomérases tels que l'étoposide, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine;
30 l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramidate, l'altrétamine; les agents antiangiogéniques; la thalidomide; les adjuvants d'immunothérapie; les vaccins.

Selon la présente invention les composés de formule (I) peuvent également être administrés en association avec un
35 ou plusieurs autres principes actifs utiles dans une des

pathologies indiquées ci-dessus, par exemple un agent anti-émétiques, anti-douleurs, anti-inflammatoires, anti-cachexie.

La présente invention a ainsi pour objet à titre de
 5 médicaments, les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet à titre de
 10 médicaments, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
 - 15 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
 - le N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide
 - 20 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[methyl-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-
 25 sulfonyl}-phenyl)-amine
 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et
 30 organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a également pour objet les 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 un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a particulièrement 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 au traitement ou à la prévention d'une maladie par l'inhibition de l'activité de la protéine kinase IKK.

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

La présente invention a ainsi 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 parmi les maladies indiquées ci-dessus.

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 au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : maladies inflammatoires, diabètes et cancers.

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 au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.

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 au traitement ou à la prévention de diabètes.

5 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 au traitement de cancers.

10 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.

15 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

20 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

25 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en association ou sous forme de combinaison tel que défini ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus comme inhibiteurs de IKK.

30 La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus qui constituent les exemples 1 à ?? de la présente invention. Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les produits de formule (I) tel que défini ci-dessus sont préparés selon le schéma 3 ci-dessous.

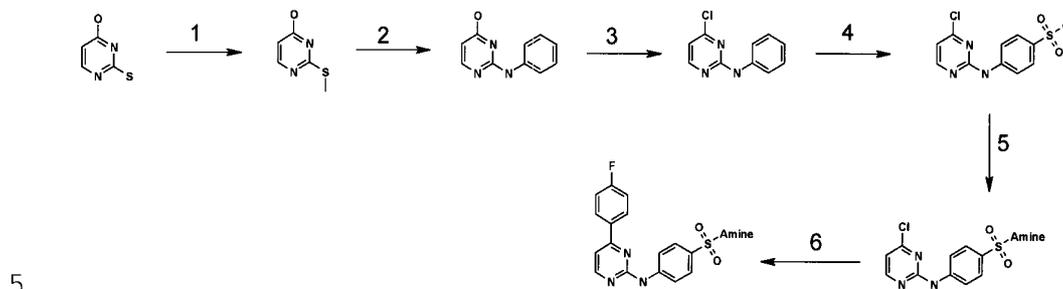


Schéma 3

10 Procédure 1: préparation du Chlorhydrate de Chlorure de 2-[(2-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-benzenesulfonyle :

Stade 1 : 2-(Méthylthio)-pyrimidin-4-ol :

15 A un mélange contenant 100 g de 2-thio-pyrimidin-4-ol commercial, 60 g de soude dans 800 mL d'eau, on additionne goutte à goutte 38 mL d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à TA pendant 24 h. La solution est acidifiée avec 135 mL d'acide acétique et laissée 24 h dans un réfrigérateur. Le précipité blanc est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau
20 froide. Après séchage, on obtient 60 g de composé attendu.

Stade 2 : 2-Anilinopyrimidin-4-ol

25 39 g de la 2-(méthylthio)-pyrimidin-4-ol sont dissouts dans 500 mL de DMF contenant 30 mL d'aniline. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à reflux pendant 24 h. Après traitement habituel, on obtient 35.81 g de composé attendu.

Stade 3 : 4-Chloro-N-phenylpyrimidin-2-amine

Une solution contenant 15 g de 2-anilinopyrimidin-4-ol dans 75 mL de POCl₃ est portée à 110 °C pendant 2 h. Après évaporation de POCl₃, le brut réactionnel est tranvasé dans une solution glacée de Na₂CO₃. On obtient
5 16.3 g du produit attendu par filtration du précipité.

Stade 4 : Chlorhydrate de Chlorure de 2-[(2-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-benzenesulfonyle :

Dans un ballon tricol sous courant d'azote contenant l'acide chlorosulfonique à 0 °C, on additionne par
10 petites portions 16.2 g de 4-chloro-N-phenylpyrimidin-2-amine en maintenant la température autour de 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé à TA pendant 18 h. Le mélange est versé goutte à goutte (avec précaution) sur la glace. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de
15 l'eau distillée. Après dissolution du solide dans 1 L d'acétate d'éthyle, séchage sur Na₂SO₄ et concentration sous vide, on obtient un huile blanchâtre. Cette huile précipite après dispersion dans 200 mL l'iPr₂O. 7,6 g de Chlorhydrate de Chlorure de 2-[(2-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-benzenesulfonyle sont obtenus par filtration de
20 la suspension étherée. MH⁺ = 304,2.

Procédure 2 : Préparation des amines

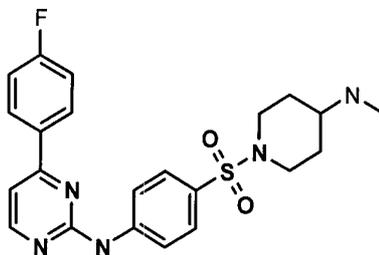
Procédure 2a : 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-
25 piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Un mélange contenant 25 g de la 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 17.2 g de 2-pyrrolidin-1-yl-ethylamine et 37.24 g de NaHB(OAc)₃ dans 250 mL de DCE est laissé sous agitation à TA pendant 2h30. Le
30 milieu réactionnel est transvasé dans une ampoule à décanter et lavé par 2 fois une solution 10 % de Na₂CO₃. La phase organique est séchée, concentré et on obtient ainsi 37 g de produit attendu pur sans autre purification.

Procédure 2b : 4-(2-pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-
tétrahydropyrane

Suivant le mode opératoire de la procédure 2a, à partir
de 2.15 g de la tétrahydropyran-4-one et de 3 g de 2-
5 pyrrolidin-1-yl-éthylamine, on obtient 3.7 g de la 4-
amino tétrahydro-pyrane attendu.

**Exemple 1 SSR151795-1: [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-
yl]-[4-(4-méthylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-
amine**



10

Stade 1 : {1-[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-
benzenesulfonyl]-piperidin-4-yl}-methyl-carbamic acid
tert-butyl ester:

Dans une solution de 3 g du composé de la procédure 1
15 dans 90 mL de DCM, on additionne 2.114 g d'amine de la
procédure 2a puis 13.74 mL de DIPEA. Le mélange
réactionnel est laissé sous agitation à TA pendant 18 h.
Le milieu réactionnel est lavé par une solution 10 % de
Na₂CO₃ puis par une solution saturée de NaCl, séchée sur
20 MgSO₄. Après filtration et concentration, on obtient 3.5
g de produit attendu.

Stade 2 : 1-tert-Butoxy-1-[(1-{4-[4-(4-fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-
methyl-amino]-ethanol:

25 3.55 g de produit obtenu au stade 1 sont mis en réaction
avec 1.524 g d'acide 4-fluorophényl boronique en présence
de 268 mg de palladiumtris(tricyclohexylphosphine), de 35
mL d'une solution 10 % de Na₂CO₃ dans 70 mL de dioxane.
Après une nuit de réaction, le milieu réactionnel est

traité suivant le traitement habituel de la réaction de suzuki. Après chromatographie sur colonne de silice (éluant : DCM-MeOH : 9-1), on obtient 1.77 g de produit attendu.

- 5 Stade 3 : [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-[4-(4-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-amine:

Le produit obtenu(1.77 g) au stade 2 est mis dans le MeOH puis un grand volume de solution 2N de HCl dans le dioxane est additionné. Après une nuit de réaction, le
10 brut réactionnel est concentré à sec puis repris dans un mélange AcOEt/NaOH(1N). La phase aqueuse est extraite par AcOEt. Après séchage sur MgSO₄ et concentration sous vide, on obtient 1.3 g de produit attendu.

