



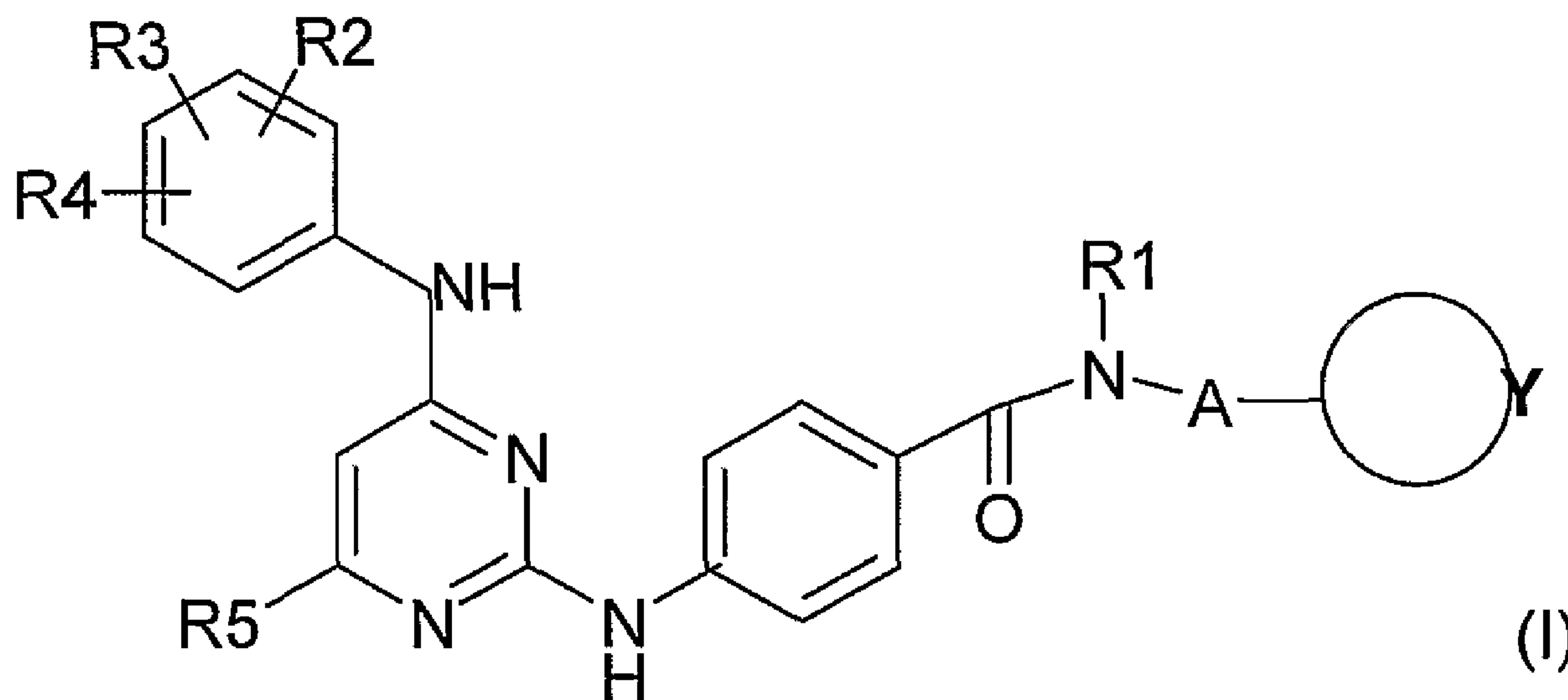
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2008/01/02
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2008/08/21
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2009/06/16
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2008/000001
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2008/099072
(30) Priorité/Priority: 2007/01/05 (FR0700063)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 401/12* (2006.01),
A61K 31/506 (2006.01), *A61P 29/00* (2006.01),
A61P 3/10 (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01),
C07D 405/12 (2006.01), *C07D 417/14* (2006.01),
C07D 471/04 (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-AVENTIS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BOSCH, MICHAEL, FR;
BOUABOULA, MONSIF, FR;
CASELLAS, PIERRE, FR;
NGUEFACK, JEAN-FLAUBERT, FR;
TONNERRE, BERNARD, FR; ...

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 2,4-DIANILINOPYRIMIDINES, LEUR PREPARATION, A TITRE DE
MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE IKK
(54) Title: NEW 2, 4-DIANILINOPYRIMIDINES, PREPARATION THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL
COMPOSITIONS AND USE THEREOF ESSENTIALLY AS IKK INHIBITORS



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention concerne les produits de formule (I) : dans laquelle R2, R3 et R4, représente l'un Hal ou CF3 et les deux autres, H, Hal ou alkyle et alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs Hal; R1 représente H, cycloalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués; A représente simple liaison ou -CH2-CO-NR6- avec R β est choisi parmi les valeurs de R1; le cycle renfermant Y (ou cycle (Y)) étant monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons avec Y représente O, S, SO, SO2, N-R7 (cycle (Y) pouvant renfermant un pont carboné), C=O ou son dioxolanne, CF2, CH-OR8, CH-NR8R9; et R7 représente hydrogène, cycloalkyle, alkyle, CH2-alkényle ou CH2-alkynyle, éventuellement substitués; R8 représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de IKK.



(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): WAGNON, JEAN, FR

(74) Agent: ROBIC

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
21 août 2008 (21.08.2008)(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/099072 A3

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)**C07D 405/12** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)**C07D 417/14** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)**C07D 471/04** (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/000001

(22) Date de dépôt international : 2 janvier 2008 (02.01.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0700063 5 janvier 2007 (05.01.2007) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :**SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BOSCH, Michaël** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

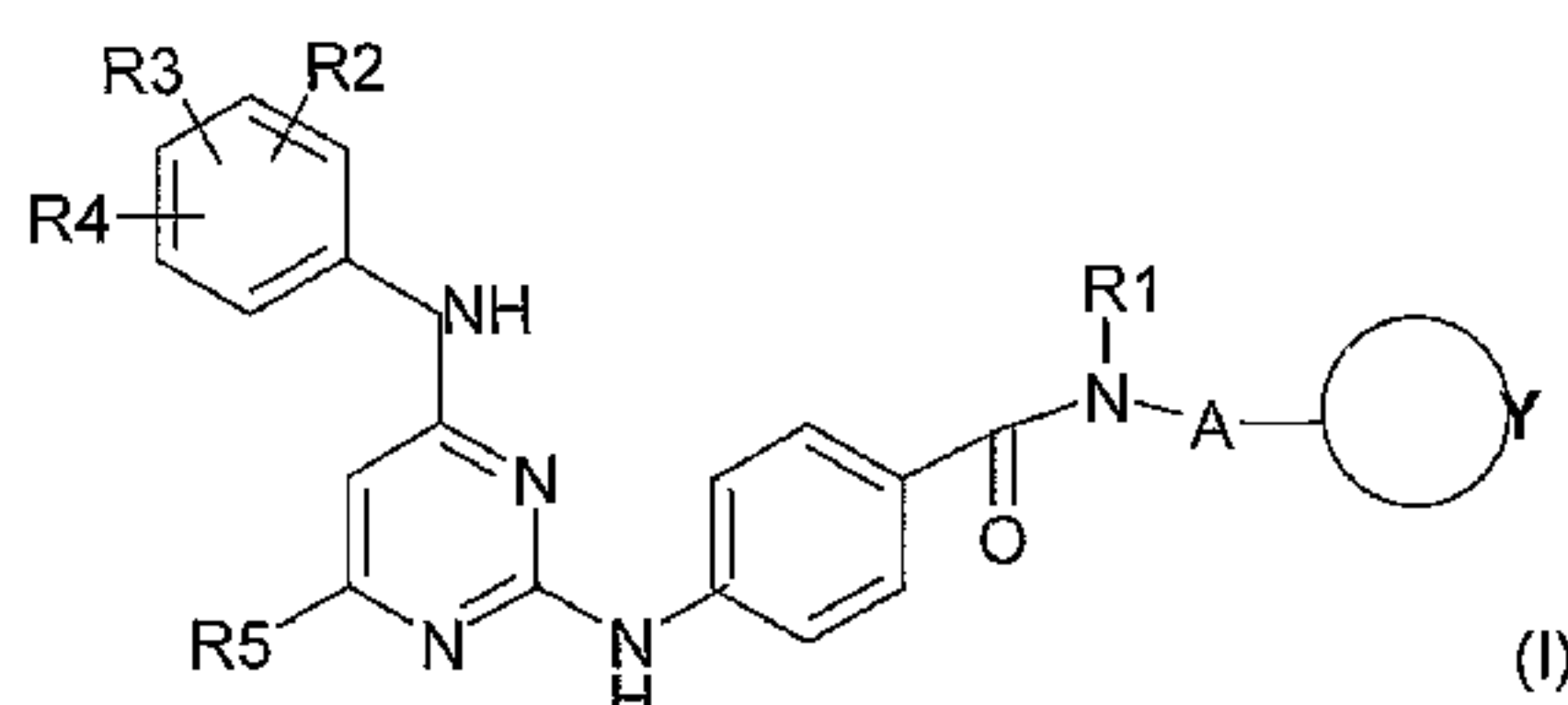
BOUABOULA, Monsif [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NGUEFACK, Jean-Flaubert** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **TONNERRE, Bernard** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **WAGNON, Jean** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).(81) États désignés (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible*) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW 2, 4-DIANILINOPYRIMIDINES, PREPARATION THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USE THEREOF ESSENTIALLY AS IKK INHIBITORS

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE 2, 4-DIANILINOPYRIMIDINES, LEUR PREPARATION, A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE IKK



(57) Abstract: The invention relates to products of the formula (I) in which : one of R2, R3 and R4 is Hal or CF3 while the other two are H, Hal or alkyl and alkoxy optionally substituted by one or more Hal; R1 is H, cycloalkyl, alkyl, alkenyl or alkynyl, all optionally substituted; A is a simple bond or -CH2-CO-NR6-, with Rβ being selected from the values of R1 ; the cycle containing Y (or (Y) cycle) being monocyclic or bicyclic and including 4 to 10 links with Y representing O, S, SO, SO2, N-R7 (the (Y) cycle may include a carbonated bridge), C=O or the dioxolane thereof, CF2, CH-OR8, CH-NR8R9; and R7 being hydrogen, cycloalkyl, alkyl, CH2-alkenyl or CH2-alkynyl, optionally substituted; R8 is hydrogen, alkyl, cycloalkyl ou heterocycloalkyl optionally substituted. The invention relates to said products under all their isomeric forms and to their salts, as drugs essentially used as IKK inhibitors.

[Suite sur la page suivante]

WO 2008/099072 A3

LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (*sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible*) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

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

13 novembre 2008

(57) **Abrégé :** L'invention concerne les produits de formule (I) : dans laquelle R2, R3 et R4, représente l'un HaI ou CF3 et les deux autres, H, HaI ou alkyle et alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs HaI; R1 représente H, cycloalkyle, alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués; A représente simple liaison ou -CH2-CO-NR6- avec R β est choisi parmi les valeurs de R1; le cycle renfermant Y (ou cycle (Y)) étant monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons avec Y représente O, S, SO, SO2, N-R7 (cycle (Y) pouvant renfermant un pont carboné), C=O ou son dioxolanne, CF2, CH-OR8, CH-NR8R9; et R7 représente hydrogène, cycloalkyle, alkyle, CH2-alkényle ou CH2- alkynyle, éventuellement substitués; R8 représente hydrogène, alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitués; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de IKK.

**NOUVEAUX DERIVES de 2,4-DIANILINOPYRIMIDINES, LEUR
PREPARATION, A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS
PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE IKK**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
5 2,4-dianilinopyrimidines, leur procédé de préparation,
les nouveaux intermédiaires obtenus, leur application à
titre de médicaments, les compositions pharmaceutiques
les renfermant et la nouvelle utilisation de tels dérivés
de 2,4-dianilinopyrimidines.

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

Une série de 5-cyano-2-aminopyrimidines sont présentées
comme inhibitrices des kinases KDR et FGFR, dans
WO200078731-A1, d'autres purimidines comme inhibitrices
20 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.

De même d'autres brevets décrivent des purimidines
25 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
dérivés de 2,4-dianilinopyrimidines dotés d'effets
30 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
5 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
10 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
15 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
20 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), 1993); Haskil et. al., Cell 65: 1281-
25 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
30 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
35 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.

5 Dans le complexe IKB-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
10 et. al., Science; 28 1: 1 3) 60, 1998; Lee et. al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:93) 19, 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
15 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
20 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,
25 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
30 et in vivo suite à des événement 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
35 réarrangés ou amplifiés. Il a été montré que NF-KB peut promouvoir la croissance cellulaire en induisant la

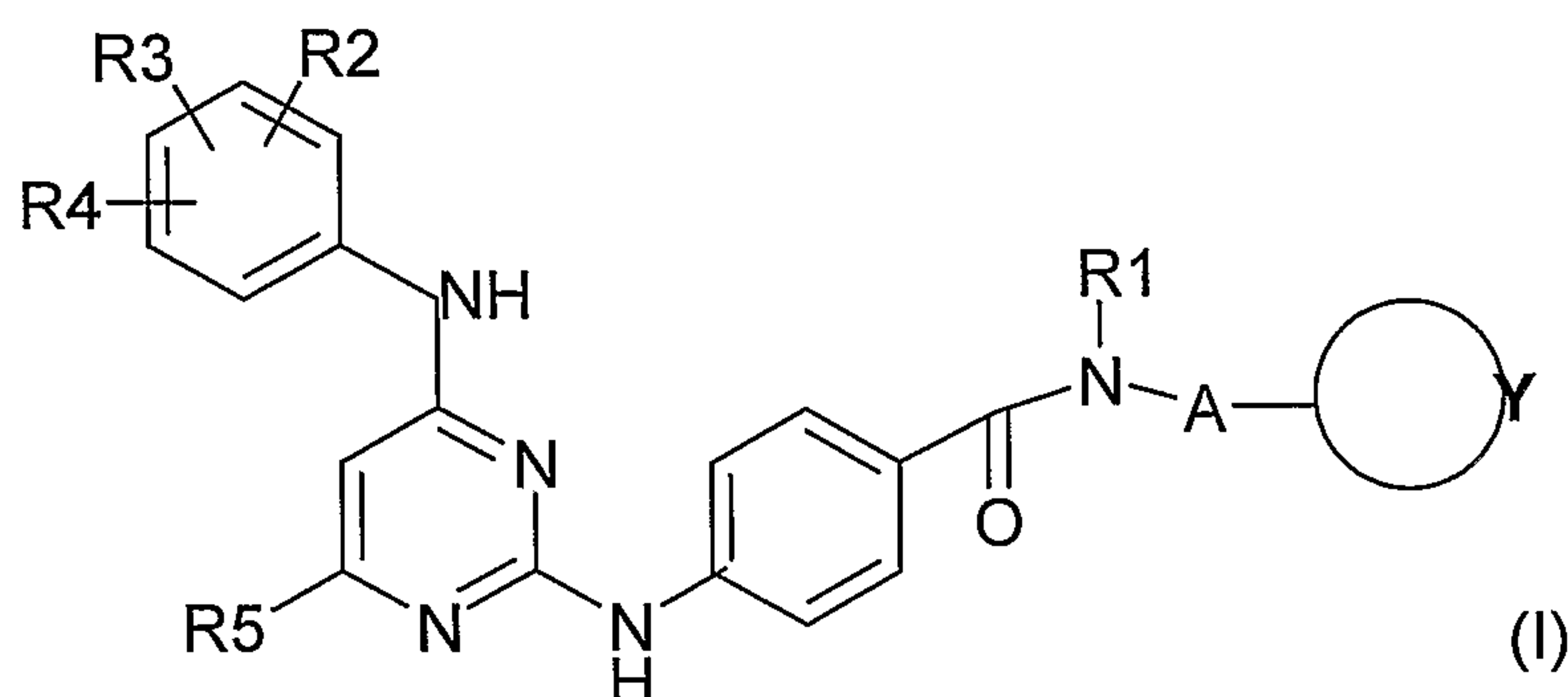
transcription de la cycline D, qui associées à l'hyperphosphorylation de Rb entraîne la transition des phases G1 à S et l'inhibition de l'apoptose.

Il a été montré que dans un nombre important de lignées
5 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 lymphomes. D'autre part, l'inhibition de NF-KB par
10 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 (1997)).

15 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 cellulaire. A travers l'activation de la cycline D, NF-KB
20 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.

NF-KB est impliqué dans l'induction de la
25 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 de chimiothérapie augmente l'efficacité de la
30 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 un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
- R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
- R1 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 R1 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,
- A représente une simple liaison ou un radical -CH₂-CO-NR₆-, et R6, identique ou différent de R1, est choisi parmi les valeurs de R1;

le cycle renfermant Y (ou 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 un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi

parmi N-R7, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉;

étant entendu que le cycle renfermant Y (ou cycle(Y))
5 lorsque Y représente NR₇, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
R₇ 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
10 un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, phényle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R₇ étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle, -NR₈R₉, -CO-NR₈R₉, phosphonate,
15 alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué ;
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
20 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 alkylthio, par un radical phényle éventuellement
25 substitué ou par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitué ;

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
30 une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR₁₀, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;

tous les radicaux hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus étant constitués de 4 à 10 chaînons (sauf spécifié) et renfermant 1 à 4 hétéroatomes choisi(s) le cas échéant parmi O, S éventuellement oxydé,
5 N et NR10 ;

tous les radicaux naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes
10 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, NH2, NHalk ou N(alk)2 ;

15 R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical 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
20 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées ci-dessus, on peut citer
25 particulièrement ceux dans lesquels le cycle(Y) est choisi parmi les définitions suivantes:

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente C-OH, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9, le cycle formé peut notamment être un cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle et
30 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.
- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente NR7, le cycle
35 formé peut notamment être un radical azétidine,

- pyrrolidine ou pipéridine avec l'atome d'azote N en para ou en meta, qui porte donc le substituant R7 tel que défini ci-dessus. Lorsque cycle(Y) tel que Y représente NR7 renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
- 5 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-diméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, le N,3-diméthyl-3-
- 10 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 NR7, le cycle formé peut notamment être un radical bicyclique tel que par exemple quinolinyle ou indolizinyne.
- 15 - Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente S, le cycle formé peut notamment être un tétrahydrothiopyranyle ou un tétrahydrothiophényle: lorsque cycle(Y) est tel que Y représente SO2, le cycle formé peut notamment être un dioxidotétrahydro-3-thiophényle
- 20 - 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 dioxolanne de C=O, le cycle formé peut notamment être le dioxaspiro(4,5)dec-8-yl.
- 25 La présente invention concerne particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R2, R3, R4, R5, A et cycle(Y) ont les significations indiquées ci-dessus et R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à
- 30 5 atomes de carbone linéaire ou ramifié ou bien R1 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,
- 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).

La présente invention concerne particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées ci-dessus, R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué et
10 notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y représente NR7 avec R7 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, CF3, phosphonate, sulfone, phényle et
15 hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus,

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

La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées ci-dessus,

R1 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié et notamment CH3 et
30 cycle(Y) est tel que Y représente NR8R9 dans lequel R8 représente un atome d'hydrogène ou CH3 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 radicaux hydroxyle, CF3,
35 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,

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 concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅ et A sont choisis parmi les significations indiquées ci-dessus et les autres substituants sont choisis parmi des valeurs préférées définies comme suit :

- 15 - R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical CH₃ ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 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
- 20 tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après et cycle(Y) représente une pipéridinyle ou pyrrolidinyle substitué sur son atome d'azote par R₇ qui représente un radical alkyle éventuellement substitué par un radical hydroxyle,
- 25 -NR₈R₉, -CO-NR₈R₉, phosphonate, ou alkylthio éventuellement oxydé en sulfone;
- R₁ est choisi parmi les valeurs définies ci-dessus et cycle(Y) représente un radical cyclohexyle substitué par un radical NR₈R₉ tel que défini ci-dessus
- 30 - R₁ représente un radical CH₃ éventuellement substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-dessus et R₇ représente un radical CH₃
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un radical CH₃ et cycle(Y) représente une pipéridine ou un cycle 8-
- 35 azabicyclo(3,2,1)octan-3yle substitué sur leur atome d'azote par R₇ avec R₇ tel que défini ci-dessus.

Parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées ci-dessus, on peut citer par exemples ceux dans lesquels cycle(Y) est choisi parmi les

5 définitions suivantes :

- Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 représente H
- Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 représente CH3
- 10 - Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 représente cycloalkyle tel que notamment cyclopropyle ;
- Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 représente un radical alkyle notamment CH3, C2H5 ou C3H7 substitué par un phosphonate
- 15 - Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 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;
- 20 - Cycle(Y) tel que Y représente -N-R7 avec R7 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
- 25 eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, OH, CN, CF3, NH2, NHalk et N(alk)2 : parmi ces hétérocycles que porte R7, on peut citer notamment les hétérocycles insaturés de 5 chaînons
- 30 renfermant un à quatre hétéroatomes choisis parmi N, O et S: ainsi R7 peut représenter notamment les radicaux -CH2-thiophényle, -CH2-thiazolyle (N,S), -CH2-thiadiazolyle (N,N,S), -CH2-furanyle (O), -CH2-pyrazolyle (N,N), -CH2-isoxazolyle (N,O), -CH2-pyrrolyle (NH, NCH3),
- 35 ces radicaux, notamment pyrazolyle, isoxazolyle, ou 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.

R₇ 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-benzofuranylle ; ([1,8]naphthyridinyle ; pyridinyle N oxyde ; 4-[(Benzo[1,2,5]oxadiazolyle ; (2,3-Dihydro-benzofuranylle.

10 - 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
15 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
20 différentes) ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle ; quinolyle; isoquinolyle; pyrimidinyle; 2,3-Dihydro-benzofuranylle; ([1,8]naphthyridinyle; 4-[(Benzo[2,1,3]oxadiazolyle; Benzo[2,1,3]thiadiazolyle;
De tels hétérocycles sont éventuellement substitués par
25 un ou plusieurs radicaux comme définis ci-dessus ou ci-après.

Parmi les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R₂, R₃, R₄, R₅, A et le cycle(Y) ont les significations indiquées ci-dessus, on peut citer par
30 exemple ceux dans lesquels R₁ est choisi parmi les définitions suivantes :

- R₁ représente H
- R₁ représente CH₃
- R₁ représente des radicaux alkényle (3C) tel que
35 allyle ou alkynyle (3C) tel que propargyle
- R₁ 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, tétrahydrofuranyyle ou un hétérocycle insaturé tel que notamment ceux définis ci-dessus pour R₇.

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

R₁ 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 ;

A représente une simple liaison ou un radical -CH₂-CO-NR₆-, et R₆, identique ou différent de R₁, est choisi parmi les valeurs de R₁;

le cycle renfermant Y (ou 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 N-R7, C=O, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, CH₂-alkényle ou CH₂-alkynyle, tous éventuellement
5 substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphtyle, phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués ;
10 les radicaux hétéroaryle étant constitués de 5 à 10 chaînons et renfermant 1 à 4 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR₁₀ ;

R₈ représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement
15 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, Nalkyle ou N(alkyle)₂;

NR₈R₉ est tel que soit R₈ et R₉, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R₈ soit R₈
20 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 NR₁₀ éventuellement substitué ;

R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical
25 alkyle ;

tous les radicaux naphtyle, phényle et hétéroaryle 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 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂ ; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
5 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) et dans ce qui suit, les
10 termes indiqués ont les significations qui suivent :

- 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
15 ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle ainsi
20 que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ;
- le terme radical hydroxyalkyle désigne les radicaux alkyle indiqués ci-dessus substitués par un ou plusieurs radicaux hydroxyle ;
- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire
25 ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisis par exemple 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
30 leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.
- le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et
35 préférentiellement 4 atomes de carbone choisis par exemple parmi les valeurs suivantes: éthynyle, propynyle ou

propargyle, butynyle, n-butynyle, i-butynyle, 3-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
5 propargyle.

- le terme radical alkylène désigne un radical bivalent 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,
10 propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, sec-butylène, pentylène ;

- 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,
15 isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ;

-le terme radical cycloalkyle désigne un radical carbocyclique monocyclique ou bicyclique renfermant de 3
20 à 7 chaînons et désigne notamment les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle ;

- le terme radical aryle désigne les radicaux insaturés, monocycliques ou constitués de cycles condensés,
25 carbocycliques. Comme exemples de tel radical aryle, on peut citer notamment les radicaux phényle ou naphthyle ;

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocyclique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10
30 chaînons interrompus par un ou 3 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre :

parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons, on peut citer notamment les radicaux renfermant un à quatre
35 hétéroatomes choisi(s) parmi N éventuellement oxydé, O et S éventuellement oxydé tels que les radicaux on peut

citer les radicaux thiophenyle tel que 2-thiophenyle, 3-thiophenyle, dioxidothiényne, -thiazolyle (N,S), - furyle (O),, 2-furyle, pyrrolyle (NH, NCH₃), isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle (N,N,S), 1,3,4-thiadiazolyle, 5 oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle (N,O), 3-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 10 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux comme défini ci-dessus ou ci-après, ces substituants se situant bien sûr aux positions chimiquement acceptables pour chacun de ces cycles.

parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut 15 citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyridyle N oxyde, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle ;

parmi les radicaux hétéroaryles condensés contenant au moins un hétéroatome choisi parmi le soufre, l'azote et 20 l'oxygène, on peut citer par exemple les radicaux benzothiophényle, benzofuryle, benzofurannyle, benzoxazolyle, indazolyle, indolyle, indolinyle, indolinonyle, quinolyle, isoquinolyle, azaindolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, naphthyridinyle tel que 25 [1,8]naphthyridinyle; imidazo(4,5)pyridinyle ; indolizinyne ; quinazolinyle ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle; 2,3-Dihydro-benzofuranyne ; 4-[(Benzo[1,2,5]oxadiazolyle ; (2,3-Dihydro-benzofuranyne ;

parmi les radicaux hétérocycles condensés, on peut citer 30 plus particulièrement les radicaux benzothiophényle, benzofuranyne, benzodihydrofuranyne, indolyle, indolinyle, indolinonyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzoxodiazolyle , benzothiodiazolyle, naphthyridinyle, indazolyle, quinolyle tel que 4- 35 quinolyl, 5-quinolyl, isoquinolyle, azaindolyle tel que 4-azaindolyl, 3 azaindolyl, imidazo(4,5)pyridyle,

indolizinyle, quinazolinyle.

Comme Hétérocycloalkyle (saturé), on peut citer par exemple les radicaux oxiranyle, oxetanyle, tétrahydrofuranyle, dioxolanyle, dithiolanyle, 5 tétrahydropyranyle, dioxanyle, aziridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, diazépinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, dioxydomorpholinyle, imidazolidinyle; on peut citer plus particulièrement les radicaux pyrrolidinyle, 10 pipéridinyle, azépinyle, pipérazinyle ou morpholinyle ; tous les radicaux cycliques étant éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après.

- les termes radical alkylamino ou NH(alk) et radical dialkylamino ou N(alk)₂ désigne ainsi des radicaux amino 15 NH₂ substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyles, linéaires ou ramifiés, identiques ou différents dans le cas de dialkylamino, choisis parmi les radicaux alkyles tels que définis ci-dessus et éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-après: on peut 20 citer par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

- le terme radical cycloalkylamino désigne ainsi un radical amino substitué notamment par un radical 25 cycloalkyle choisi parmi les radicaux définis ci-dessus: on peut citer ainsi par exemple les radicaux cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino ou encore cyclohexylamino.

- le terme amine cyclique désigne un radical monocyclique 30 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 un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, SO₂, N ou NR₁₀ avec R₁₀ tel que défini ci-dessus : comme 35 exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle,

pipérazinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle. On peut citer 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 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-méthylbenzoates, 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 alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique E/Z ou isomérie 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 de formule (I) tels que définis ci-dessus 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 un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor;

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

R1 représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents,
10 choisis parmi l'atome de fluor, OR8 et NR8R9;

A représente une simple liaison ou un radical -CH₂-CO-NR₆-, et R6 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ;

15 le cycle renfermant Y (ou 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
20 N-R7, C=O, CF₂, CH-OR8 ou CH-NR8R9 ;

R7 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 phényle et hétéroaryle, les
25 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 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 NR10 ;

5 R8 représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle 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 radical hydroxyle ;

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 choisie parmi les radicaux radicaux pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitué sur
15 son deuxième atome par un radical 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).

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 par ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi
25 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 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 représentent l'un, un atome d'hydrogène et l'autre, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;

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

R1 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;

A représente une simple liaison, -CH₂-CO-NH- ou -CH₂-CO-NCH₃- et le cycle renfermant Y est choisi parmi les radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino; tétrahydropyranne; dioxidothiophényle; et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, indolizinyle et quinazolinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiophényle, thiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle lui-même éventuellement substitué 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
5 (I).

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

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

R5 représente un atome d'hydrogène ;

R1 représente un radical méthyle; ou un radical éthyle, éventuellement substitués par un radical amino,
15 alkylamino, dialkylamino ou pyrrolidinyle;

A représente une simple liaison et le cycle renfermant Y représente un radical cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino ou un radical pipéridinyle ou
20 pyrrolidinyle 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 ;
25 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;

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).

On cite particulièrement les produits de formule (I) dans lesquels A représente une simple liaison, les autres substituants R1, R2, R3, R4, R5 et cycle(Y) desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus.

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

On préfère les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels, lorsque NR8R9 ne forme pas une amine cyclique, alors 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.

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

Produits de formule (I) telle que définie ci-dessus 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 représentent l'un, un atome d'hydrogène et

l'autre, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle;

R5 représente un atome d'hydrogène;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle;

5 A représente une simple liaison et le cycle renfermant Y est choisi parmi les radicaux tétrahydropyranne, dioxidothiophényle et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote (en 2 ou 3 du cycle) par un radical
10 méthyle ou éthyle, propyle ou butyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical phényle, pyridyle, thiophényle, ou thiazolyle, thiadiazolyle, pyrazinyle, furyle ou imidazolyle ;

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).

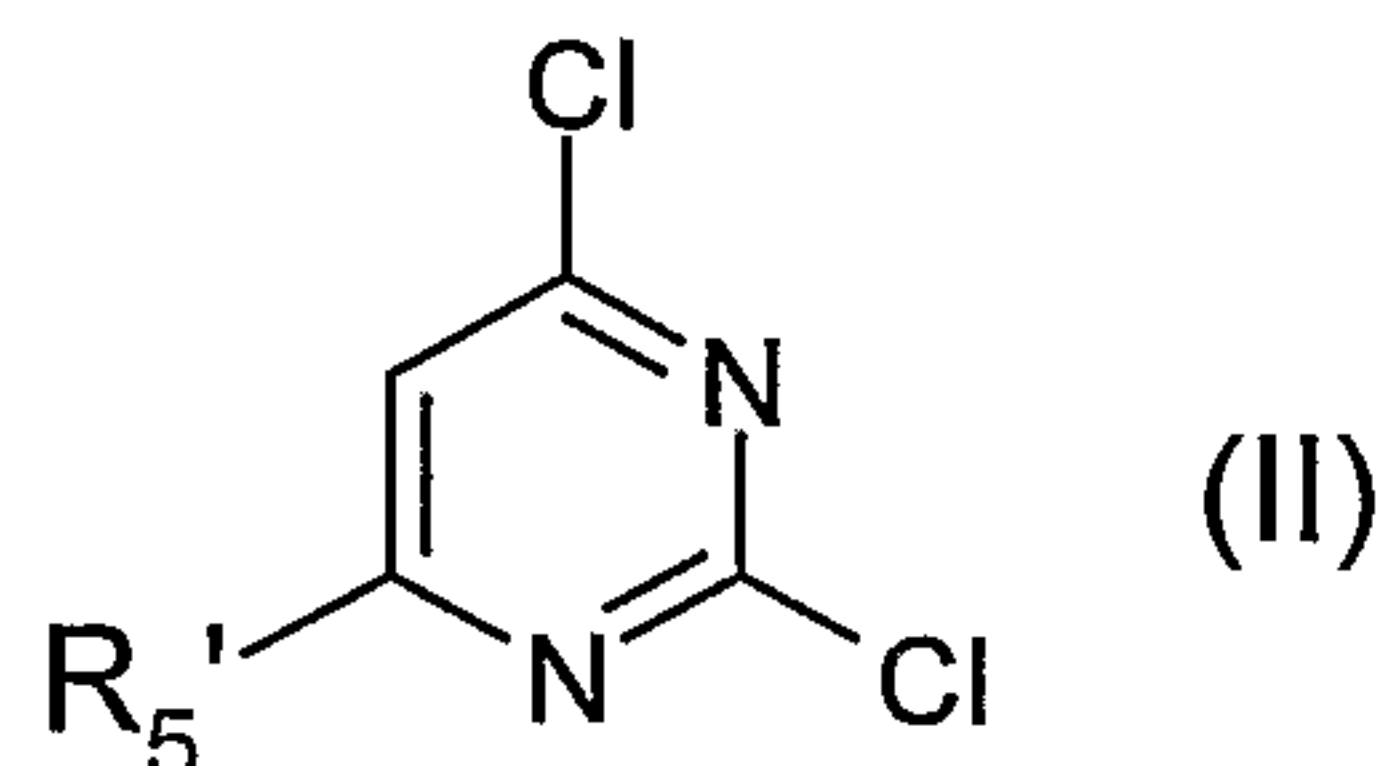
20 La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) répondant aux noms suivants :

- 4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phénylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-méthyl-N-(1-méthyl-piperidin-4-yl)-benzamide

25 - 4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phénylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-méthyl-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-3-yl]-benzamide

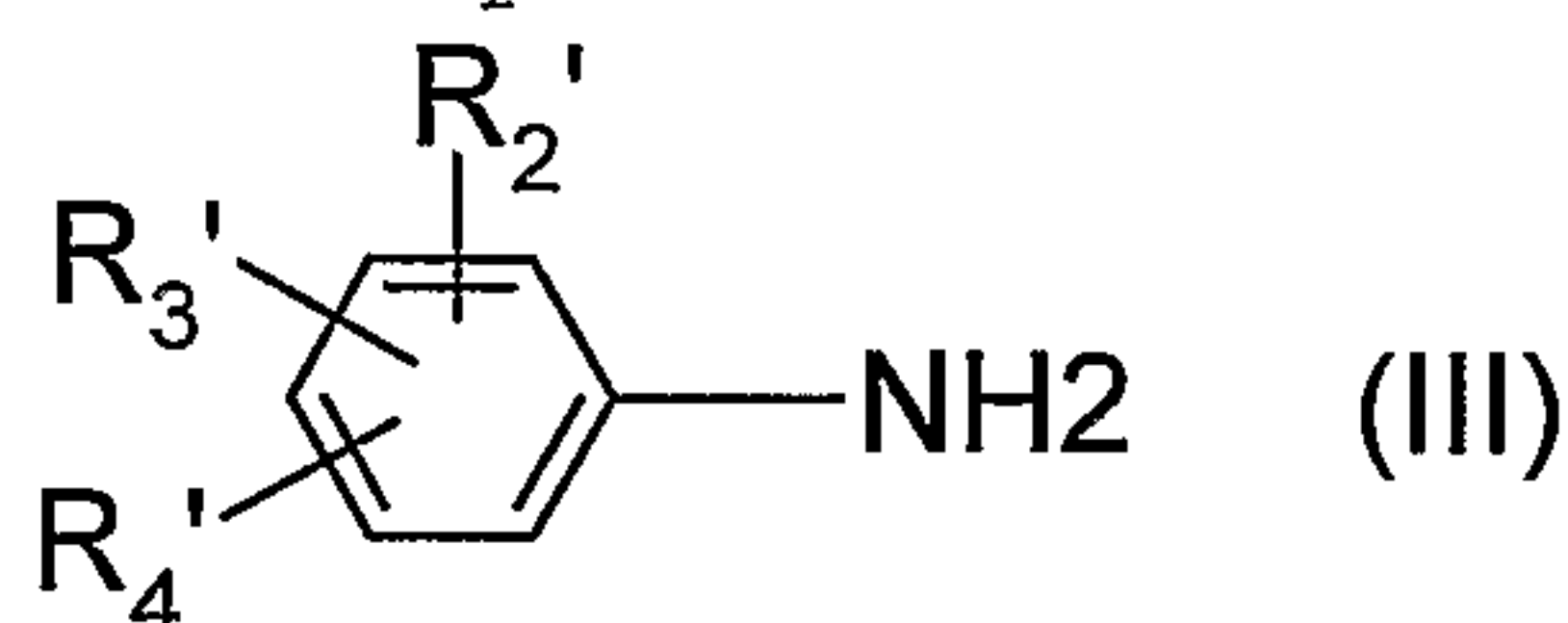
- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-piperidin-3-yl)-benzamide
 - N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
 - N-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
 - N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide,
 - 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide
- 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 également pour objet les procédés de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus.
- La présente invention a notamment pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) tels que
- 25 définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II):

28



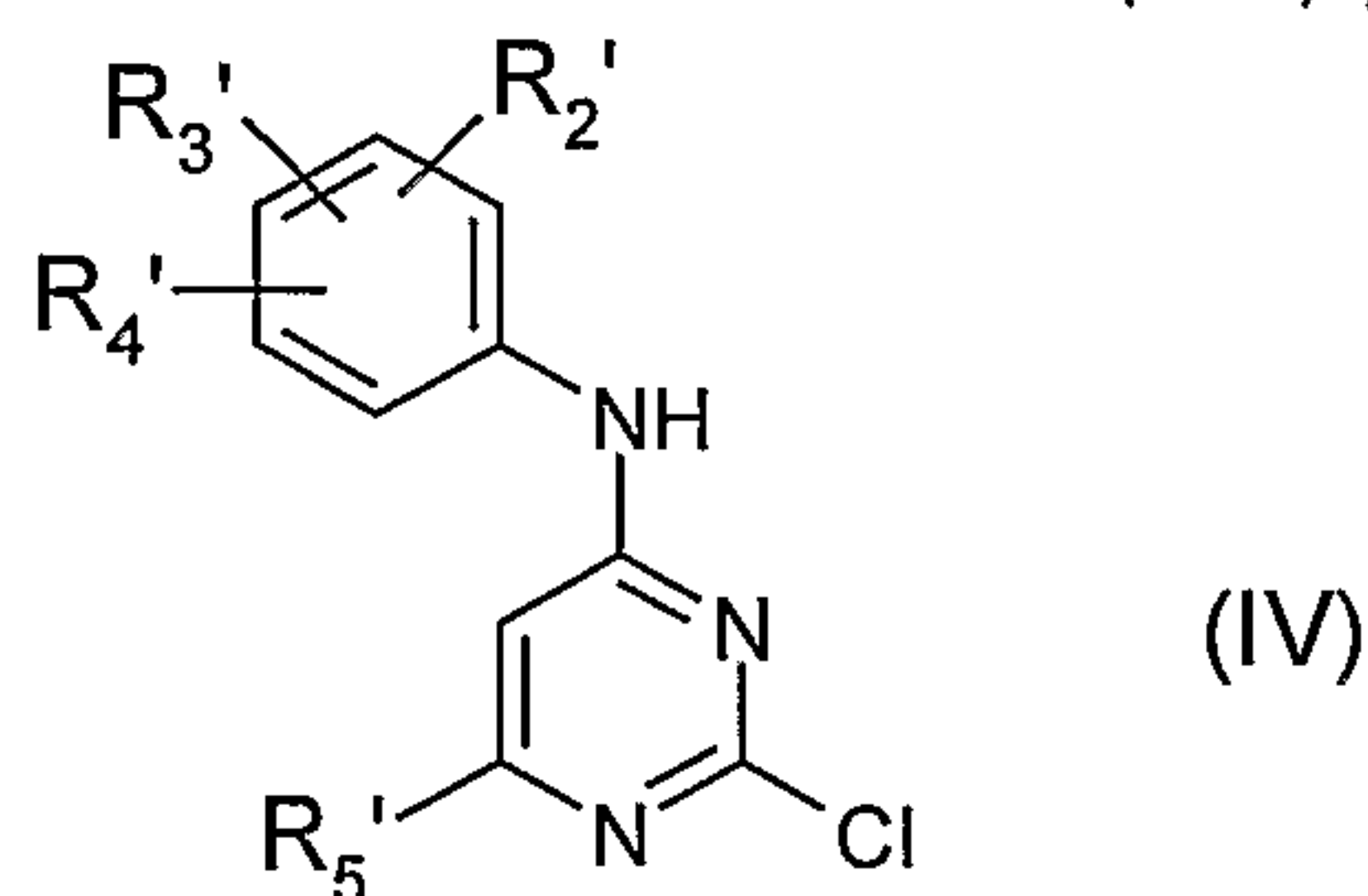
dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus pour R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

