

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 août 2008 (21.08.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2008/099073 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

*C07D 403/14* (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)  
*C07D 413/14* (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)  
*C07D 417/14* (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 407/14* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01) *C07D 409/14* (2006.01)

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **BABIN, Didier** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BOUABOULA, Monsif** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de la France, F-75013 Paris (FR). **MENDEZ-PEREZ, Maria** [ES/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 65926, Frankfurt (DE). **MIGNANI, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **NGUEFACK, Jean-Flaubert** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **OLSEN, Jacob-Alsboek** [DK/DE]; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt (DE). **TONNERRE, Bernard** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **WAGNON, Jean** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/000002

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0700064 5 janvier 2007 (05.01.2007) FR

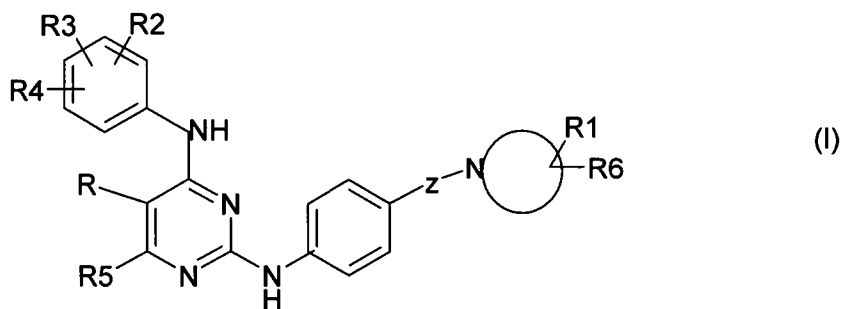
(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

**SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NEW N, N'- 2,4-DIANILINOPYRIMIDINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AS DRUGS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS ESSENTIALLY AS IKK INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE N, N' - 2, 4 -DIANILINO PYRIMIDINES, LEUR UTILISATION COMME INHIBITEURS DE IKK, LEUR PREPARATION ET LEUR COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES



(57) Abstract: The invention relates to products of the formula (I) in which: R is H or HaI; one of R2, R3 and R4 is hydrogen while the others are hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy; R5 is hydrogen or halogen; the saturated cycle (N) contains 4 to 7 links; C1 is -X1-R7 with X1 being -(CH2)m- and R6 being H, OH, -CH2OH, -CO-N-, -CO2H, -CO2alk, or C1 is -X2-R7 with X2 essentially being -O-, -O-(CH2)n-, -CH(OH)-(CH2)n-, -CO-, -CO-NRc-O-, -CH(N)-, -C=NOH-, -C=N-NH2-, -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2- and R6 being hydrogen; and R7 is an optionally substituted heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl cycle; with n, n1, n2 = 0-3; m=1-3; said products being in the form of isomers. The invention also relates to the salts thereof as a drug and essentially as IKK inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les produits de formule (I) dans laquelle R représente H ou HaI; R2, R3 et R4 représentent l'un hydrogène et les autres hydrogène, halogène, alkyle ou alcoxy; R5 représente hydrogène ou halogène; le cycle (N) renferme 4 à 7 chaînons, saturé; C1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R6 représente H, OH, -CH2OH, -CO-N-, -CO2H, -CO2alk ou bien C1 représente -X2-R7 avec X2 représente notamment -O-, -O-(CH2)n-, -CH(OH)-(CH2)n-, -CO-, -CO-NRc-O-, -CH(N)-, -C=NOH-, -C=N-NH2-, -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2-, et R6 représente hydrogène; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués; avec n, n1, n2 = 0-3; m=1-3; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de IKK.



WO 2008/099073 A1



(74) Mandataire : **BOURGOUIN MULLER, Alessandra**;  
c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de  
france, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publiée :**

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

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

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de  
5 **N,N'-2,4-dianilinopyrimidines**, leur procédé de prépa-  
ration, les nouveaux intermédiaires obtenus, leur appli-  
cation à titre de médicaments, les compositions phar-  
maceutiques les renfermant et la nouvelle utilisation de  
tels dérivés de 2,4-dianilinopyrimidines.

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

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

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

La présente invention a ainsi pour objet de nouveaux  
dérivés de 2,4-dianilinopyrimidines dotés d'effets  
30 inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases.

Les produits de la présente invention peuvent ainsi  
notamment être utilisés pour la prévention ou le

traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.

Parmi ces protéines kinases, on cite plus particulièrement la protéine kinase IKK-alpha (IKK $\alpha$ ) et  
5 IKK-béata (IKK $\beta$ ).

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

Le NF-kB (Nuclear factor kappa B) appartient à une famille de complexes de facteurs transcriptionnels constitués de différentes combinaisons de polypeptides  
15 Rel/NF-KB. Les membres de cette famille de polypeptides reliés à NF-KB régulent l'expression de gènes impliqués dans les réponses immunes et inflammatoires. ((Bames PJ, Karin M (1997) N Engl J Med 336,1066-1071) et (Baeuerle PA, Baichwal VR (1997) Adv Immunol 65, 111-137)). Dans  
20 les conditions basales, les dimères de NF-KB sont retenus sous forme inactive dans le cytoplasme, par des protéines inhibitrices membres de la famille IKB (Beg et. al., Genes Dev., 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, Trends Genet. 9:427-433), 1991); Haskil et. al., Cell 65: 1281-  
25 1289, 1991). Les protéines de la famille IKB masquent le signal de translocation nucléaire de NF-KB. La stimulation de la cellule par différents types de ligands tels que les cytokines, le ligand anti-CD40, le lipopolysaccharide (LPS), les oxydants, des mitogènes  
30 comme le phorbol ester, des virus ainsi que beaucoup d'autres stimulants, entraîne l'activation du complexe IKB-Kinase (IKK) qui va à son tour phosphoryler IKB au niveau des résidus serines 32 et 34. Une fois phosphorylé, IKB sera sujet à des ubiquitinations menant  
35 à sa dégradation par le protéasome (26S), permettant

ainsi la libération et la translocation de NF-KB dans le noyau où il va se lier à des séquences spécifiques au niveau des promoteurs de gènes cibles induisant ainsi leur transcription.

5 Dans le complexe IKB-Kinase (IKK), les principales kinases sont IKK1 (IKK $\alpha$ ) et IKK2 (IKK $\beta$ ) qui sont capables de phosphoryler directement les différentes classes d'IKB. Dans ce complexe IKK, IKK2 est la kinase dominante (Mercurio et. al., Mol. Cell Biol., 19:1526, 1999-, Zandi  
10 et. al., Science; 28 1: 1 3) 60, 1998; Lee et. al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:93) 19, 1998).

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

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

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

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

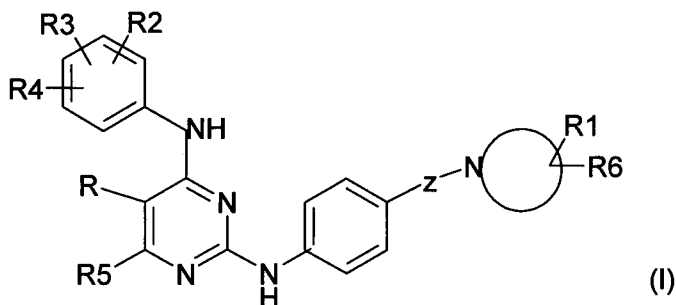
transcription de la cycline D, qui associées à l'hyperphosphorylation de Rb entraîne la transition des phases G1 à S et l'inhibition de l'apoptose.

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

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

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

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



dans laquelle:

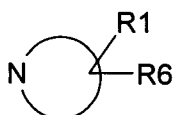
R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que  
 5 l'un représente un atome d'halogène ou CF<sub>3</sub> et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

Z représente CO ou SO<sub>2</sub> ;

le cycle(N) soit



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

étant entendu que R1 et R6 représentent l'une des 6 5 alternatives suivantes i) à vi) :

20 i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

et R6 représente l'atome d'hydrogène, ou les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -CO-NRaRb, -CH<sub>2</sub>-  
 25 NraRb, -CO<sub>2</sub>H, et -CO<sub>2</sub>alk;

ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

-O- ; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ; -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ; -CO- ; -CO-NR<sub>c</sub>- ;  
 -CO-NR<sub>c</sub>-O- ; -CH(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH<sub>2</sub>- ;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NR<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- ; et R<sub>7</sub> représente un cycle  
 hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous  
 5 éventuellement substitués ;  
 et R<sub>6</sub> représente hydrogène ou le radical méthyle ;

iii) R<sub>1</sub> représente -NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome  
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
 10 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3  
 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical  
 choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et  
 SO<sub>2</sub>-alk ; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;  
 étant entendu que lorsque W représente un atome  
 15 d'hydrogène alors z représente CO ;

iv) R<sub>1</sub> représente -CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome  
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3  
 20 atomes de carbone et éventuellement substitué par un  
 radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-  
 N(alk)<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

v) R<sub>1</sub> représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente  
 25 hydrogène ;

vi) R<sub>1</sub> représente X<sub>3</sub>-R<sub>7</sub> avec X<sub>3</sub> représente -CH(OH)-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ; -CO- ; -CH(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH<sub>2</sub>- ;  
 et R<sub>7</sub> représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou  
 30 hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
 et R<sub>6</sub> représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux  
 hydroxyle, méthyle, méthoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -CO-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, -CH<sub>2</sub>-  
 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> et -CO<sub>2</sub>alk ;  
 avec n, n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent  
 35 un entier de 0 à 3 ;  
 m représente un entier de 1 à 3 ;

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

5 NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou  
10 plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>,  
15 l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux oxo ; hydroxyle ; alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs  
20 atomes d'halogène ; ou encore par un radical méthyle et un radical hydroxyle sur le même carbone;  
tous les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les  
25 atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes  
30 d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ou NRaRb;

NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> est tel que soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, sont tels que R<sub>8</sub> représente l'atome  
35 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces

radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; et R<sub>9</sub> représente l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>, NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, les radicaux alkyle que représente R<sub>9</sub> étant de plus éventuellement substitués par un radical phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ; tous les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, étant constitués de 4 à 10 chaînons et renfermant 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR<sub>10</sub> ; R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tel que définis ci-dessus dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ainsi que R1 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R

5 représente un atome d'halogène ;

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

10 (I).

Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ainsi que R1 et R6 ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R

15 représente un atome d'hydrogène

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

20 (I).

