

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication : 2 945 530

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : 09 02353

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 07 D 239/50 (2006.01), C 07 D 403/14, A 61 K 31/  
506, A 61 P 35/00

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 15.05.09.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 19.11.10 Bulletin 10/46.

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

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : IPSEN PHARMA SAS Société par  
actions simplifiée — FR.

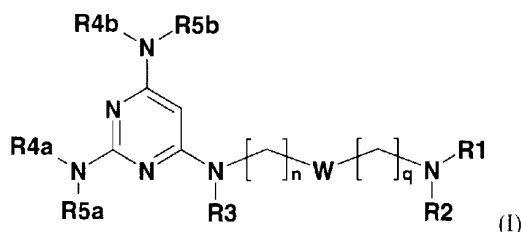
⑦2 Inventeur(s) : LIBERATORE ANNE MARIE, PRE-  
VOST GREGOIRE, AUVIN SERGE et BREHU LAETI-  
TIA.

⑦3 Titulaire(s) : IPSEN PHARMA SAS Société par  
actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : IPSEN PHARMA SAS.

⑤4 DERIVES DE TRI-AMINO-PYRIDINE COMME INHIBITEURS DE PHOSPHATASES CDC25.

⑤7 La présente invention a pour objet de nouveaux déri-  
vés de triamino-pyrimidine de formule (I) dans laquelle R1,  
R2, W, R3, R4a, R5a, R5b, n et q sont des variables.



Ces produits ont une activité inhibitrice de phosphatases  
Cdc25. L'invention concerne également un procédé de syn-  
thèse de ces composés ainsi que des compositions théra-  
peutiques contenant ces produits et leur utilisation comme  
médicament.

FR 2 945 530 - A1



## DERIVES DE TRI-AMINO-PYRIMIDINE COMME INHIBITEURS DE PHOSPHATASE CDC25

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de triamino-pyrimidine. Ces produits ont une activité inhibitrice de phosphatases Cdc25. L'invention concerne également un procédé de synthèse de ces composés ainsi que des compositions thérapeutiques contenant ces produits et leur utilisation comme médicament.

Le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle cellulaire durant la mitose ou de la méiose est assuré par un ensemble de protéines dont les activités enzymatiques sont associées à des états différents de phosphorylation. Ces états sont contrôlés par deux grandes classes d'enzymes : les kinases et les phosphatases.

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde vivant (microorganismes, levures, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), **1**, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol. Biol. Cell* (1995), **6**, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telles que Cdc25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), **250**, 1573-1576).

Les phosphatases sont classifiées en 3 groupes : les sérines/thréonines phosphatases (PPases), les tyrosines phosphatases (PTPases) et les phosphatases à double spécificité (DSPases). Ces phosphatases jouent un rôle important dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires.

En ce qui concerne les phosphatases Cdc25 humaines, 3 gènes (Cdc25-A, Cdc25-B et Cdc25-C) codent pour les protéines Cdc25. De plus, des variants issus de splicing alternatif du gène Cdc25B ont été identifiés : il s'agit de Cdc25B1, Cdc25B2 et Cdc25B3 (Baldin et coll., *Oncogene* (1997), **14**, 2485-2495).

Le rôle des phosphatases Cdc25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000), **288**, 1425-1429.

5 La surexpression des différentes formes de Cdc25 est maintenant rapportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines, par exemple :

- Cancer du sein : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;

- Lymphomes : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;

10 - Cancers du cou et de la tête : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**, 2366-2368 ;

- Cancers du pancréas : cf. Junchao Guo et coll., *Oncogene* (2004), **23**, 71-81.

Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de Cdc25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de Cdc25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).

15

Parmi d'autres cibles, on recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases Cdc25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases Cdc25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), **56**(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), **157**(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001), **105**(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

20

Un autre problème auquel s'adresse l'invention est la recherche de médicaments destinés à prévenir ou traiter le rejet de greffes d'organes ou encore à traiter des maladies auto-immunes. Dans ces désordres et/ou maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes/macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être diminués ou modifiés par des

25

produits ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation.

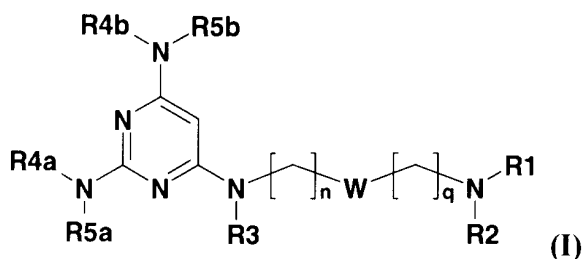
Les dérivés de triamino-pyrimidine tels que définis ci-après sont de nouveaux inhibiteurs de phosphatases Cdc25. Ils sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement et / ou la prévention des maladies ou désordres suivants :

- l'inhibition de la prolifération tumorale, seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les cancers ;
- l'inhibition de la prolifération des cellules normales, seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- les maladies neurodégénératives ;
- la prévention de l'alopecie spontanée ;
- la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
- la prévention de l'alopecie radio-induite ;
- la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- la prévention de la méiose et / ou la fécondation ;
- la prévention de la maturation des ovocytes ;
- toutes les maladies et/ou tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies prolifératives tumorales, les maladies parasitaires (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ; et / ou
- toutes les maladies et/ou tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés.

Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases Cdc25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber ou

prévenir la prolifération des microorganismes, notamment des levures. L'un des avantages de ces composés consiste en leur faible toxicité sur les cellules saines.

Ainsi, la présente invention a pour objet un composé de formule générale (I)



5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

R1 représente l'un des radicaux suivants

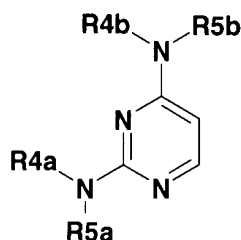
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
 

10
- aralkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
 

15
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
 

20
- hétéroarylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
 

20
- un radical de formule :



– un radical de formule  $-COR_8$ ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino ;

W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$ , un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

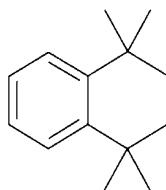
R4a, R4b, R5a et R5b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ; ou bien R4a et R5a et/ou R4b et R5b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

R8 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– aralkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino.

- hétéroarylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- 5
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
  - hétéroarylthioalkyle,
  - un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé,

- 10 étant entendu que R2 ne représente un radical hétéroaryle que si R1 représente lui aussi ce même radical hétéroaryle.

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 18 atomes de carbone, de préférence de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, ou hexyle.

- 15 Par alkylamino ou dialkylamino, on entend au sens de la présente invention un radical amino substitué par un ou deux radicaux alkyle tel que défini précédemment. Par aminosulfonyle, alkylaminosulfonyle ou dialkylaminosulfonyle, on entend un radical sulfonyle (-SO<sub>2</sub>-) substitué par un radical amino, alkylamino ou dialkylamino tels que
- 20 définis précédemment.

Par haloalkyle, on entend un radical alkyle tel que défini précédemment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène identiques ou différents comme par exemple le trifluorométhyle ou pentafluoroéthyle.

- Le radical alkyle des groupements alkoxy et alkoxy-carbonyle est tel que défini
- 25 précédemment.

Par hétérocycloalkyle au sens de la présente invention, on entend un cycle ayant de 3 à 6 chaînons et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi O, N et S comme par exemple un radical azéridinyl, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, ou morpholinyle.

- 5 Par aryle, on entend un système carbocyclique insaturé comprenant au moins un cycle aromatique, et de préférence un radical choisi parmi phényle, naphthyle et fluorényle.

Par arylalkyle, on entend un radical alkyle tel que défini précédemment substitué par un radical aryle tel que défini précédemment comme par exemple le radical benzyle ou le radical phénéthyle.

- 10 Par hétéroaryle au sens de la présente invention, on entend un cycle insaturé aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O et S tels que furyle, thiènyle, purinyle, benzothiazolyle, isoxazolyle, benzothiadiazolyle, pyridinyle, oxazolyle, pyrazolyle, pyrimidinyle ou quinoxalyle et de préférence, le radical hétéroaryle représente un radical pyridinyle, pyrimidinyle, purinyle, ou benzothiazolyle.

- 15 Par hétéroarylalkyle, on entend un radical alkyle substitué par un hétéroaryle tel que défini ci-dessus comme par exemple le radical furylméthyle.

Par hétéroarylthioalkyle, on entend au sens de la présente invention un radical hétéroaryl-S-alkyle- dans lequel les radicaux hétéroaryle et alkyle sont tels que définis précédemment comme par exemple le radical pyrimidinylthiométhyle.

- 20 Par sel d'un composé, on entend les sels d'addition dudit composé avec un acide organique ou inorganique et notamment les sels pharmaceutiquement acceptables dudit composé.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate,

- 25 succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate ; de préférence, le chlorhydrate. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

Dans certains cas, les composés selon la présente invention peuvent comporter des atomes de carbone asymétriques. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

Préférentiellement, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel R1 ne représente pas un radical -COR8.

10 Préférentiellement également, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel R1 représente un radical -COR8.

De manière préférentielle, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle.

15 Préférentiellement, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel W représente -NR6-.

Préférentiellement également, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel W représente -CR6R7-.