5 que l'on fait réagir avec un produit de formule (III) :



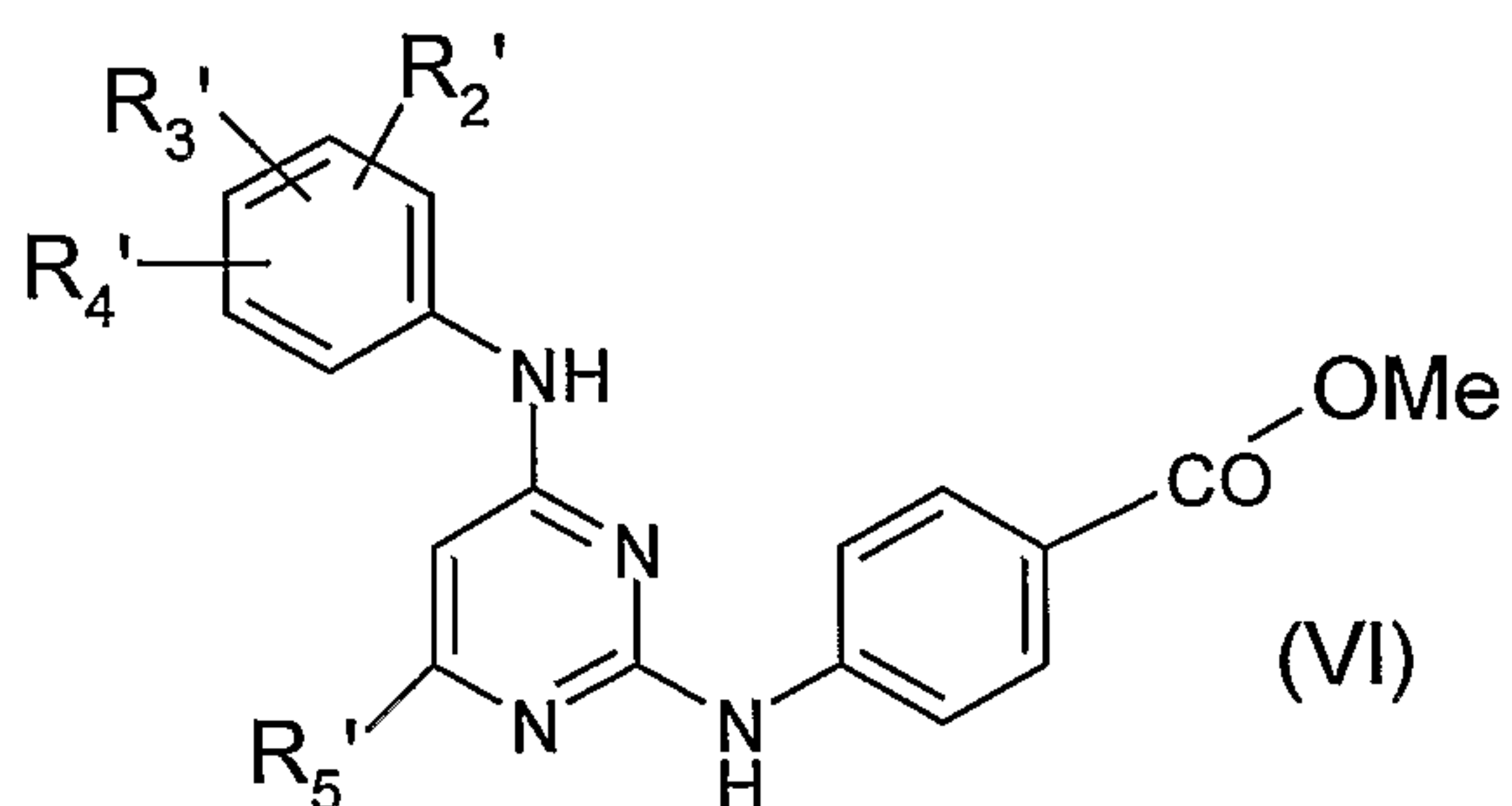
dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R2, R3 et R4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont
10 éventuellement protégées,

pour obtenir un produit de formule (IV),

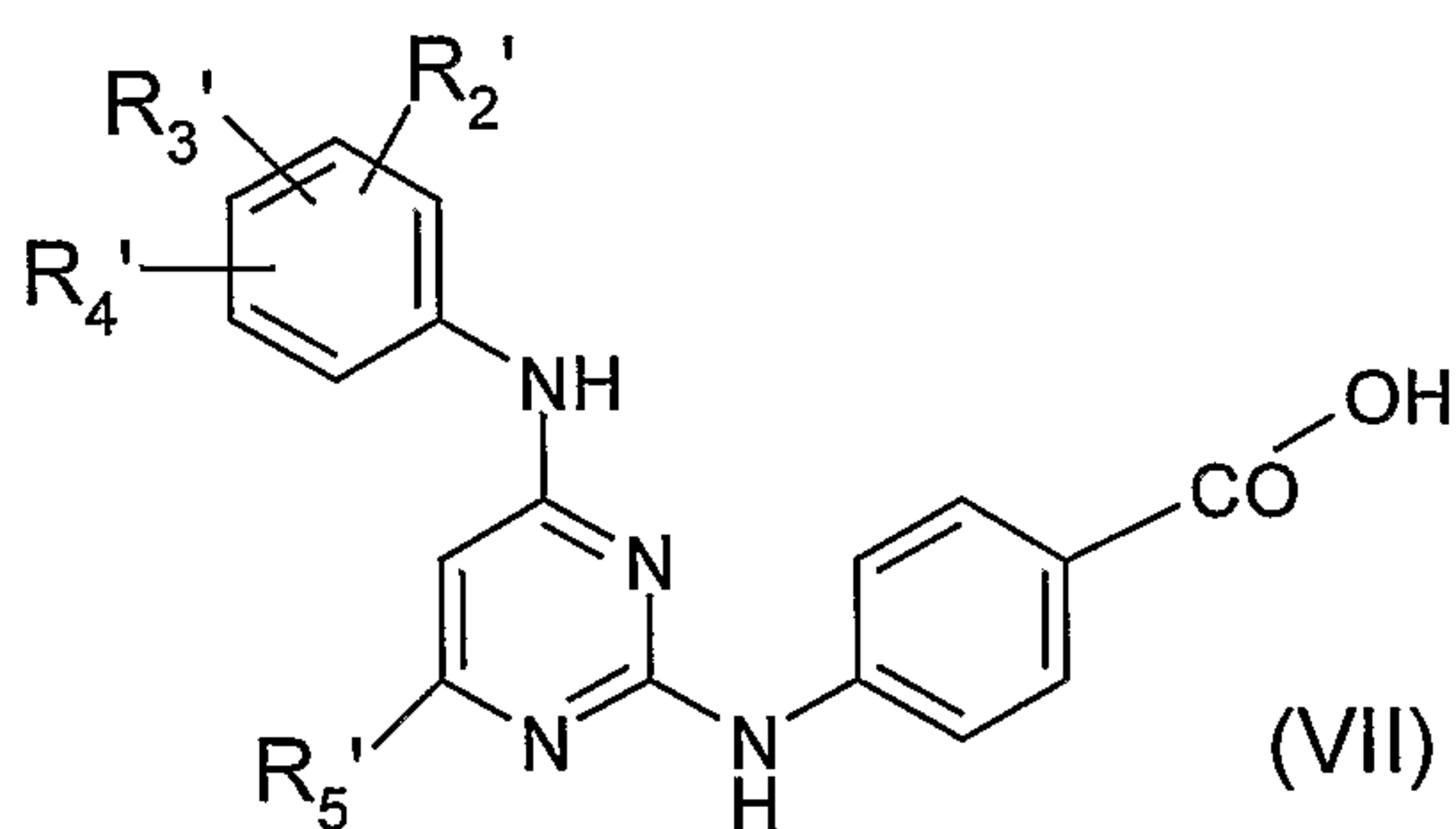


dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

15 produit de formule **(IV)** tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque de formule (V) pour obtenir le produit de formule (VI):

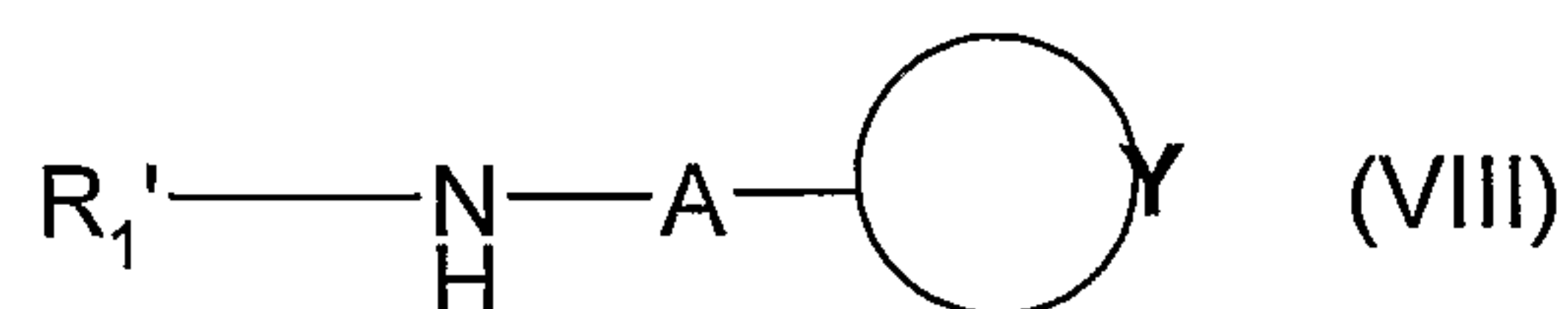


dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VI) que l'on saponifie en son acide correspondant de formule (VII):

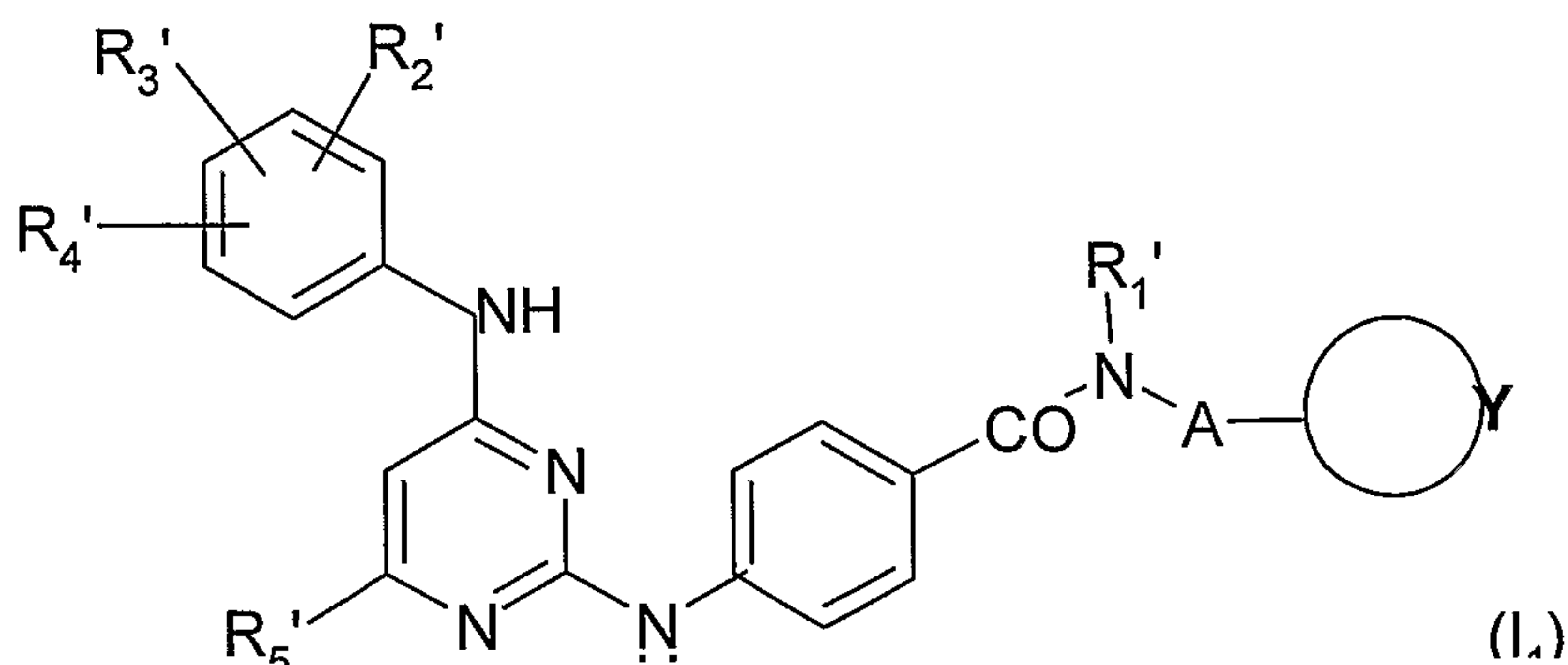


(XII)

dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on fait réagir avec une amine de formule (VIII):



dans laquelle R1' a la signification indiquée ci-dessus pour R1, dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I1):



dans laquelle R1', R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (I1) 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

5 nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,

10 b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,

c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,

15 d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs 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

20 produits dédoublés,

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

25 de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus dans lesquels Y représente le radical NR7 tel que défini ci-dessus avec R7 représente CH2-RZ et RZ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus et

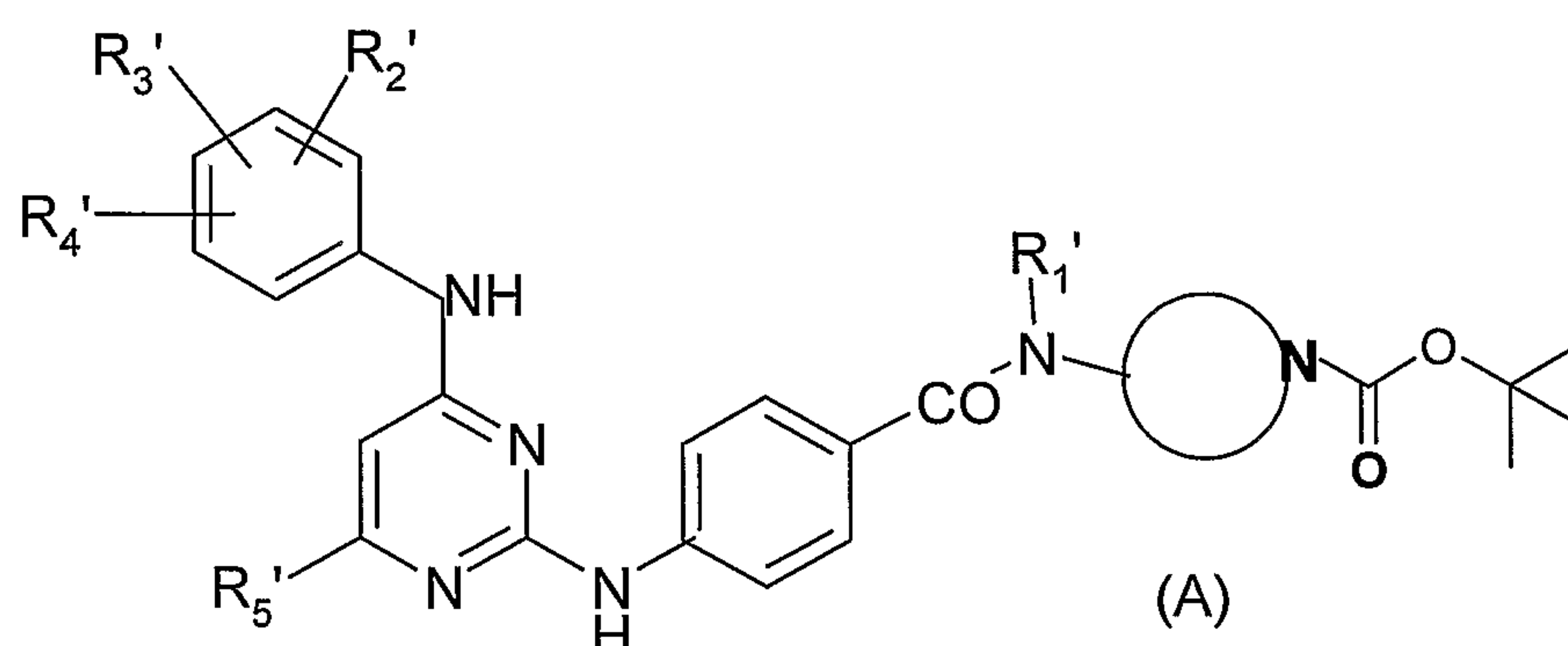
30 notamment par un radical naphthyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphthyle, phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs

35 radicaux identiques ou différents choisis parmi les

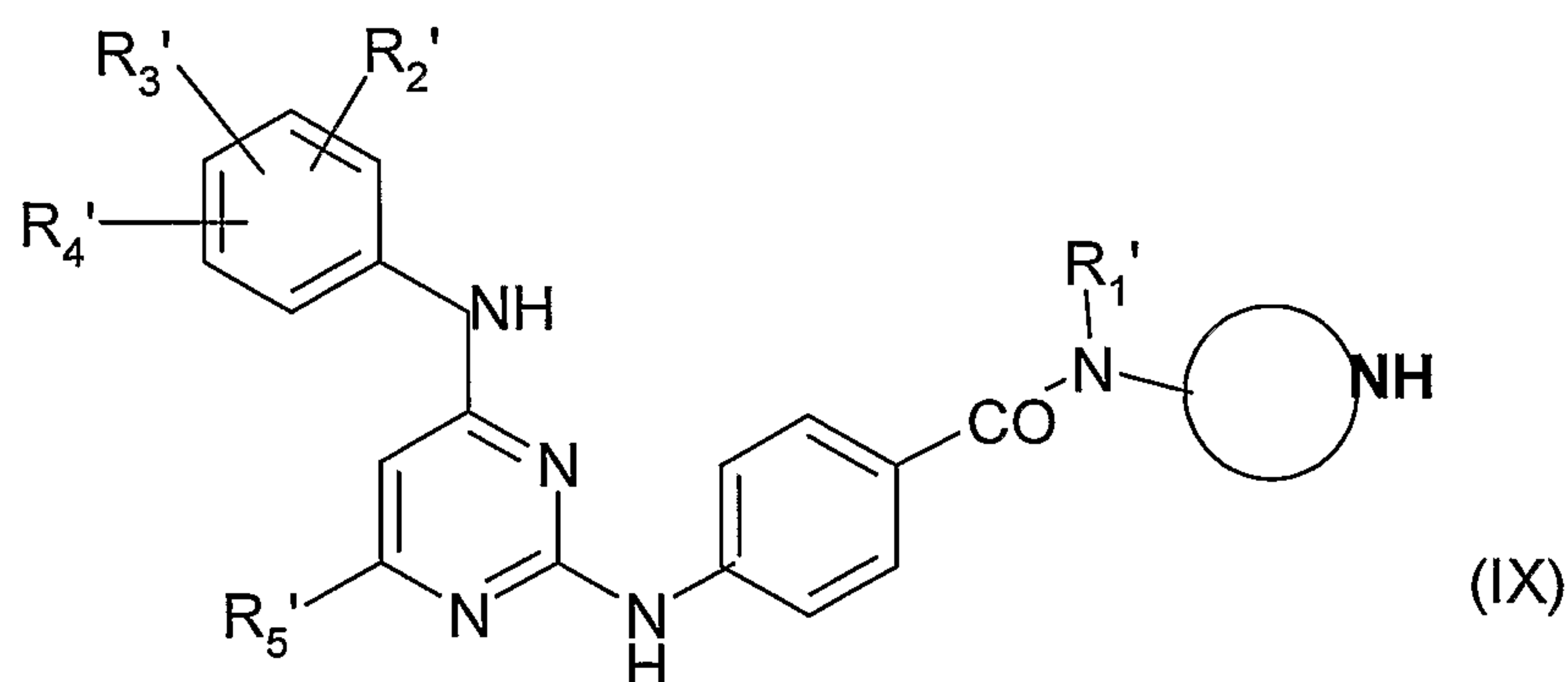
atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂.