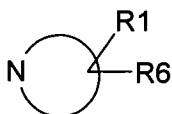
La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans laquelle R a la définition indiquée ci-dessus ou ci-après, R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un

25 représente un atome d'halogène ou CF<sub>3</sub> et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

Z représente CO ou SO<sub>2</sub> ;

le cycle(N) soit



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

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

R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

10 et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -CO-NRaRb, -CH<sub>2</sub>-NRaRb -CO<sub>2</sub>H et -CO<sub>2</sub>alk;

ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

15 -O- ; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ; -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ; -CO- ; -CO-NRc- ;  
 -CO-NRc-O- ; -CH(NRaRb)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH<sub>2</sub>- ;  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NRc-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- ; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ; et R6 représente hydrogène ;

20

iii) R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical  
 25 choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R6 représente hydrogène ;  
 étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO ;

30 iv) R1 représente -CH<sub>2</sub>-NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-

N(alk)<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

v) R<sub>1</sub> représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

5

avec n, n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 3 ;

m représente un entier de 1 à 3 ;

10 R<sub>c</sub> et R'<sub>c</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène étant entendu que les atomes d'halogène ne se trouvent pas en position vicinale de l'atome d'azote;

15 NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> est tel que soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou  
20 plusieurs atomes d'halogène, étant entendu que les atomes d'halogène ne se trouvent pas en position vicinale de l'atome d'azote; un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique  
25 pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les  
30 radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs  
35 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ;

NR8R9 ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ou NRaRb;

NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont tels que R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; et R9 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>, NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, les radicaux alkyle que représente R9 étant de plus éventuellement substitués par un radical phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ; tous les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-

dessus éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, étant constitués de 4 à 10 chaînons et renfermant 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR10 ;

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

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

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

et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-NRaRb -CO2H, et -CO2alk;

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

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus et R1 et R6 sont tels que R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

-O-, -O-(CH2)m-, -CH(OH)-(CH2)n-, -CO-, -CO-NRc-,

-CO-NR<sub>c</sub>-O-, -CH(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-, -C=NOH-, -C=N-NH<sub>2</sub>-,  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NR<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-;

et R<sub>7</sub> représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués,

5 et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

avec n, n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, R<sub>c</sub> et NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> tels que définis ci-dessus et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis ci-

10 dessus ou ci-après,

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

15 (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> sont tels

20 que :

soit R<sub>1</sub> représente -NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical

25 choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk et R<sub>6</sub> représente hydrogène, étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

soit R<sub>1</sub> représente -CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome

30 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-N(alk)<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ;

35 et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

soit R<sub>1</sub> représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente

hydrogène ;

avec R<sub>c</sub>, R'<sub>c</sub> et NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> tels que définis ci-dessus,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les  
formes isomères possibles racémiques, énantiomères et  
5 diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
acides minéraux et organiques desdits produits de formule  
(I).

Lorsque les produits de formule (I) sont tels que R, R<sub>2</sub>,  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et le cycle(N) ont les significations  
10 indiquées ci-dessus ou ci-après, z représente SO<sub>2</sub> et R<sub>1</sub>  
et R<sub>6</sub> sont tels que R<sub>1</sub> représente -NR<sub>c</sub>-W avec R<sub>c</sub> tel que  
défini ci-dessus et R<sub>6</sub> représente hydrogène, alors la  
présente invention concerne notamment les produits dans  
lesquels W représente un radical alkyle renfermant de 1 à  
15 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3  
atomes de carbone substitué par un radical choisi parmi -  
PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ;

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

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

30 La présente invention a ainsi pour objet les produits de  
formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R<sub>2</sub>,  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Z ont les significations indiquées ci-  
dessus ou ci-après et le cycle(N) représente l'un des  
cycles définis ci-après :

35 - un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle substitué en  
position 3 par R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> tels que définis ci-dessus ou ci-

après ;

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

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

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

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

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

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

- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor,  
30 chlore ou brome ;

- le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle,  
35 pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néopentyle, hexyle, isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle ainsi

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

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

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

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

15 (2,3-Dihydro-benzofuranyle ;

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

25

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

35

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

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

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

- le terme amine cyclique désigne un radical monocyclique ou bicyclique renfermant de 3 à 10 chaînons dans lequel au moins un atome de carbone est remplacé par un atome d'azote, ce radical cyclique pouvant renfermer également  
25 un ou plusieurs autres hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, SO<sub>2</sub>, N ou NR<sub>10</sub> avec R<sub>10</sub> tel que défini ci-dessus : comme exemples de telles amines cycliques, on peut citer par exemple les radicaux pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle. On peut citer  
30 plus particulièrement les radicaux pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle ou azétidinyle éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus notamment par un radical oxo ou hydroxyle ou encore hydroxyle et méthyle sur le même carbone.

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

Le terme "Prodrug" désigne un produit qui peut être transformé in vivo par des mécanismes métaboliques (tel que l'hydrolyse) en un produit de formule (I). Par exemple, un ester d'un produit de formule (I) contenant un groupe hydroxyle peut être converti par hydrolyse in vivo en sa molécule mère.

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

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

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

Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique,

bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, 5 ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta- 10 éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides arylldisulfoniques.

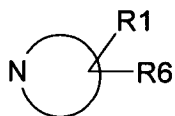
On peut rappeler que la stéréoisomérisation peut être définie dans son sens large comme l'isomérisation de composés ayant 15 mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, tels que notamment dans des cyclohexanes monosubstitués dont le substituant peut être en position axiale ou équatoriale. Cependant, il existe un autre type de 20 stéréoisomérisation, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérisation géométrique E/Z ou isomérisation cis-trans ou diastéréoisomérisation. Le terme stéréoisomérisation est utilisé dans 25 la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus. La présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels:

30 R a la définition indiquée ci-dessus ou ci-après, R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle 35 ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

Z représente CO ou SO<sub>2</sub> ;

le cycle(N) soit



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

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

10 i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH<sub>2</sub> et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux  
15 hydroxyle, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CO-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> et -CO<sub>2</sub>Et;

ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :  
-O-, -CH(OH)-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CO-, -CH(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-, -C=NOH-, -  
C=N-NH<sub>2</sub>- et -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NR<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-,

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

25 iii) R1 représente -NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R6 représente  
30 hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

iv) R1 représente -CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome

d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical SO<sub>2</sub>-alk ; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

5

v) R<sub>1</sub> représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

avec n, n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 2;

R<sub>c</sub> et R'<sub>c</sub> identiques ou différents représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 2 atomes de carbone ;

NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> est tel que soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> ou NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;

NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> est tel que soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou

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

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

On peut noter que la présente invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et le cycle(N) représente un cycle pipéridinyle substitués en position 3 ou 4 par R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> tels que définis ci-dessus ou ci-après, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les

acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, Z, le cycle(N), R1 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après ; R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF<sub>3</sub> et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy; et R5 représente un atome d'hydrogène;

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, Z, le cycle(N), R1 et R6 ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical méthyle ; R5 représente un atome d'hydrogène;

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente SO<sub>2</sub>, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques,

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

La présente invention a ainsi pour objet les produits de  
5 formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente CO, lesdits produits de formule (I) étant  
10 sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et  
15 hétéroaryle que représente R7 peuvent notamment être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux NR8R9 ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et  
20 hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF3, CH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk, ou N(alk)2, pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle  
25 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène.

30 Dans les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, NR8R9 peut notamment être tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont tels que R8 représente l'atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un  
35 radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un

ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle;  
et R9 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  
identiques ou différents choisis parmi les atomes  
5 d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>,  
NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, phényle, hétérocycloalkyle ou  
hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un  
ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène  
et les radicaux radicaux hydroxyle, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH,  
10 CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R8 et R9  
forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une  
amine cyclique choisie parmi pyrrolyle, pipéridyle,  
morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle  
éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
15 alkyle identiques ou différents eux-mêmes éventuellement  
substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;  
le radical NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> peut également être tel que soit R8 et  
R9, identiques ou différents, sont tels que R8 représente  
l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant au  
20 plus 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un  
ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ;  
et R9 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle  
éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux  
identiques ou différents choisis parmi les atomes  
25 d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>,  
NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, phényle, morpholinyle,  
pyrrolidinyle, pipéridinyle ou pyridine, ces derniers  
cycles étant eux-mêmes éventuellement substitués par un  
ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène  
30 et les radicaux hydroxyle, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>,  
NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R8 et R9 forment avec l'atome  
d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie  
parmi pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle et  
pipérazinyle éventuellement substitués par un ou  
35 plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et  
les radicaux méthyle ;

le radical NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> peut également représenter les valeurs définies ci-dessus pour NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>.

La présente invention a ainsi pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R,  
5 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> sont tels que : soit R<sub>1</sub> représente -X<sub>1</sub>-R<sub>7</sub> avec X<sub>1</sub> représente -CH<sub>2</sub>- et R<sub>6</sub> représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH<sub>2</sub>-OH; -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-  
10 N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et -CO<sub>2</sub>Et; soit R<sub>1</sub> représente -X<sub>2</sub>-R<sub>7</sub> avec X<sub>2</sub> représente :

-O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CO-, -CHNH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- et CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;  
et R<sub>7</sub> est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle,  
15 pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tétrahydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiényl, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyl, imidazolyle, pyrrolyl, oxazolyle, isoxazolyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle,  
20 benzothiodiazolyle, benzothiényl, quinolyle, isoquinolyle;

tous ces radicaux que représente R<sub>7</sub> étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les  
25 radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, cyano, NH<sub>2</sub>, NHalk, et N(alk)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NHalk, -CH<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, phényle, morpholinyle et CH<sub>2</sub>-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis  
30 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
35 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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

- {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone
- {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(methyl-1H-pyrrole-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)
- 10 - 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid methylamide (Racémique)
- N-4-(4-Fluoro-3-methyl phenyl)-N-2-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-pyrrolidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- 15 - N-4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N-2-[4-(3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-pyrrolidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- 4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol
- 20 - {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 25 - {4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 30 - {4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-
- 35

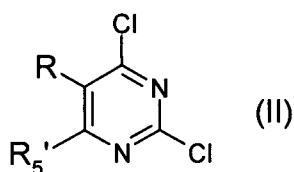
methyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile  
 - {4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-  
 piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone

5 - (1-{[4-({4-[(4-fluorophényl)amino] pyrimidin-2-  
 yl)amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)-  
 méthanamine

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

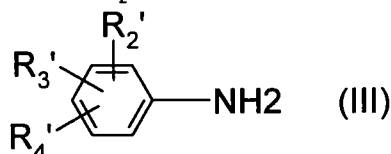
La présente invention a également pour objet les procédés  
 de préparation des produits de formule (I) tels que  
 15 définis ci-dessus ou utilisant les méthodes connues de  
 l'homme du métier.