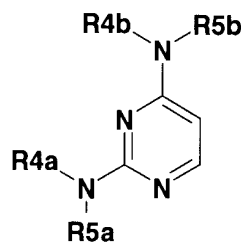
De manière plus préférentielle, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel,

R1 représente l'un des radicaux suivants

– aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

- un radical de formule :



- un radical de formule –COR8 ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino ;

W représente –NR6–, –CR6R7– ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

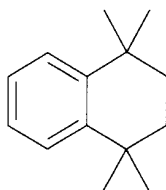
R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a, R4b, R5a et R5b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ; ou bien R4a et R5a et/ou R4b et R5b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
- hétéroarylthioalkyle,

- un radical de formule :

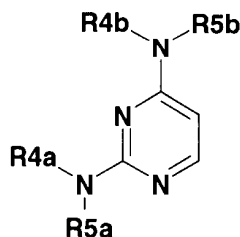


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

De manière encore plus préférentielle, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- un radical de formule :



- un radical de formule  $-COR_8$  ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$  ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

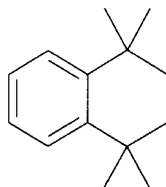
n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps :

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle :

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxycarbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
- hétéroarylthioalkyle,
- un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

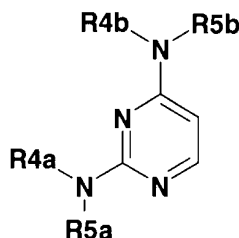
De manière plus préférentielle encore, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxycarbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano,

alkoxycarbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– un radical de formule :



5 – un radical de formule –COR8 ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

W représente –NR6–, –CR6R7– ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

10 n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

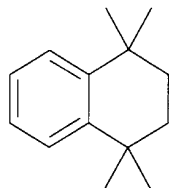
15 R8 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxycarbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

20 – alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,

– hétéroarylthioalkyle,

– un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

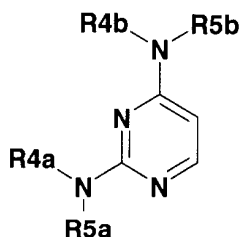
De manière très préférentielle, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel,

5 R1 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,

10 – hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,

– un radical de formule :



– un radical de formule  $-COR_8$  ;

15 R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$  ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

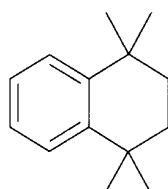
n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont  
20 pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle :

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
- hétéroarylthioalkyle,
- un radical de formule :

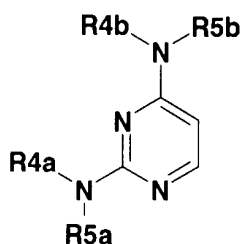


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Très préférentiellement, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, nitro,
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, aralkyle,
- un radical de formule :



- un radical de formule  $-COR8$  ;

R2 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hétéroaryle ;

W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$  ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

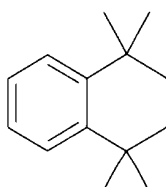
n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- 10
- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle,
  - alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
  - hétéroarylthioalkyle,
- 15
- un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Encore plus préférentiellement, l'invention a pour objet un composé tel que défini ci-dessus dans lequel l'une ou plusieurs des propositions suivantes est satisfaite :

- 20
- le terme hétérocycloalkyle désigne une pyrrolidine ou une pipéridine,
  - le terme aryle représente le radical phényle,
  - le terme aralkyle représente le radical benzyle,
  - le terme hétéroaryle représente un radical pyridinyle, pyrimidinyle, purinyle, ou benzothiazolyle, et

– le groupement hétéroarylthioalkyle est le groupement pyrimidinylthiométhyle, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

De manière particulière, l'invention a pour objet un composé de formule générale **(I)** choisi parmi l'un des composés suivants :

- 5 N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine ;
- N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}-N-méthyl-N',N'-dipyrrolidin-2-yléthane-1,2-diamine ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(pyridin-2-ylamino)éthyl]éthane-  
10 1,2-diamine ;
- N'-(4-tert-butylphényl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}-N-méthylethane-1,2-diamine ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-{2-[(4-nitrophényl)amino]éthyl}éthane-1,2-diamine ;
- 15 N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(7H-purin-6-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-(2-{[4-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]amino}éthyl)éthane-1,2-diamine ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}(méthyl)amino]éthyl}-2-  
20 (pyrimidin-2-ylsulfanyl)acétamide ;
- N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)acétamide ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-{2-[(5-nitropyrimidin-2-yl)amino]éthyl}éthane-1,2-diamine ;
- 25 N'-(6-chloropyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}-N-méthylethane-1,2-diamine ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}(méthyl)amino]éthyl}-4-nitrobenzamide ;

- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-3-(trifluoromethyl)benzamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-3.5-bis(trifluoromethyl)benzamide ;
- 5 N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}hexadecanamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-4-octylbenzamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-3-10 fluoro-4-nitrobenzamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-4-nitro-3-(trifluoromethyl)benzamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-4-fluoro-3-nitrobenzamide ;
- 15 Methyl 4-({2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl} carbamoyl)-2-nitrobenzoate ;
- 4-butoxy-N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-20 5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide ;
- N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide ;
- 4-(dipropylsulfamoyl)-N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide ;
- 25 4-cyano-N-{2-[{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide ;
- N'-1,3-benzothiazol-2-yl-N-{2-[(2.6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;

N,N'-bis(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)pentane-1,5-diamine ;

N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;

5 N'-(9-benzyl-9H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;

N'-(7-benzyl-7H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;

N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-{2-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino]ethyl}ethane-1,2-diamine ;

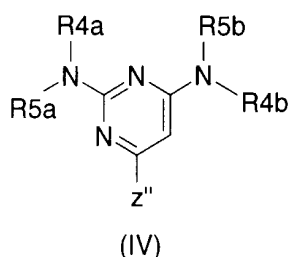
10 N6-{2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-7H-purine-2,6-diamine ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Selon la nature des variables R1, R2, W, R3, R4a, R4b, R5a, R5b, n et q, les composés de formule générale **(I)** selon l'invention peuvent correspondre aux composés de formules 15 **(Ia)**, **(Ib)** **(Ic)** ou **(Id)** et ils peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-dessous.

Les réactifs utilisés dont la synthèse n'est pas décrite ci-dessous sont soit disponibles dans le commerce, soit synthétisés à partir de ces derniers selon des techniques connues de l'homme de l'art.

La synthèse passe par un intermédiaire clef de formule générale **(IV)**,



20

qui peut être synthétisé de deux façons selon la nature des groupements R4a, R5a, R4b, R5b :

a) Lorsque les groupements -NR4aR5a et -NR4bR5b, sont différents, les amines HNR4aR5a et HNR4bR5b réagissent successivement pour obtenir le composé de formule

générale (IV) selon le schéma réactionnel A1 suivant, dans lequel Z, Z' et Z'' représentent un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore.

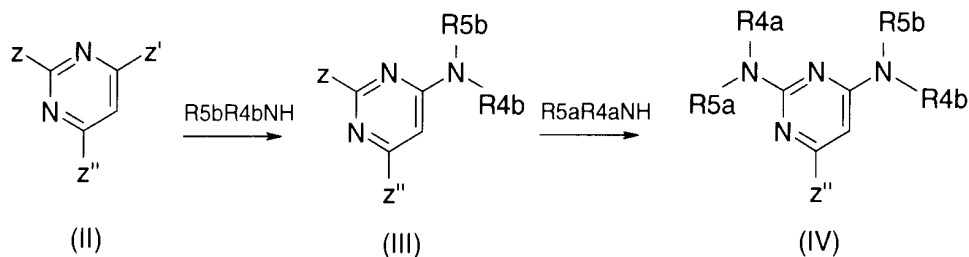


schéma A1

5 Ainsi, les dérivés di-aminopyrimidine de formule générale (IV) peuvent être préparés en deux étapes de synthèse en faisant réagir par exemple le composé (II) avec le composé amine de formule générale R5bR4bNH dans lequel R4b et R5b ont été définis précédemment, à une température comprise entre -5°C et 5°C (de préférence 0°C), dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane. Le composé (III) ainsi obtenu réagit  
10 avec le composé amine de formule générale R5aR4aNH dans lequel R4a et R5a ont été définis précédemment, à une température comprise entre 50°C et 70°C (de préférence 65°C) dans un solvant polaire et inerte tel que le tétrahydrofurane.

b) Lorsque le groupement -NR4aR5a est identique au groupement -NR4bR5b, la même amine HNR4aR5a ou HNR4bR5b permet d'obtenir le composé de formule générale (IV)  
15 selon le schéma réactionnel A2 suivant dans lequel z, z' et z'' représentent un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore.

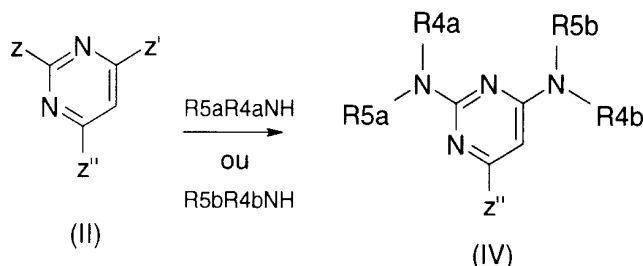


schéma A2

Ainsi, les dérivés di-aminopyrimidine de formule générale (IV) peuvent être préparés selon  
20 la méthode décrite par Bundy et collaborateurs dans Journal of Medicinal Chemistry, 1995, 35, 4161-4163 en faisant réagir par exemple le composé (II) avec le composé amine de formule générale R5aR4aNH ou R5bR4bNH dans lequel R4a, R5a, R4b et R5b ont été

définis précédemment, à une température comprise entre  $-5^{\circ}\text{C}$  et  $5^{\circ}\text{C}$  (de préférence  $0^{\circ}\text{C}$ ), dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane.

Dans le cas particulier où R4a, R5a, R4b et R5b représentent tous les quatre un radical méthyle et dans le cas particulier où les groupements -NR4aR5a et NR4bR5b représentent un groupement éthylamino, les conditions de préparation des dérivés de formule (IV) sont  
5 telles que décrites par Atri et collaborateurs dans Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 1621-1629. La réaction s'effectue à une température comprise entre  $30^{\circ}\text{C}$  et  $50^{\circ}\text{C}$  (de préférence  $40^{\circ}\text{C}$ ) dans un solvant polaire et inerte tel que par exemple l'éthanol.

10 Préparation des intermédiaires de formule générale (I int) dans laquelle R1 représente un hydrogène :

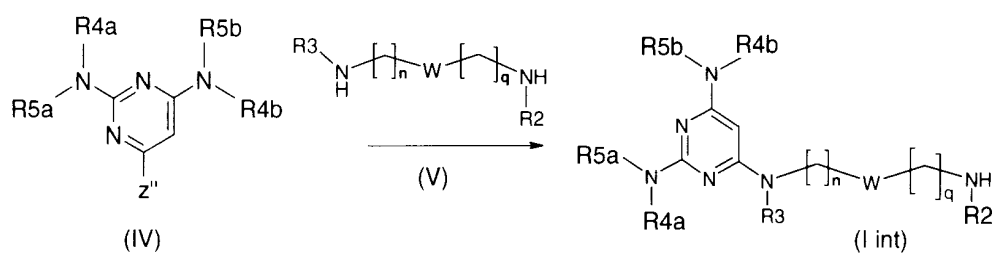


schéma B

Comme décrit dans le schéma B ci-dessus, les composés de formule générale (I int) dans laquelle R2, R3, R4a, R4b, R5a, R5b, W, n et q sont tels que définis précédemment et R1  
15 représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus, par exemple, par chauffage à une température comprise entre  $150^{\circ}\text{C}$  et  $250^{\circ}\text{C}$  (de préférence  $190^{\circ}\text{C}$ ) ou par traitement aux micro-ondes, du composé de formule (IV) dans lequel z'' représente un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore, avec un large excès du composé diamine (V).