MH⁺ = 442.2

- 15 Point de fusion = 202.9 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

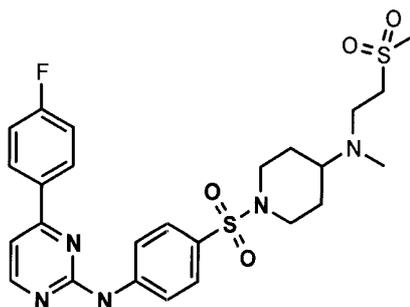
¹H RMN (DMSO) :

1.29 (m, 2); 1.80 (dd, 2); 2.17 (s, 3); 2.27 (m, 1); 2.47
(t, 2); 3.36 (d, 2); 7.42 (t, 2); 7.55 (d, 1); 7.69 (d,
20 2); 8.10 (d, 2); 8.29 (dd, 2); 8.65 (d, 1); 10.26 (s, 1).

Le pic à 2.5 ppm est attribué au DMSO-D₆ (Solvant RMN)

Le pic à 3.33 ppm est attribué à DOH

- Exemple 2 SSR152612-1 : [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-**
25 **(4-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine**



400 mg de produit de l'exemple 1 est mis en solution dans 18 mL de méthanol contenant 0.38 mL de TEA. On additionne 144 mg de methanesulfonyl-ethene et le milieu réactionnel est laissé toute la nuit sous agitation. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le brut est trituré dans L'isopropanol et filtré, on obtient ainsi 420 mg de produit attendu.

MH+ = 548.1

Point de fusion = 166.5 °C (Ether isopropylique / dichloromethane).

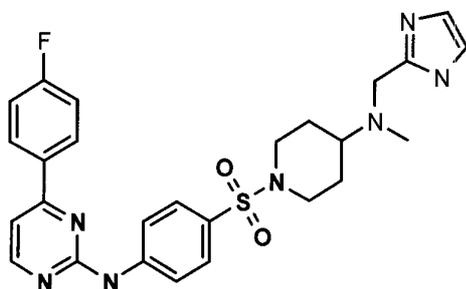
¹H RMN (DMSO) :

1.47 (qd, 2); 1.70 (dd, 2); 2.12 (s, 3); 2.26 (t, 2); 2.34 (m, 1); 2.76 (t, 2); 2.93 (s, 3); 3.17 (t, 2); 3.62 (d, 2); 7.42 (t, 2); 7.56 (d, 1); 7.70 (d, 2); 8.11 (d, 2); 8.29 (dd, 2); 8.66 (d, 1); 10.30 (s, 1).

Le pic à 2.5 ppm est attribué au DMSO-D6 (Solvant RMN).

Le pic à 3.33 ppm est attribué à DOH.

Exemple 3:SSR153544-1: [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-[4-{4-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine



400 mg de produit obtenu à l'exemple 1 sont mis en réaction en présence de 105 mg de 1H-imidazole-2-carbaldehyde et 384 mg de NaBH(Oac)₃ dans 20 mL de méthanol. La réaction est agité pendant 1 h à 70 °C.

Après traitement habituel et chromatographie sur colonne de SiO₂[gradient DCM puis DCM-MeOH(2%)]. On obtient le produit attendu.

MH⁺ = 522.1

5 Point de fusion = 140 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

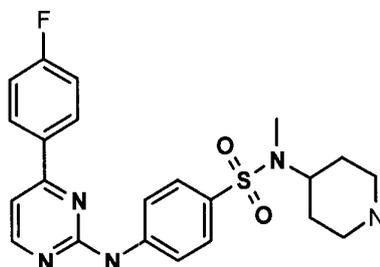
¹H RMN (DMSO) :

1.49 (qd, 2); 1.80 (d, 2); 2.08 (s, 3); 2.20 (t, 2); 2.27 (m, 1); 3.54 (s, 2); 3.64 (m, 2); 6.73 (s, 1); 6.95 (s, 10 1); 7.41 (t, 2); 7.55 (d, 1); 7.68 (d, 2); 8.09 (d, 2); 8.28 (dd, 2); 8.64 (d, 1); 10.2 (s, 1); 11.7 (sl, 1).

Le pic à 2.5 ppm est attribué au DMSO-D₆ (Solvant RMN).

Le pic à 3.33 ppm est attribué à DOH.

15 **Exemple 4:SSR133047-1 : 4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide**



20 Stade 1 : 4-([4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-methyl-amino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Suivant le procédé décrit au stade 1 de la procédure 2, à partir de 7 g du composé de la procédure 1 et de 4.932 g de 4-methylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, on obtient 8.8 g de produit attendu.

25 Stade 2 : 4-([4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-methyl-amino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire du stade 2 de la procédure 2, à partir de 2 g de composé obtenu au stade 1 et de 872 mg d'acide 4-fluorophényl boronique, on obtient 1.8 g de produit attendu.

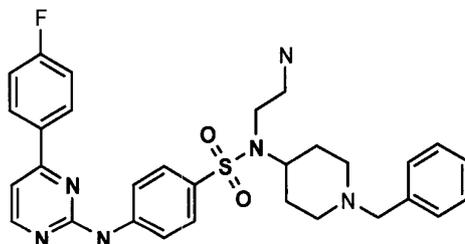
5 Stade 3 : 4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide

Par une réaction de décarboxylation identique à la reaction décrite au stade 3 de la procédure 2, à partir de 1.8 g de composé du stade 2, on obtient 744 mg de produit attendu.

10 MH+ = 442.2

Point de fusion = 115.6 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

15 **Exemple 5: SSR134114-1: N-(2-Amino-ethyl)-N-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonamide**



20 Stade 1 : (2-((1-Benzyl-piperidin-4-yl)-[4-(4-chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-amino)-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Suivant le procédé décrit au stade 1 de la procédure 2, à partir de 5.98 g du composé de la procédure 1 et de 6.55 g de [2-(1-Benzyl-piperidin-4-ylamino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester, on obtient 2.76 g de produit attendu.

25

Stade 2 : [2-((1-Benzyl-piperidin-4-yl)-{4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-amino)-ethyl]-carbamic acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire du stade 2 de la procédure 2, à partir de 710 mg de composé obtenu au stade 1 et de 248 mg d'acide 4-fluorophényl boronique, on obtient 668 mg de produit attendu.

Stade 3 : N-(2-Amino-ethyl)-N-(1-benzyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonamide

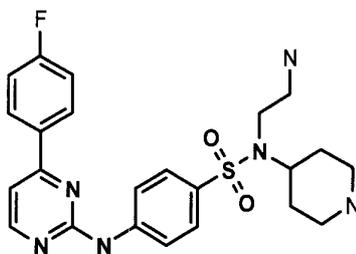
Par une réaction de décarboxylation identique à la réaction décrite au stade 3 de la procédure 2, à partir de 250 mg de composé du stade 2, on obtient 172 mg de produit attendu.

MH⁺ = 561.2 ; Point de fusion = 194.4 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

¹H RMN (DMSO) :

1.34 à 1.76 (massif, 2); 2 à 2.4 (massif, 2); 3.03 (m, 4); 3.31 (m, 4); 3.65 à 4.16 (massif, 1); 4.10 à 4.88 (s, 2); 6.60 (d, 1); 7.27 (t, 2); 7.43 (m, 2); 7.56 à 7.70 (dd, 3); 7.82 (m, 4); 8.18 (d, 1); 8.20 à 8.50 (massif, 3); 11.00 (sl, 3).

Exemple 6: SSR134424A-1: N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide



Stade 1 : [2-((4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-

ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl-amino)-ethyl]-
carbamic acid tert-butyl ester

On procède par une réaction d'hydrogénolyse à partir de
250 mg de du composé obtenu au stade 1 de l'exemple 5 que
5 l'on fait réagir présence de 50 mg de formiate d'ammonium
et de 20 mg de Pd/C avec 3 mL de MeOH dans un réacteur à
micro-ondes(250 W ; 80 °C ; pendant 5 mn). On obtient
ainsi 90 mg de produit attendu.