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



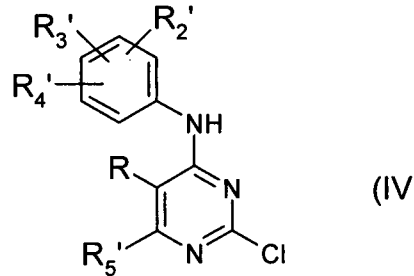
dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus  
 pour R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions  
 25 réactives sont éventuellement protégées,

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



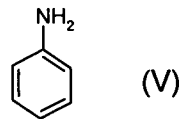
dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R2, R3 et R4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

5 pour obtenir un produit de formule (IV),

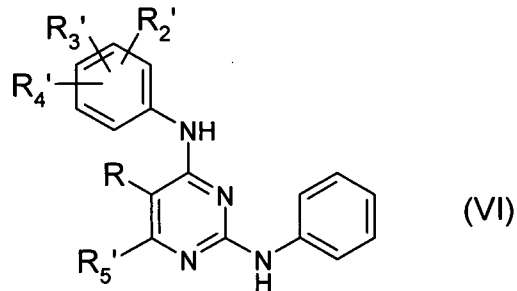


dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

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

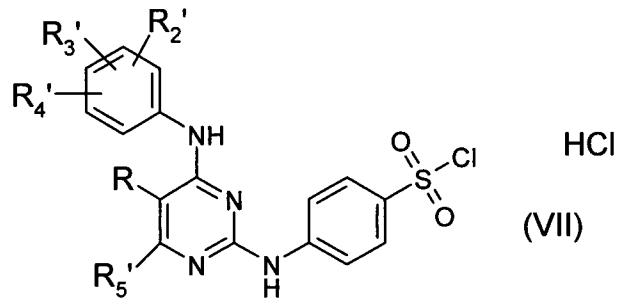


pour obtenir un produit de formule (VI) :



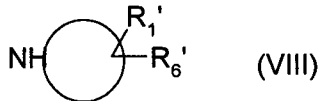
15 dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,

voie a) z=S02 produit de formule (VI) que l'on fait réagir avec de l'acide chlorosulfonique SO2(OH)Cl pour obtenir le produit correspondant de formule (VII) :



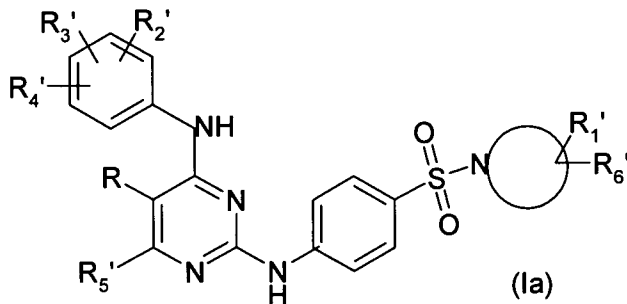
dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (VII) que l'on fait réagir avec une amine de formule (VIII):

5



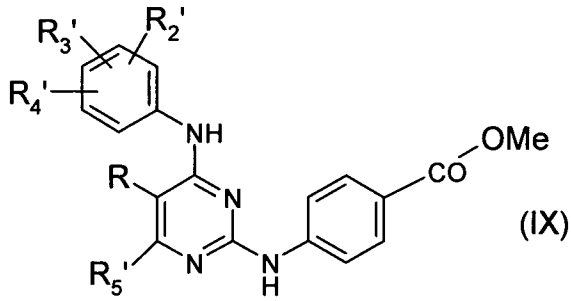
dans laquelle R1' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus respectivement pour R1 et R6, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,

10 pour obtenir un produit de formule (Ia):

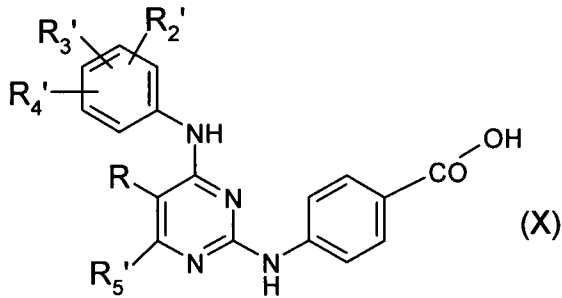


dans laquelle R1', R2, R3, R4, R5 et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

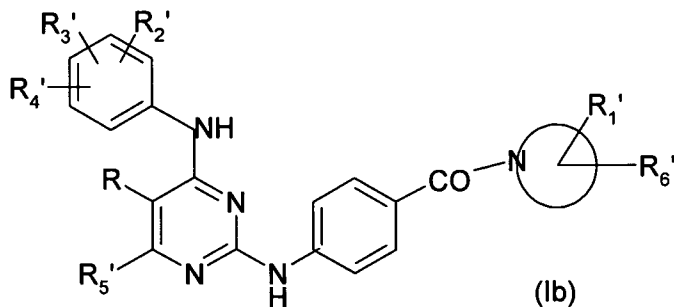
15 voie b) z=CO produit de formule (IV) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (IX) :



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



10 dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (X) que l'on fait réagir avec une amine de formule (VIII) telle que définie ci-dessus : pour obtenir un produit de formule (Ib) :



15 dans laquelle R2', R3', R4', R5', R1' et R6' ont les significations indiquées ci-dessus, produits de formule (Ia) et (Ib) qui peuvent être des

produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO<sub>2</sub> et z représente CO, et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

- a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en sulfoxyde ou sulfone correspondant,
  - b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,
  - c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,
  - d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,
  - e) une réaction de salification par un acide minéral ou organique pour obtenir le sel correspondant,
  - f) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,
- lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères.

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

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

Le produit de formule (IV) ainsi obtenu est soumis à l'action de l'aniline de formule (V) telle que définie ci-dessus notamment dans un alcool tel que par exemple le butanol ou la diméthylformamide, en présence ou non d'un

acide fort (HCl) en quantité catalytique dans les conditions de reflux pour donner un produit de formule (VI) telle que définie ci-dessus.

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

Le produit de formule (VII) ainsi obtenu est soumis à  
10 l'action d'une amine de formule (VIII) telle que définie ci-dessus notamment dans le dichlorométhane ou un mélange dichlorométhane/THF ou la diméthylformamide à température ambiante, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou la N-Méthyl  
15 morpholine, pour donner un produit de formule (Ia) telle que définie ci-dessus.)

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

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

On fait réagir le produit de formule (X) ainsi obtenu avec l'amine de formule (VIII) définie ci-dessus selon  
30 les méthodes de couplage connues de l'homme du métier telles que par exemple par un couplage peptidique en présence d'agent de couplage tel que la BOP, DCC ou TBTU dans un solvant tel que par exemple la diméthylformamide ou le dichlorométhane pour donner un produit de formule  
35 (Ib) telle que définie ci-dessus.

Selon les valeurs de R1', R2', R3', R4', R5' et R6', les produits de formules (Ia) et (Ib) telles que définies ci-dessus peuvent donc constituer des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans lesquelles respectivement z représente SO<sub>2</sub> et z représente CO, ou peuvent être transformés en produits de formule (I) par les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et par exemple en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à f) indiquées ci-dessus.

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

Les diverses fonctions réactives que peuvent porter certains composés des réactions définies ci-dessus peuvent, si nécessaire, être protégées : il s'agit par exemple des radicaux hydroxyle, acyle ou encore amino et 20 monoalkylamino qui peuvent être protégés par les groupements protecteurs appropriés.

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

25 - les groupements hydroxyle peuvent être protégés par exemple par les radicaux alkyle tels que tert-butyle, triméthylsilyle, tert-butyldiméthylsilyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyrannyle, benzyle ou acétyle,  
- les groupements amino peuvent être protégés par exemple 30 par les radicaux acétyle, trityle, benzyle, tert-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, phtalimido ou d'autres radicaux connus dans la chimie des peptides : les fonctions amines peuvent notamment être protégées par un groupe tel que Boc ou CH<sub>2</sub>-phényle et peut alors être 35 libérée dans les conditions usuelles connues de l'homme

du métier.

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

5 Les réactions de saponification peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, telles que par exemple dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, le dioxane ou le diméthoxyéthane, 10 en présence de soude ou de potasse.

Les réactions de réduction ou oxydation peuvent être réalisées selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple dans un solvant tel que l'éther éthylique ou le tétrahydrofurane, en présence de 15 borohydrure de sodium ou d'hydrure de lithium aluminium; ou par exemple dans un solvant tel que l'acétone ou le tétrahydrofurane en présence de permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium.

a) Les éventuels groupements alkylthio des produits 20 décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformés en les fonctions sulfoxyde ou sulfone correspondantes dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par les peracides comme par exemple l'acide peracétique ou l'acide 25 métachloroperbenzoïque ou encore par l'oxone, le périodate de sodium dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène ou le dioxane à la température ambiante.

L'obtention de la fonction sulfoxyde peut être favorisée 30 par un mélange équimolaire du produit renfermant un groupement alkylthio et du réactif tel que notamment un peracide.

L'obtention de la fonction sulfone peut être favorisée par un mélange du produit renfermant un groupement 35 alkylthio avec un excès du réactif tel que notamment un peracide.

- b) Les éventuelles fonctions alcoxy telles que notamment méthoxy des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction hydroxyle dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier par exemple par du tribromure de bore dans un solvant tel que par exemple le chlorure de méthylène, par du bromhydrate ou chlorhydrate de pyridine ou encore par de l'acide bromhydrique ou chlorhydrique dans de l'eau ou de l'acide trifluoro acétique au reflux.
- 5
- c) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou cétone par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou par action du permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium pour accéder aux cétones pour accéder aux cétones.
- 10
- d) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.
- 15
- Le groupement phtalimido peut notamment être éliminé par l'hydrazine.
- 25
- On trouvera une liste de différents groupements protecteurs utilisables par exemple dans le brevet BF 2 499 995.
- e) Les produits décrits ci-dessus peuvent, si désiré, faire l'objet de réactions de salification par exemple par un acide minéral ou organique selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.
- 30
- f) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles
- 35

connues de l'homme du métier.