Préparation du composé de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (composé de formule générale (Ia)) :

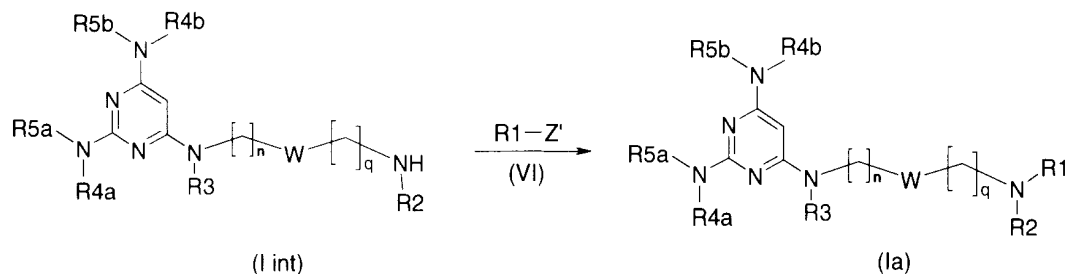


schéma C

5 Comme décrit dans le schéma C ci-dessus, les composés de formule générale (Ia) dans laquelle R2, R3, R4a, R4b, R5a, R5b, W, n, et q sont tels que définis précédemment, et R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle, hétéroarylalkyle peuvent être obtenus par exemple, en faisant réagir le composé de formule générale (VI) dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, sur le  
10 composé de formule (I int) en présence d'un piègeur d'acide minéral comme un composé amine tertiaire tel que la triéthylamine à une température comprise entre 20°C et 80°C dans un solvant tel que par exemple, le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou l'éthanol selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Ces mêmes composés de formule générale (Ia) peuvent également être préparés dans des  
15 conditions similaires à celles de la réaction d'Ullmann-Goldberg, en faisant réagir un composé halogéné de formule générale (VI) dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et de préférence un atome d'iode sur le composé (I int) en présence d'un catalyseur au cuivre, de préférence l'iodure de cuivre et d'une base organique, de préférence l'acétate de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre  
20 60°C et 80°C dans un solvant polaire tel que par exemple le DMF ou le DMSO, comme décrit par Okano et collaborateurs dans *Organic Letters*, 2003, 5, 26, 4987-4990.

Dans le cas particulier où R2 et R1 représentent respectivement un atome d'hydrogène et un radical pyridyl, les conditions de préparation des dérivés de formule (Ia) sont telles que décrites selon la méthode de Buchwald par Usui et collaborateurs dans *Bioorganic &*  
25 *Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16, 3249-3254. La réaction s'effectue en présence d'un catalyseur au palladium, de préférence le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0), d'un

ligand, de préférence le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl et d'une base organique tel que le tertbutylate de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre 60°C et 80°C (de préférence à 70°C) dans un solvant apolaire et inerte tel que par exemple le toluène.

- 5 Préparation du composé de formule générale (I) dans laquelle R1 représente –COR8 (composé de formule générale (Ib)) :

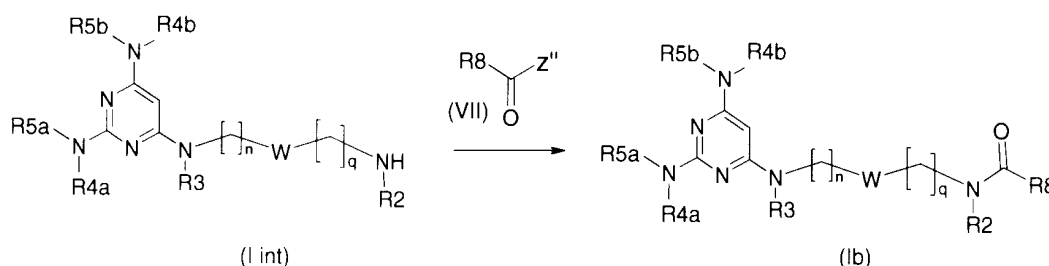


schéma D

- Comme décrit dans le schéma D ci-dessus, les composés de formule générale (Ib) dans laquelle R2, R3, R4a, R4b, R5a, R5b, W, n et q sont tels que définis précédemment et R1 représente un radical –COR8 peuvent être obtenus par exemple, en condensant le composé halogénure d'acyle de formule générale (VII) dans laquelle z'' représente un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore, sur le composé de formule (I int) en présence d'un piègeur d'acide minéral comme un composé amine tertiaire tel que la triéthylamine ou la diisopropylethylamine à une température comprise entre 10°C et 30°C (de préférence 20°C) dans un solvant inerte tel que par exemple, le dichlorométhane ou l'éther éthylique selon des méthodes connues de l'homme du métier.

- Alternativement, ces mêmes composés de formule générale (Ib) peuvent être préparés dans des conditions similaires aux couplages peptidiques, en faisant réagir l'acide carboxylique de formule générale (VIII) sur le composé (I int) à une température comprise entre 10°C et 30°C (de préférence 20°C) dans un solvant inerte tel que par exemple le dichlorométhane ou le 1,2-dichlorométhane, comme décrit dans le schéma E ci-dessous.

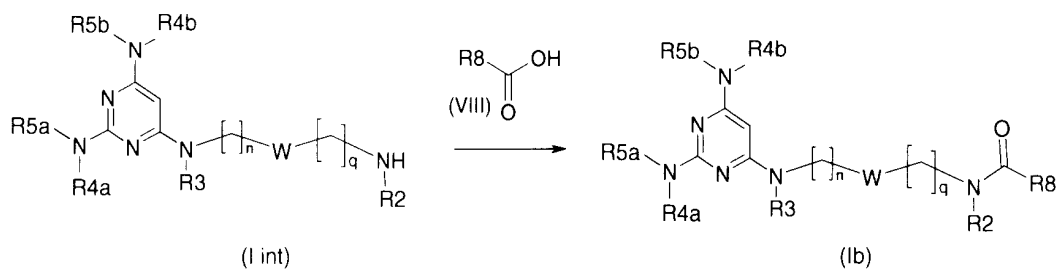
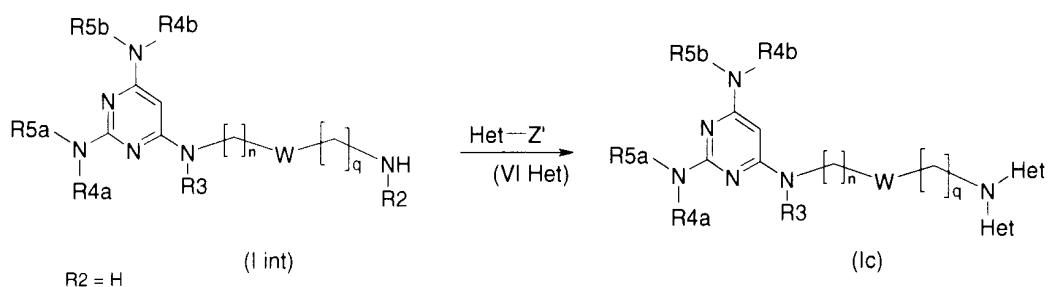


schéma E

Préparation du composé de formule générale (I) dans laquelle R2 et R1 représentent tous les deux un radical hétéroaryle identique (et de préférence un radical pyridyl), (Ic) :



5

schéma F

Décrites dans le schéma F dans lequel Het représente un radical hétéroaryle, les conditions de préparation des dérivés de formule (Ic) à partir des composés de formule générale (I int) dans laquelle R2 est un hydrogène, sont telles que décrites par Usui et collaborateurs dans

10 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, 16, 3249-3254 selon la méthode de Buchwald. La réaction s'effectue en présence d'un catalyseur au palladium, de préférence le tris(dibenzylideneacétone)dipalladium (0), d'un ligand, de préférence le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl et d'une base organique telle que le tertbutylate de sodium. La réaction s'effectue à une température comprise entre 60°C et 80°C (de

15 préférence à 70°C) dans un solvant apolaire et inerte tel que par exemple le toluène.

Préparation du composé de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un radical diaminopyrimidine (composé de formule générale (Id)) :

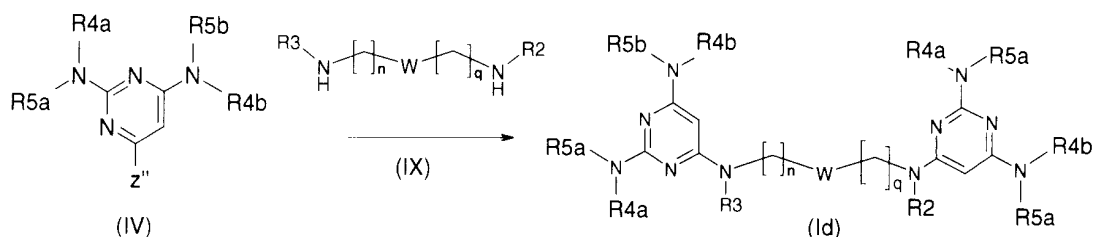
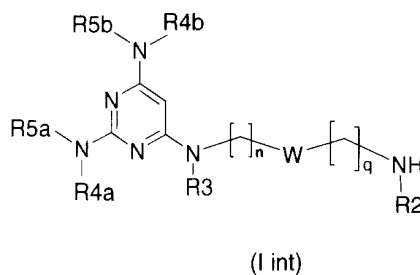


schéma G

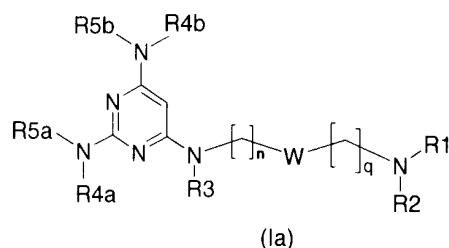
- Comme décrit dans le schéma G ci-dessus, les composés de formule générale **(Id)** dans laquelle R2, R3, R4a, R4b, R5a, R5b, W, n et q sont tels que définis précédemment et R1
- 5 représente un radical diaminopyrimidine, peuvent être obtenus, par exemple, par chauffage à une température comprise entre 150°C et 250°C (de préférence 190°C) ou par traitement aux micro-ondes, du composé de formule **(IV)** dans lequel z'' représente un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore, avec un demi équivalent du composé diamine de formule générale **(IX)**.
- 10 Ainsi l'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule générale **(I)** tel que défini ci-dessus.