Un tel procédé est caractérisé en ce que l'on soumet le
5 composé de formule (A) :

10



dans laquelle R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₅' et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus,
à une réaction de déprotection de la fonction carbamate pour obtenir un produit de formule (IX) :



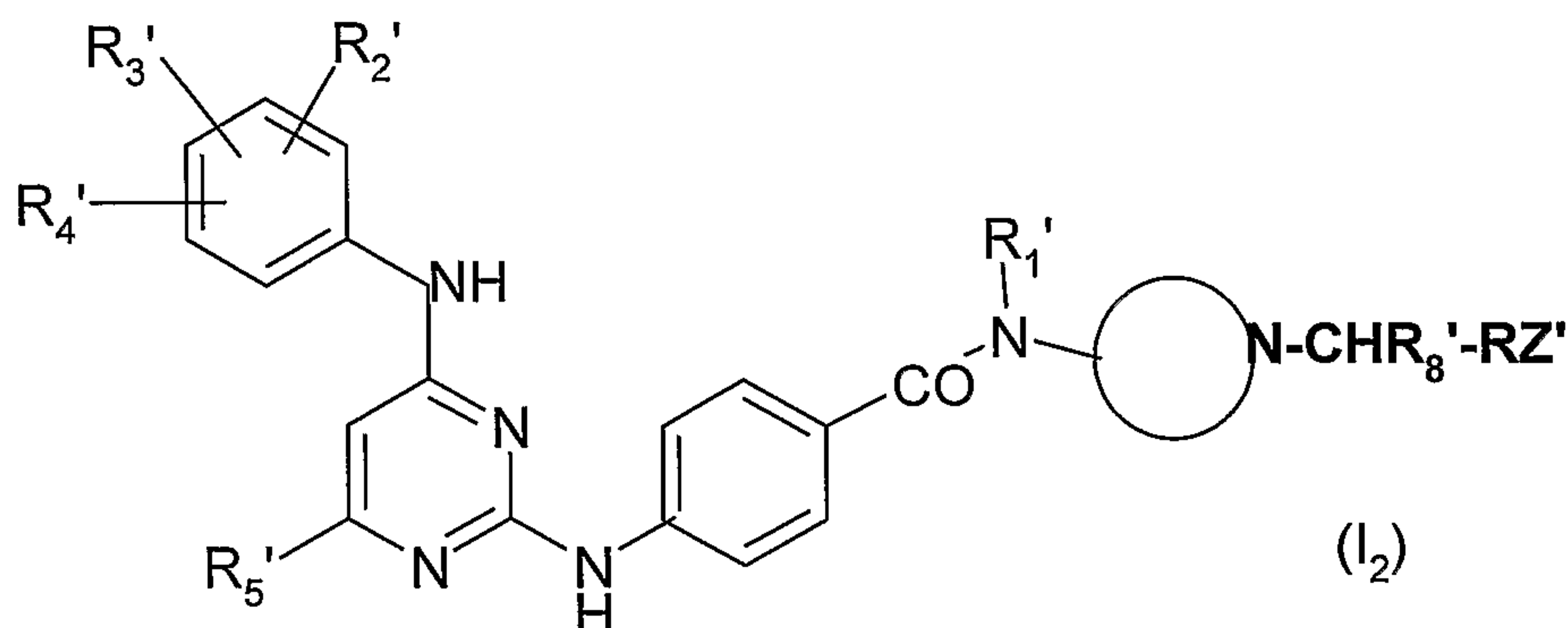
15 dans laquelle R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₅' et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus,
produit de formule (IX) que l'on soumet à des conditions d'amination réductrice

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



dans laquelle RZ' a la signification indiquée ci-dessus et représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle éventuellement substitués comme indiqué à l'une
 5 quelconque des revendications précédentes et dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

et R_8' a la significations indiquées ci-dessus pour R_8 ,
 10 dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, pour obtenir un produit de formule (I2) :



dans laquelle R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' , cycle(N), RZ' et R_8' ont les significations indiquées ci-dessus,
 15 produits de formule (I2) 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
 20 que définies ci-dessus,

lesdits produits de formule (I2) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

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

Le produit de formule (II) est soumis à l'action du produit de formule (III) telle que définie ci-dessus notamment dans un alcool tel que par exemple le butanol, le propanol, l'éthanol ou la diméthylformamide entre 80 et 140 °C., pour donner un produit de formule (IV) telle que définie ci-dessus.

Le produit de formule (IV) tel que défini ci-dessus est soumis à l'action de l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque de formule (V) notamment dans un alcool tel que le butanol à une température de 100 à 140°C, pour donner le produit de formule (VI) tel que défini ci-dessus.

On saponifie ce produit de formule (VI) en son acide correspondant de formule (VII) 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 l'eau.

On fait réagir le produit de formule (VII) ainsi obtenu avec l'amine de formule (VIII) définie ci-dessus selon les méthodes de couplage connues de l'homme du métier telles que par exemple par un 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 donner un produit de formule (II) telle que définie ci-dessus.

La réaction de déprotection de la fonction carbamate du composé de formule (A) pour obtenir un produit de formule (IX) peut être réalisée en utilisant par exemple un agent acide tel que l'acide trifluoroacétique pur à 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 dioxanne à

une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Le produit de formule (IX) est soumis à des conditions d'amination réductrice en présence de l'aldéhyde ou de la
5 cétone de formule (X) pour donner un produit de formule (I2) tel que défini ci-dessus par exemple avec du borocyanure de sodium ou du triacétoxyborohydrure de sodium dans un solvant tel que le méthanol, le tétrahydrofuranne (THF) ou leur mélange en milieu de pH
10 entre 4 et 7.

Selon les valeurs de R1', R2, R3, R4 et R5, et RZ', les produits de formules (I1) et (I2) telles que définies ci-dessus peuvent donc constituer des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus ou peuvent être
15 transformées en produits de formule (I) par les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et par exemple en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à f) indiquées ci-dessus.

Par ailleurs, on peut noter que de telles réactions de
20 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-
25 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
30 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,
- 5 - 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
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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;
- 25 ou par exemple dans un solvant tel que l'acétone ou le tétrahydrofurane en présence de permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium.
- a) Les éventuels groupements alkylthio des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en
- 30 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
- 35 périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxane à la température

ambiante.

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.

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.

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.

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.

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 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 l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements protec-

teurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.

e) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple
5 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 dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles
10 connues de l'homme du métier.

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

Les produits de départ de formules (II), (III) et (VIII) 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 à une ou plusieurs réactions connues de l'homme du métier telles
15 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 et les produits de formules (III) qui sont des dérivés de l'aniline peuvent être des produits commercialisés comme par exemple la dichloropyrimidine, la trichloropyrimidine, la 4-fluoroaniline, la 3,4-difluoroaniline, la 4-fluoro3-chloroaniline, ou l'aniline.
25

Les anilines de formule (III) peuvent notamment être des anilines commerciales telles que par exemple les anilines trihalogénées suivantes :

- 3,4,5-trifluoroaniline
- 2,3,4 -trifluoroaniline
- 2-chloro- 4,6-difluoroaniline
- 35 -2,4,5-,trifluoroaniline

-3-chloro-2,4-difluoroaniline
 -2,4-dichloro-5-fluoroaniline
 -4-trifluorométhylaniline.

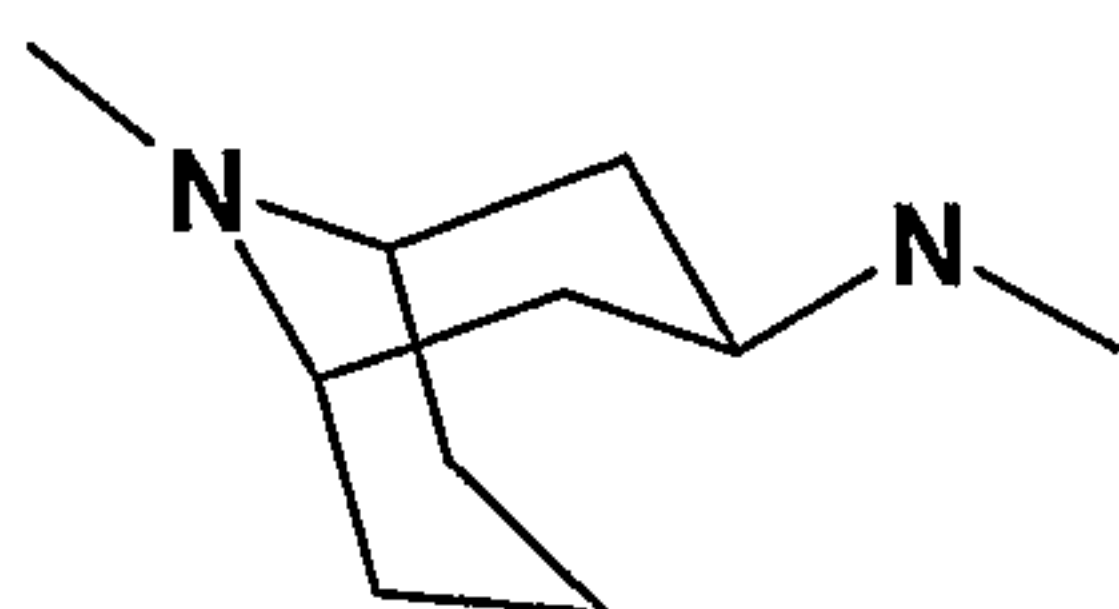
Les amines de formule (VIII) peuvent également être
 5 commerciales comme par exemple la Methyl-(1-methyl-
 piperidin-4-yl)-amine.

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

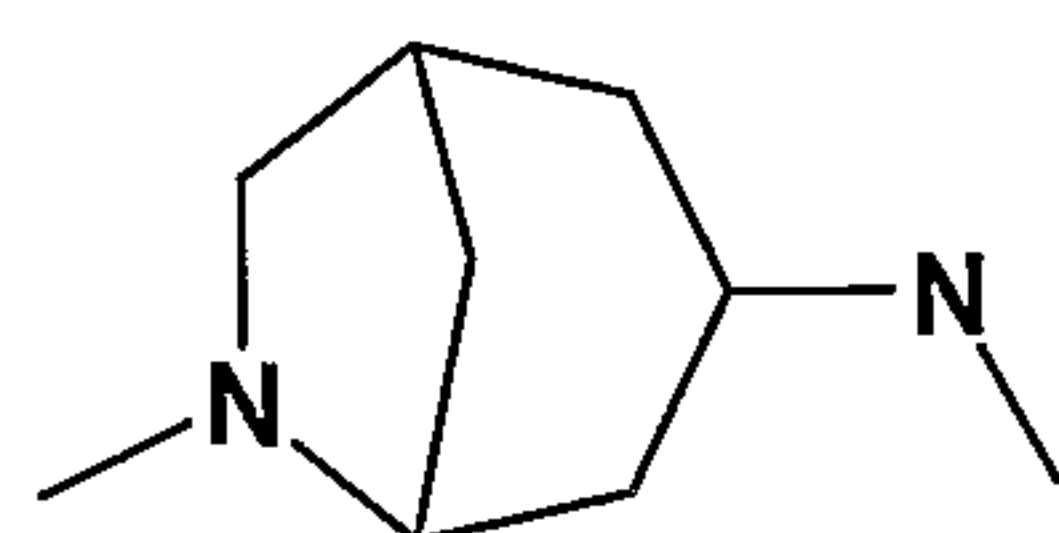
10 On peut indiquer que pour obtenir des produits de formule
 (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R1, R2, R3,
 R4, R5 et A ont les significations indiquées ci-dessus,
 et cycle(Y) est tel que Y représente NR7 et renferme un
 pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, on peut
 15 utiliser comme 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:

20 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
 J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

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

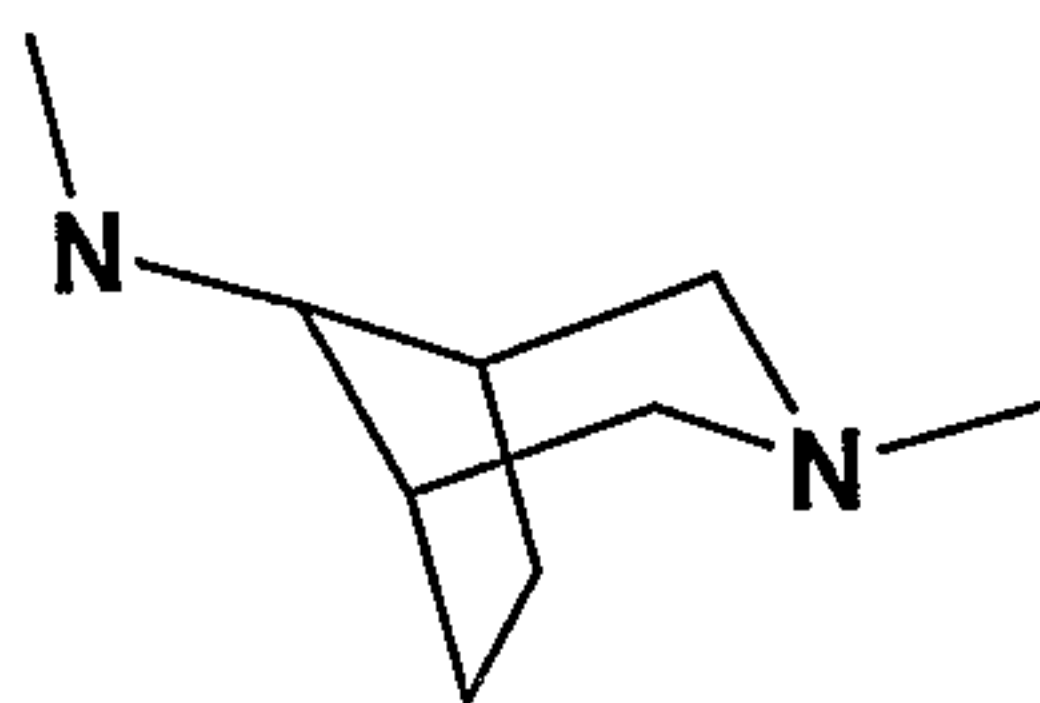


N,6-diméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine

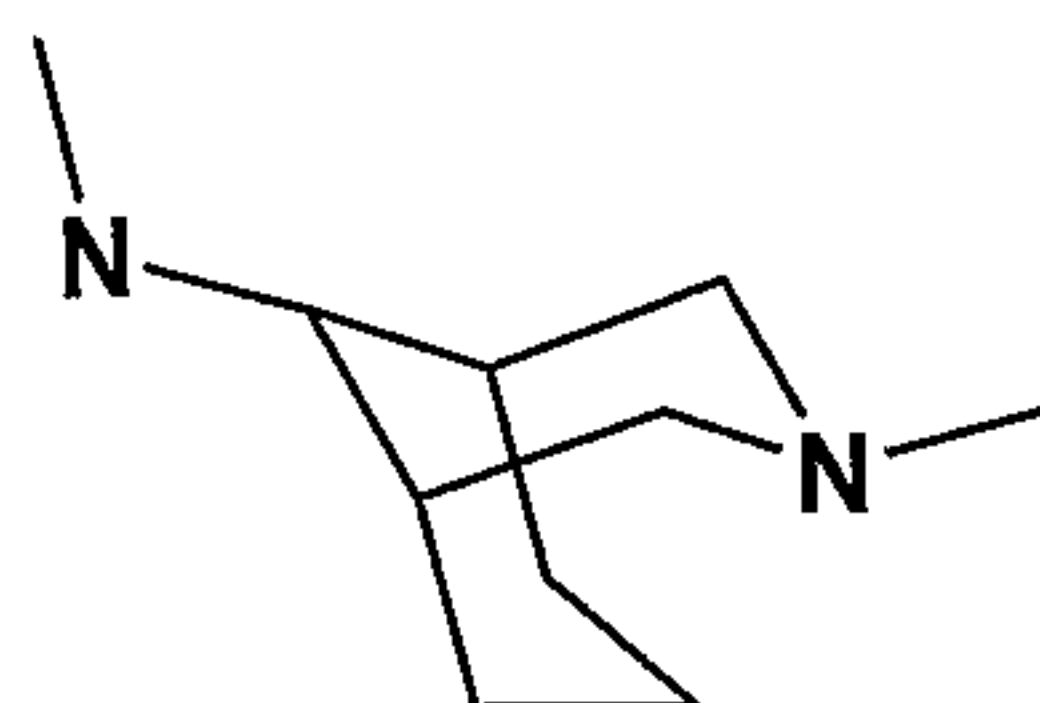


39

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



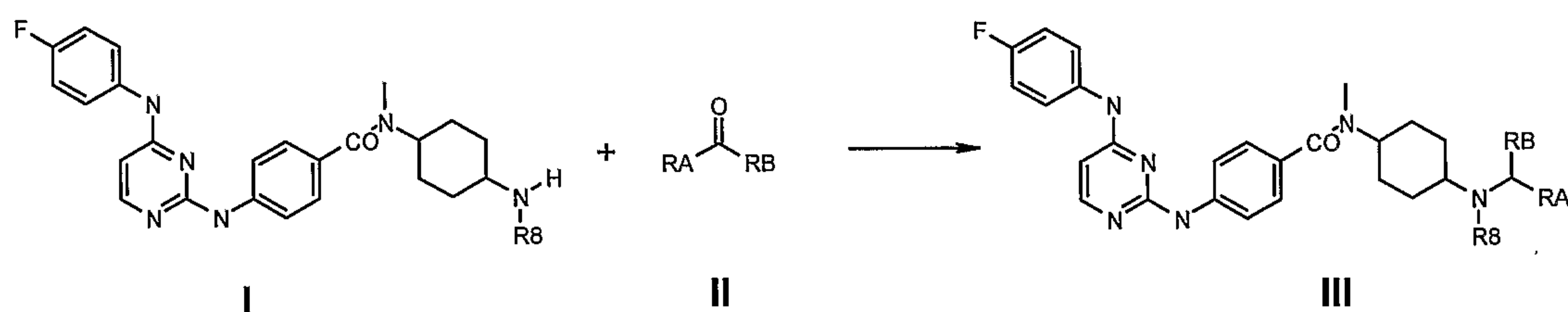
N,3-diméthyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amine