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

5 Les produits de départ de formules (II), (III), (V) et (VIII) peuvent être connus, peuvent être obtenus commercialement ou peuvent être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, notamment à partir de produits de commerciaux par exemple en les  
10 soumettant à une ou plusieurs réactions connues de l'homme du métier telles que par exemple des réactions décrites ci-dessus en a) à f).

Les produits de formule (II) qui sont donc des dérivés de la pyrimidine et les produits de formules (III) qui sont  
15 des dérivés de l'aniline peuvent être des produits commercialisés comme par exemple la dichloropyrimidine, la trichloropyrimidine, la 4-fluoroaniline, la 3,4-difluoroaniline, la 4-fluoro3-chloroaniline, ou l'aniline.

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

- 3,4,5-trifluoroaniline
- 2,3,4 -trifluoroaniline
- 25 -2-chloro- 4,6-difluoroaniline
- 2,4,5-,trifluoroaniline
- 3-chloro-2,4-difluoroaniline
- 2,4-dichloro-5-fluoroaniline.
- 4-trifluoromethyl-phenylamine

30 L'aniline de formule (V) est commerciale.

Les amines de formule (VIII) peuvent notamment être des amines commerciales telles que par exemple les anilines trihalogénées suivantes :  
Dichlorhydrate de 3-carboxylate d'éthyl 3-(pyridin-2-  
35 ylméthyl) pipéridine

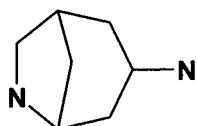
- Dichlorhydrate de 3-carboxylate d'éthyl 3-(pyridin-3-ylméthyl) pipéridine  
Dichlorhydrate de 3-carboxylate d'éthyl 3-(pyridin-4-ylméthyl) pipéridine
- 5 4-Benzyl-4-hydroxypipéridine  
Dichlorhydrate de 2-(pipéridine-4-yloxy)pyrazine  
Dichlorhydrate de 4-(pipéridin-4-yloxy)pyridine  
Dichlorhydrate de 2-(pipéridine-4-yloxy)pyrimidine  
Chlorhydrate de 4-phénoxypipéridine
- 10 Dichlorhydrate de 2-(pipéridin-4-yloxy)pyridine  
Dichlorhydrate de 2-pipéridin-4-ylméthylpyridine  
Dichlorhydrate de 4-pipéridin-4-ylméthylpyridine  
Dichlorhydrate de 3-pipéridin-4-ylméthylpyridine  
(R)-(4-Fluorophenyl)-1-pipéridin-4-méthanamine
- 15 (S)-(4-Fluorophenyl)-1-pipéridin-4-méthanamine  
(R)-Phenyl-1-pipéridin-4-méthanamine  
(S)-Phenyl-1-pipéridin-4-méthanamine  
(4-Fluoro-phenyl)-piperidin-4-yl-methanol
- Les préparations des amines de formule (VIII) non  
20 commerciales peuvent être réalisées selon des méthodes connues de l'homme du métier.
- On peut indiquer que pour obtenir des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels le cycle(N) renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, on  
25 peut utiliser comme produits de départ des amines bicycliques pouvant être obtenus à partir de composés commerciaux tels que la tropinone, la pseudo-pelletrivine selon les références ci-dessous:
- 30 Tetrahedron 2002, 58, 5669-5674  
J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862  
J.Med.Chem. 1993, 36, 3703-3720  
J.Chem.Soc. Perkin Trans1 1991, 1375-1381  
J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

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

9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amine



5 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine



3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amine



10 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amine



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

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

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

La présente invention a enfin pour objet à titre de produits industriels nouveaux, des composés de formules (VII), (IX) et (X).

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

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

Les composés de la présente invention peuvent ainsi inhiber l'activation de NF-KB, et la production de cytokines avec des IC50 inférieures à 10  $\mu$ M.

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

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

polycystiques, l'hypertension, les troubles  
cardiovasculaires, le Syndrome X, les maladies  
autoimmunes telles que notamment le lupus systémique, le  
lupus érythémateux, les glomérulonéphrites induites par  
5 des déficiences du système immunitaire, les diabètes  
autoimmunes insulino-dépendants, les rétinites  
pigmentaires, les rhinosinusites sensibles à l'aspirine.

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

30 Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont  
une activité anticancéreuse et une activité dans le  
traitement des autres maladies prolifératives telles que  
le psoriasis, la resténose, l'arthérosclérose, le SIDA  
par exemple, ainsi que dans les maladies provoquées par  
35 la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire

de l'angiogénèse et dans la polyarthrite rhumatoïde, la neuro-fibromatose, l'athérosclérose, les fibroses pulmonaires, les resténoses suivant de l'angioplastie ou de la chirurgie vasculaire, la formation de cicatrices hypertrophiques, l'angiogénèse et le choc endotoxique.

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement ou la prévention des maladies causées ou exacerbées par la prolifération des cellules et en particulier des cellules tumorales.

10 Comme inhibiteur de la prolifération des cellules tumorales, ces composés sont utiles dans la prévention et le traitement des leucémies, des tumeurs solides à la fois primaires et métastatiques, des carcinomes et cancers, en particulier: cancer du sein, cancer du  
15 poumon, cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum, cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, cancer de l'œsophage, cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas,  
20 cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie, cancers du tractus génital féminin y compris le cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules  
25 germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ;  
30 tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs malignes hématopoïétiques ; leucémies telles que leucémie aigüe lymphoïde, leucémie  
35 aigüe myéloïde, leucémie myéloïde chronique, leucémie

lymphoïde chronique, chloromes, plasmocytomes, leucémies des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, myélomes, hémopathies malignes diverses.

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

Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en particulier des composés antitumoraux tels que les agents  
10 alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la  
15 streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les  
20 antagonistes des folates, le méthotrexate; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues  
25 de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside; le bréquinar ; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine ou l'étoposide ; les agonistes et antagonistes hormonaux anticancéreux incluant le tamoxifène; les inhibiteurs de  
30 kinase, l'imatinib; les inhibiteurs de facteurs de croissance; les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexaméthasone; les antitopoisomérases tels que l'étoposide, les antracyclines incluant la doxorubicine,  
35 la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du

platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramidate, l'altrétamine; les agents antiangiogéniques; la thalidomide; les adjuvants d'immunothérapie; les vaccins.

5 Selon la présente invention les composés de formule (I) peuvent également être administrés en association avec un ou plusieurs autres principes actifs utiles dans une des pathologies indiquées ci-dessus, par exemple un agent anti-émétiques, anti-douleurs, anti-inflammatoires, anti-cachexie.

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

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

-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone

- {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(methyl-1H-pyrrole-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)

- 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid methylamide (Racémique)

- N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-pyrrolidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)

- N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(3-{[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)

- 4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol
  - {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
  - {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
  - 10 - {4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
  - {4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
  - 15 - 4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-methyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
  - {4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
  - 20 - (1-{[4-((4-[(4-fluorophényl)amino] pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl)(pyridin-3-yl)-méthanamine
- 25 ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement

30

acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de  
5 principe actif l'un au moins des produits de formule (I) dont les noms sont donnés ci-dessus ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

10 La présente invention a particulièrement pour objet l'utilisation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une  
15 maladie par l'inhibition de l'activité de la protéine kinase IKK.

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

20 La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie parmi les maladies indiquées ci-dessus.

25 La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : maladies inflammatoires, diabètes et  
30 cancers.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini

ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini  
5 ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de diabète.

La présente invention a notamment pour objet l'utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini  
10 ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

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

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

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

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

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

La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus qui

constituent les exemples 1 à 260 de la présente invention.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

- 5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

**Partie expérimentale:**

**Procédure 1** : préparation des chlorhydrates de chlorure de sulfonyle.

- 10 Procédure 1a : Chlorhydrate de Chlorure de 4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl

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

- A un mélange contenant 15 g de Dichloropyrimidine dans 200 mL de n-butanol, sous agitation, on additionne 10 mL  
15 de 4-fluoroaniline puis 18 mL de di-isopropyl-éthylamine. Le mélange réactionnel est porté sous agitation, à reflux, pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est refroidi, concentré à sec. Ajouter une solution de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> au résidu et extraire 3 fois avec de l'acétate d'éthyle,  
20 lavage avec une solution saturée de NaCl et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (DCM puis 30% d'acétate d'éthyle dans DCM). Lors de la concentration 11 g de composé attendu cristallisent (MH<sup>+</sup> = 224), PF =  
25 172-174 °C

Stade 2 : N-4-(4-Fluoro-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine

- 10,5 g de (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-phenyl)-amine en solution dans 300 mL de n-butanol sont  
30 portés à 140 °C à reflux en présence de 4,3 mL d'aniline toute la nuit. Le milieu réactionnel est refroidi. La suspension obtenue est filtrée. Les cristaux sont repris dans l'acétate d'éthyle et lavés par une solution de 10%

de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis par une solution saturée de NaCl. Après séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la phase organique est concentrée sous vide. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (THF/MeOH/DCM, 10/5/85). La N-4-(4-Fluoro-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine attendue cristallise lors de la concentration et 10.5 g du produit sont obtenus par filtration. MH<sup>+</sup> = 281, PF = 161 °C

Stade 3: Chlorhydrate de Chlorure de 4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle

Dans un ballon tricol sous courant d'azote contenant l'acide chlorosulfonique à 0 °C, on additionne par petites portions 7.5 g de N-4-(4-Fluoro-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine en maintenant la température autour de 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé à température ambiante pendant 18 h. Le mélange est versé goutte à goutte (avec précaution) sur la glace. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau distillée. Après dissolution du solide dans 1 L d'acétate d'éthyle, séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentration sous vide, on obtient un huile blanchâtre. Cette huile précipite après dispersion dans 200 mL l'éther. 10,5 g de Chlorhydrate de Chlorure de 4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle sont obtenus par filtration de la suspension étherée. MH<sup>+</sup> = 360, PF mal défini.

Procédure 1b : Chlorhydrate de Chlorure de 4-[4-(3,4-difluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle

Stade 1: 4-Chloro-N-(3,4-difluorophenyl)pyrimidin-2-amine  
La préparation de ce composé se fait suivant le même procédé que pour la procédure 1a à partir de la réaction de 9.21g de dichloropyrimidine avec 8 g de 3,4-difluoroaniline : on obtient ainsi 10.3g de produit attendu.