- soit à partir du composé de formule générale **(I int)**



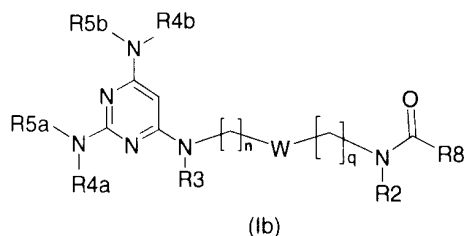
- dans lequel R2, R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et q sont tels que définis ci-dessus et avec
- 15 lequel on fait réagir :

- a) soit un composé de formule générale R1-Z' **(VI)** dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle pour conduire au composé de formule générale **(Ia)**,



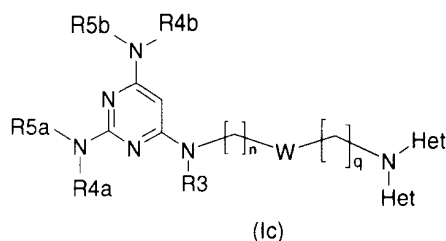
composé de formule générale **(I)** dans laquelle R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle ;

- 5 b) soit un composé de formule générale R8COZ'' **(VII)** ou R8COOH **(VIII)** dans lequel R8 est tel que défini ci-dessus et Z'' représente un atome d'halogène pour conduire au composé de formule générale **(Ib)**



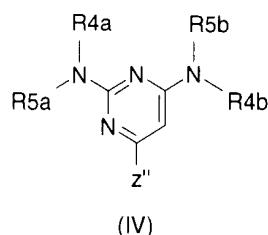
composé de formule générale **(I)** dans laquelle R1 représente -COR8 ;

- 10 - soit à partir du composé de formule générale **(I int)** dans lequel R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et q sont tels que définis ci-dessus et R2 est un atome d'hydrogène, avec lequel on fait réagir un composé de formule générale Het- Z' **(VI Het)** dans laquelle Het et Z' représentent respectivement un hétéroayle et un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule générale **(Ic)**,

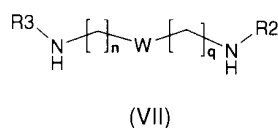


- 15 composé de formule générale **(I)** dans laquelle R2 et R1 représentent tous les deux un radical hétéroaryle identique ;

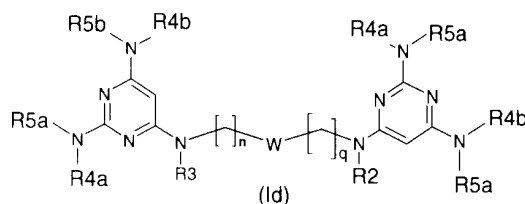
- soit à partir de l'intermédiaire de formule générale **(IV)**



dans laquelle R4a, R5a, R4b, R5b sont tels que définis ci-dessus et Z'' représente un atome d'halogène, avec lequel on fait réagir un composé de formule générale (VII)



- 5 dans lequel W, R2, R3, n et q sont tels que définis précédemment pour conduire au composé de formule générale (Id)



composé de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un radical diaminopyrimidine.

- 10 Les composés de formule générale (I) selon la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques : ils ont une activité inhibitrice de phosphatase Cdc25. Ils peuvent donc être utilisés dans différentes applications thérapeutiques.

- La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) telle que définie ci-dessus, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient  
15 pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet à titre de médicament, un composé de formule générale (I) telle que définie ci-dessus, ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

- La présente invention a également pour objet l'utilisation d'un composé de formule  
20 générale (I) telle que définie ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou

un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les cancers, les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-  
5 immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.

De préférence, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule générale **(I)** telle que définie ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir les cancers.

De manière très préférentielle la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de  
10 formule générale **(I)** telle que définie ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir le cancer, ledit cancer étant choisi parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moelle épinière, du cou, de la langue, de la tête ainsi que  
15 les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les leucémies, les mélanomes.

Le composé de formule générale **(I)** ou son sel utilisé selon l'invention peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple,  
20 le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Le composé de formule générale **(I)** ou son sel utilisé selon l'invention peut aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou  
25 des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un composé de formule générale **(I)** ou son sel utilisé selon l'invention ou l'association selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par  
30 injection intramusculaire, sous-cutanée etc.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0.1 mg et 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

### **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

Les analyses RMN des exemples 1 à 32 ont été réalisées sur un spectromètre Bruker-  
10 Avance II de 400 MHz.

Les composés sont caractérisés par leur pic moléculaire (MH<sup>+</sup>) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source d'électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50% de vallée. Pour les exemples 1 à 90 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats  
15 indiqués sont les suivantes : élution avec le mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) pendant 1 minute puis passage du mélange (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 7.5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 2 minutes.

Suivant les définitions précédentes des variables R1, R2, W, R3, R4a, R5a, R5a, R5b, n et  
20 q, les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes procédures décrites précédemment.

Les exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

La terminologie utilisée pour la nomenclature des composés ci-dessous et des exemples est  
25 la terminologie IUPAC.

**Exemple 1 : Chlorhydrate de N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(pyrimidin-2-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine**

Le composé N-(2-aminoéthyl)-N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyléthane-1,2-diamine (0,275g ; 0,00082mol), préparé selon le mode opératoire décrit dans la  
 5 demande de brevet WO 2008/152223, et le composé 2-chloropyrimidine (0,113g ; 0,00099mol) sont dissous dans 10 ml d'éthanol à température ambiante. La triéthylamine (0,138ml ; 0,00099mol) est ajoutée puis le mélange réactionnel est chauffé durant 4 heures, ramené à température ambiante puis l'éthanol est évaporé. Le résidu est repris dans l'eau et l'acétate d'éthyle puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase  
 10 organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol-ammoniaque 7N : 80-20-5) afin d'obtenir une huile jaune. Cette huile est diluée dans de l'éther (10ml), puis une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther (2N) (1,2ml ; 0,004mol) est ajoutée, le  
 15 mélange réactionnel est agité pendant 3 heures puis le solvant et l'excès d'acide sont évaporés. 10 ml d'éther diéthylique sont ajoutés puis le solide est filtré sur fritté. Après séchage sous vide à 65°C, un solide est obtenu sous forme d'une poudre de couleur marron clair, avec un rendement de 10%.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.87-1.92 (m, 8H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,30-3.70 (m, 16H) ; 5,26 (s,  
 20 1H) ; 6,69 (sl, 1H) ; 7,60 (sl, 1H) ; 8,11 (sl, 1H) ; 8,35 (d, 2H) ; 11,08 (sl, 1H) ; 11,75 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 412,23 ; M théorique = 411,29

**Exemples 2 et 3 : Chlorhydrate de N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl}-N-méthyl-N',N'-dipyridin-2-ylethane-1,2-diamine et chlorhydrate de**  
 25 **N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(pyridin-2-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine**

Le composé N-(2-aminoéthyl)-N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyléthane-1,2-diamine (0,3g ; 0,0009mol), préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO 2008/152223, le composé 2-bromopyridine (86μl ; 0,0009 mol), le 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl (22mg ; 0,04mmol), le Pd<sub>2</sub>(DBA)<sub>3</sub> (16mg ; 0,02mol)  
 30

et le tert-butylate de sodium (0,121g ; 1,3mmol) sont dissous dans 10ml de toluène anhydre préalablement dégazé. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 2 heures, ramené à température ambiante puis le toluène est évaporé. Le résidu est repris dans l'eau et l'acétate d'éthyle puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase  
 5 organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne de silice (éluant : tétrahydrofurane-méthanol : 95-5) afin d'isoler deux composés (1) et (2), traités puis salifiés selon un mode opératoire analogue à celui de l'exemple 1.

10 **Composé (1) = Exemple 2 : Chlorhydrate de N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-méthyl-N',N'-dipyridin-2-ylethane-1,2-diamine**

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,87-1,92 (m, 8H) ; 2,93 (s, 3H) ; 3,34-3,72 (m, 14H) 4,53 (sl, 2H) ; 5,21 (s, 1H) ; 7,07 (dd, 2H) ; 7,21 (dd, 2H) ; 7,44 (t, 2H) ; 8,25 (sl, 1H) ; 8,38 (d, 2H) ; 11,32 (sl, 1H) ; 11,79 (sl, 1H).

15 MH+ expérimental = 488,28 ; M théorique = 487,32

**Composé (2) = Exemple 3 : Chlorhydrate de N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthyl-N-[2-(pyridin-2-ylamino)ethyl]ethane-1,2-diamine**

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,74-1,92 (m, 8H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,32-3,91 (m, 16H) ; 5,29 (sl, 1H) ; 6,86-6,90 (m, 1H) ; 7,12 (d, 1H) ; 7,87-7,93 (m, 2H) ; 8,09 (sl, 1H) ; 9,16 (sl, 1H) ;  
 20 11,33 (sl, 1H) ; 11,73 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 411,27 ; M théorique = 410,29

**Exemple 4 : N'-(4-tert-butylphenyl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-méthylethane-1,2-diamine**

Le composé N-(2-aminoethyl)-N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthylethane-  
 25 1,2-diamine (0,2g ; 0,0006mol), préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO 2008/152223, et le composé 1-tert-butyl-4-iodobenzène (89µl ; 0,0005mol) sont dissous dans un mélange contenant l'iodure cuivreux (95 mg, 0,05 mmol) et l'acétate de césium (0,24g ; 0,00125mol) dans 3ml de diméthylformamide anhydre préalablement dégazé. Le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 1,5 heure, ramené à température

ambiante puis le solvant est évaporé. Le résidu est repris avec une solution d'ammoniaque à 20% et de l'acétate d'éthyle puis la phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'huile résiduelle  
 5 est chromatographiée sur colonne de silice (éluant : dichloromethane-methanol amoniaque 7N : 98-2 à 95-5) pour obtenir une huile jaune avec un rendement de 21%.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,19 (s, 9H) ; 1,76-1,84 (m, 8H) ; 2,24 (s, 3H) ; 2,48-2,55 (m, 4H) ; 3,04 (m, 2H) ; 3,25-3,38 (m, 10H) ; 4,74 (sl, 1H) ; 5,05 (sl, 1H) ; 5,92 (sl, 1H) ; 6,48 (d, 2H) ; 7,05 (d, 2H).