Stade 2 : N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-
10 pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide

Par une réaction de décarboxylation identique à la
réaction décrite au stade 3 de la procédure 2, à partir
de 90 mg de composé du stade 1, on obtient 22 mg de
produit attendu.

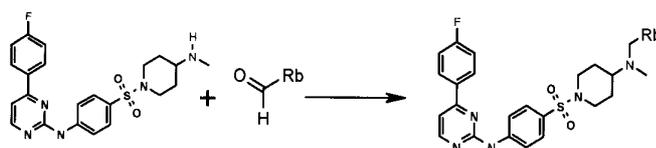
15 MH+ = 471.1

¹H RMN (DMSO) :.

1.56(m, 2); 1.82(m, 2) ; 2.68-4.21(massif, 9); 6.50(d,
1); 7.16(t, 1); 7.40(m, 1); 7.55(m, 1); 7.90(s, 4); 8.03-
8.2(dl, 4); 8.9(sl, 2); 10.60-11.25(sl, 2).

20

Exemples 7 à 31



25

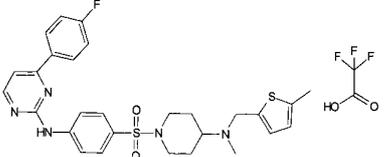
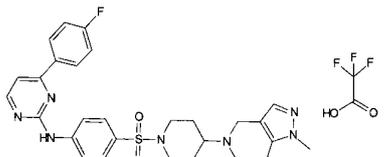
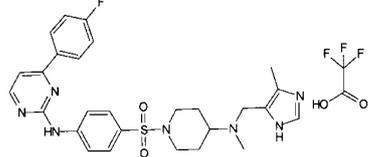
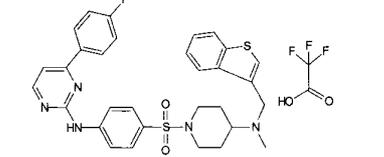
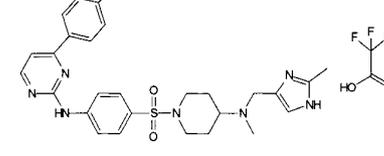
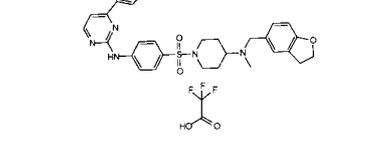
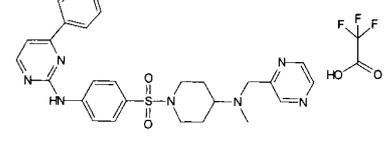
De la même façon qu'à l'exemple 2 [réaction du
sulfonamide de l'exemple 1 avec les aldéhydes(ou cétones)
commerciaux] les produits suivants (25 composés dans
tableau ci-dessous qui constituent les exemples 7 à 31 de
30 la présente invention) sont obtenus en adaptant la
procédure suivant le mode opératoire décrit ci-après:

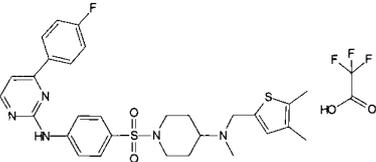
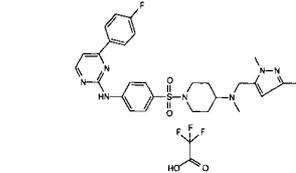
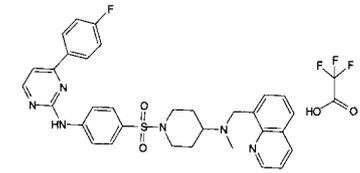
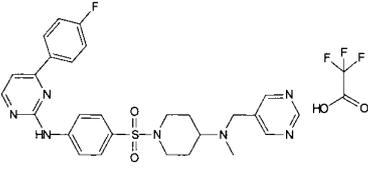
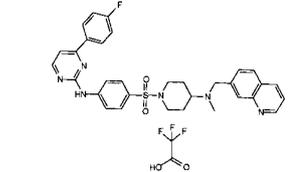
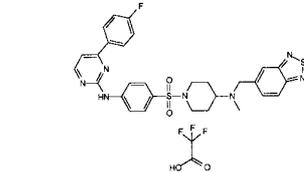
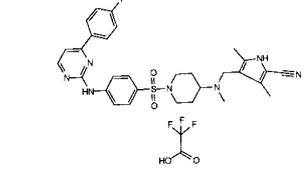
A 0.10 mmole du produit de la procédure 2 dans 2.0 mL de THF, une solution de 0.12 mmole d'aldéhyde dans 1.0 mL de THF et 0.3 mL d'AcOH est additionné. Finalement, 128 mg de polymer portant CNBH3 sont additionnés et le mélange est laissé sous agitation sous atmosphère d'argon toute la nuit à TA. Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est lavé avec 5 ml de THF et concentré sous vide. Le brut réactionnel est dissout dans 2 ml de DMF et purifié par HPLC préparative préparative pour donner le produit attendu décrit sous forme de sel d'acide trifluoro acétique.

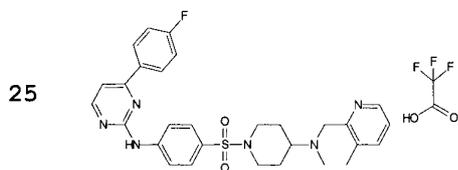
Ex STRUCTURE

MH+ NOM

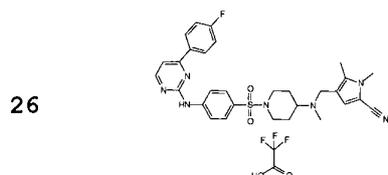
7		<p>[4-(4-Fluoro-phenyl)- pyrimidin-2-yl]-{4-[4- 533,21 (methyl-pyridin-2-ylmethyl- amino)-piperidine-1- sulfonyl]-phenyl}-amine</p>
8		<p>[4-(4-Fluoro-phenyl)- pyrimidin-2-yl]-{4-[4- 533,23 (methyl-pyridin-3-ylmethyl- amino)-piperidine-1- sulfonyl]-phenyl}-amine</p>
9		<p>[4-(4-Fluoro-phenyl)- pyrimidin-2-yl]-{4-[4- 533,23 (methyl-pyridin-4-ylmethyl- amino)-piperidine-1- sulfonyl]-phenyl}-amine</p>
10		<p>[4-(4-Fluoro-phenyl)- pyrimidin-2-yl]-{4-[4- 552,22 [methyl-(3-methyl-thiophen-2- ylmethyl)-amino]-piperidine- 1-sulfonyl]-phenyl}-amine</p>

- 11  [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-[4-(4-methyl-(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-amine
- 12  (4-{4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 13  [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-[4-{4-[methyl-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
- 14  {4-[4-(Benzo[b]thiophen-3-ylmethyl-methyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 15  [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-[4-{4-[methyl-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
- 16  (4-{4-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 17  [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyrazin-2-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-amine

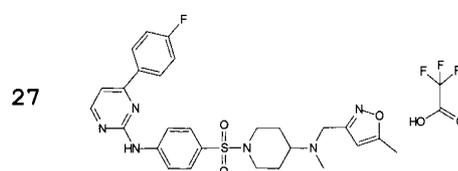
- 18  566,22 (4-(4-[(4,5-Dimethyl-thiophen-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 19  550,43 (4-(4-[(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 20  583,20 [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
- 21  534,22 [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyrimidin-5-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
- 22  583,23 [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-7-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine
- 23  590,19 {4-[4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-amine
- 24  574,27 4-[[(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile



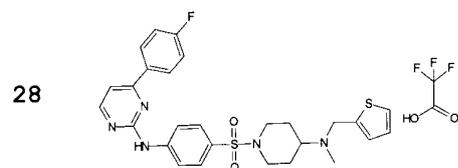
[4-(4-Fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-4-{4-
547,20 [methyl-(3-methyl-pyridin-2-
ylmethyl)-amino]-piperidine-
1-sulfonyl}-phenyl)-amine