Stade 2: N4-(3,4-Difluoro-phenyl)-N2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine

La préparation de ce composé se fait suivant le même procédé que pour l'exemple 1 à partir de la réaction de 5 7g de (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(3,4-difluoro-phenyl)-amine obtenu au stade 1 ci-dessus avec 2.72 g d'aniline : on obtient ainsi 8 g de produit attendu.

Stade 3 : Chlorhydrate de Chlorure de 4-[4-(3,4-difluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle

10 La préparation de ce composé se fait suivant le même procédé que pour l'exemple 1 à partir de la réaction de 8g de N-4-(3,4-Difluoro-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine obtenu au stade ci-dessus avec l'acide chlorosulfonique : on obtient ainsi 9 g de produit 15 attendu.

Procédure 1c : Chlorhydrate de chlorure de 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyle

Stade 1 : (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-3-methyl-20 phenyl)-amine

La préparation de ce composé se fait suivant le même procédé que pour l'exemple 1 à partir de la réaction de 5.3 g de 4-Fluoro-3-methyl-phenylamine avec 6.3 g de 2,4-Dichloro-pyrimidine: On obtient 3.8 g de produit attendu 25 (Point de fusion= 130-131 °C) ( Trituration dans l'éther isopropylique).

Stade 2 : N-4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine

La préparation de ce composé se fait suivant le même 30 procédé que pour l'exemple 1 à partir de la réaction de 2.8 g de (2-Chloro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-amine obtenu ci-dessus et de 1.2 mL d'aniline: On obtient 2.2 g de produit attendu(Point de fusion= 134-135 °C) ( Trituration dans l'éther isopropylique).

Stade 3 : Chlorhydrate de chlorure de 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl.

La préparation de ce composé se fait suivant le même procédé que pour l'exemple 1 à partir de la réaction 2g  
5 de N-4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N-2-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine obtenu ci-dessus avec l'acide chlorosulfonique : On obtient 1.5 g de produit attendu.

Procédure 1d : Chlorhydrate de 4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle

10 Etape 1 : (2-Chloro-5-fluoro-pyrimidin-4-yl)-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-amine

4 g de 2,4-dichloro-5-fluoro-pyrimidine, 2.67 g de 4-fluoroaniline et 4 mL de DIPEA en solution dans 75 mL de n-Butanol. Le milieu réactionnel est porté à 80 °C  
15 pendant 1 h 30. Le milieu réactionnel est concentré à sec, repris avec une solution H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> puis extrait avec AcOEt. Après lavage par H<sub>2</sub>O/NaCl et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, le brut réactionnel est purifié sur colonne de SiO<sub>2</sub> et élué par DCM/MeOH (V/V, 99/1). On obtient 5 g de produit  
20 attendu.

Etape 2 : (5-Fluoro-N<sup>4</sup>-(4-fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine

3 g de produit obtenu à l'étape 1 sont mis en solution dans 30 mL de n-Butanol contenant 1 g  
25 d'aniline. Le mélange réactionnel est chauffé à 150 °C pendant 3 h. Le chlorhydrate cristallise à chaud. On laisse refroidir, après filtration, on lave le solide obtenu à l'ether. On obtient 3.4 g de produit attendu.

Etape 3 : Chlorhydrate de 4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyle

30 Dans un tricol, sous N<sub>2</sub>, contenant l'acide chlorosulfonique à 0 °C, on additionne par petites portions 3.4 g de (5-Fluoro-N<sup>4</sup>-(4-fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-phenyl-pyrimidine-2,4-diamine en maintenant la  
35 température autour de 0 °C. Le milieu réactionnel est

laissé à température ambiante pendant 18 h. Le mélange est versé goutte à goutte sur la glace. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau distillée. Après dissolution du solide dans 1 L d'acétate d'éthyle, 5 séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentration sous vide, on obtient un solide blanchâtre. u (Rdt = 3.4 g).

Procédure 1e : Chlorhydrate de chlorure de 4-[5-Fluoro-4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyle

10 La préparation de ce composé se fait suivant les mêmes procédés que dans la Procédure 1b en remplaçant la 4-Fluoro-phenylamine par la 4-Fluoro-3-methyl-phenylamine. Ainsi à partir de 4.6 g de 4-Fluoro-3-methyl-phenylamine et de 6 g de 2,4-dichloro-5-fluoro-15 pyrimidine, on obtient 11 g de chlorhydrate attendu.

Procédure 2 : préparation des dérivés pyrimidine-2-(4-amino-benzoïque acide).

Procédure 2a : 4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid

20 Stade 1 : 4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid methyl ester

Un mélange contenant 16 g de chloropyrimidine obtenu au stade 1 de la procédure 1a et 10.8 g de d' amino-4-benzoate de méthyle dans le n-butanol, est chauffé à 140 25 °C pendant une nuit. Après refroidissement, on filtre le précipité. On lave ce précipité avec de Et<sub>2</sub>O et on le recristallise dans une mélange DCM-MeOH-iPr<sub>2</sub>O. On obtient ainsi 23.5 g de produit attendu.

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

15 g de produit obtenu à stade 1, en présence de 4.5 g de soude dans un mélange de MeOH(100 mL), eau(100 mL) et dioxane(400 mL) sont portés à une température de 40 °C

pendant une nuit. Le milieu réactionnel est concentré à sec et repris dans 100 mL d'eau. On extrait les impuretés par deux volumes de Et<sub>2</sub>O, puis on acidifie la phase aqueuse à pH 6 avec HCl 1 N. Le précipité formé est  
5 filtré, rincé par l'eau distillée et mis en suspension dans du DCM et le solvant est évaporé. On obtient 15 g d'acide attendu.

Procédure 2b : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acid  
10 Stade 1 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoic acidmethyl ester

Un mélange contenant 8 g de chloropyrimidine obtenu au stade 1 de la procédure 1c et 5.1 g de d'acide-4-benzoate de méthyle, est chauffé à 140 °C pendant une nuit. Après  
15 refroidissement, on filtre le précipité. On lave ce précipité avec de Et<sub>2</sub>O et on le recristallise dans une mélange DCM-MeOH-iPr<sub>2</sub>O. On obtient ainsi 10.5 g de produit attendu.

Stade 2 : 4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-20 2-ylamino]-benzoic acid

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

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

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

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

15

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

De même qu'au stade 2 de la procédure 1, à partir de 4.6 g Un mélange contenant 8 g de chloropyrimidine obtenu au stade 1 et de 2.6 g de d' amino-4-benzoate de méthyle, On obtient ainsi 6.4 g de produit attendu.

20

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

De même qu'au stade 3 de la procédure 1, à partir de 6.4 g Un mélange contenant 8 g d'ester obtenu au stade 2 et de 2.26 g de de soude, On obtient ainsi 4.2 g de produit attendu.

25

Procédure 3 : préparation des intermédiaires réactionnels de type sulfonamide

30

Procédure 3a : N-4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N-2-[4-(4-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

Stade 1: (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester

3 g de chlorhydrate chlorure de sulfonyle obtenu dans la  
5 procédure 1c sont traités par 1.7 g de la 4-N-Boc-méthylpipéridine dans 50 mL de DCM en présence de 2.3 ml de DIPEA pendant toute la nuit à température ambiante. Après traitement habituel, on chromatographie sur colonne de SiO<sub>2</sub> et élue par DCM/MeOH(97/3; v/v). On obtient 2.75  
10 g de produit attendu.

Stade 2: N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(4-methylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine

Le composé obtenu au stade 1 est dissout MeOH puis traité  
15 par 35 mL Et<sub>2</sub>O/HCl 2 N pendant toute la nuit. On filtre le chlorhydrate, le redissout dans l'eau, basifie par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solide et extrait par AcOEt. Après lavages par l'eau et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de la phase organique, on obtient 2.25 g d'une poudre par évaporation du solvant.

20 MH<sup>+</sup> = 471.3

PF = 148-150 °C

RMN (1H, DMSO)

1.21-1.36 (massif, 2); 1.61 (m, 1); 1.71-1.85 (massif, 2); 2.16 (s, 3); 2.24 (d, 3); 2.27 (m, 1); 2.45 (m, 2);  
25 3.36 (m, 2); 6.29 (d, 1); 7.12 (t, 1); 7.47 (m, 1); 7.58 (d, 2); 7.59 (m, 1); 7.97 (d, 2); 8.08 (d, 1); 9.43 (s, 1); 9.72 (s, 1).

Procédure 3b: N-2-[4-(3-Aminomethyl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)  
30

Stade 1 : 1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ylmethyl)

carbamic acid tert-butyl ester (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 4 g de de chlorhydrate chlorure  
de sulfonyle obtenu dans la procédure 1a et de 3.43 g de  
5 l'amine commerciale racémique piperidin-3-ylmethyl-  
carbamic acid tert-butyl ester, on obtient 2.7 g de  
produit attendu.

MH+ = 557.1

Point de fusion = 110 °C

10 Stade 2 : N-2-[4-(3-Aminomethyl-piperidine-1-sulfonyl)-  
phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-  
diamine (Racémique)

Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2  
de la procédure 3a, à partir de 2.7 g de produit obtenu  
15 au stade 1, on obtient 2.3 g de produit attendu.

MH+ = 457.1

Point de fusion = 207 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

0.69 (m,1) ; 1.13-1.92 (massif,7) ; 2.10 (t,1) ; 2.19-  
20 2.43 (2m,2) ; 3.38-3.68 (2d,2) ; 6.25 (d,1) ; 7.13 (t,2)  
; 7.54 (d,2) ; 7.66 (m,2) ; 7.93 (d,2) ; 8.10 (d,1) ;  
9.47 (s,1) ; 9.67 (s,1).

Procédure 3c : N-2-[4-(3-S-Amino-pyrrolidine-1-sulfonyl)-  
phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine

25 Stade 1 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-  
ylamino]-benzenesulfonyl}-pyrrolidin-3-S-yl)-carbamic  
acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire décrit au au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 400 mg de de chlorhydrate  
30 chlorure de sulfonyle obtenu dans la procédure 1a et de  
198 mg de l'amine commerciale pyrrolidin-3-S-yl-carbamic  
acid tert-butyl ester, on obtient 341 mg de produit

attendu.

MH+ = 529.2

Point de fusion = 178.2 °C

Stade 2 : N-2-[4-(3-S-Amino-pyrrolidine-1sulfonyl)-

5 phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine

Suivant une réaction de décarboxylation à partir de 200 mg du composé obtenu au stade 1 dans 2.4 mL d'un mélange DCM-TFA(v/v, 1/1), on obtient 163 mg de produit attendu sous forme de sel de TFA.