10 MH+ expérimental = 466,34 ; M théorique = 465,36

**Exemple 5 : Chlorhydrate de N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-[2-[(4-nitrophenyl)amino]ethyl]ethane-1,2-diamine**

Le composé 5 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 4 en utilisant comme réactif de départ le 1-iodo-4-nitrobenzene en  
 15 remplacement de la 2-chloropyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,85-1,93 (m, 8H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,27-3,73 (m, 16H) ; 5,22 (s, 1H) ; 6,72 (d, 2H) ; 7,56 (sl, 1H) ; 7,94-8,02 (m, 3H) ; 11,17 (sl, 1H) ; 11,65 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 455,23 ; M théorique = 454,28

Point de fusion : 136-148°C

20 **Exemple 6 : N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-[2-(7H-purin-6-ylamino)ethyl]ethane-1,2-diamine**

Le composé 6 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 6-chloropurine en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

25 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,75-1,83 (m, 8H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,49-2,64 (m, 4H) ; 3,58-3,60 (m, 12H) ; 4,69 (s, 1H) ; 5,88 (sé, 1H) ; 7,34 (sé, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H) ; 12,87 (s, 1H).

MH+ expérimental = 452,37 ; M théorique = 451,29

Point de fusion : 110-120°C

**Exemple 7 : Chlorhydrate de N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-(2-[4-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]amino)éthyl)éthane-1,2-diamine**

Le composé 7 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 4-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-amine en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,84-1,94 (m, 8H) ; 2,86 (s, 3H) ; 3,25-3,72 (m, 16H) ; 5,27 (s, 1H) ; 7,04 (d, 1H) ; 8,04 (sl, 1H) ; 8,13 (sl, 1H) ; 8,63 (d, 1H) ; 11,14 (sl, 1H) ; 11,79 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 480,19 ; M théorique = 479,27

Point de fusion : 139-148°C

**Exemple 8 : Chlorhydrate de N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]éthyl](méthyl)amino]éthyl}-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)acétamide**

Le composé N-(2-aminoéthyl)-N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-méthylethane-1,2-diamine (0,2g ; 0,0006mol), préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO 2008/152223, le composé 2-(carboxyméthylthio)pyrimidine (0,112g ; 0,00072mol), le chlorhydrate de 1-éthyl-3-[3-diméthylaminopropyl]carbodiimide (0,162g ; 0,00072mol), le composé hydroxybenzotriazole (0,23g ; 0,00072mol) et la triéthylamine (0,334ml ; 0,0014mol) sont dissous dans 10ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est agité à 23°C pendant 6 heures puis de l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane-méthanol amoniaque 7N : 97-3 à 95-5) afin d'obtenir une huile jaune. Cette huile est diluée dans du dichlorométhane (5ml) puis une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther (2N) (1ml ; 0,003mol) est ajoutée et le mélange est agité pendant 1 heure. Le solvant et l'excès d'acide sont évaporés. 10ml d'éther diéthylique sont ajoutés puis le solide est filtré sur fritté. Après séchage sous vide, le composé est obtenu sous forme d'une poudre de couleur jaune.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.84-1.94 (m, 8H) ; 2.81 (s, 3H) ; 3.13-3.73 (m, 16H) ; 3.90 (s, 2H) ; 5.31 (s, 1H) ; 7.21 (t, 1H) ; 8.0 (tl, 1H) ; 8.49 (tl, 1H) ; 8.61 (d, 2H) ; 11.03 (sl, 1H) ; 11.68 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 486.24 ; M théorique = 485,27

5 Point de fusion : 122-126°C

**Exemple 9 : Chlorhydrate de N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)acetamide**

Le composé 9 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ le N-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)ethane-1,2-diamine en remplacement de la N-(2-aminoethyl)-N'-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-N-methylethane-1,2-diamine.

10 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.84-1.92 (m, 8H) ; 3.24-3.47 (m, 12H) ; 3.85 (s, 2H) ; 5.09 (s, 1H) ; 7.18 (t, 1H) ; 7.86 (sl, 1H) ; 8.33 (sl, 1H) ; 8.59 (d, 2H) ; 11.60 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 429.12 ; M théorique = 428,21

15 Point de fusion : 80-84°C

**Exemple 10 : Chlorhydrate de N'-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-{2-[(5-nitropyrimidin-2-yl)amino}ethyl}ethane-1,2-diamine**

Le composé 10 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 2-chloro-5-nitropyrimidine en remplacement de la 2-chloropyrimidine et comme solvant de réaction, le tétrahydrofurane.

20 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.85-1.92 (m, 8H) ; 2.86 (s, 3H) ; 3.26-3.82 (m, 16H) ; 5.26 (s, 1H) ; 8.16 (sl, 1H) ; 8.91 (sl, 1H) ; 9.05 (d, 2H) ; 11.35 (sl, 1H) ; 11.79 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 457.21 ; M théorique = 456,27

Point de fusion : 161-173°C

**Exemple 11 : Chlorhydrate de N'-(6-chloropyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine**

Le composé 11 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 4,6-dichloropyrimidine en  
5 remplacement de la 2-chloropyrimidine et comme solvant de réaction, le tétrahydrofurane.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,87-1,93 (m, 8H) ; 2,85 (s, 3H) ; 3,31-3,74 (m, 16H) ; 4,82 (sl, 1H) ; 5,27 (s, 1H) ; 6,60 (sl, 1H) ; 8,10 (sl, 1H) ; 8,28 (sl, 2H) ; 11,11 (sl, 1H) ; 11,73 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 446,20 : M théorique = 445,25

10 Point de fusion : 155-162°C

**Exemple 12 : N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl(methyl)amino}ethyl-4-nitrobenzamide**

Le composé 12 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-nitrobenzoïque en  
15 remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,76-1,84 (m, 8H) ; 2,26 (s, 3H) ; 2,31-2,42 (m, 4H) ; 3,24-3,40 (m, 12H) ; 4,68 (s, 1H) ; 5,79 (sl, 1H) ; 8,00 (d, 2H) ; 8,25 (d, 2H) ; 8,64 (tl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 483,19 : M théorique = 482,28

Point de fusion : 156-160°C

20 **Exemple 13 : Chlorhydrate de N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl(methyl)amino}ethyl-3-(trifluorométhyl)benzamide**

Le composé 13 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 3-(trifluorométhyl)benzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

25 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,74-1,84 (m, 8H) ; 2,81 (s, 3H) ; 3,17-3,68 (m, 16H) ; 5,19 (s, 1H) ; 7,64 (t, 1H) ; 7,84 (d, 1H) ; 7,91 (sl, 1H) ; 8,15-8,17 (m, 2H) ; 9,06 (tl, 1H) ; 10,90 (sl, 1H) ; 11,54 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 506.19 ; M théorique = 505,28

Point de fusion : 131-145°C

**Exemple 14 : Chlorhydrate de N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino] ethyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide**

- 5 Le composé 14 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.83-1.91 (m, 8H) ; 2.89 (s, 3H) ; 3.25-3.75 (m, 16H) ; 5.28 (s, 1H) ; 8.05 (sl, 1H) ; 8.32 (s, 1H) ; 8,56 (s, 2H) ; 9,42 (tl, 1H) ; 11,13 (sl, 1H) ; 11,68 (sl, 10 1H).

MH+ expérimental = 574.15 ; M théorique = 573,26

Point de fusion : 131-145°C

**Exemple 15 : N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino] ethyl}hexadecanamide**

- 15 Le composé 15 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide palmitique en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 0.83 (sl, 3H) ; 1,22 (m, 24H) ; 1,43 (sl, 2H) ; 1,80-1,83 (m, 8H) ; 1,99 (t, 2H) ; 2,19 (s, 3H) ; 2,37 (tl, 2H) ; 2,43-2,45 (m, 2H) ; 3,1-3,37 (m, 12H) ; 4,75 (s, 20 1H) ; 5,83 (sl, 1H) ; 7,58 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 572.36 ; M théorique = 571,49

Point de fusion : 97-100°C

**Exemple 16 : N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino] ethyl}-4-octylbenzamide**

- 25 Le composé 16 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-octylbenzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 0.85 (t, 3H) ; 1.23-1.26 (m, 10H) ; 1.55 (t, 2H) ; 1.77-1.84 (m, 8H) ; 2.28 (sl, 3H) ; 2.57-2.61 (m, 6H) ; 3.26-3.37 (m, 12H) ; 4.74 (s, 1H) ; 5.91 (sl, 1H) ; 7.22 (d, 2H) ; 7.71 (d, 2H) ; 8.23 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 550.31 ; M théorique = 549.42

5 Point de fusion : 65-67°C

**Exemple 17 : N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-3-fluoro-4-nitrobenzamide**

Le composé 17 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.86-1.90 (m, 8H) ; 2.49 (s, 3H) ; 3.29-3.50 (m, 16H) ; 4.79 (s, 1H) ; 7.84 (d, 1H) ; 7.94 (d, 1H) ; 8.19 (t, 1H) ; 9.04 (sl, 1H) ; 11.22 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 501.20 ; M théorique = 500.27

Point de fusion : 180-182°C (décomposition)

15 **Exemple 18 : Chlorhydrate de N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-4-nitro-3-(trifluoromethyl)benzamide**

Le composé 18 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-nitro-3-(trifluoromethyl)benzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

20 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.82-1.97 (m, 8H) ; 2.88 (s, 3H) ; 3.24-3.46 (m, 12H) ; 3.70-3.76 (m, 4H) ; 5.26 (s, 1H) ; 7.96 (sl, 1H) ; 8.26 (d, 1H) ; 8.46 (d, 1H) ; 8.48 (s, 1H) ; 9.41 (tl, 1H) ; 11.04 (sl, 1H) ; 11.59 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 551.17 ; M théorique = 550.26