5

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

- 10 La présente invention concerne également le procédé selon le schéma 1 ci-dessous, de préparation de produits de formule (I) tels que définis ci-dessus:



15

Schéma 1

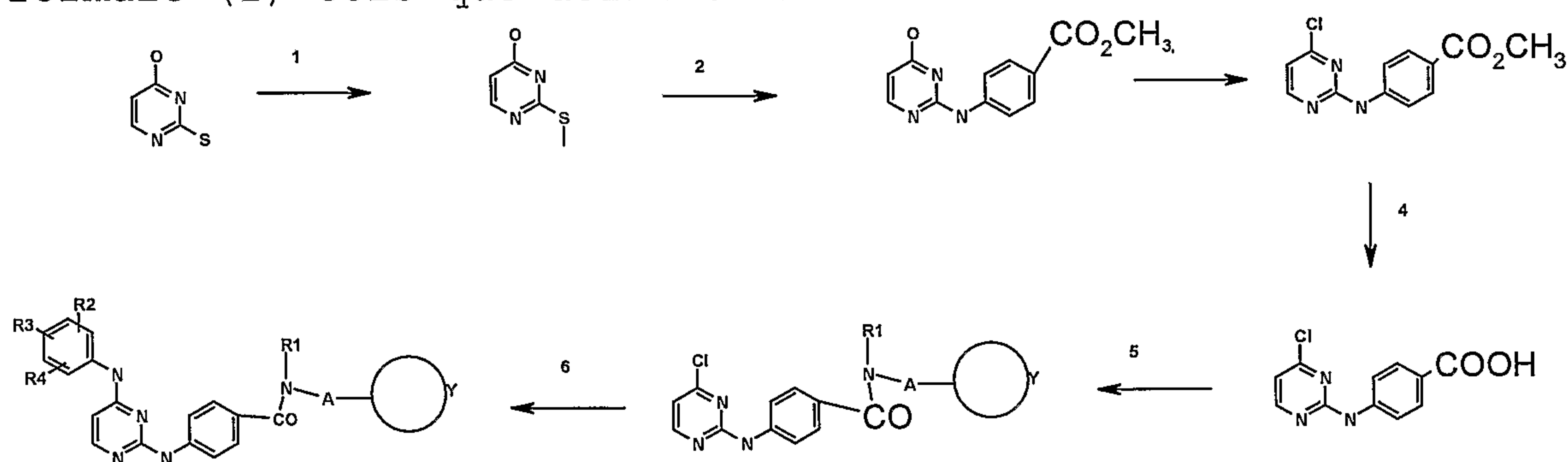
Dans un tel schéma 1, le radical $\text{NR}_8\text{-CH(RA)(RB)}$ représente certaines valeurs de NR_8R_9 tel que défini ci-dessus avec R_8 tel que défini ci-dessus et R_9 représente
 20 -CH(RA)(RB) càd, comme défini pour R_9 , un radical alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH_2 , N(alkyle) , 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 CH₃, et RB peut représenter (CH₂)_n-A avec A représente un radical hétérocycle ou phényle éventuellement substitués
 5 comme défini ci-dessus et n représente un entier de 0 à 5.

Les étapes du procédé de synthèse du schéma 1 ci-dessus peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles
 10 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:



15

Schéma 2

Dans un tel schéma 2, R₁, R₂, R₃, R₄, A et cycle(Y) ont les significations indiquées ci-dessus pour les produits
 20 de formule (I).

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 l'aniline substitué par R₂', R₃' ou R₄' à l'étape 6 et en procédant selon les méthodes
 25 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
5 produits industriels nouveaux, certains composés de formules (A), (IX), (VI) et (VII).

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

10 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
15 cytokines avec des IC50 inférieures à 10 μ M.

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

Les composés de la formule (I) peuvent donc avoir une
20 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 la prévention ou le traitement de maladies telles que les
25 maladies inflammatoires ou maladies avec une composante inflammatoire comme par exemple l'arthrite inflammatoire y compris l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite spondylique, le syndrome de Reiters, l'arthritisme psoriasique, les maladies de résorption osseuse; la
30 scléroses 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 rejet de greffe, le psoriasis, les dermatites, les
35 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

5 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

10 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 pigmentaires, les rhinosinusites sensibles à l'aspirine.

15 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: telles que notamment mais à titre non limitatif, les

20 lymphomes folliculaires, les carcinomes avec des mutations p53, des tumeurs hormone-dépendantes du sein, de la prostate et de l'ovaire, et des lésions précancéreuses comme l'adénome familial polyposis, des infections virales (telles que notamment mais à titre non

25 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, la congestion cérébrale, l'arythmie, l'athérosclérose,

30 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 système musculosquelettal telles que notamment mais à

35 titre non limitatif, l'ostéoporose, les fibroses kystiques, 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 traitement des autres maladies prolifératives telles que le psoriasis, la resténose, l'athérosclérose, le SIDA
5 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 neuro-fibromatose, l'athérosclérose, les fibroses pulmonaires, les resténoses suivant de l'angioplastie ou
10 de la chirurgie vasculaire, la formation de cicatrices hypertrophiques, l'angiogénèse et le choc endotoxique.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des
15 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
20 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,
25 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
30 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,
35 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 ;

5 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.

10 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

15 particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que

20 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 antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents

25 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 inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les

30 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 ou l'étoposide ; les agonistes et antagonistes hormonaux

35 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 dexamethasone; 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; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, 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 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 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 médicaments, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dont les noms suivent :

- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-3-yl]-benzamide

- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-piperidin-3-yl)-benzamide

5 - N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide

- N-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide

10 - N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-ylethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide,

- 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide,

15

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

20

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.

25

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 traitement ou à la prévention de diabètes.

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.

30 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.

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

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
10 la chimiothérapie de cancers.

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
15 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.

La présente invention concerne tout particulièrement les
20 produits de formule (I) tels que définis ci-dessus qui constituent les exemples 1 à 6 de la présente invention.
Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-
25 fois la limiter.

Partie expérimentale

Procédure 1 : préparation de 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acide.

30 Stade 1 : (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine

A un mélange contenant 6.3 g de dichloropyrimidine dans 100 mL de n-butanol, sous agitation, on additionne 5.3 g de 4-fluoro-3-méthyl-phenylamine puis 7 mL de diisopropyl-éthylamine. Le mélange réactionnel est porté
5 sous agitation, à reflux, pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, concentré à sec. Ajouter une solution de K₂CO₃ au résidu et extraire 3 fois avec de l'acétate d'éthyle, lavage avec une solution saturée de NaCl et séchage sur Na₂SO₄, le brut réactionnel est
10 purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM puis 30% d'AcOEt dans DCM). On obtient 3.8 g de produit attendu (Point de fusion= 130-131 °C).

Stade 2 : 4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-
15 2-ylamino]-benzoic acidmethyl ester

Un mélange contenant 8 g de chloropyrimidine obtenu au stade 1 et 5.1 g de d'amino-4-benzoate de méthyle dans le n-butanol, est chauffé à 140 °C pendant une nuit. Après refroidissement, on filtre le précipité. On lave ce
20 précipité avec de Et₂O et on le recristallise dans un mélange DCM-MeOH-iPr₂O. On obtient ainsi 10.5 g de produit attendu.

Stade 3 : 4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-
2-ylamino]-benzoic acid

2.08 g de produit obtenu à stade 2, en présence de 410 mg de soude dans un mélange de MeOH (5 mL), eau (5 mL) et dioxane (20 mL) sont portés à une température de 40 °C pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré à sec et repris dans 100 mL d'eau. On extrait les impuretés
30 par deux volumes de Et₂O, puis on acidifie la phase aqueuse à pH 6 avec HCl 1 N. Le précipité formé est filtré, rincé par l'eau distillée et mis en suspension dans du DCM et le solvant est évaporé. On obtient 1.3 g

d'acide attendu.

Procédure 2 : 4-[4-(4-Trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid.

5

Stade 1 : (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-trifluoromethyl-phenyl)-amine

De la même manière qu'à l'exemple 1 de la procédure 1, à partir de 15 g de dichloropyrimidine dans 200 mL de n-butanol, sous agitation, on additionne 16 g de 4-trifluoromethyl-phenylamine puis 18 mL de di-isopropylethylamine. Le mélange réactionnel est porté sous agitation, à reflux, toute la nuit. Le milieu réactionnel est refroidi, concentré à sec. Ajouter une solution de K₂CO₃ au résidu et extraire 3 fois avec de l'acétate d'éthyle, lavage avec une solution saturée de NaCl et séchage sur Na₂SO₄, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM puis 2% de MeOH dans DCM). On obtient 5 g de produit attendu.

20 MH⁺ = 274.3

Stade 2 : 4-[4-(4-Trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid methyl ester

De même qu'au stade 2 de la procédure 1, à partir de 4.6 g de chloropyrimidine obtenu au stade 1 et de 2.6 g de d' amino-4-benzoate de méthyle, On obtient ainsi 6.4 g de produit attendu.

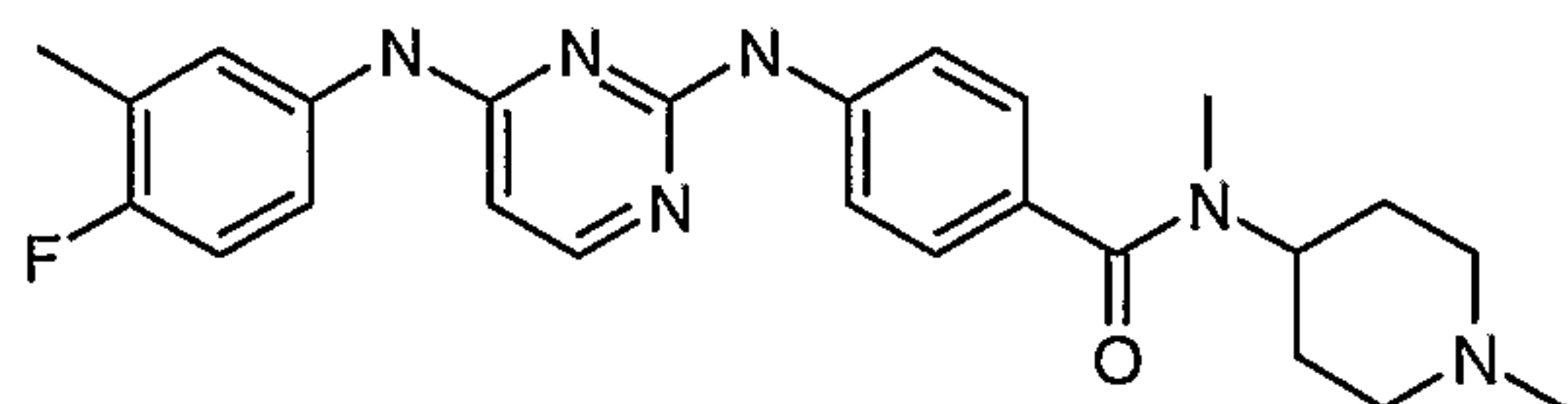
Stade 3 : 4-[4-(4-Trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid.

30 De même qu'au stade 3 de la procédure 1, à partir de 6.4 g d'ester obtenu au stade 2 et de 2.26 g de soude, On obtient ainsi 4.2 g de produit attendu.

MH⁺ = 375.1

Exemple 1 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

5



On fait réagir à température ambiante, pendant 3 heures, un mélange contenant 470 mg de l'acide obtenu à la
 10 procédure 1, 230 μ L de la méthyl-(1-méthyl-piperidin-4-yl)-amine en présence de 610 mg de BOP, de 700 μ L de DIPEA dans 15 mL de DCM. On évapore à sec, on ajoute une solution 10 % de carbonate de potassium et on extrait par l'acétate d'éthyle. Après lavage par de l'eau et séchage
 15 sur Na_2SO_4 de la phase organique, on chromatographie sur une colonne de silice utilisant comme éluant du DCM/MeOH(88/12; v/v). On évapore à sec et on recristallise dans un mélange DCM- $i\text{Pr}_2\text{O}$ pour obtenir 289 mg de produit attendu.

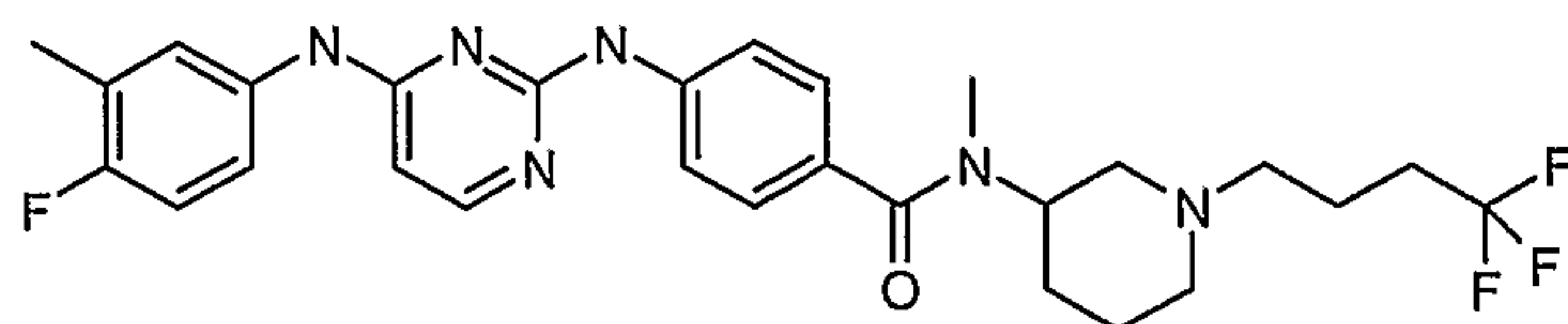
20 $\text{MH}^+ = 449.2$

PF = 88 °C

^1H RMN (DMSO) : 1.57 (m,2) ; 1.81 (m,4) ; 2.14 (ls,3) ;
 2.25 (s,3) ; 2.74-2.94 (masif,5) ; 4.03 (ls,1) ; 6.21
 (d,1) ; 7.09 (t,1) . 7.25 (d,2) ; 7.46 (m,1) ; 7.59 (d,1)
 25 ; 7.77 (d,2) ; 8.03 (d,1) ; 9.33 (s,1) ; 9.37 (s,1)

Exemple 2 : 4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-méthyl-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-3-yl]-benzamide

30



Stade 1: 3-({4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-methyl-amino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 1.3 g de l'acide obtenu à la procédure 1 et de 800 mg de 3-methylamino-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, on obtient 1.1 g de produit attendu.

Stade 2 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-piperidin-3-yl-benzamide

1.05 g de produit obtenu à stade 1 sont dissouts dans 5 mL de MeOH. On ajoute , à température ambiante, 15 mL d'éther chlorhydrique 2 N et on laisse sous agitation toute la nuit. On évapore plusieurs fois en présence de DCM. On obtient 940 mg de chlorhydrate de pipéridine attendu.

Stade 3 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-[1-(4,4,4-trifluorobutyl)-piperidin-3-yl]-benzamide

Le chlorhydrate obtenu au stade 2 (300 mg), en présence de 90 mg de 4,4,4-trifluoro-butyraldehyde et de 250 mg de NaBH(OAc)₃ dans 10 mL de THF. Après une nuit de réaction, reprendre avec une solution de soude, extraire au DCM, laver et secher sur Na₂SO₄ la phase organique. On chromatographie sur une colonne de silice utilisant comme éluant du CH₂Cl₂/ CH₃OH(99/1; v/v). On évapore à sec et on recristallise dans un mélange CH₂Cl₂-ether isopropylique pour obtenir 141 mg de produit attendu.

MH⁺ = 545.3

PF = 100-110 °C

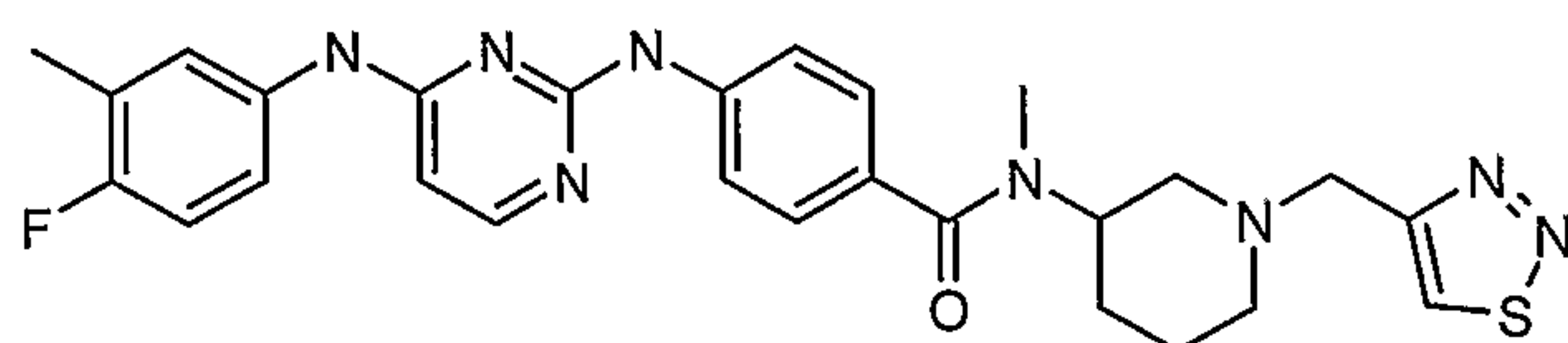
53

¹H RMN (DMSO) : 1.62-2.09 (massif, 6) ; 2.24 (s, 3) ; 2.38 (m, 2) ; 2.89 (s, 3) ; 2.96 (m, 1) ; 3.16-3.33 (2m, 3) ; 3.49 (m, 2) ; 4.47 (m, 1) ; 6.48 (d, 1) ; 7.13 (t, 1) ; 7.37 (m, 1) ; 7.42 (d, 2) ; 7.49 (m, 1) ; 7.59 (d, 2) ; 8.00 (d, 1)

5

Exemple 3 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-piperidin-3-yl)-benzamide

10



Suivant le mode opératoire décrit au stade 3 de l'exemple 2, à partir de 330 mg de chlorhydrate obtenu au stade 2 de l'exemple 2 et de 100 mg de [1,2,3]thiadiazole-4-carbaldehyde, on obtient 191 mg de produit attendu.