10 MH+ = 429.0

Point de fusion = 250 °C

Procédure 3d : N-2-[4-(3-R-Amino-pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine

Stade 1 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-pyrrolidin-3-R-yl)-carbamic  
15 acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire décrit au au stade 1 de la procédure 3a, à partir de 400 mg de de chlorhydrate chlorure de sulfonyle obtenu dans la procédure 1a et de  
20 198 mg de l'amine commerciale pyrrolidin-3-S-yl-carbamic acid tert-butyl ester, on obtient 379 mg de produit attendu.

MH+ = 529.2

Stade 2 : N-2-[4-(3-R-Amino-pyrrolidine-1sulfonyl)-

25 phenyl]-N-4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine

Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2 de la procédure 3c, à partir de 300 mg de produit obtenu au stade 1, on obtient 410 mg de produit attendu.

MH+ = 429.0

30 Point de fusion = 250 °C

Procédure 3e : 4-Aminomethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-

piperidin-4-ol

Stade 1 : 6-Benzyl-1-oxa-6-aza-spiro[2.5]octane

A une solution contenant 10 g de N-benzyl-4-piperidone, 12.8 g de diméthylloxosulfonium méthylide et 0.34 g de bromure de tétrabutylammonium dans 100 mL de toluène, on additionne goutte à goutte une solution de 3.2 g de soude dans 32 mL d'eau et on laisse le milieu réactionnel sous agitation à 80 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, on lave à l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentre à sec. On obtient ainsi 11.7 g d'époxyde.

Stade 2 : 4-Aminométhyl-1-benzyl-piperidin-4-ol

6 g d'époxyde obtenu au stade 1 sont mis dans une solution de MeOH saturée en ammoniac. Et chauffé pendant 72 heures en tube scellé. On concentre sous vide et on purifie sur colonne d'alumine (gradient DCM-MeOH : v/v ; 9/1). On obtient 5.3 g d'amino-alcool.

Stade 3 : (1-Benzyl-4-hydroxy-piperidin-4-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

On traite 5.3 g l'amino-alcool obtenu au stade 2 en solution dans le DCM avec 5.2 g de BOC<sub>2</sub>O dissous dans DCM et on agite 15 minutes à TA. On concentre sous vide et on purifie par chromatographie sur alumine (gradient DCM-MeOH : v/v ; 98/2). On obtient ainsi 5.2 g d'amino-alcool substitué attendu.

Stade 4 : (4-Hydroxy-piperidin-4-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

Suivant une réaction d'hydrogénolyse, à partir de 5.1 g d'amino-alcool au stade 2 en présence de 510 mg Pd/C 10 % dans 200 mL de méthanol, on obtient 2.8 g de piperidine attendu après traitement habituel.

Stade 5 : 4-Aminométhyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-

piperidin-4-ol

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 700 mg de chlorhydrate de  
chlorure de sulfonyl obtenu dans la procédure 1c et de  
5 420 mg de pipéridine obtenu au stade 4, on obtient 540 mg  
d'un composé qui subit une réaction de décarboxylation  
pour donner 150 mg de sulfonamide attendu.

MH+ = 487.1

Point de fusion = 199 °C

10 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) :.

1.47-1.77 (massif,4) ; 2.25 (s,3) ; 2.50 (m,2) ; 2.75  
(m,2) ; 3.42 (m,2) ; 4.99 (m,1) ; 6.57 (d,1) ; 7.20 (t,1)  
; 7.40 (m,1) ; 7.60 (m,1) ; 7.69 (d,2) ; 7.83 (d,2) ;  
7.94 (ls,3) ; 8.09 (d,1) ; 10.92-11.23 (2ls,2)

15 Procédure 3f : N-2-[4-(3-Aminométhyl-pyrrolidine-1-  
sulfonyl)-phényl]-N-4-(4-Fluoro-3-méthyl-phényl)-  
pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 2 g de chlorhydrate de chlorure  
20 de sulfonyle obtenu dans la procédure 1c et de 1.38 g de  
l'amine racémique pyrrolidine-3-ylmethyl-carbamic acid  
benzyl obtenu au stade 4, on obtient 1.8 g d'un composé  
qui subit une réaction de d'hydrogénolyse pour donner 1.3  
g de sulfonamide attendu.

25 Procédure 3g : N-2-[4-(3-Aminométhyl-pipéridine-1-  
sulfonyl)-phényl]-N-4-(4-Fluoro-phényl)-pyrimidine-2,4-  
diamine (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 3.5 g de chlorhydrate de  
30 chlorure de sulfonyle obtenu dans la procédure 1a et de  
2 g de 3-N-boc -3-méthylaminopipéridine, on obtient 2.65  
g d'un composé qui subit une réaction de décarboxylation

pour donner 1.9 g de sulfonamide attendu.

MH+ = 457.2

PF = 217-218 °C

Procédure 3h : N-2-[4-(4-Amino-piperidine-1-sulfonyl)-  
5 phenyl]-N-4-(3,4-Difluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-  
diamine (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 5 g de chlorhydrate de chlorure  
de sulfonyl obtenu dans la procédure 1b et de 2.41 g de  
10 4-N-boc -4-aminopipéridine, on obtient 2.9 g d'un composé  
qui subit une réaction de décarboxylation pour donner 2.9  
g de sulfonamide attendu.

MH+ = 443.2

Procédure 3i : N-2-[4-(3-Aminomethyl-piperidine-1-  
15 sulfonyl)-phenyl]-N-4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-  
pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 3a, à partir de 5.8 g de chlorhydrate de  
chlorure de sulfonyl obtenu dans la procédure 1c et de  
20 2.996g de 3-boc-aminomethyl-piperidine, on obtient 4.1 g  
d'un composé qui subit une réaction de décarboxylation  
pour donner 2.2 g de sulfonamide attendu.

Procédure 4 : préparation des intermédiaires réactionnels  
25 de type carboxamides.

Procédure 4a : {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-  
pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-(4-methylamino-piperidin-1-  
yl)-methanone

Stade 1 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-  
30 pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-methyl-  
carbamic acid tert-butyl ester.

On fait réagir à TA, toute la nuit, un mélange contenant

3 g de l'acide obtenu à la procédure 2b, 1.9 g de la 4-N-boc -4-méthylaminopipéridine en présence de 3.9 g de BOP, et de 4.5 mL de DIPEA dans 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On évapore à sec, on ajoute une solution 10 % de carbonate de potassium et on extrait par l'acétate d'éthyle. Après lavage par de l'eau et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de la phase organique, on filtre puis chromatographie sur une colonne de silice utilisant comme éluant du DCM/MeOH(99/1; v/v). On obtient 3.85 g de produit attendu.

10 Stade 2 : {4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-(4-méthylamino-piperidin-1-yl)-methanone

Le produit obtenu à stade 1 est dissout dans 40 mL de MeOH. On ajoute , à température ambiante, 40 mL de Et<sub>2</sub>O 2 N et on laisse sous agitation pendant 6 heures. Après évaporation à sec, on triture le résidu dans Et<sub>2</sub>O et la filtration de la suspension génère 3.3 g de chlorhydrate de produit attendu. Le chlorhydrate est dissout dans l'eau, on le basifie par le carbonate de potassium solide. L'extraction de cette phase aqueuse se fait avec de l'acétate d'éthyle contenant un peu de THF. Après lavage et séchage, de la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, on évapore à sec et on recristallise dans un mélange DCM-*i*Pr<sub>2</sub>O pour obtenir 2.25 g de produit attendu.

25 MH+ = 435.2

PF = 195-199 °C

RMN (1H, DMSO)

1.18 (m, 2); 1.80 (dl, 2); 2.23 (d, 3); 2.27 (s, 3); 2.54 (m, 1); 3.02 (t, 2); 3.66-4.34 (sl, 2); 6.22 (d, 1); 7.09 (t, 1); 7.27 (d, 2); 7.47 (m, 1); 7.60 (dd, 1); 7.79 (d, 2); 8.04 (d, 1); 9.35 (s, 1); 9.40 (s, 1).

Procédure 4b : {4-[4-(4-Fluoro

phenylamino) pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-methanone (Racémique)

Stade 1: {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-methanone  
5 (Racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la procédure 4a, à partir de 3.35 g d'acide obtenu dans la procédure 2a et de 2 g de 3-N-boc-3-méthylaminopiperidine, on obtient 3.7 g de composé

10 attendu.

Stade 2 : {4-[4-(4-Fluorophenylamino) pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(3-methylamino-piperidin-1-yl)-methanone  
(Racémique)

Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2  
15 de la procédure 4a, 3.7 g de composé obtenu au stade 1 permettent d'obtenir 2.8 g de carboxamide attendu.

MH+ = 421.1

Point de fusion = 110 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

20 1.18-2.18 (massif, 5) ; 2.28 (s, 3) ; 2.41 (m, 1) ; 2.83 (m, 1) ; 3.08 (m, 1) ; 3.68-4.17 (2m, 2) ; 6.24 (d, 1) ; 7.14 (t, 2) ; 7.27 (d, 2) ; 7.68 (m, 2) ; 7.77 (d, 2) ; 8.04 (d, 1) ; 9.17 (s, 1) ; 9.24 (s, 1).

Procédure 4c : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-methanone  
25

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

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
30 procédure 4a, à partir de 3.95 g d'acide obtenu dans la procédure 2a et de 2.35 g de 3-N-boc-3-méthylaminopiperidine, on obtient 4.3 g de composé

attendu. MH+ = 521.3

Stade 2 : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(4-methylamino-piperidin-1-yl)-methanone  
Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2  
5 de la procédure 4a, 4.3 g de composé obtenu au stade 1  
permettent d'obtenir 2.1 g de carboxamide attendu.

Procédure 4d : (4-Methylamino-piperidin-1-yl)-{4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-p  
yrimidin-2-ylamino]-phenyl)-methanone

10 Stade 1: Methyl-(1-{4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-carbamic acid tert-butyl ester

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 4a, à partir de 1.5 g d'acide obtenu dans la  
15 procédure 2c et de 1.7 g de 4-N-boc-4-méthylaminopiperidine, on obtient 1.75 g de composé  
attendu.

Stade 2 : (4-Methylamino-piperidin-1-yl)-{4-[4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-  
20 phenyl)-methanone

Suivant la réaction de décarboxylation décrite au stade 2  
de la procédure 4a, 1.75 g de composé obtenu au stade 1  
permettent d'obtenir 248 mg de carboxamide attendu.