Point de fusion : 133-135°C

**Exemple 19 : Chlorhydrate de N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-4-fluoro-3-nitrobenzamide**

Le composé 19 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-fluoro-3-nitrobenzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.82-1.87 (m, 8H) ; 2.88 (s, 3H) ; 3.26-3.45 (m, 12H); 3.68-3.74 (m, 4H) ; 5.22 (s, 1H) ; 7.71 (dd, 1H) ; 7.97 (sl, 1H) ; 8.36-8.39 (m, 1H) ; 8.66 (d, 1H) ; 9.25 (tl, 1H) ; 10.97 (sl, 1H) ; 11.58 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 501.16 ; M théorique = 500,58

10 Point de fusion : 121-136°C

**Exemple 20 : Chlorhydrate de methyl 4-({2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}carbamoyle)-2-nitrobenzoate**

Le composé 20 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ le 1-methyl-2-nitroterephthalate en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.81-1.86 (m, 8H) ; 2.88 (s, 3H) ; 3.24-3.45 (m, 12H); 3.68-3.75 (m, 4H) ; 3.87 (s, 3H) ; 5.23 (s, 1H) ; 7.95 (d, 1H) ; 8.00 (sl, 1H) ; 8.35 (d, 1H) ; 8.55 (s, 1H) ; 9.32 (tl, 1H) ; 10.99 (sl, 1H) ; 11.61 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 541.19 ; M théorique = 540,28

20 Point de fusion : 121-136°C

**Exemple 21 : 4-butoxy-N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide**

Le composé 21 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-butoxybenzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 0.93 (t, 3H) ; 1.38-1.47 (m, 2H) ; 1.66-1.70 (m, 2H) ; 1.71-1.84 (m, 8H) ; 2.24 (s, 3H) ; 2.31-2.66 (m, 4H) ; 3.24-3.37 (m, 12H); 3.99 (m, 2H) ; 4.71 (s, 1H) ; 5.85 (sl, 1H) ; 6.92 (d, 2H) ; 7.76 (d, 2H) ; 8.14 (t, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 510.24 ; M théorique = 409,35

Point de fusion : 99-101°C

**Exemple 22 : N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-**

**5 tetrahydronaphthalene-2-carboxamide**

Le composé 22 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 5,5,8,8-tetraméthyl-5.6.7.8-tetrahydro-2-naphthalenecarboxylique en remplacement de la 2-(carboxyméthylthio)pyrimidine.

10 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.25 (s, 12H) ; 1.64 (s, 4H) ; 1.77-1.84 (m, 8H) ; 2.27 (s, 3H) ; 2.49-2.54 (m, 4H) ; 3.25-3.40 (m, 12H) ; 4.75 (s, 1H) ; 5.90 (sl, 1H) ; 7.34 (d, 1H) ; 7.54 (d, 1H) ; 7.77 (s, 1H) ; 8.26 (tl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 548.28 ; M théorique = 547,40

Point de fusion : 141-146°C (décomposition)

**15 Exemple 23 : N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide**

Le composé 23 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide pentafluorobenzoïque en remplacement de la 2-(carboxyméthylthio)pyrimidine.

20 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.71 (m, 8H) ; 2.32 (s, 3H) ; 2.59 (m, 4H) ; 3.29-3.38 (m, 12H) ; 4.82 (sl, 1H) ; 8.97 (sl, 1H) ; 11.38 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 528.14 ; M théorique = 527,24

Point de fusion : 182-195°C (décomposition)

**Exemple 24 : Chlorhydrate de 4-(dipropylsulfamoyl)-N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide**

Le composé 24 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-(dipropylsulfamoyl) benzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 0.73 (t, 6H) ; 1.41 (t, 4H) ; 1.74-1.79 (m, 8H) ; 2.81 (s, 3H) ; 2.94-2.98 (m, 4H) ; 3.18-3.40 (m, 12H) ; 3.60-3.69 (m, 4H) ; 5.21 (s, 1H) ; 7.78 (d, 2H) ; 7.98 (sl, 1H) ; 8.03 (d, 2H) ; 9.05 (sl, 1H) ; 10.96 (sl, 1H) ; 11.61 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 601.21 ; M théorique = 600,36

10 Point de fusion : 130-144°C

**Exemple 25 : Chlorhydrate de 4-cyano-N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}benzamide**

Le composé 25 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 8 en utilisant comme réactif de départ l'acide 4-cyanobenzoïque en remplacement de la 2-(carboxymethylthio)pyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.84-1.97 (m, 8H) ; 2.88 (s, 3H) ; 3.26-3.46 (m, 12H) ; 3.67-3.73 (m, 4H) ; 5.23 (s, 1H) ; 7.93 (d, 2H) ; 7.98 (sl, 1H) ; 8.07 (d, 2H) ; 9.20 (sl, 1H) ; 11.00 (sl, 1H) ; 11.61 (sl, 1H).

MH<sup>+</sup> expérimental = 463.17 ; M théorique = 462,29

20 Point de fusion : 131-168°C

**Exemple 26 : N'-1,3-benzothiazol-2-yl-N-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine**

Le composé 26 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 2-bromo-1,3 benzothiazole en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1.82 (m, 8H) ; 2.49-2.53 (m, 4H) ; 2.53 (s, 3H) ; 3.34-3.40 (m, 12H) ; 4.78 (sl, 1H) ; 7.00 (dd, 1H) ; 7.20 (dd, 1H) ; 7.35 (d, 1H) ; 7.64 (d, 1H) ; 7.98 (sl, 1H) ; 8.29 (sl, 1H).

MH+ expérimental = 467.23 ; M théorique = 466,26

**Exemple 27 : N,N'-bis(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)pentane-1,5-diamine**

Le composé 4-chloro-2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidine (1g ; 0,004mol), préparé selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet WO 2008/152223, le composé 1,5-diaminopentane (0,118ml ; 0,001mol) et le composé triéthylamine (0,56ml ; 0,004mol) sont dissous dans un tube en verre scellé adapté au chauffage par micro-ondes. Le mélange est chauffé durant 1 heure à 190°C dans un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser), puis repris dans l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution d'acide citrique 1M. puis la phase aqueuse est neutralisée avec une solution saturée en bicarbonate de sodium et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue se solidifie avec le temps pour former le composé solide sous forme d'une poudre de couleur rose avec un rendement de 10%.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,19-1,30 (m, 2H) ; 1,41-1,48 (m, 4H) ; 1,73-1,84 (m, 16 H) ; 3,07-3,30 (m, 20H) ; 4,64 (s, 2H) ; 5,93 (sl, 2H)

MH+ expérimental = 535.30 ; M théorique = 534,75

Point de fusion : 65-78°C

**Exemple 28 : N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine**

Le composé 28 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 27 en utilisant comme réactif de départ le N-(2-aminoethyl)-N-methylethane-1,2-diamine en remplacement du composé 1,5-diaminopentane.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,70-1,90 (m, 16 H) ; 2,5-2,8 (m, 3H) ; 3,1-3,4 (m, 24H) ; 4,64 (s, 2H) ; 6,3 (sl, 2H)

MH+ expérimental = 550.34 ; M théorique = 549,40

Point de fusion : 138-140°C

**Exemple 29 : N'-(9-benzyl-9H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine**

Le composé 29 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 9-benzyl-6-chloro-9H-purine préparé tel que décrit dans *Journal of Medicinal Chemistry* (2005), 48(3), 710-722, en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,73-1,83 (m, 8H) ; 2,24 (s, 3H) ; 2,49-2,63 (m, 4H) ; 3,24-3,57 (m, 12H) ; 4,70 (s, 1H) ; 5,36 (s, 2H) ; 5,87 (sé, 1H) ; 7,25-7,34 (m, 5H) ; 7,49 (sé, 1H) ; 8,21 (sé, 1H) ; 8,23 (s, 1H).

10 MH+ expérimental = 542,43; M théorique = 541,34

Point de fusion : 78-80°C

**Exemple 30 : N'-(7-benzyl-7H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine**

Le composé 30 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 7-benzyl-6-chloro-7H-purine préparé tel que décrit dans *Journal of Medicinal Chemistry* (2005), 48(3), 710-722, en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

15 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,75-1,84 (m, 8H) ; 2,18 (s, 3H) ; 2,49-2,63 (m, 4H) ; 3,22-3,46 (m, 12H) ; 4,69 (s, 1H) ; 5,56 (s, 2H) ; 5,87 (sé, 1H) ; 6,2 (sé, 1H) ; 7,10-7,34 (m, 5H) ; 8,24  
20 (s, 1H) ; 8,39 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 542,39 ; M théorique = 541,34

Point de fusion : 80°C

**Exemple 31 : N'-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-{2-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino}ethyl}ethane-1,2-diamine**

25 Le composé 31 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 6-chloro-9-méthyl-9H-purine préparé tel que décrit dans *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2004), 12(1), 139-149, en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,76-1,84 (m, 8H) ; 2,21 (s, 3H) ; 2,49-2,63 (m, 4H) ; 3,24-3,57 (m, 12H) ; 3,71 (s, 3H) ; 4,70 (s, 1H) ; 5,87 (sé, 1H) ; 7,42 (sé, 1H) ; 8,06 (s, 1H) ; 8,21 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 465,31 : M théorique = 466,36 Point de fusion : 85-90°C

5 **Exemple 32 : N6-{2-[2-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-7H-purine-2,6-diamine**

Le composé 32 décrit ci-dessous a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 1 en utilisant comme réactif de départ le 6-chloro-7H-purin-2-amine en remplacement de la 2-chloropyrimidine.

10 RMN-<sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO) : 1,75-1,83 (m, 8H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,49-2,64 (m, 4H) ; 3,58-3,60 (m, 12H) ; 4,15 (m, 2H) ; 4,69 (s, 1H) ; 5,88 (sé, 1H) ; 7,34 (sé, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 12,87 (s, 1H).