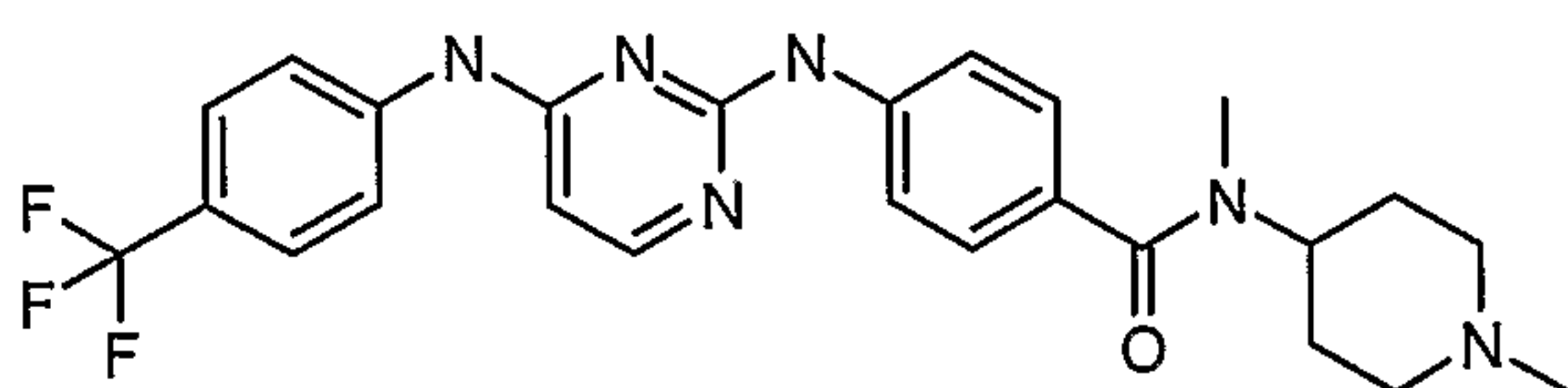
MH⁺ = 533.2

PF = 125-130 °C

¹H RMN (DMSO) : 1.08-2.04 (massif, 5) ; 2.23 (s, 4) ; 2.63-2.99 (massif, 5) ; 3.46-4.66 (massif, 3) ; 6.22 (d, 1) ; 7.08 (t, 1) ; 7.22 (m, 2) ; 7.47 (m, 1) ; 7.58 (d, 1) ; 7.64 (d, 2) ; 8.04 (d, 1) ; 9.03 (ls, 1) ; 9.34 (s, 1) ; 9.37 (s, 1)

25

Exemple 4 : N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide



Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir

30

de 400 mg de l'acide de l'acide obtenu à la procédure 2 et de 130 mg de la methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine, on obtient 285 mg de produit attendu.

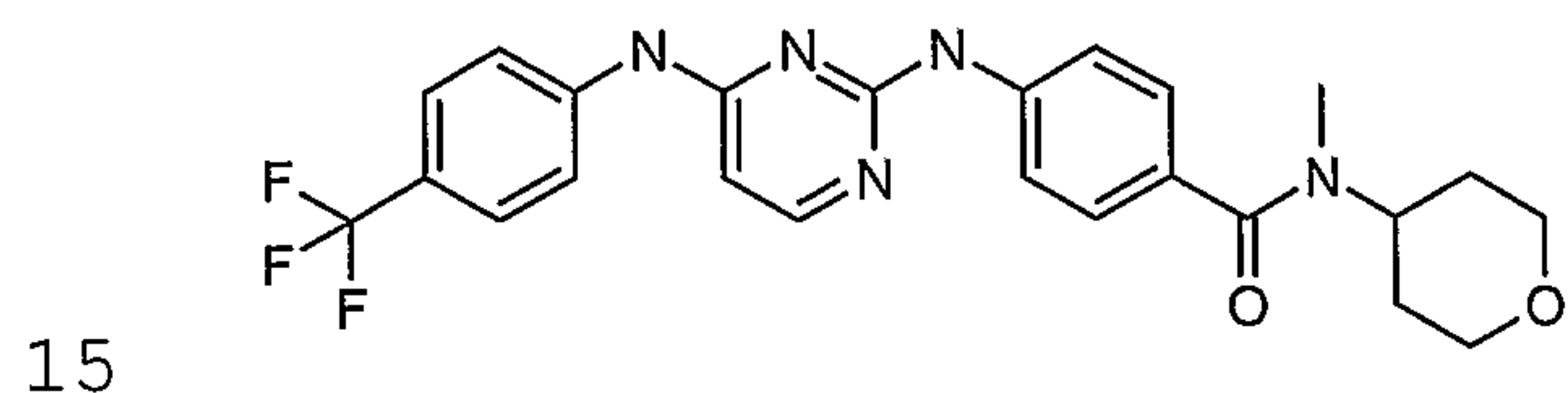
MH+ = 485.0

5 PF = 238-244 °C

¹H RMN (DMSO) :

1.59(m, 2) ; 1.77-1.93(massif, 4) ; 2.15(s, 3) ; 2.82(d, 2) ; 2.85(s, 3) ; 3.86(sl, 1) ; 6.36(d, 1) ; 7.28(d, 2) ; 7.61(d, 2) ; 7.77(d, 2) ; 7.92(d, 2) ; 8.13(d, 1) ;
10 9.12(s, 1) ; 9.52(s, 1).

Exemple 5 : N-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide



Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide obtenu à la procédure 2 et de 115 mg de la methyl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-amine, on obtient 288 mg de produit attendu.

20 MH+ = 471.9

PF = 254-256 °C

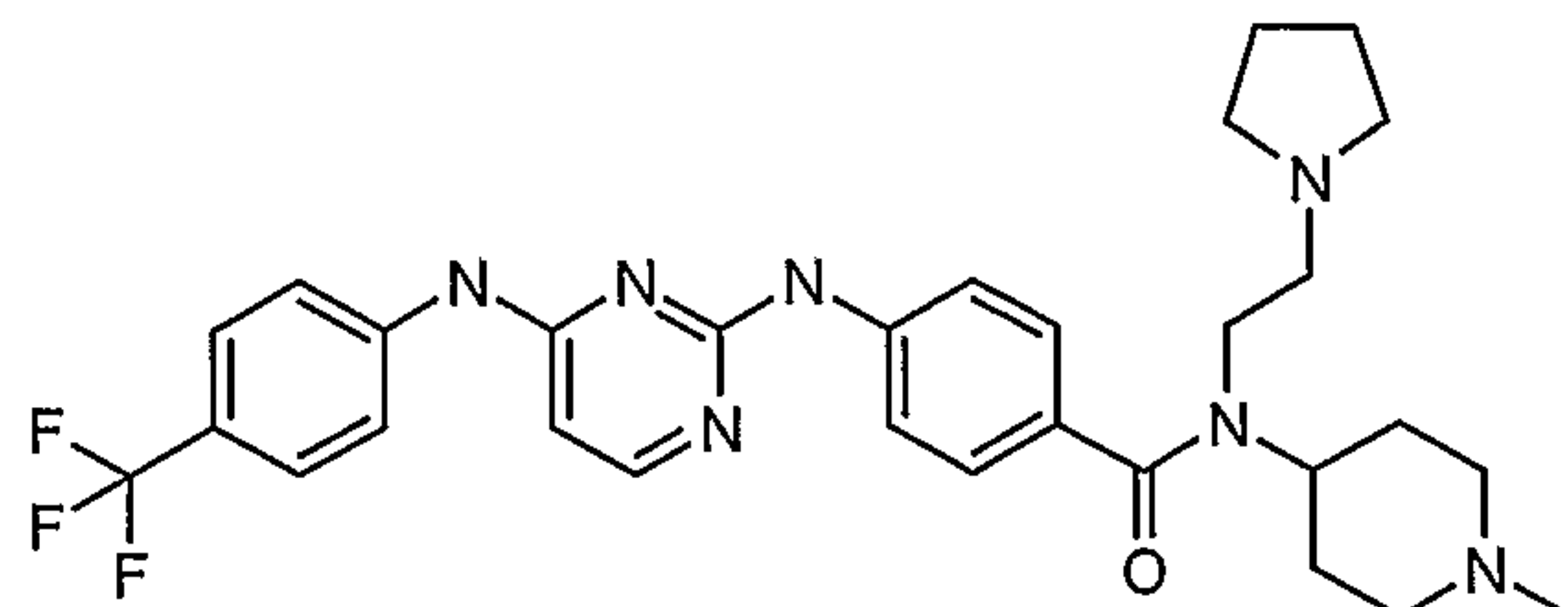
¹H RMN (DMSO) :

1.56(dl, 2) ; 1.81(m, 2) ; 2.83(s, 3) ; 3.25(sl, 2) ; 3.88(dl, 2) ; 4.13(sl, 1) ; 6.34(d, 1) ; 7.32(d, 2) ;
25 7.63(d, 2) ; 7.80(d, 2) ; 7.97(d, 2) ; 8.14(d, 1) ; 9.51(s, 1) ; 9.83(s, 1).

Exemple 6 : N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide

30

55



Stade 1 : (1-Methyl-piperidin-4-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine

Comme au stade 3 de l'exemple 2, à partir de 3 mL 1-methyl-piperidin-4-one et de 3.35 mL de 2-pyrrolidin-1-yl-ethylamine, On obtient 4.4 g de produit attendu.

Stade 2 : (1-Methyl-piperidin-4-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Un mélange contenant 4.4 g du composé obtenu au stade 1 est mis en solution dans 100 mL de dichlorométhane. On additionne 4.7 g Boc₂O dans le milieu réactionnel et on chauffe à 50 °C pendant 1h30. Après concentration à sec le brut est purifié sur colonne d'alumine(dichlorométane en gradient jusqu'à 2% de méthanol). On obtient au total 2.35 g de composé attendu.

Stade 3 : chlorhydrate de (1-methyl-piperidin-4-yl)-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amine

Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2 de l'exemple 2, à partir de 1.85 g d'amine obtenue au stade 2, On obtient 1.65 g d' amino piperidine attendu.

Stade 4 : N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide obtenu à la procédure 2 et de 310 mg d' amino piperidine obtenu au stade 4, on obtient 44 mg de produit attendu.

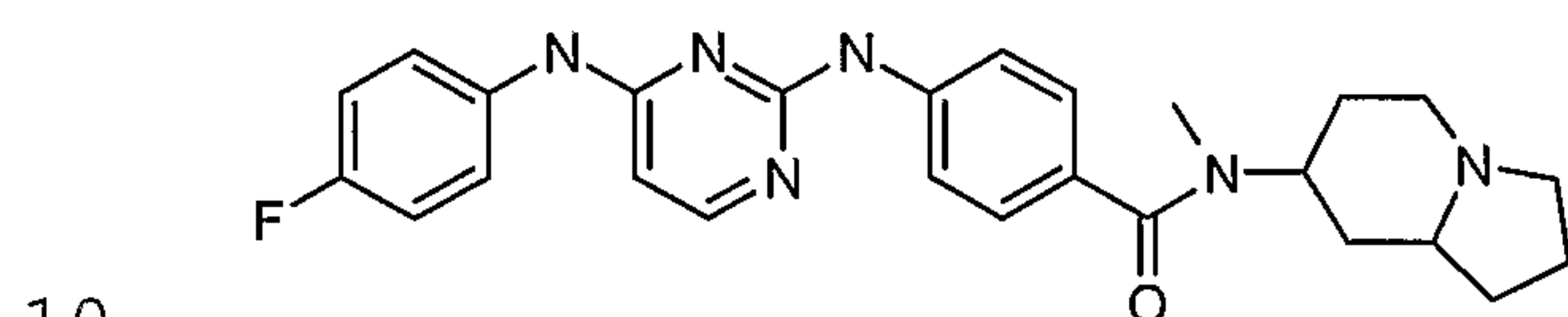
MH⁺ = 558.1

PF = 115-120 °C

¹H RMN (DMSO) :

1.52 -1.96 (masif, 10) ; 2.12 (s, 3) ; 2.43 (massif, 4) ;
 2.56 (t, 2) ; 2.78 (d, 2) ; 3.38 (t, 2) ; 3.68 (m, 1) ; 6.35
 5 (d, 1) ; 7.25 (d, 2) ; 7.66 (d, 2) ; 7.77 (d, 2) ; 7.94 (d, 2)
 ; 8.13 (d, 1) ; 9.24 (s, 1) ; 9.62 (s, 1)

Exemple 7 : 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide



Stade 1 : Hexahydroindolizin-7(1H)-one

Suivant le mode opératoire décrit dans J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1986, 447-453, dans un mélange contenant 6 mL de 4,4-diéthoxy-1-amine dans 20 mL d'Et₂O, on
 15 additionne goutte à goutte à froid 3.6 mL de but-3-en-2-one. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à TA pendant 1 h. Le milieu réactionnel est transvasé dans 50 mL d'une solution 2.5 M de HCl et extrait avec l'ether. La phase aqueuse est laissée pendant 3 h en chauffant.
 20 Après refroidissement et évaporation à sec, reprendre le brut avec H₂O/K₂CO₃ et extraire au DCM, séchée et concentrée.

Le produit attendu est obtenu par distillation sous vide (40 °C, 0.3 mm Hg). On obtient 1.5 g de produit
 25 attendu.

Stade 2 : N-méthyloctahydroindolizin-7-amine

Par une réaction d'amination réductrice, à partir de 1.5 g de la cétone obtenue au stade 1, de 10.7 mL d'une solution 2 M de méthylamine dans le THF et de 3 g de
 30 NaHB(OAc)₃ dans 20 mL de THF, le milieu réactionnel est

chauffé à 60 °C pendant 1 h. Après évaporation, reprise par H₂O/NaOH et extraction au DCM, on sèche et on obtient après concentration à sec 1.25 g d'amine attendu.

Stade 3 : 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1, à partir de 600 mg e l'acide obtenu à la procédure 1 et de 255 mg de la N-méthyloctahydroindolizin-7-amine, on obtient 172 mg de benzamide attendu.

10 MH⁺ = 461.1

PF = 230-235 °C

¹H RMN (DMSO) :

1.2 -2.14 (masif,11) ; 2.84 (s,3) ; 2.92 (t,1) ; 3.03 (m,1) ; 3.96 (m,1) ; 6.23 (d,1) ; 7.13 (t,2) ; 7.25 (d,2)
 15 ; 7.65 (m,2) ; 7.77 (d,2) ; 8.04 (d,1) ; 9.04 (s,1) ; 9.15 (s,1).

Exemple 8: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

L'exemple 1 est pris à titre d'exemple dans la
 25 préparation pharmaceutique qui constitue l'exemple 8 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.

30 Partie pharmacologique:

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 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'ils peuvent être utilisés pour leur activité thérapeutique.

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.

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 ou MDA-ADR (dite lignée multi-drug resistant MDR, et
5 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),
- de cancer du colon: HCT116 (ATCC-CCL247) et HCT15
10 (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 Development Center, Frederick, Maryland, USA),
- 15 - 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 Center, Frederick, Maryland, USA),
- 20 - 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 délivré par la société DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124
25 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-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et
30 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 l'invention. Les concentrations en composé selon
35 l'invention, qui conduisent à 50 % de perte de prolifération et de viabilité cellulaire (CI50) sont

inférieure à 10 μ M, selon la lignée tumorale et le composé testé.

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

10

15

20

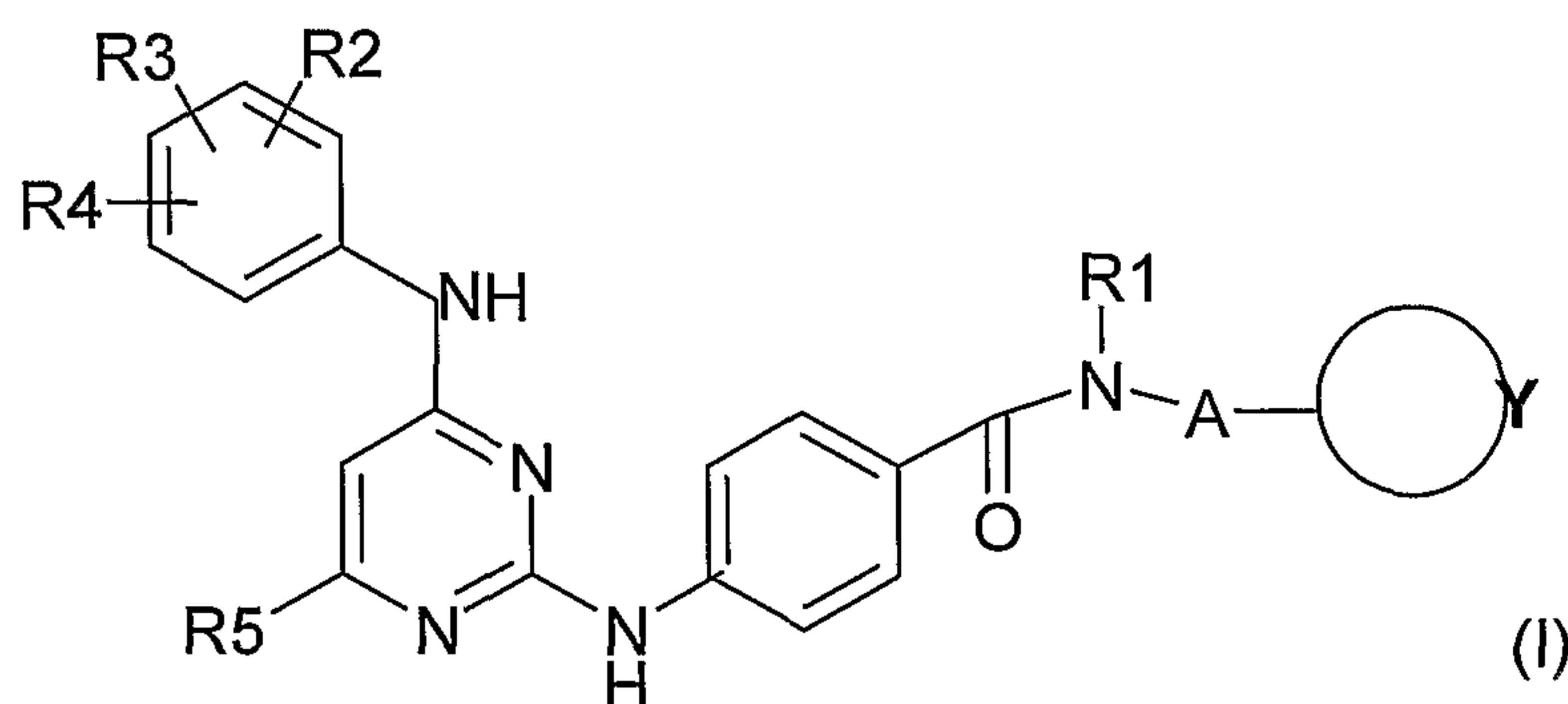
25

30

35

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



5

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;

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

R1 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 R1 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,

A représente une simple liaison ou un radical -CH₂-CO-NR₆-, et R₆, identique ou différent de R₁, est choisi parmi les valeurs de R₁;

le cycle renfermant Y (ou 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
5 par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi N-R7, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9;

étant entendu que le cycle renfermant Y (ou cycle(Y))
10 lorsque Y représente NR7, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
R7 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
15 un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, phényle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R7 étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle, -NR8R9, -CO-NR8R9, phosphonate,
20 alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué ;
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
25 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, ~~ou~~ N(alkyle)2, -CONH2, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)2, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical alkylthio, par un radical phényle éventuellement
30 substitué ou par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitué ;

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 NR10, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même
5 éventuellement substituée;

tous les radicaux hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus étant constitués de 4 à 10 chaînons (sauf spécifié) et renfermant 1 à 4 hétéroatomes choisi(s) le cas échéant parmi O, S éventuellement oxydé,
10 N et NR10 ;

tous les radicaux naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes
15 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, NH2, NHalk ou N(alk)2 ;

20 R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical 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
25 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels R2, R3, R4, R5, A et
30 cycle(Y) ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications et R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone linéaire ou ramifié ou bien R1

représente ce radical alkyle substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé de préférence monocyclique à 5 chaînons lui-même éventuellement substitué comme indiqué à l'une quelconque des 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 3) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications dans lesquels R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications, R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4
15 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué et notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y représente NR7 avec R7 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les
20 radicaux hydroxyle, CF3, 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 revendications,

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

30 4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes dans lesquels R2, R3, R4, R5 et A ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications,

R1 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4
35 atomes de carbone linéaire ou ramifié et notamment CH3 et

cycle(Y) est tel que Y représente NR8R9 dans lequel R8
représente un atome d'hydrogène ou CH3 et R9 représente
un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone
linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un
5 radical choisi parmi les radicaux hydroxyle, CF3,
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
10 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
15 (I).