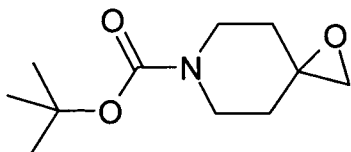
MH+ = 470.9

25 Point de fusion = 225-226 °C

Procédure 5 :

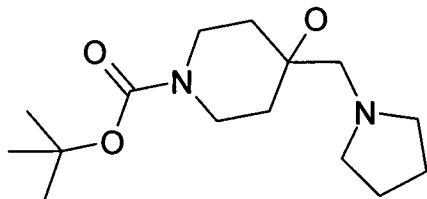
Procédure 5a : 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

Etape 1 : 1-Oxa-6-aza-spiro[2.5]octane-6-carboxylic acid  
30 tert-butyl ester



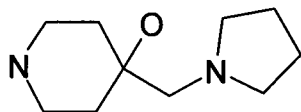
A une suspension de 15 g de 4-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 150 mL de toluene, on ajoute 18.22 g d'iodure de trimethylsulfoxonium et 485 mg de bromure de tetrabutylammonium. On additionne goutte à goutte une solution de soude 4.5 g dans 20 mL d'eau. On laisse sous agitation pendant 3 h à 80 °C. On reprend par du toluene, on décante, lave à l'eau, sèche et concentre à sec. Après chromatographie sur colonne de silice (DCM / AcOEt : 90 / 10), on obtient 13 g de produit attendu.

Etape2 : 4-Hydroxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



2.2 g de produit obtenu à l'étape précédente sont mis en solution avec 1.46 g de pyrrolidine et 25 mL de EtOH dans un tube scellé. Le milieu réactionnel est chauffé à 75 °C pendant 18 h. Après concentration à sec, reprise à l'eau, extraction par DCM, séchage et concentration on obtient 2.9 g de produit désiré.

Etape 3 : Dichlorhydrate de 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol



Dans un mélange dioxane-MeOH(50 mL), 2.9 g de produit ci-dessus, en présence d'une solution 4 M d'HCl dans du dioxane, on agite 4 h à TA. On concentre sous vide et on triture dans l'ether isopropylique et on filtre le solide

que l'on utilise tel quel dans la réaction de couplage avec le chlorure de sulfonyle.

Procédure 5b : 4-(2-méthyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

5 La synthèse de ce composé se fait en suivant le schéma décrit à la procédure 5a en remplaçant la pyrrolidine par la 2-méthyl- pyrrolidine dans l'étape 2.

Procédure 5c : 4-(3-méthyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

10 La synthèse de ce composé se fait en suivant le schéma décrit à la procédure 5a en remplaçant la pyrrolidine par la 3-méthyl- pyrrolidine dans l'étape 2.

Procédure 5d : 4-(2-R-méthyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

15 La synthèse de ce composé se fait en suivant le schéma décrit à la procédure 5a en remplaçant la pyrrolidine par la 2- R-méthyl - pyrrolidine dans l'étape 2.

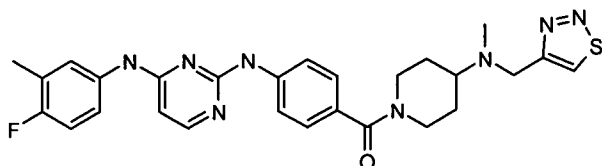
Procédure 5e : 4-(2-S-méthyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

20 La synthèse de ce composé se fait en suivant le schéma décrit à la procédure 5a en remplaçant la pyrrolidine par la 2- S-méthyl - pyrrolidine dans l'étape 2.

25 Procédure 5 f : 4-(Azetidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

La synthèse de ce composé se fait en suivant le schéma décrit à la procédure 5a en remplaçant la pyrrolidine par l'azetidine dans l'étape 2.

30 **Exemple 1** : {4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phénylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phényl}-[4-(methyl-[1,2,3]thiadiazol-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone



Dans le THF(10 mL), on mélange 370 mg d'acide de la  
procédure 4a, 95 mg de 1,2,3-thiadiazole-4-carboxaldéhyde  
et on ajoute 310 mg de NaBH(OAc)<sub>3</sub>. On agite à température  
5 ambiante pendant une nuit, ajoute le CH<sub>3</sub>OH(5 mL) et  
chauffe pendant une heure à 60 °C. Après évaporation des  
solvants, on ajoute de l'eau, basifie par quelques  
gouttes de soude et extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> suivi d'un  
traitement habituel et d'une chromatographie sur gel de  
10 silice. On élue par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(98/2; v/v). On  
recristallise dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-i(Pr)<sub>2</sub>O pour obtenir 225 mg  
MH<sup>+</sup> = 533.2

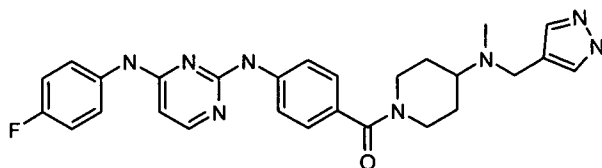
PF = 183-184 °C

RMN (1H, DMSO)

15 1.49 (qd, 2); 1.85 (dl, 2); 2.24 (s, 3); 2.24 (s, 3);  
2.67 (t, 1); 2.77-3.09 (massif, 2); 3.67-4.77 (massif,  
2); 4.16 (s, 2); 6.22 (d, 1); 7.09 (t, 1); 7.30 (d, 2);  
7.46 (m, 1); 7.59 (dd, 1); 7.78 (d, 2); 8.03 (d, 1); 9.02  
(s, 1); 9.34 (s, 1); 9.38 (s, 1)

20

**Exemple 2 : {4-[4-(4-Fluoro phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{4-[methyl-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}methanone**



25 De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg de  
l'acide de la procédure 4c et de 1H-pyrazole-4-  
carboxaldéhyde(100 mg). On obtient le produit attendu.

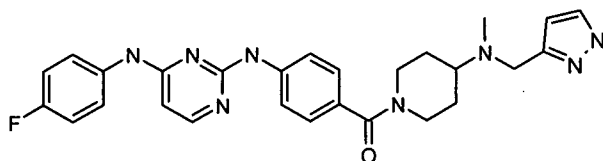
MH+ = 501.5

PF = 140-145 °C

RMN (1H, DMSO)

1.44 (m,2) ; 1.78 (m,2) ; 2.14 (s,3) ; 2.59 (m,1) ; 2.86  
 5 (1m,2) ; 3.52(1s,2) ; 3.65-4.71(massif,2) ; 6.23(d,1) ;  
 7.16 (t,2) ; 7.28 (d,2) ; 7.33-7.63 (massif,2) ; 7.7  
 (m,2) ; 7.81 (d,2) ; 8.04 (m,1) ; 9.39 (2s,2) ; 12.64  
 (1s,1)

10 **Exemple 3 : {4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{4-[methyl-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-methanone**



15 De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide de la procédure 4c et de 100 mg de 1H-pyrazole-3-carboxaldehyde. On obtient le produit attendu.

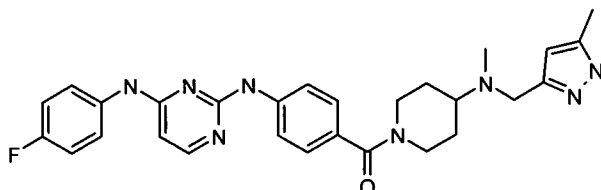
MH+ = 501.3

PF = 165-170 °C

20 RMN (1H, DMSO)

1.44 (m,2) ; 1.78 (m,2) ; 2.14 (s,3) ; 2.59 (m,1) ; 2.86  
 (1m,2) ; 3.91(1s,2) ; 3.65-4.71(massif,2) ; 6.12 (s,1)  
 ; 6.23 (d,1) ; 7.16 (t,2) ; 7.28 (d,2) ; 7.33-7.63  
 (massif,1) ; 7.7 (m,2) ; 7.81 (d,2) ; 8.04 (m,1) ; 9.39  
 25 (2s,2) ; 12.64 (1s,1)

**Exemple 4 : {4-[4-(4-Fluoro phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{4-[methyl-(1H-pyrazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}methanone**



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide de la procédure 4c et de 100 mg de 3-méthyl-1H-pyrazole-5-carboxaldehyde. On obtient le produit attendu.

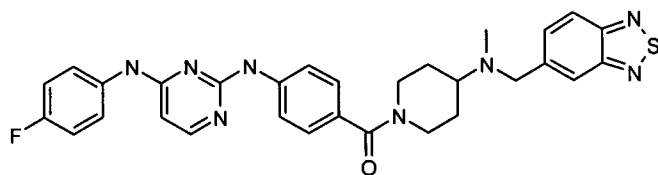
MH+ = 515.4

PF = 214-215 °C

RMN (1H, DMSO)

1.47 (m,2) ; 1.82 (m,2) ; 2.19 (s,6) ; 2.63 (m,1) ; 2.91  
 10 (t,2) ; 3.56(1s,2) ; 4.11(lm,2) ; 5.9(s,1) ; 6.24(d,1)  
 ; 7.14 (t,2) ; 7.28 (d,2) ; 7.67 (m,2) ; 7.7 (m,2) ; 8.04  
 (d,1) ; 9.12(s,1) ; 9.20 (2s,1) ; 11.97 (1s,1)

**Exemple 5 : [4-(Benzo[1,2,5]thiadiazol-5-ylmethyl-methyl-  
 15 amino)-piperidin-1-yl]-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone**

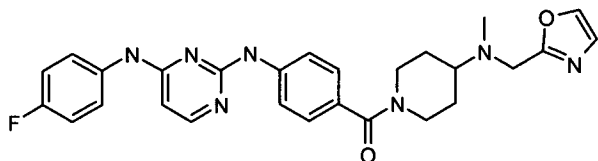


De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 420 mg de l'acide de la procédure 4c et de 164 mg 2,1,3-benzothiadiazole-5-carbaldehyde. On obtient 242 mg de produit attendu.

MH+ = 569.1

Point de fusion = 191-192 °C

**Exemple 6 : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-  
 25 yl-amino]-phenyl}-[4-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-  
 piperidin-1-yl]-methanone**



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 420 mg de l'acide de la procédure 4c et de 110 mg d'oxazole-2-carbaldehyde, on obtient 380 mg de produit attendu.