MH+ expérimental = 465,31 : M théorique = 466,30

Point de fusion : 120°C

15 **ETUDE DES COMPOSÉS SELON L'INVENTION :**

**A- Etude pharmacologique**

**Protocoles des tests**

i) Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante Cdc25C purifiée :

20 L'activité phosphatase de la protéine MBP-Cdc25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en 3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante Cdc25. La préparation de la protéine de fusion MBP-Cdc25C est décrite dans la demande de brevet PCT WO 01/44467.

25 La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La protéine MBP-Cdc25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'éluion suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans le

tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ; 20% glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40  $\mu$ M. La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500  $\mu$ M finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100% (Sigma #M2629)). Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor2 (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50% la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

#### ii) Caractérisation de l'activité anti-proliférative :

A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80  $\mu$ l de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10% de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont étéensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10  $\mu$ M. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI50. Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10<sup>-2</sup> M et utilisés en culture avec 0.1% DMSO en final.

**Résultats des tests :**Résultats sur l'enzyme CDC25

Les composés des exemples présentés ci-dessus présentent une CI50 inférieure ou égale à 40  $\mu$ M sur l'activité de l'enzyme recombinante Cdc25-C purifiée.

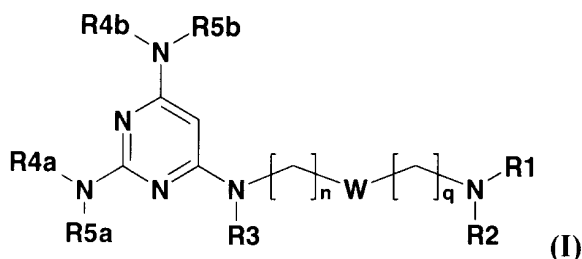
- 5 Parmi ces composés, les exemples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 et 32 présentent une CI50 inférieure ou égale à 10  $\mu$ M.

Parmi ces derniers, les exemples 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 et 32 présentent une CI50 inférieure ou égale à 2000 nM.

- 10 Parmi ces derniers, les exemples 6, 11, 17, 21, 27, 28, 29, 30 et 31 présentent une CI50 inférieure ou égale à 1000 nM.

**REVENDICATIONS**

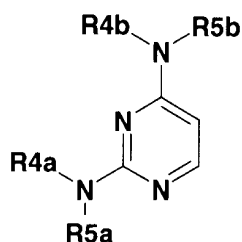
1. Composé de formule générale (I)



sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle :

- 5 R1 représente l'un des radicaux suivants :
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- 10
- aralkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- 15
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- 20
- hétéroarylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

- un radical de formule :



- un radical de formule –COR8;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino ;

W représente –NR6–, –CR6R7–, un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

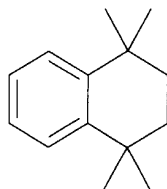
R4a, R4b, R5a et R5b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ; ou bien R4a et R5a et/ou R4b et R5b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino.
- aralkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle,

dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino.

- 5
- hétéroarylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
  - alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
  - hétéroarylthioalkyle,
  - un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé ;

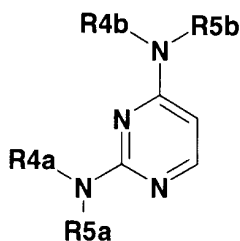
étant entendu que R2 ne représente un radical hétéroaryle que si R1 représente lui aussi ce même radical hétéroaryle.

- 15
2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R1 ne représente pas un radical -COR8.
  3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R1 représente un radical -COR8.
  4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle.
  - 20
  5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que W représente -NR6-.
  6. Composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que W représente -CR6R7-.

7. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- un radical de formule :



- un radical de formule –COR8;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino ;

W représente –NR6–, –CR6R7– ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

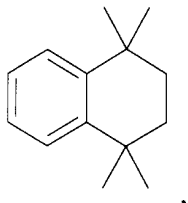
R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a, R4b, R5a et R5b représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle ; ou bien R4a et

R5a et/ou R4b et R5b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle :

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
- hétéroarylthioalkyle,



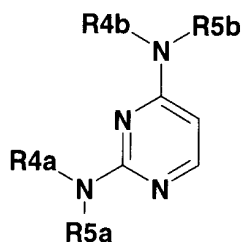
- 10 – un radical de formule :

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

**8.** Composé selon l'une des revendications 1 ou 7 caractérisé en ce que,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,
- un radical de formule :



– un radical de formule  $-\text{COR}_8$  ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

5 W représente  $-\text{NR}_6-$ ,  $-\text{CR}_6\text{R}_7-$  ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

10 R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

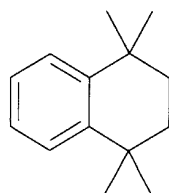
R8 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle,  
15 dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,

– hétéroarylthioalkyle,

– un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

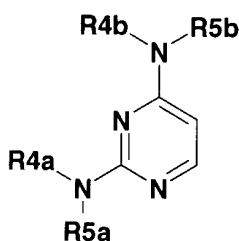
9. Composé selon l'une des revendications 1 ou 7 à 8 caractérisé en ce que,

R1 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino,

– un radical de formule :



– un radical de formule  $-\text{COR}_8$  ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

W représente  $-\text{NR}_6-$ ,  $-\text{CR}_6\text{R}_7-$ ,

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

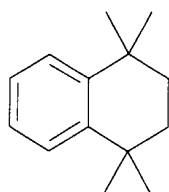
n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

R8 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle, aryle, alkylaminosulfonyle, aminosulfonyle, amino, alkylamino, dialkylamino.
- 5
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
  - hétéroarylthioalkyle,
  - un radical de formule :

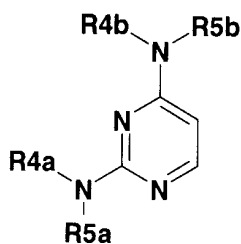


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

- 10 **10.** Composé selon l'une des revendications 1 ou 7 à 9 caractérisé en ce que.

R1 représente l'un des radicaux suivants :

- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,
- 15
- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,
  - un radical de formule :



- 20
- un radical de formule -COR8 ;

R2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié comportant de 1 à 3 atomes de carbone ou un radical hétéroaryle ;

W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$  ;

R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

5 n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;

R3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;

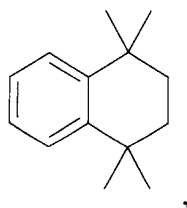
10 R8 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle, aralkyle,

– alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,

15 – hétéroarylthioalkyle,

– un radical de formule :



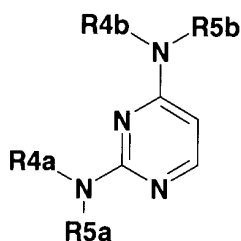
ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

11. Composé selon l'une des revendications 1 ou 7 à 10 caractérisé en ce que,

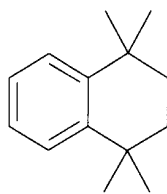
20 R1 représente l'un des radicaux suivants :

– aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, nitro,

- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, aralkyle.
- un radical de formule :



- 5      - un radical de formule  $-COR_8$  ;
- R2 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hétéroaryle ;
- W représente  $-NR_6-$ ,  $-CR_6R_7-$  ;
- R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- n ou q sont des nombres entiers compris entre 0 et 6 inclus étant entendu que n et q ne sont pas 0 en même temps ;
- 10      R3 représente un atome d'hydrogène ;
- R4a et R5a, et R4b et R5b, forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent un radical hétérocycloalkyle ;
- R8 représente l'un des radicaux suivants :
- 15      - aryle substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents choisis parmi alkyle, haloalkyle, nitro, halo, alkoxy, cyano, alkoxy-carbonyle, dialkylaminosulfonyle,
- alkyle comportant de 1 à 15 atomes de carbone,
- hétéroarylthioalkyle.
- 20      - un radical de formule :



ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

**12.** Composé selon l'une des revendications 1 à 11 caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des propositions suivantes est satisfaite :

- 5       – le terme hétérocycloalkyle désigne une pyrrolidine ou une pipéridine,  
           – le terme aryle représente le radical phényle,  
           – le terme aralkyle représente le radical benzyle,  
           – le terme hétéroaryle représente un radical pyridinyle, pyrimidinyle, purinyle, ou benzothiazolyle, et
- 10       – le groupement hétéroarylthioalkyle est le groupement pyrimidinylthiométhyle,

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

**13.** Composé de formule générale **(I)** choisi parmi l'un des composés suivants :

*N'*-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-*N*-méthyl-*N*-[2-(pyrimidin-2-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine ;

- 15 *N*-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}éthyl}-*N*-méthyl-*N'*,*N'*-dipyridin-2-ylethane-1,2-diamine ;

*N'*-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-*N*-méthyl-*N*-[2-(pyridin-2-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine ;

- 20 *N'*-(4-tert-butylphényl)-*N*-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}éthyl}-*N*-méthylethane-1,2-diamine ;

*N'*-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-*N*-méthyl-*N*-{2-[(4-nitrophényl)amino]éthyl}éthane-1,2-diamine ;

*N'*-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-*N*-méthyl-*N*-[2-(7H-purin-6-ylamino)éthyl]éthane-1,2-diamine ;

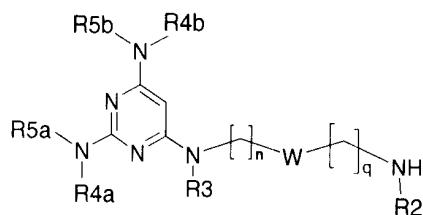
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-(2-{[4-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl]amino}ethyl)ethane-1,2-diamine ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)acetamide ;
- 5 N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)acetamide ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-{2-[(5-nitropyrimidin-2-yl)amino]ethyl}ethane-1,2-diamine ;
- 10 N'-(6-chloropyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-4-nitrobenzamide ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-3-(trifluoromethyl)benzamide ;
- 15 N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}hexadecanamide ;
- 20 N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-4-octylbenzamide ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-3-fluoro-4-nitrobenzamide ;
- N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-4-nitro-3-(trifluoromethyl)benzamide ;
- 25 N-{2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}-4-fluoro-3-nitrobenzamide ;
- Methyl 4-({2-[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methylamino)ethyl}carbonyl)-2-nitrobenzoate ;