5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
quelconque des 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
20 autres, identiques ou différents, représentent un atome
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
25 d'halogène;
R1 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
30 atomes d'halogène, OR8 et NR8R9 ;

A représente une simple liaison ou un radical -CH2-CO-
NR6-, et R6, identique ou différent de R1, est choisi
parmi les valeurs de R1;

le cycle renfermant Y (ou 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
5 par ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi N-R7, C=O, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, CH₂-alkényle ou CH₂-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs
10 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphtyle, phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués ;
les radicaux hétéroaryle étant constitués de 5 à 10
15 chaînons et renfermant 1 à 4 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR₁₀ ;

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
20 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH₂, Nalkyle ou N(alkyle)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
25 une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR₁₀ éventuellement substitué ;

R₁₀ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

tous les radicaux naphthyle, phényle et hétéroaryle 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
5 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF₃, NH₂, NHalk ou N(alk)₂ ; 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).

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

15 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 un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou de chlore ou un radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitués
20 par un ou plusieurs atomes de fluor;

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

R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle éventuellement substitué
25 par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi l'atome de fluor, OR₈ et NR₈R₉;

A représente une simple liaison ou un radical -CH₂-CO-NR₆-, et R₆ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4
30 atomes de carbone ;

le cycle renfermant Y (ou 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 N-R7, C=O, CF₂, CH-OR₈ ou CH-NR₈R₉ ;

- 5 R7 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 phényle et hétéroaryle, les radicaux phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes
10 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 ;

- les radicaux hétéroaryle étant constitués de 5 à 7
15 chaînons et renfermant un 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR₁₀ ;

- R₈ représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ou les radicaux cycloalkyle renfermant de 3 à 6
20 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un radical hydroxyle ;

- 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
25 une amine cyclique choisie parmi les radicaux radicaux pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitué sur son deuxième atome par un radical alkyle ;

- lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les
30 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

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

7) Produits de formule (I) telle que définie à l'une
5 quelconque des revendications 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 représentent l'un, un atome d'hydrogène et
l'autre, un atome de fluor ou de chlore ou un radical
10 méthyle;

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

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical
cyclopropyle, méthyle, éthyle, propyle ou butyle
15 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;

20 A représente une simple liaison, -CH2-CO-NH- ou -CH2-CO-
NCH3- et le cycle renfermant Y est choisi parmi les
radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué
par amino; tétrahydropyranne; dioxidothiényl; et les
radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle,
25 indolizinyle et quinazolinyle éventuellement substitués
par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents
choisis parmi les radicaux méthyle, propyle, butyle,
isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phényle lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiophényle, 5 thiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle lui-même éventuellement substitué par alkyle;

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).

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

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

20 R5 représente un atome d'hydrogène ;

R1 représente un radical méthyle; ou un radical éthyle, éventuellement substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou pyrrolidinyle;

A représente une simple liaison et le cycle renfermant Y 25 représente un radical cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino ou un radical pipéridinyle ou pyrrolidinyle 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 ; thiadiazolyle ; tétrazolyle; phényle lui-même
5 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).

9) Produits de formule (I) tels que définis à l'une
15 quelconque des autres revendications 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 représentent l'un, un atome d'hydrogène et l'autre, un atome de fluor ou de chlore ou un radical
20 méthyle;

R5 représente un atome d'hydrogène;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle;

A représente une simple liaison et le cycle renfermant Y est choisi parmi les radicaux tétrahydropyranne,
25 dioxidothiophényle et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement 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, thiophényle, ou thiazolyle, thiadiazolyle, pyrazinyle, furyle ou imidazolyle ;

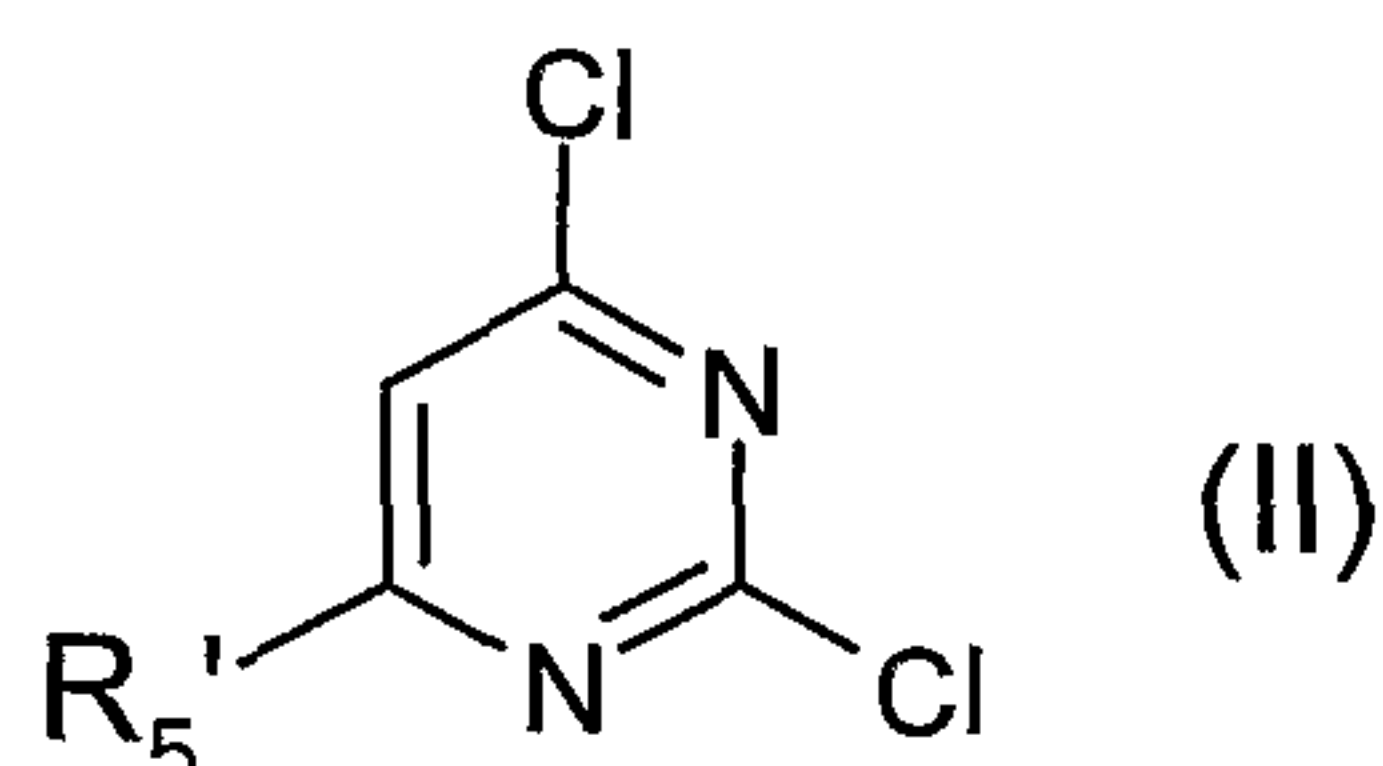
- 5 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).
- 10 10) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant aux noms suivants :
- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide
- 15 - 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-3-yl]-benzamide
- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-piperidin-3-yl)-benzamide
- 20 - N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
- N-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
- 25

- N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide,

5 - 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide,

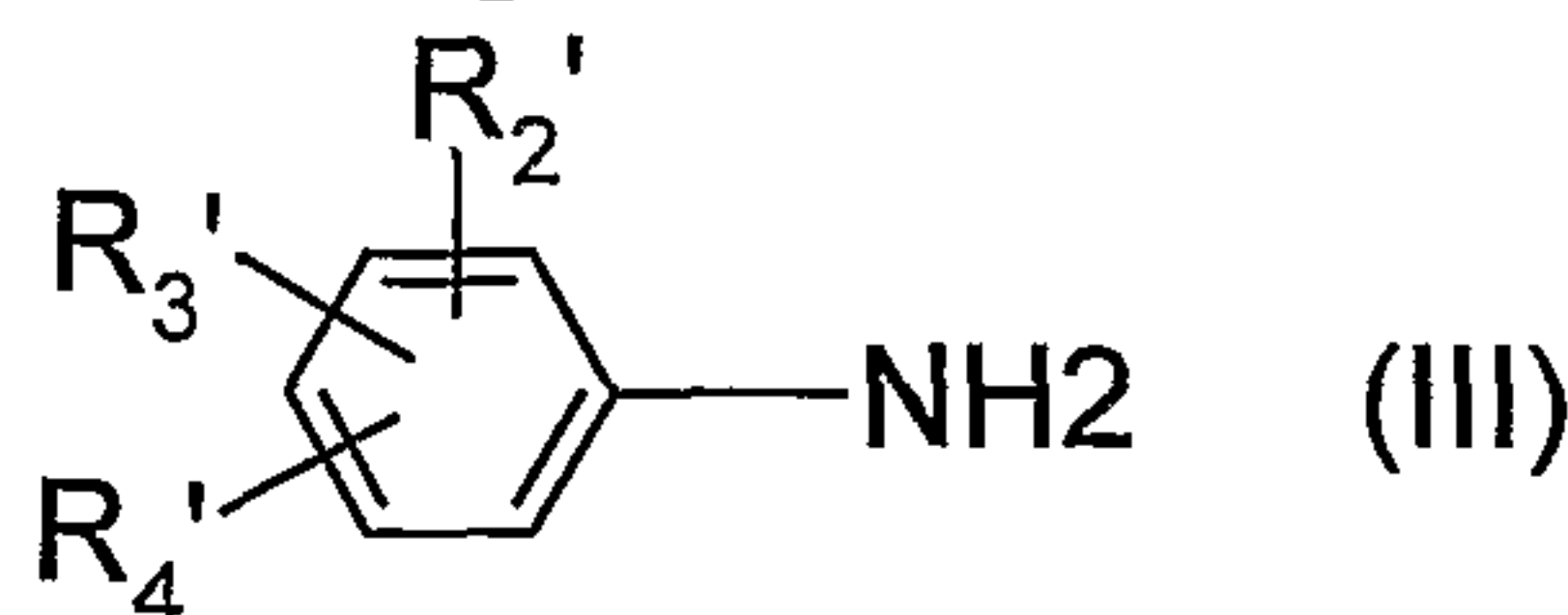
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule
10 (I).

11) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'on fait réagir un
15 produit de formule (II):



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

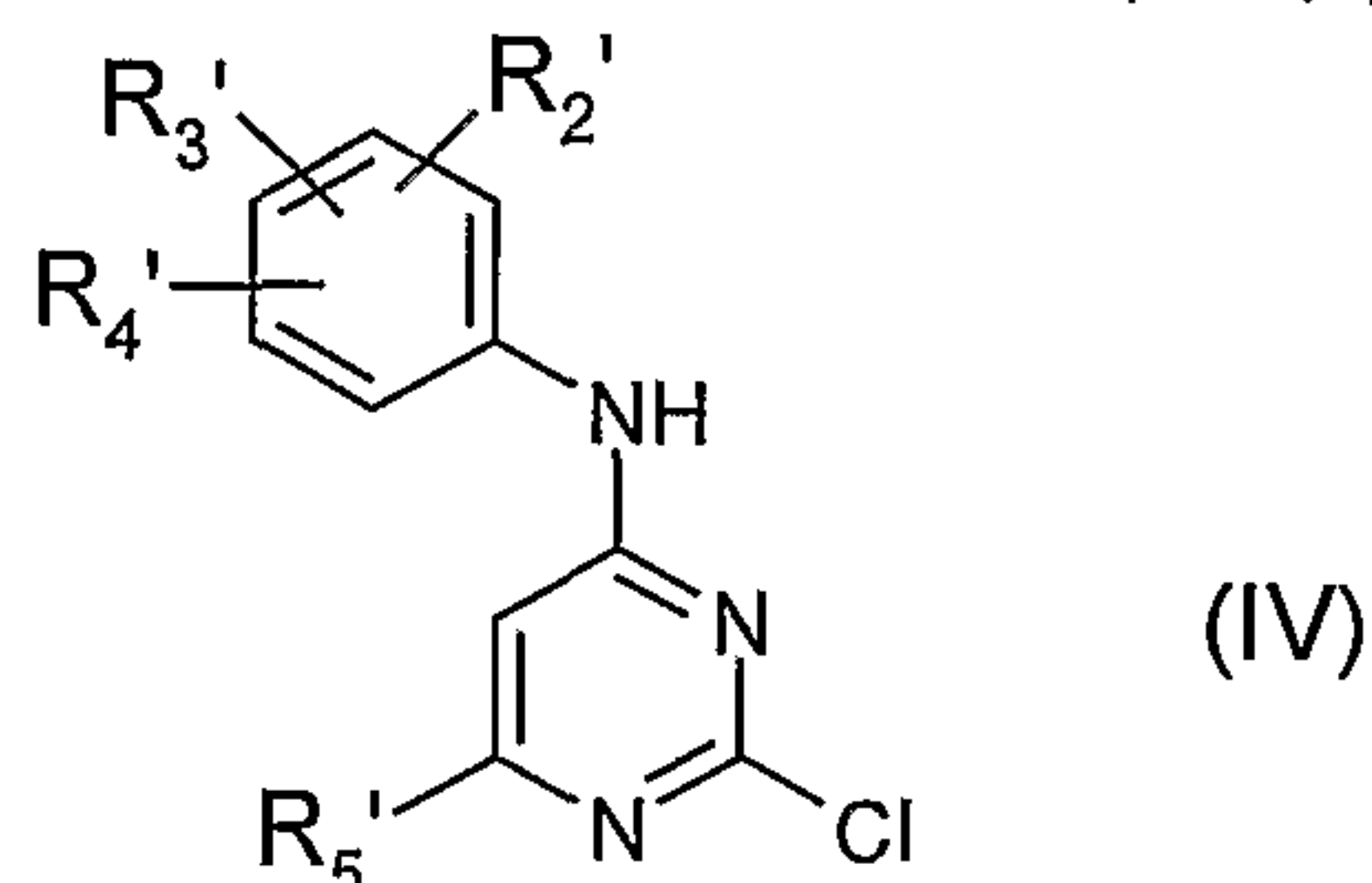
que l'on fait réagir avec un produit de formule (III) :



dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications respectivement pour R2, R3 et R4 dans lesquelles les
25

éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

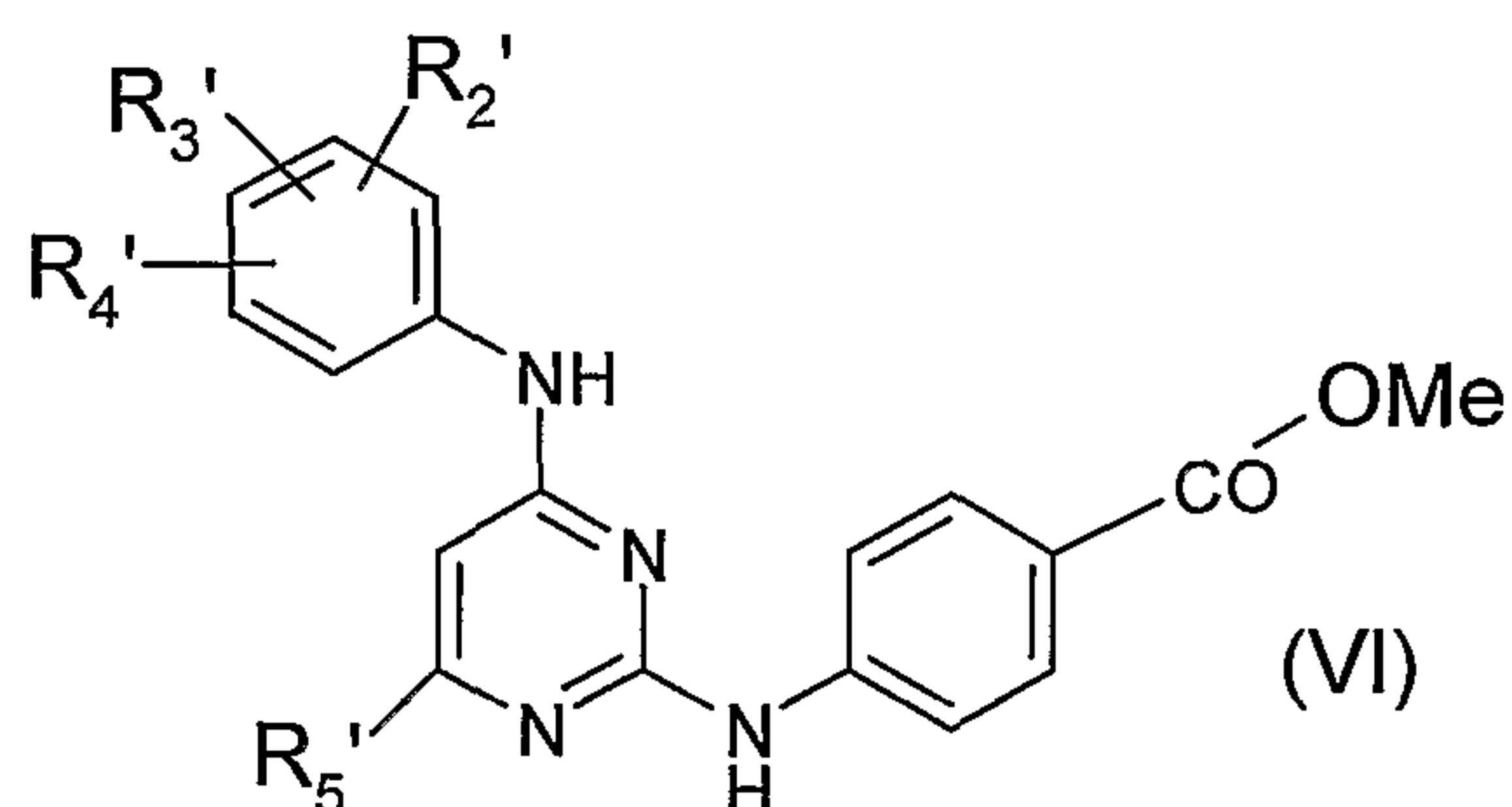
pour obtenir un produit de formule (IV),