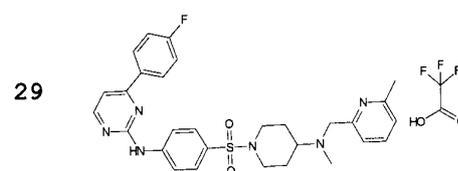
4-[[1-(4-[4-(4-Fluoro-
phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-
benzenesulfonyl]-piperidin-4-
574,25 yl)-methyl-amino]-piperidin-4-
yl)-methyl-amino]-piperidine-4-
1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-
carbonitrile



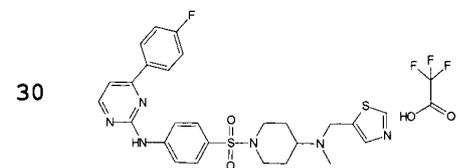
[4-(4-Fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-4-{4-
537,19 [methyl-(5-methyl-isoxazol-3-
ylmethyl)-amino]-piperidine-
1-sulfonyl}-phenyl)-amine



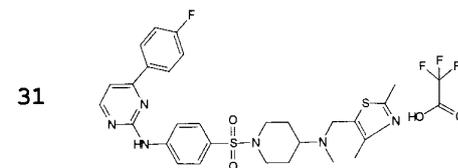
[4-(4-Fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-{4-[4-
538,18 (methyl-thiophen-2-ylmethyl-
amino)-piperidine-1-
sulfonyl]-phenyl)-amine



[4-(4-Fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-4-{4-
547,20 [methyl-(6-methyl-pyridin-2-
ylmethyl)-amino]-piperidine-
1-sulfonyl}-phenyl)-amine



[4-(4-Fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-{4-[4-
539,19 (methyl-thiazol-5-ylmethyl-
amino)-piperidine-1-
sulfonyl]-phenyl)-amine



(4-{4-[2,4-Dimethyl-thiazol-
5-ylmethyl)-methyl-amino]-
567,22 piperidine-1-sulfonyl}-
phenyl)-[4-(4-fluoro-phenyl)-
pyrimidin-2-yl]-amine

Exemple 32: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

	Produit de l'exemple 2	0,2 g
5	Excipient pour un comprimé terminé à	1 g
	(détail de l'excipient : lactose, talc, amidon, stéarate de magnésium).	

L'exemple 2 est pris à titre d'exemple dans la préparation pharmaceutique qui constitue l'exemple 32 ci-dessus, cette préparation pharmaceutique pouvant être réalisée différemment comme indiqué ci-dessus et si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

Partie pharmacologique:15 Protocoles d'essais biochimiques sur IKK.I) Evaluation des composés sur IKK1 et IKK2:

Les composés sont testés pour l'inhibition de IKK1 et IKK2 en utilisant un test kinase sur support flash-plate. Les composés à tester sont dissous à 10 mM dans du DMSO puis dilués dans du tampon kinase (50 mM Tris, pH 7.4 contenant 0.1 mM EGTA, 0.1 mM sodium orthovanadate et 0.1% de p- mercaptoéthanol).

Des dilutions en série de 3 en 3 sont réalisées à partir de cette solution. 10 µl de chaque dilution sont ajoutés dans les puits d'une plaque 96 puits en duplicata. 10 µl de tampon kinase est ajouté dans les puits contrôles qui serviront de 0% inhibition et 10 µl de 0.5 mM EDTA est ajouté aux puits contrôles (100% d'inhibition). 10 µl du mélange IKK1 ou IKK2 (0.1 µg/puits), peptide substrat 25-55 IKB-biotinilé et BSA (5 µg) est ajouté à chaque puit. pour démarrer la réaction kinase, 10 µl du mélange de 10 mM magnésium acétate, 1 µM ATP froid et 0.1 µCi 33P- ATP est ajouté à chaque puit pour un volume final de 30 µl. La réaction est incubée à 30°C pendant 90 min puis

stoppée par l'ajout de 40 µl de 0.5 mM EDTA. Après agitation, 50 µl sont transférés vers une plaque flash-plate recouverte de streptavidine.

30 min après, les puits sont lavés 2 fois par une solution de 50 mM Tris-EDTA pH7.5 et la radioactivité déterminée sur un compteur microbeta.

Les composés de l'invention testés dans cet essai montrent une IC50 inférieure à 10 µM, ce qui montre qu'il peuvent être utilisés pour leur activité thérapeutique.

10 II) Evaluation des composés sur la viabilité et la prolifération des cellules tumorales:

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur activité anticancéreuse.

15 Les composés de formule (I) selon la présente invention ont été testés in vitro sur un panel de lignées tumorales d'origine humaine provenant :

- de cancer du sein: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1
20 ou MDA-ADR (dite lignée multi-drug resistant MDR, et décrite par E.Collomb et al., dans Cytometry, 12(1):15-25, 1991), et MCF7 (ATCC-HTB22),

- de cancer de la prostate: DU145 (ATCC-HTB81) et PC3 (ATCC-CRL1435),

25 - de cancer du colon: HCT116 (ATCC-CCL247) et HCT15 (ATCC-CCL225),

- de cancer du poumon: H460 (décrite par Carmichael dans Cancer Research 47 (4):936-942, 1987 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and
30 Development Center, Frederick, Maryland, USA),

- de glioblastome (SF268 décrite par Westphal dans Biochemical & Biophysical Research Communications 132 (1): 284-289, 1985 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development
35 Center, Frederick, Maryland, USA),

- de leucémie (CMLT1 décrite par Kuriyama et al. dans Blood, 74: 1989, 1381-1387, par Soda et al. dans British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 et par Drexler, dans Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 et
5 délivré par la société DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

La prolifération et la viabilité cellulaire ont été déterminées dans un test utilisant le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-
10 sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et al., Oncology, 2003, 64 (4), 399-406. Dans ce test, on mesure la capacité mitochondriale des cellules vivantes à transformer le MTS en un composé coloré après 72 heures d'incubation d'un composé de formule (I) selon
15 l'invention. Les concentrations en composé selon l'invention, qui conduisent à 50 % de perte de prolifération et de viabilité cellulaire (CI50) sont inférieure à 10 µM, selon la lignée tumorale et le composé testé.

20 Ainsi, selon la présente invention, il apparaît que les composés de formule (I) entraînent une perte de prolifération et de viabilité des cellules tumorales avec une IC50 inférieure à 10 µM.

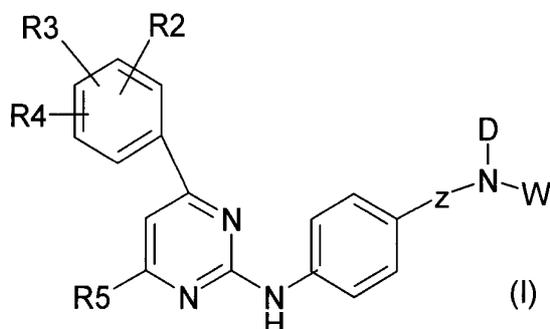
25

30

35

Revendications

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

5 R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF₃ et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

10 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

Z représente CO ou SO₂ ;

et le radical -N(D)(W) est tel que :

15 a) soit W représente un radical -cycle(Y)

et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR₈ et NR₈R₉, les radicaux alkyles que
 20 représente D étant de plus éventuellement substitués par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons attaché par un atome de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les
 25 atomes d'halogène et les radicaux alkyle ou alcoxy,
 et le cycle(Y) est monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons, saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S

éventuellement oxydé par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9;

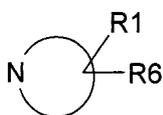
5

étant entendu que le cycle(Y) lorsque Y représente R10, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,

R10 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, CH2-alkényle ou CH2-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R10 étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle, NR8R9, CONR8R9, phosphonate, alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle, tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués;