- 4-butoxy-N-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl} (methyl) amino]ethyl} benzamide ;
- N-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino] ethyl}-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide ;
- 5 N-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino] ethyl}-2,3,4,5,6-pentafluorobenzamide ;
- 4-(dipropylsulfamoyl)-N-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl} benzamide ;
- 4-cyano-N-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino] ethyl} (methyl)amino]ethyl} benzamide ;
- 10 N'-1,3-benzothiazol-2-yl-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;
- N,N'-bis(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)pentane-1,5-diamine ;
- N'-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;
- 15 N'-(9-benzyl-9H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;
- N'-(7-benzyl-7H-purin-6-yl)-N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine ;
- 20 N'-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)-N-methyl-N-{2-[(9-methyl-9H-purin-6-yl)amino]ethyl} ethane-1,2-diamine ;
- N6-{2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}-7H-purine-2,6-diamine ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 25 **14.** Procédé de préparation d'un composé de formule générale **(I)** tel que défini à la revendication 1, caractérisé en ce que ce composé est préparé :

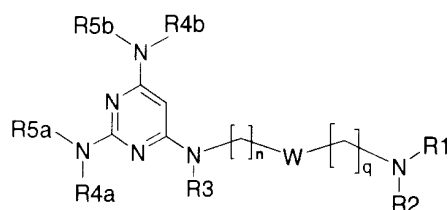
- soit à partir du composé de formule générale **(I int)**



(I int)

dans lequel R2, R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et q sont tels que définis à la revendication 1 et avec lequel on fait réagir :

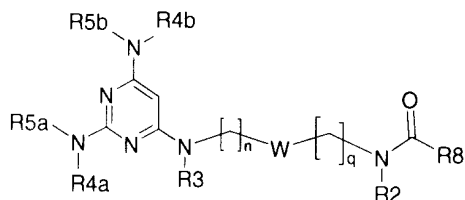
- 5 a) soit un composé de formule générale R1-Z' (**VI**) dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle pour conduire au composé de formule générale (**Ia**).



(Ia)

composé de formule générale (**I**) dans laquelle R1 représente un radical aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle :

- 10 b) soit un composé de formule générale R8COZ'' (**VII**) ou R8COOH (**VIII**) dans lequel R8 est tel que défini à la revendication 1 et Z'' représente un atome d'halogène pour conduire au composé de formule générale (**Ib**)

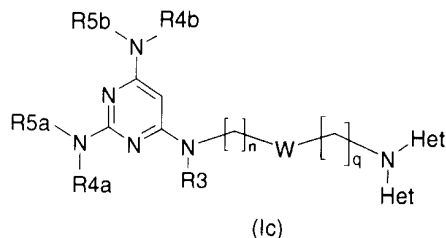


(Ib)

composé de formule générale (**I**) dans laquelle R1 représente -COR8 ;

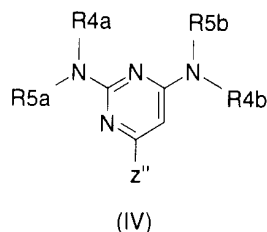
- 15 - soit à partir du composé de formule générale (**I int**) dans lequel R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et q sont tels que définis à la revendication 1 et R2 est un atome d'hydrogène, avec lequel on fait réagir un composé de formule générale Het- Z' (**VI Het**) dans laquelle Het et

Z' représentent respectivement un hétéroayle et un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule générale **(Ic)**,

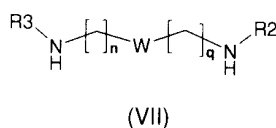


composé de formule générale **(I)** dans laquelle R2 et R1 représentent tous les deux un radical hétéroayle identique ;

- soit à partir de l'intermédiaire de formule générale **(IV)**

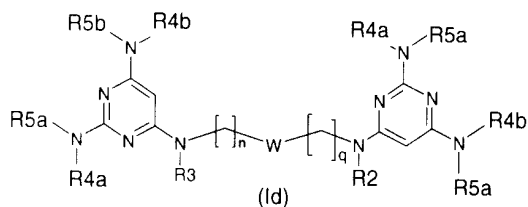


dans laquelle R4a, R5a, R4b, R5b sont tels que définis à la revendication 1 et Z'' représente un atome d'halogène, avec lequel on fait réagir un composé de formule générale **(VII)**



10

dans lequel W, R2, R3, n et q sont tels que définis à la revendication 1 pour conduire au composé de formule générale **(Id)**



composé de formule générale **(I)** dans laquelle R1 représente un radical diaminopyrimidine.

15 **15.** Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale **(I)** selon l'une des revendications 1 à 13 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 16.** A titre de médicament, un composé de formule générale **(I)** selon l'une des revendications 1 à 13 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.
- 17.** Utilisation d'un composé de formule générale **(I)** selon l'une des revendications 1 à 13 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les cancers, les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.
- 18.** Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter ou prévenir les cancers.
- 19.** Utilisation selon la revendication 18, caractérisée en ce que les cancers destinés à être traités ou prévenus sont choisis parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moelle épinière, du cou, de la langue, de la tête ainsi que les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les leucémies, les mélanomes.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE PARTIEL**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche  
voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement  
national

FA 721871  
FR 0902353

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	FR 2 915 747 A (SOD CONSEILS RECH APPLIC [FR]) 7 novembre 2008 (2008-11-07) * page 1, ligne 2-4 * * page 41; exemples 69,70 * * page 49; revendication 1 * * page 58; revendication 15 *	1,2,4-19	C07D239/50 C07D403/14 A61K31/506 A61P35/00
A	WO 2008/005538 A (EXELIXIS INC [US]; ZHANG WENTAO [US]) 10 janvier 2008 (2008-01-10) * page 119; revendication 1 *	1,2,4-19	
A	WO 2008/031556 A (UCB PHARMA SA [BE]; RAPHY GILLES [GB]; WATSON ROBERT JOHN [GB]; HANNAH) 20 mars 2008 (2008-03-20) * page 176; revendication 1 *	1,2,4-19	
A	US 2006/281712 A1 (YEN CHI-FENG [TW] ET AL) 14 décembre 2006 (2006-12-14) * page 136; revendication 1 *	1,2,4-19	
A	WO 96/26941 A (UPJOHN CO [US]; BUNDY GORDON L [US]; PALMER JOHN R [US]; WEBER GREGORY) 6 septembre 1996 (1996-09-06) * page 52; revendication 1 *	1,2,4-19	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
16 novembre 2009		Jeanjean, Fabien	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p>		<p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0902353 FA 721871**

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

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 16-11-2009

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

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2915747	A	07-11-2008	WO 2008152223 A1	18-12-2008
-----				
WO 2008005538	A	10-01-2008	AU 2007269540 A1	10-01-2008
			CA 2656290 A1	10-01-2008
			EP 2043651 A2	08-04-2009
			US 2009232828 A1	17-09-2009
-----				
WO 2008031556	A	20-03-2008	EP 2066645 A2	10-06-2009
-----				
US 2006281712	A1	14-12-2006	AUCUN	
-----				
WO 9626941	A	06-09-1996	AU 694853 B2	30-07-1998
			AU 5172296 A	18-09-1996
			CA 2212195 A1	06-09-1996
			CN 1177354 A	25-03-1998
			EP 0812322 A1	17-12-1997
			JP 11501623 T	09-02-1999
			NZ 304519 A	28-01-2000
			US 5795986 A	18-08-1998
-----				

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 721871  
FR 0902353

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

1. revendications: 1-2, 4-19 (toutes partiellement)

concernant les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un aryle ainsi que les compositions les comprenant, leur utilisation et leur procédé de fabrication  
---

2. revendications: 1-2, 4-6, 12-19 (toutes partiellement)

concernant les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un aralkyle ainsi que les compositions les comprenant, leur utilisation et leur procédé de fabrication  
---

3. revendications: 1-2, 4-19 (toutes partiellement)

concernant les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un hétéroaryle ou un radical de formule NR4aR5a-C4H2N2-NR4aR5a ainsi que les compositions les comprenant, leur utilisation et leur procédé de fabrication  
---

4. revendications: 1-2, 4-6, 12-19 (toutes partiellement)

concernant les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un hétéroarylalkyle ainsi que les compositions les comprenant, leur utilisation et leur procédé de fabrication  
---

5. revendications: 1 (partiellement), 3, 4(partiellement)-19 (partiellement)

concernant les composés de formule (I) dans laquelle R1 représente un radical de formule -COR8 ainsi que les compositions les comprenant, leur utilisation et leur procédé de fabrication  
---

La première invention a été recherchée.

La présente demande ne satisfait pas aux dispositions de l'article L.612-4 du CPI car elle concerne une pluralité d'inventions qui ne sont pas liées entre elles en formant un seul concept inventif général. Les raisons pour lesquelles la présente demande porte sur cinq inventions non liées entre elles de telle sorte qu'elles ne formeraient qu'un seul concept inventif général, sont les suivantes: l'état de la technique est représenté par le document D1 qui décrit le composé de formule (I) (p. 49, revendication 1) et en particulier les composés spécifiques des exemples 69 et 70 (voir p. 41) ayant une activité inhibitrice de phosphatases Cdc25 (voir p. 1, l. 2 à 4) et utiles pour le traitement du

**ABSENCE D'UNITÉ D'INVENTION  
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE B**

Numéro de la demande

FA 721871  
FR 0902353

La division de la recherche estime que la présente demande de brevet ne satisfait pas à l'exigence relative à l'unité d'invention et concerne plusieurs inventions ou pluralités d'inventions, à savoir :

cancer (p. 58, revendication 15). Les composés de la présente demande diffèrent au vu du radical R8 (voir définition).

Le problème technique, sur lequel se fondent les présentes revendications, consiste en la mise à disposition d'inhibiteurs de phosphatases Cdc25 alternatifs utiles pour le traitement du cancer.

Au vu des exemples de D1, les différentes alternatives revendiquées ne partagent aucun nouvel élément structural commun les différenciant de l'art antérieur.

De plus les différentes alternatives des composés chimiques de la présente demande n'appartiennent pas à une classe de composés chimiques reconnue c'est à dire une classe dont il serait attendu, en tenant compte des connaissances en l'état de la technique, que les membres se comportassent de la même façon dans le contexte de l'invention revendiquée.

Etant donné qu'aucun concept inventif général ne lie entre elles les inventions, la présente demande ne remplit donc pas les conditions d'unité d'invention.

Seule la première invention a été recherchée.

D1 = FR2915747