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

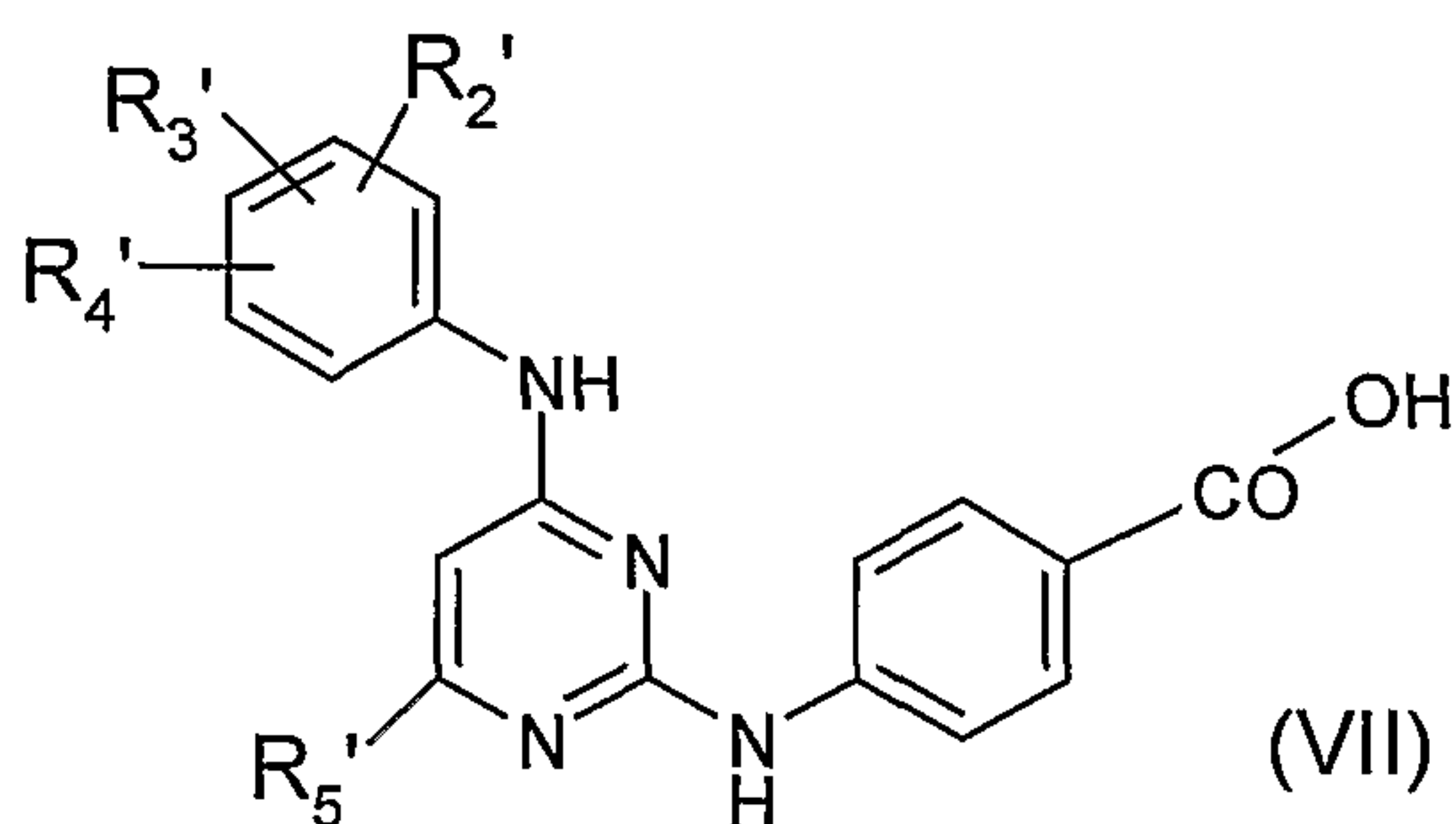
produit de formule **(IV)** tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque de formule (V) pour obtenir le produit de

10 formule (VI):



15 dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VI) que l'on saponifie en son acide correspondant de formule (VII):

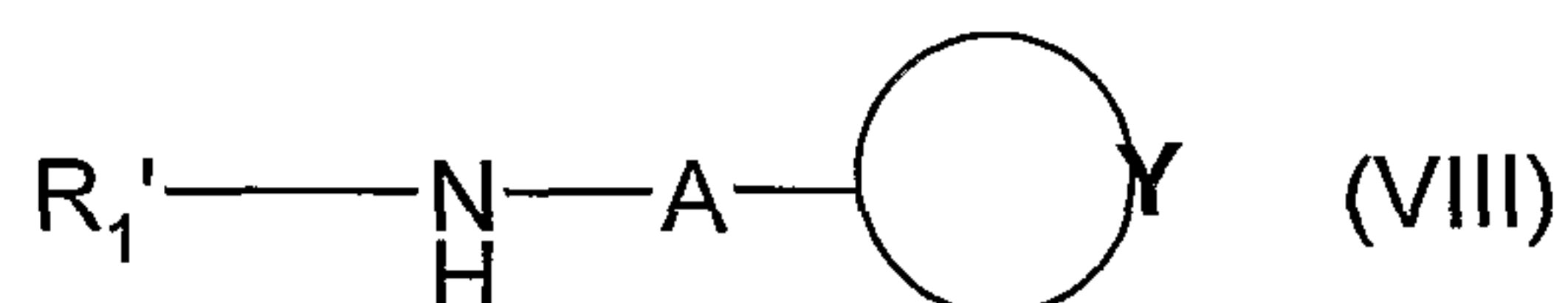
75



(XII)

dans laquelle R_2' , R_3' , R_4' et R_5' ont les significations indiquées ci-dessus,

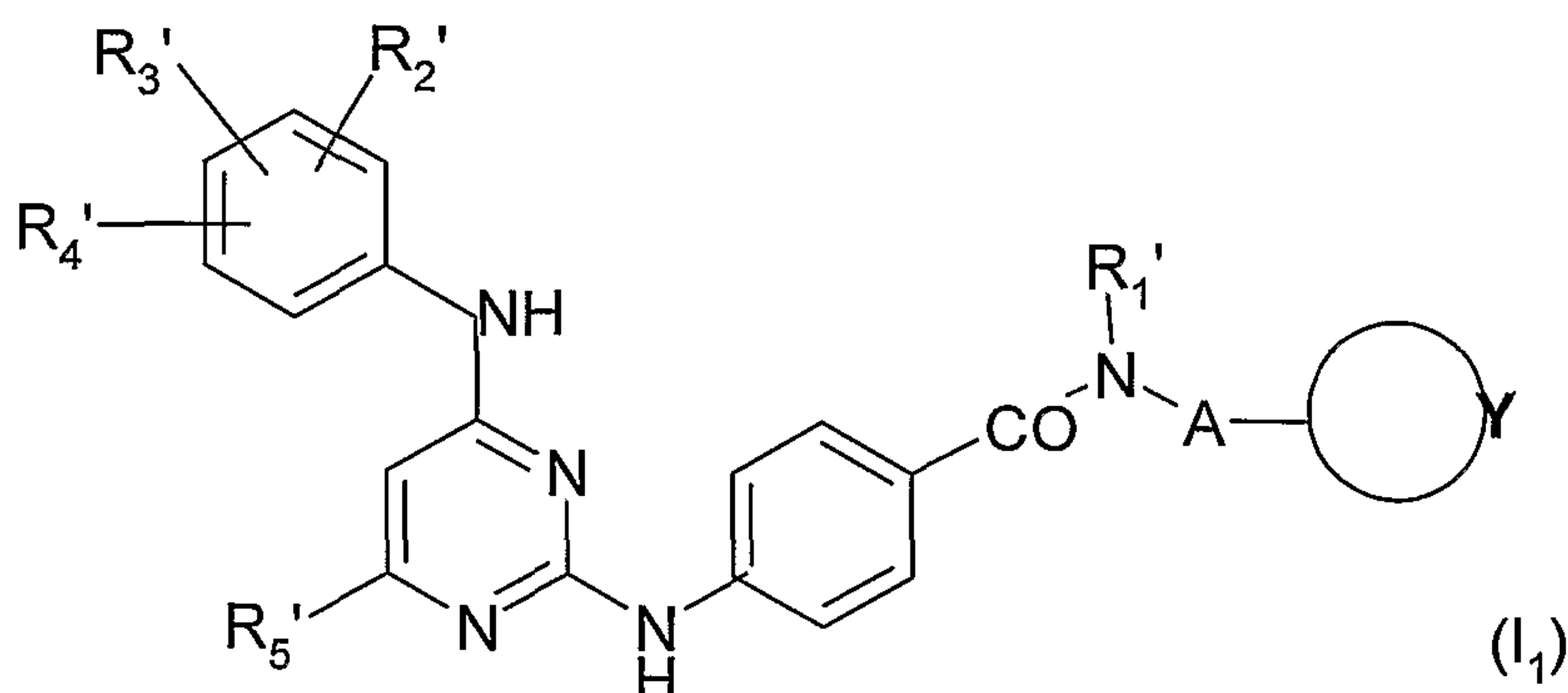
5 produit de formule (VII) que l'on fait réagir avec une amine de formule (VIII):



dans laquelle R_1' a la signification indiquée ci-dessus pour R_1 , dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

10

pour obtenir un produit de formule (I₁):



dans laquelle R_1' , R_2' , R_3' , R_4' et R_5' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formule (I₁) qui peuvent être des produits de

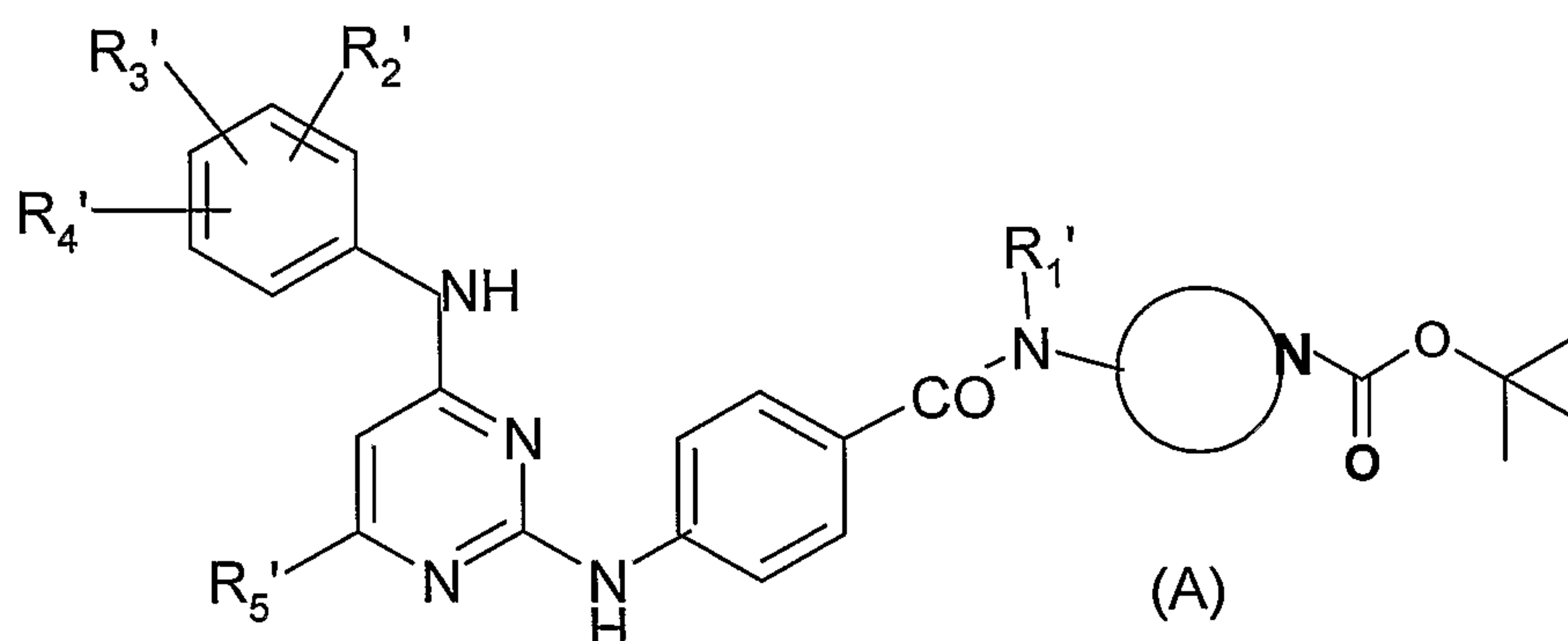
15

formule (I) et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

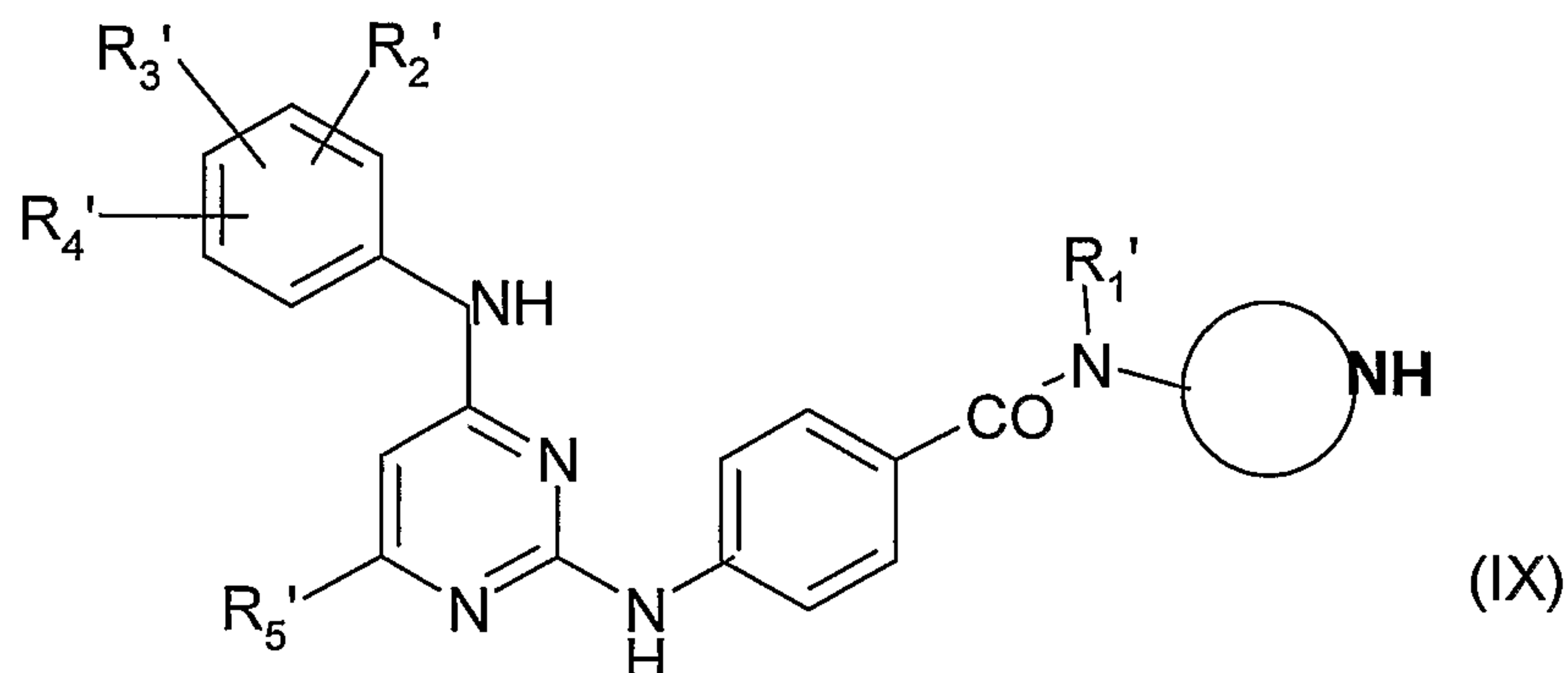
- a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
 b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
 5 c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
 d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
 10 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
 15 toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

12) Procédé de préparation de produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications
 20 précédentes caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (A):



dans laquelle R1', R2', R3', R4', R5' et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des
 25 revendications précédentes,
 à une réaction de déprotection de la fonction carbamate pour obtenir un produit de formule (IX):



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

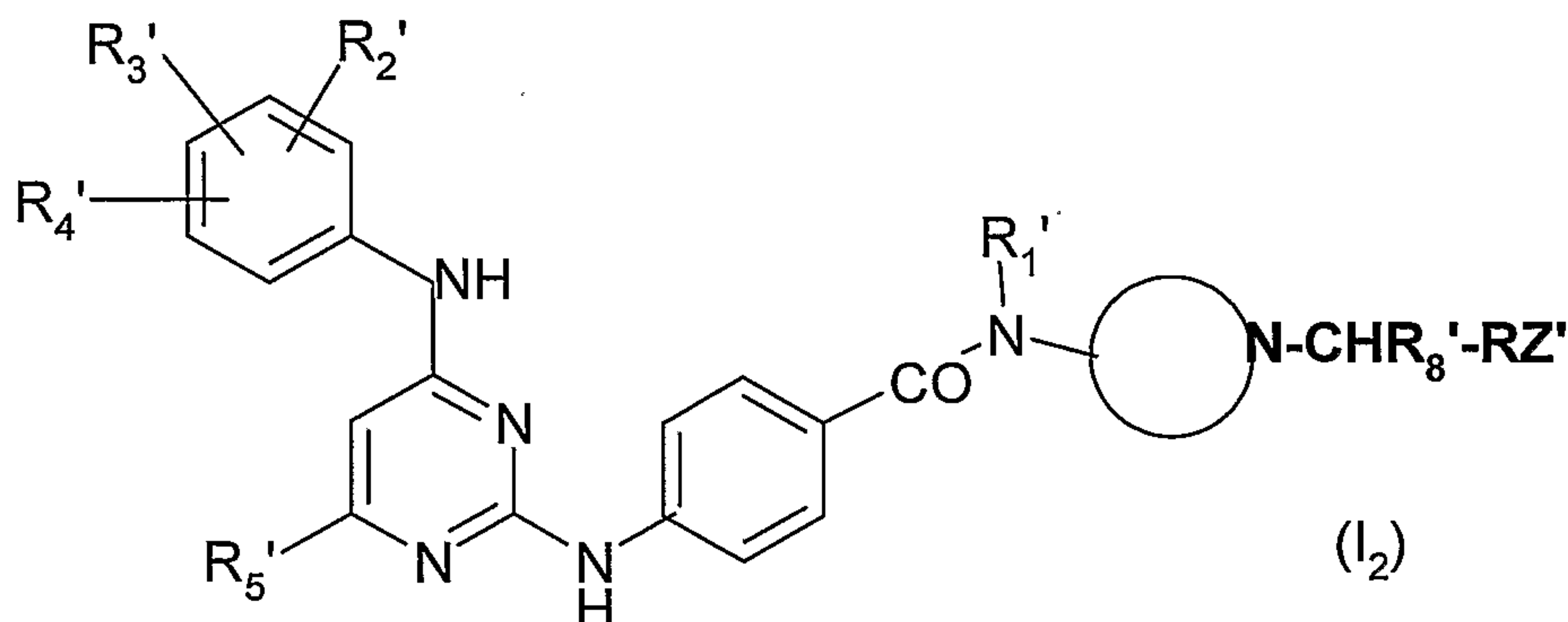
produit de formule (IX) que l'on soumet à des conditions
 5 d'amination réductrice en présence de l'aldéhyde ou
 cétone de formule (X) :



dans lequel RZ' représente un radical alkyle, alkényle ou
 alkynyle éventuellement substitués comme indiqué à l'une
 10 quelconque des revendications précédentes et dans
 laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éven-
 tuellement protégées par des groupements protecteurs,

et R8' a la significations indiquées à l'une quelconque
 15 des revendications précédentes pour R8, dans laquelle les
 éventuelles fonctions réactives sont éventuellement
 protégées par des groupements protecteurs,

pour obtenir un produit de formule (I2) :



dans laquelle R1', R2', R3', R4', R5', cycle(N), RZ' et R8' ont les significations indiquées ci-dessus,

produits de formule (I₂) 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,

lesdits produits de formule (I₂) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

13) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 10) ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

14) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dont les noms suivent :

- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzamide

- 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-3-yl]-benzamide
 - 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-piperidin-3-yl)-benzamide
 - N-Methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
 - N-Methyl-N-(tetrahydro-pyran-4yl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide
 - N-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-N-(2pyrrolidin-1-yl-ethyl)-4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzamide,
 - 4-({4-[(4-Fluorophenyl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)-N-(octahydroindolizin-7-yl)benzamide,
- ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).
- 15) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis aux revendications 13) et 14) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 16) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10) 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.

- 5 17) Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.
- 18) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 10) pour
10 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.
- 19) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 10) pour
15 la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.
- 20) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 10) pour
20 la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de diabètes.
- 21) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 10) pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 25 22) Utilisation selon la revendication 21) destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 23) Utilisation selon la revendication 21) ou 22) destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 30 24) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que définie tel que défini à l'une quelconque des

revendications 1 à 10) pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

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

26) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10) comme inhibiteurs
10 de IKK.