20

b) soit W et D forme avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un cycle(N)



substitué sur le même atome de carbone par R1 et R6, renfermant 4 à 7 chaînons, étant saturé et pouvant de plus renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,

25

étant entendu que R1 et R6 représentent l'une des 5 alternatives suivantes i) à v) :

30

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ; et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux

hydroxyle, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{CO}-\text{NRaRb}$, $-\text{CH}_2-\text{NraRb}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, et $-\text{CO}_2\text{alk}$;

ii) R1 représente $-\text{X}_2-\text{R}_7$ avec X2 représente :

5 $-\text{O}-$; $-\text{O}-\text{CH}_2)_m-$; $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2)_n-$; $-\text{CO}-$; $-\text{CO}-\text{NRc}-$;
 $-\text{CO}-\text{NRc}-\text{O}-$; $-\text{CH}(\text{NRaRb})-$; $-\text{C}=\text{NOH}-$; $-\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2-$;
 $-\text{CH}_2)_n1-\text{NRc}-\text{CH}_2)_n2-$; et R7 représente un cycle
 hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous
 éventuellement substitués ;
 10 et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente $-\text{NRC}-\text{W}$ avec W représente l'atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3
 15 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical
 choisi parmi $-\text{PO}(\text{OEt})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{Oalk}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}-\text{NR}_8\text{R}_9$ et
 SO_2-alk ; et R6 représente hydrogène ;
 étant entendu que lorsque W représente un atome
 d'hydrogène alors z représente CO ;

20

iv) R1 représente $-\text{CH}_2-\text{NRc}-\text{W}$ avec W représente l'atome
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3
 atomes de carbone et éventuellement substitué par un
 25 radical choisi parmi $-\text{PO}(\text{OEt})_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OEt}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}-$
 $\text{N}(\text{alk})_2$ et SO_2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

v) R1 représente $-\text{CO}-\text{N}(\text{Rc})-\text{OR}'\text{c}$ et R6 représente
 hydrogène ;

30

avec n, n1 et n2, identiques ou différents, représentent
 un entier de 0 à 3 ;

m représente un entier de 1 à 3 ;

Rc et R'c, identiques ou différents, représentent l'atome
 35 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou

plusieurs atomes d'halogène;

R8 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les

5 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂, -CONH₂, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)₂, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou

10 par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;

NR₈R₉ est tel que soit R₈ et R₉, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R₈ soit R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés

15 une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR_c, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;

tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-

20 dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R₈ et R₉ avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les

25 atomes d'halogène; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR₈R₉ ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes

30 d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF₃, OCF₃, ou NR_aR_b;

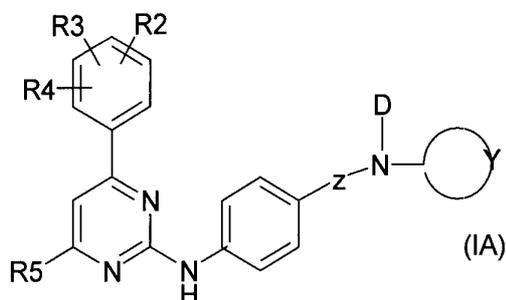
NR_aR_b est tel que soit R_a et R_b, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou

35 un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou

plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle et N(alkyle)₂ ; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ; tous les radicaux hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus étant constitués de 4 à 10 chaînons (sauf spécifié) et renfermant 1 à 4 hétéroatomes choisis le cas échéant parmi O, S éventuellement oxydé, N et NRc ; 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 desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) tel que définis à la revendication 1 répondant à la formule (IA):

25



dans laquelle R₂, R₃, R₄, R₅, z, D et cycle(Y) ont les significations indiquées à la revendication 1, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

30

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

5 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
quelconque des autres revendications répondant à la
formule (IA) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et z ont les
significations indiquées à l'une quelconque des autres
revendications, D représente un atome d'hydrogène ou un
10 radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH2 et
notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y représente NR10
avec R10 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6
atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement
15 substitué par un radical choisi parmi les atomes
d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate,
sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé
monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et
hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués
20 comme indiqué 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
25 acides minéraux et organiques desdits produits de formule
(I).

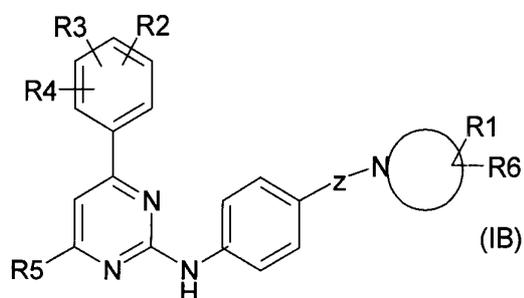
4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
quelconque des autres revendications répondant à la
30 formule (IA) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et z ont les
significations indiquées à l'une quelconque des autres
revendications,
D représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes
de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué
35 par NH2 et notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y
représente NR8R9 dans lequel R8 représente un atome

d'hydrogène ou un radical alkyle et R9 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué 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 desdits produits de formule (I).

15

5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB):



20

dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, Z et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications,

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

25

- 6) Produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- 5
- 10 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- Z représente CO ou SO2 ;
- le cycle(R6) soit
- étant substitué sur le même atome de carbone
- 15 par R1 et R6, renfermant 4 à 7 chaînons, étant saturé et pouvant de plus renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, avec R1 et R6 tel que défini à la revendication 1,
- 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 desdits produits de formule (I).
- 25 7) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont
- 30 tels que R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
- et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-NraRb, -CO2H, et -
- 35 CO2alk;
- avec m,n et NRaRb tels que définis ci-dessus ou ci-après

et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,

5 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 desdits produits de formule (I).

10

8) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont

15 tels que R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

-O-, -O-(CH₂)_m-, -CH(OH)-(CH₂)_n-, -CO-, -CO-NRc-,
 -CO-NRc-O-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -C=N-NH₂-,
 -(CH₂)_{n1}-NRc-(CH₂)_{n2}-;

20 et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués, et R6 représente hydrogène ;

avec n, n1, n2, Rc et NRaRb tels que définis à l'une quelconque des autres revendications et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant

25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis 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 desdits produits de formule (I).

30

35 9) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la

formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont tels que :

5 soit R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -Oalk, -CF3, -CO-NR8R9 et
 10 SO2-alk et R6 représente hydrogène, étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

soit R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
 15 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ;

et R6 représente hydrogène ;

20 soit R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente hydrogène ;

avec Rc, R'c et NR8R9 tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,

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

10) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
 30 quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome
 35 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical alkyle ou

- alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- 5 D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9;
- le cycle(Y) étant monocyclique ou bicyclique, constitué
10 de 4 à 10 chaînons et étant saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9 ;
- 15 R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, phényle et hétéroaryle, les radicaux phényle et hétéroaryle étant
20 eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF3, NH2, NHalk ou N(alk)2 ;
- 25 les radicaux hétéroaryle étant constitués de 5 à 7 chaînons et renfermant un 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NRc;
- R8 représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de
30 carbone ou les radicaux cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk et N(alk)2;

NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie parmi les radicaux radicaux
5 pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués sur l'éventuel deuxième atome par un radical alkyle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes
10 d'halogène et le radical hydroxyle;

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 desdits produits de formule
15 (I).

11) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que
20 l'un représente un atome de fluor ou de chlore ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;

25 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ou de chlore ;

Z représente SO2 ou CO ;

D représente un atome d'hydrogène ou un radical cyclopropyle, méthyle, éthyle, propyle ou butyle
30 éventuellement substitués par—un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi l'atome de fluor et les radicaux hydroxyle, amino, alkylamino, dialkylamino, pipéridinyle, morpholinyle, azétidinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle et pyrrolyle;

35 le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino;

tétrahydropyranne; dioxidothiényne; et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou
5 éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, et les radicaux hydroxyle et les radicaux phényle quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiényne, thiazolyle, thiadiazolyle,
10 tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle, ces derniers radicaux cycliques étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux idnetiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle et
15 méthoxy ;

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 desdits produits de formule
20 (I).

12) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :

25 R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor ou CF₃ et les deux autres, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;

30 R₅ représente un atome d'hydrogène ;

D représente un radical méthyle; ou un radical éthyle, éventuellement substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou pyrrolidinyle;

le cycle renfermant Y représente un radical cyclohexyle
35 lui-même éventuellement substitué par amino ou un radical pipéridinyle éventuellement substitué sur son atome

- d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical choisi parmi hydroxyle ;
- 5 thiadiazolyle ; tétrazolyle; phényle lui-même éventuellement substitué par halogène ; quinolyle ; pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote ; furyle ; et imidazolyle lui-même éventuellement substitué par alkyle;
- 10 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 desdits produits de formule (I).
- 15 13) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :
- R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor et les deux autres,
- 20 identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;
- R₅ représente un atome d'hydrogène;
- D représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle
- 25 ou un radical éthyle éventuellement substitué par NH₂;
- le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux tétrahydropyranyle, dioxidothiényne et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote (en 2 ou 3 du cycle)
- 30 par un radical méthyle ou éthyle, propyle ou butyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical phényle, pyridyle, thiényne, thiazolyle, thiadiazolyle, pyrazinyle, furyle ou imidazolyle ;
- 35 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 desdits produits de formule (I).

5 14) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et Z ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et le cycle(N) représente l'un des cycles
10 définis ci-après :

- un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle substitué en position 3 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après ;

- un cycle pipéridinyle et azépinyle substitués en
15 position 3 ou 4 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après;

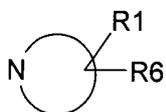
- un cycle 8 aza bicyclo (3,2,1)octan- 3-yl, 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl ou 3-azabicyclo[3.2.1]octan-8yl);

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 desdits produits de formule (I).

25 15) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5 et Z ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et le cycle(N) représente un cycle
30 pyrrolidinyle substitué en 3 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après ou un cycle pipéridinyle substitué en position 3 ou 4 par R1 et R6 tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
35 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

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

- 5 16) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels:
 R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF₃ et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome
 10 d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
 15 Z représente CO ou SO₂ ;
 le cycle(N) soit



représente un radical pyrrolidinyle substitué en 3 par R1 et R6 ou un cycle pipéridinyle substitué en position 3 ou 4 par R1 et R6,

20

étant entendu que R1 et R6 représentent l'une des 5 alternatives suivantes i) à v)

- i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH₂ et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou
 25 hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
 et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -CH₂OH, -CO-NRaRb et -CO₂Et;

- ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :
 30 -O-, -CH(OH)-, -CH(OH)-CH₂-, -CO-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -C=N-NH₂- et -(CH₂)_{n1}-NRc-(CH₂)_{n2}-,

et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou

hétéroaryle, tous éventuellement substitués,
et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome
5 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement
substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -
OEt, -CF3, -CO-NR8R9 et SO2-alk ; et R6 représente
hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un
10 atome d'hydrogène alors z représente CO;

iv) R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome
d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3
15 atomes de carbone et éventuellement substitué par un
radical SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

v) R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente
hydrogène ;

20

avec n, n1 et n2, identiques ou différents, représentent
un entier de 0 à 2;

Rc et R'c identiques ou différents représentent l'atome
d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 2
25 atomes de carbone ;

NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou
différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un
radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
30 identiques ou différents choisis parmi les atomes
d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2,
NHalkyle, N(alkyle)2; soit Ra et Rb forment avec l'atome
d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou
pyrrolidinyle éventuellement substitué par un ou
35 plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi
les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes

éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis

5 parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR₈R₉ ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs

10 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF₃, CH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃ ou NR_aR_b ; NR₈R₉ est tel que soit R₈ et R₉, identiques ou différents, sont tels que R₈ représente l'atome

15 d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ; et

20 R₉ représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, NHalkyle, N(alkyle)₂, phényle, hétérocycloalkyle ou

25 hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux radicaux hydroxyle, OCH₃, CH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂ ; soit R₈ et R₉ forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une

30 amine cyclique choisie parmi pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

35 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 desdits produits de formule (I).

- 17) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
 5 quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R₁ et R₆ sont tels que :
- 10 soit R₁ représente -X-R₇ avec X₁ représente -CH₂- et R₆ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH₂-OH; -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH-(CH₂)₂-N(CH₃)₂ et -CO₂Et;
- soit R₁ représente -X₂-R₇ avec X représente :
- 15 -O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH₂-, -CO-, -CHNH₂-, -NH-CH₂-, -N(CH₃)-CH₂- et CH₂-NH-CH₂-; et R₆ représente hydrogène ;

- et R₇ est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tetrahydrofurane, hexahydrofuranyyle,
 20 phényle, pyridyle, thiényyle, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyyle, imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzofuranyyle, benzodihydrofuranyyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényyle, quinolyle,
 25 isoquinolyle,
 tous ces radicaux que représente R₇ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle,
 30 alcoxyméthyle, cyano, NH₂, NHalk, N(alk)₂, -CH₂-NH₂, -CH₂-NHalk, -CH₂-N(alk)₂, phényle, morpholinyle et CH₂-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
 35 CH₃, OCH₃, -CH₂OH, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂;

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

18) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des
10 revendications et R1 et R6 sont tels que : soit R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH2- et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH2-OH; -CO-N(CH3)2, -CO-NHCH3, -CO-NH-(CH2)2-N(CH3)2 et -CO2Et; soit R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :
15 -O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH2-, -CO-, -CHNH2-, -NH-CH2-, -N(CH3)-CH2- et CH2-NH-CH2-; et R6 représente hydrogène ;

et R7 est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle,
20 thiomorpholinyle, tétrahydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiényl, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyl, imidazolyle, pyrrolyl, oxazolyle, isoxazolyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényl, quinolyle,
25 isoquinolyle;

tous ces radicaux que représente R7 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle,
30 alcoxyméthyle, cyano, NH2, NHalk, N(alk)2, -CH2-NH2, -CH2-NHalk, -CH2-N(alk)2, phényle, morpholinyle et CH2-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis
35 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH3, OCH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk ou N(alk)2;

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

19) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R5, R6, Z, D, W, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des
10 autres revendications; R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou
15 trifluorométhoxy; et R5 représente un atome d'hydrogène; 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 desdits produits de formule
20 (I).

20) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R6, Z, D, W, cycleY et cycle(N), ont les significations indiquées à l'une quelconque des
25 autres revendications et R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical méthyle ;

30 R5 représente un atome d'hydrogène; 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 desdits produits de formule
35 (I).

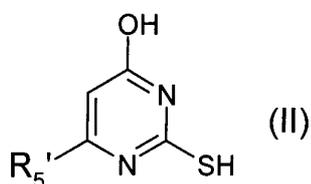
- 21) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et Z représente SO₂, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).
- 22) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et Z représente CO, 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 desdits produits de formule (I).
- 23) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant aux noms suivants :
- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine
 - le N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide
 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[methyl-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

5 - le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine,

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

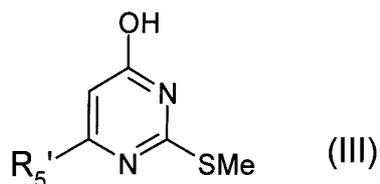
24) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres
15 revendications caractérisé en ce que l'on transforme un produit de formule (II):



20 dans laquelle R5' a la signification indiquée à l'une quelconque des revendications ci-dessus pour R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

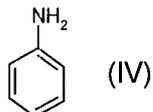
en un produit de formule (III) :

25



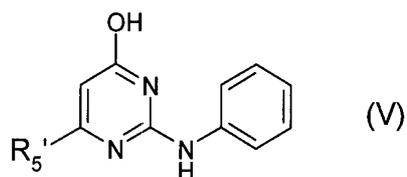
dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,

produit de formule (III) que l'on fait réagir avec l'aniline de formule (IV):



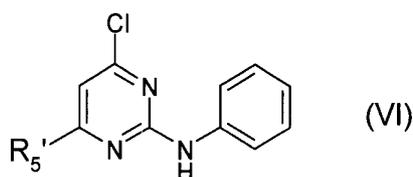
pour obtenir un produit de formule (V):

5



dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (V) que l'on transforme en produit de formule (VI) :

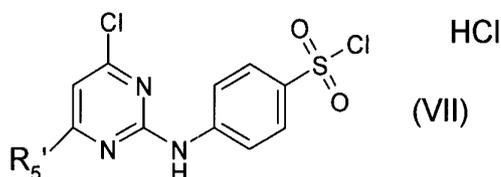
10



dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,

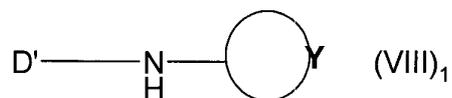
voie a) (z=S₂O) produit de formule (VI) que l'on fait réagir avec de l'acide chlorosulfonique SO₂(OH)Cl pour obtenir le produit correspondant de formule (VII) :

15



dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on fait réagir soit avec une amine de formule (VIII)1:

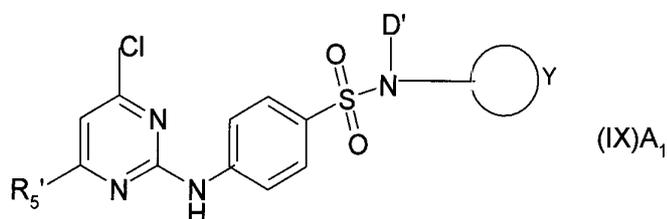
20



dans laquelle D' a la signification indiquée ci-dessus D
 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont
 éventuellement protégées par des groupements protecteurs
 et Y a la signification indiquée ci-dessus,

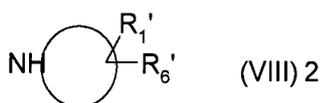
5

pour obtenir un produit de formule (IX)A1:



10 dans laquelle R5', D' et Y ont les significations
 indiquées ci-dessus,

soit avec une amine de formule (VIII)2:

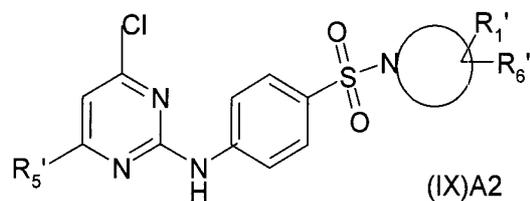


15

dans laquelle R1' et R6' ont les significations indiquées
 à l'une quelconque des revendications ci-dessus
 respectivement pour R1 et R6, dans lesquelles les
 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement
 protégées par des groupements protecteurs,

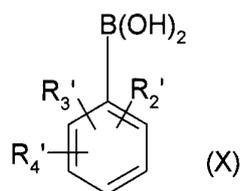
20

pour obtenir un produit de formule (IX)A2:

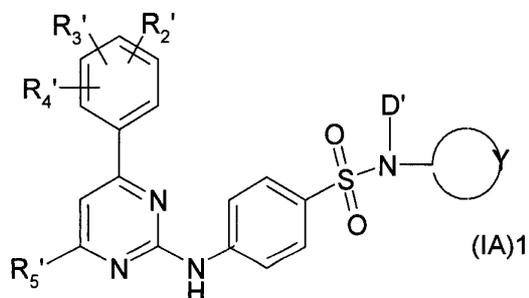


dans laquelle R1', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (IX)A1 ou (IX)A2 que l'on fait réagir
5 avec un acide phénylboronique de formule (X) :

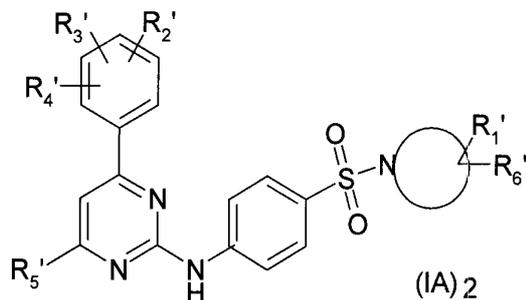


10 pour obtenir respectivement un produit de formule (IA)1



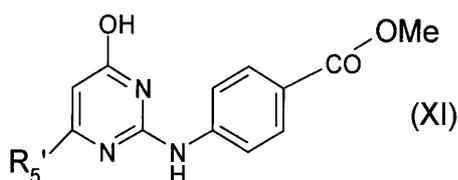
dans laquelle R2', R3', R4', R5', D' et Y ont les significations indiquées ci-dessus,

15 ou un produit de formule (IA)2 :



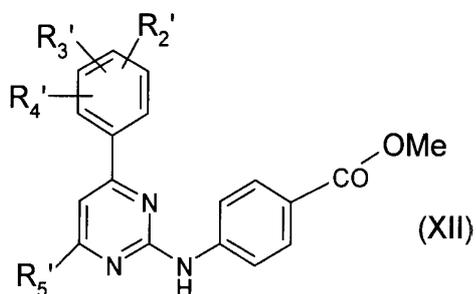
dans laquelle R1', R2, R3, R4, R5 et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

- 5 voie b) produit de formule (III) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (XI) :



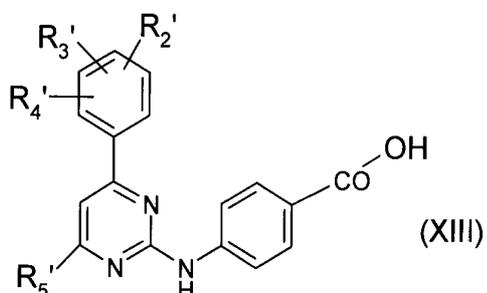
- 10 dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (XI) l'on fait réagir avec un acide phénylboronique de formule (X) tel que défini ci-dessus pour obtenir un produit de formule (XII):

15



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

produit de formule (XII) que l'on transforme en son acide correspondant de formule (XIII) :

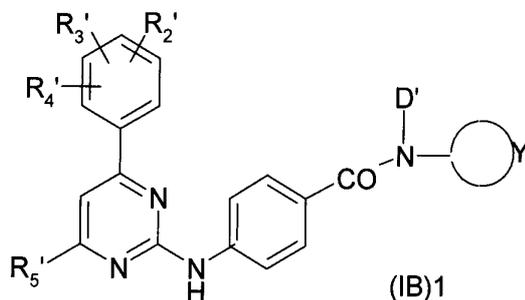


5 dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

produit de formule (XIII) que l'on fait réagir:

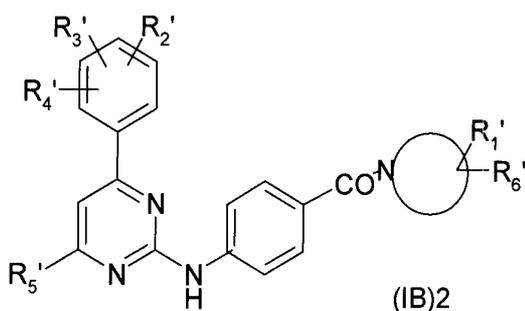
soit avec une amine de formule (VIII)1 telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IB)1:

10 pour obtenir un produit de formule (IB)1:



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

15 soit avec une amine de formule (VIII)2 telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IB)2:

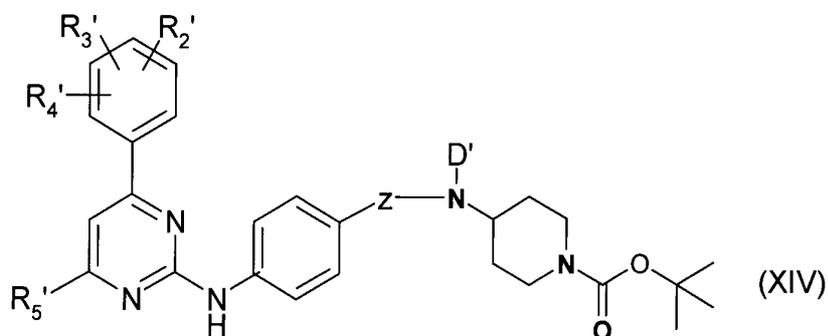


dans laquelle R1', R2', R3', R4', R5' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

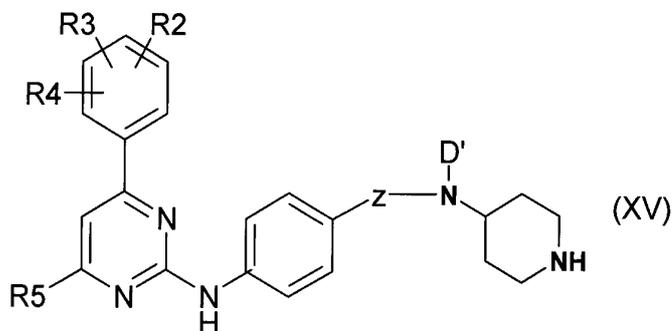
produits de formule (IA)1, (IA)2, (IB)1 et (IB)2 qui
5 peuvent être des produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO₂ ou CO, et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes,
10 dans un ordre quelconque :
a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en
15 fonction alcoxy,
c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
20 e) une réaction de salification par un acide minéral ou organique pour obtenir le sel correspondant,
f) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous
25 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

25) Procédé de préparation des produits de formule (I) répondant à la formule (IA) telle que définie ci-dessus
30 dans lesquels Y représente le radical NR₁₀ tel que défini indiquée à l'une quelconque des revendications ci-dessus avec R₁₀ représente CH₂-RZ et RZ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs
35 radicaux identiques ou différents choisis parmi les

atomes d'halogène et les radicaux phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphtyle, phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les
 5 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂,
 procédé caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (XIV) :



10 dans laquelle R₂' , R₃' , R₄' et R₅' ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications respectivement pour R₂ , R₃ , R₄ et R₅ dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et z
 15 représente SO₂ ou CO,
 à une réaction de déprotection de la fonction carbamate pour obtenir un produit de formule (XV) :



20 dans laquelle R₁' , R₂ , R₃ , R₄ et R₅ ont les significations indiquées ci-dessus, et D' a la signification indiquée à l'une quelconque des autres

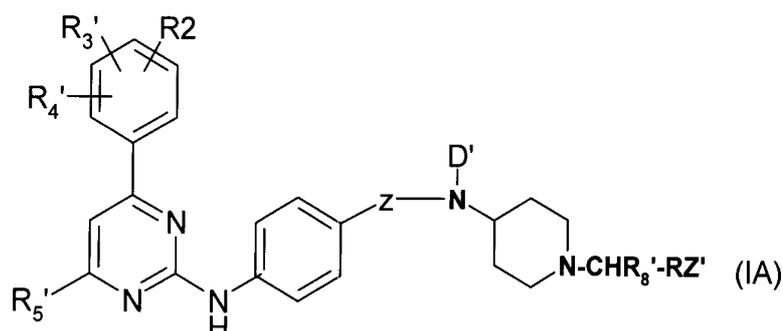
revendications pour D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
 produit de formule (XV) que l'on soumet à des conditions
 5 d'amination réductrice

en présence de l'aldéhyde ou cétone de formule (XVI) :



dans lequel RZ' et R8' ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications respectivement
 10 pour RZ et R8, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir un produit de formule (IA) :



dans laquelle R2', R3', R4', R5', z, D', R8' et RZ' ont les significations indiquées ci-dessus,
 15

produits de formule (IA) qui peuvent être des produits de formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, dans un ordre quelconque, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations a) à f) telles que définies ci-dessus,
 20

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

26) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 23 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

27) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 23 dont les noms suivent :

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[(1H-imidazol-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

- le N-(2-Amino-ethyl)-4-[4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-benzenesulfonamide

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-(4-{4-[methyl-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-amine

- le [4-(4-Fluoro-phenyl)-pyrimidin-2-yl]-{4-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-amine,

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

28) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I)

tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable

5 29) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis à la revendication 23 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement
10 acceptable.

30) Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.

31) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que
15 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23) pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : maladies inflammatoires, diabètes et cancers.

32) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que
20 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23) pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.

33) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que
25 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23) pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de diabètes.

34) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que
30 défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23) pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

35) Utilisation selon la revendication précédente destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.

36) Utilisation selon la revendication 34) ou 35) destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

37) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que
5 définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

38) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que
10 définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 23), pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

39) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
15 quelconque des revendications 1 à 23) comme inhibiteurs de IKK.

20

25

30



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 691747
FR 0700065

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2004/084901 A (SIGNAL PHARMACEUTICALS LLC [US]; SATOH YOSHITAKA [US]; BHAGWAT SHRIPAD) 7 octobre 2004 (2004-10-07) * page 6, ligne 2 - page 7, ligne 31 * * page 119; exemples 17-213 * * page 120; exemples 17-214 * * page 131; exemples 22-1,22-3,22-4,22-5 * * page 132; exemples 22-6,22-7,22-9,22-11 * * page 133; exemples 22-12 * * revendications 1-7 * -----	1-39	C07D401/12 C07D239/42 C07D211/58 C07D401/14 C07D233/56 C07D213/06 C07D333/06 C07D237/04 C07D307/78 C07D277/22 A61K31/506 A61P3/10 A61P35/00
X	WO 02/46171 A (SIGNAL PHARM INC [US]) 13 juin 2002 (2002-06-13) * page 4, ligne 17 - page 5, ligne 17 * * page 94; exemples 17-28 * * page 102; exemples 17-159 * * page 102; exemples 17-161 * * page 112; exemples 17-201 * * page 114; exemples 17-209 * * page 115; exemples 17-210 * * page 115; exemples 17-213 * * page 116; exemples 17-214 * * page 127; exemples 22-1,22-3,22-4,22-5 * * page 128; exemples 22-6,22-7,22-9,22-11 * * page 129; exemples 22-12 * * page 137; exemples 24-1 * * page 138; exemples 24-5 * * page 140; exemples 24-13,24-16 * * page 142; exemples 24-21 * * page 143; exemples 24-28 * * page 145; exemples 24-37 * * page 146; exemples 24-38,24-39,24-40,24-41,24-42 * * page 147; exemples 24-43,24-44,24-45,24-47 * * revendications 1-38 * ----- -/--	1-39	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 août 2007		Marzi, Elena	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement national

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 691747
FR 0700065

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2006/044457 A (WYETH CORP [US]) 27 avril 2006 (2006-04-27) * page 2, ligne 6 - page 4, ligne 7 * * revendications 1-70 * -----	1-39	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		1 août 2007	Marzi, Elena
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>	

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14) 2

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0700065 FA 691747**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01-08-2007

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004084901 A	07-10-2004	AU 2004224302 A1	07-10-2004
		BR PI0408784 A	28-03-2006
		CA 2520440 A1	07-10-2004
		CN 1791410 A	21-06-2006
		EP 1608375 A1	28-12-2005
		JP 2006521394 T	21-09-2006
		KR 20060025131 A	20-03-2006
		MX PA05010185 A	08-11-2005

WO 0246171 A	13-06-2002	AU 2019502 A	18-06-2002
		CA 2431160 A1	13-06-2002
		EP 1349841 A2	08-10-2003
		JP 2004523497 T	05-08-2004

WO 2006044457 A	27-04-2006	AR 051387 A1	10-01-2007
		AU 2005295788 A1	27-04-2006
		CA 2580913 A1	27-04-2006
		EP 1799652 A1	27-06-2007