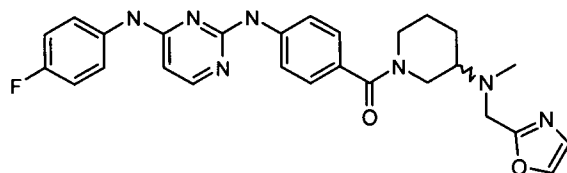
5 MH+ = 501.9

Point de fusion = 175-176 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :.

1.39(m, 2) ; 1.79 (dl, 2) ; 2.23(s, 3) ; 2.62(m, 1) ;  
 2.88(sl, 2) ; 3.77(s, 2) ; 4.02(sl, 2) ; 6.22(d, 1) ;  
 10 7.05-7.23(massif, 3) ; 7.23(d, 2) ; 7.71(m, 2) ; 7.78(d,  
 2) ; 8.00-8.11(massif, 2) ; 9.40(s, 1) ; 9.43(s, 1).

**Exemple 7: (4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-[3-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-**  
 15 **piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)**



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide de la procédure 4b et de 100 mg d'oxazole-2-carbaldehyde, on obtient 279 mg de produit attendu.

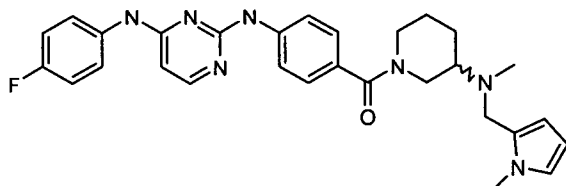
20 MH+ = 501.9

Point de fusion = 155-157 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.41 (m,1) ; 1.54 (m,1) ; 1.72 (m,1) ; 1.93 (m,1) ; 2.25  
 (ls,3) ; 2.51 (m,1) ; 2.92 (ls,2) ; 3.49-4.75 (massif,4)  
 25 ; 6.24 (d,1) ; 7.16 (massif,2) ; 7.27 (d,2) ; 7.71 (m,2)  
 ; 7.79 (d,2) ; 8.04 (massif,3) ; 9.38 (s,1) ; 9.42 (s,1)

**Exemple 8 : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(methyl-1H-pyrrole-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)**



5 De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg de l'acide de la procédure 4b et de 100 mg de 1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde, on obtient 102 mg de produit attendu.

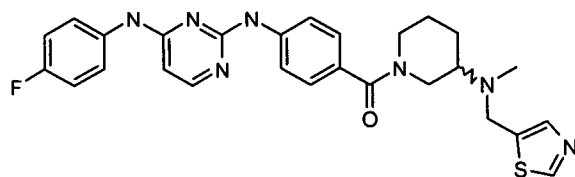
MH+ = 513.9

10 Point de fusion = 148-151 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.40 (m,1) ; 1.60 (m,1) ; 1.74 (m,1) ; 1.91 (m,1) ; 2.10 (ls,3) ; 2.54 (m,1) ; 2.59-3.14 (massif,2) ; 3.23 (s,3) ; 3.38-4.76 (massif,4) ; 5.86 (ls,2) ; 6.23 (d,1) ; 6.63 (s,1) ; 7.16 (t,2) ; 7.23 (m,2) ; 7.72 (m,2) ; 7.78 (d,2) ; 8.06 (d,1) ; 9.37 (s,1) ; 9.42 (s,1)

**Exemple 9 : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(aminothiazol-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)**



20 De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 340 mg de l'acide de la procédure 4b et de 100 mg de 1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde, on obtient 289 mg de produit attendu

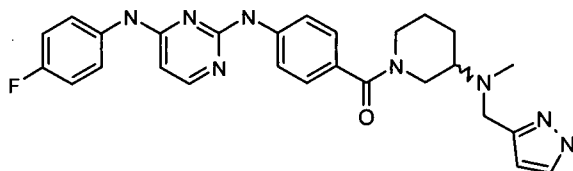
25 MH+ = 518.0

Point de fusion = 160-165 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.18-1.99(massif, 4) ; 2.18(sl, 3) ; 2.54(m, 1) ;  
 2.94(sl, 2) ; 3.86(sl, 2) ; 4.17(sl, 2) ; 6.23(d, 1) ;  
 5 7.17(t, 2) ; 7.27(d, 2) ; 7.61-7.89(massif, 5) ; 8.06(d,  
 1) ; 9.00(s, 1) ; 9.41(s, 1) ; 9.45(s, 1).

**Exemple 10 : {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{3-[methyl-(1H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-methanone (Racémique)**



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 340 mg de l'acide de la procédure 4b et de 120 mg de 1H-pyrazole-3-carbaldehyde, on obtient 267 mg de produit attendu

15 MH+ = 501.0

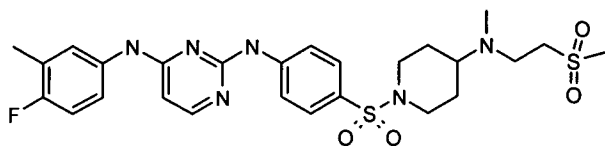
Point de fusion = 120-140 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.39(m, 1) ; 1.53(m, 1) ; 1.73(sl, 1) ; 1.95(dl, 1) ;  
 2.16(sl, 3) ; 2.48(m, 1) ; 2.90(sl, 2) ; 3.61(sl, 2) ;  
 20 4.32(sl, 2) ; 6.09(sl, 1) ; 6.23(d, 1) ; 7.16(t, 2) ;  
 7.26(d, 2) ; 7.51(sl, 1) ; 7.71(m, 2) ; 7.79(d, 2) ;  
 8.05(d, 1) ; 9.38(s, 1) ; 9.41(s, 1).

**Exemple 11: N\*4\*-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N\*2\*-(4-(4-(2-methanesulfonyl-ethyl)-methyl-amino)-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine**

25



A une suspension de 300 mg du composé obtenu à la  
 procédure 3a dans 18 mL d'un mélange MeOH/DMF(v/v ; 5/1),  
 on ajoute 250 mg de TEA puis 100 mg de  
 5 méthylvinylsulfone. Après agitation à TA pendant 18  
 heures, concentration à sec, reprise dans DCM, lavage par  
 H2O et séchage, on concentre à nouveau à sec. On  
 chromatographie(SiO2) et élue par DCM/MeOH(v/v ; 94/6) et  
 recristallise dans iPr2O et on obtient 220 mg de produit  
 10 attendu

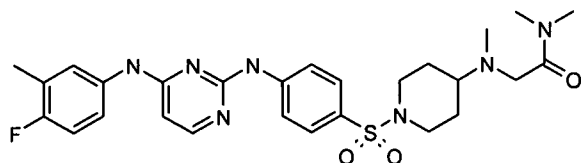
MH+ = 577.1

PF = 115 °C

RMN (1H, DMSO)

1.47 (m,2) ; 1.69 (m,2) ; 2.12 (s,3) ; 2.24 (massif,5) ;  
 15 2.33 (m,1) ; 2.76 (t,2) ; 2.93 (s,3) ; 3.17 (t,2) ; 3.60  
 (ld,2) ; 6.27 (d,1) ; 7.10(t,1) ; 7.47 (m,1) ; 7.57 (m,3)  
 ; 7.97 (d,2) ; 8.07 (d,1) ; 9.41 (s,1) ; 9.69 (s,1)

**Exemple 12: 2-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-**  
 20 **pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-**  
**méthyl-amino]-N,N-diméthyl-acétamide**



On agite à température ambiante pendant une nuit dans  
 25 CH3CN(10 mL), un mélange de 400 mg du composé obtenu à la  
 procédure 3a, de 120 mg de 2-chloro N,N-diméthyl  
 acétamide, de 160 mg de KI et de 260 mg de K2CO3. Après

extraction de manière habituelle, le résidu est chromatographié sur silice, on élue par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(94/6; v/v). On recristallise dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-i(Pr)<sub>2</sub>O pour obtenir 126 mg.

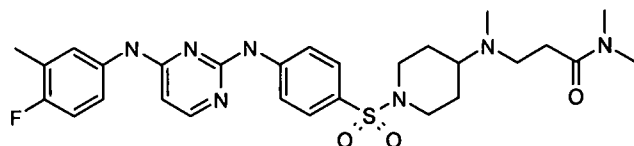
5 MH+ = 556.2

PF = 215-218 °C

RMN (1H, DMSO)

1.45 (qd, 2); 1.71 (dd, 2); 2.12 (s, 3); 2.18 (m, 2);  
2.24 (s, 3); 2.38 (m, 1); 2.74 (s, 3); 2.92 (s, 3); 3.15  
10 (s, 2); 3.59 (d, 2); 6.29 (d, 1); 7.11 (t, 1); 7.47 (m,  
1); 7.58 (d, 2); 7.58 (m, 1); 7.98 (d, 2); 8.08 (d, 1);  
9.43 (s, 1); 9.72 (s, 1).

**Exemple 13 : 3-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-**  
15 **pyrimidin-2-ylamino]-benzènesulfonyl}-piperidin-4-yl)-**  
**méthyl-amino]-N,N-diméthyl-propionamide**



A une suspension de 400 mg du composé obtenu à la  
20 procédure 3a dans 20 mL d'éthanol, on ajoute la TEA(0.35  
mL) puis la N,N-diméthyl-acrylamide(0.1 mL). On chauffe à  
90 °C pendant 12 heures puis on laisse sous agitation à  
TA pendant 48 heures. On évapore à sec, ajoute de  
l'AcOEt. Après traitement, on chromatographie(SiO<sub>2</sub>) et  
25 élue par DCM/MeOH(v/v ; 93/7) et recristallise dans  
DCM/iPr<sub>2</sub>O et on obtient 85 mg de produit attendu.

MH+ = 570.3

PF = 201 °C

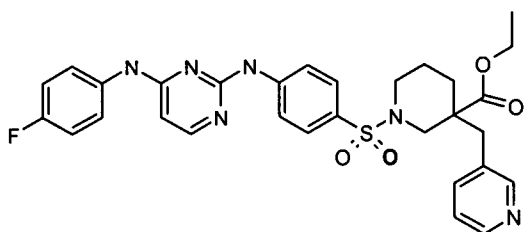
1H RMN (DMSO) :

30 1.42 (qd, 2); 1.69 (dd, 2); 2.10 (s, 3); 2.24 (s, 3);

2.24 (d, 2); 2.29 (m, 1); 2.33 (t, 2); 2.58 (t, 2); 2.75 (s, 3); 2.91 (s, 3); 3.59 (d, 2); 6.29 (d, 1); 7.11 (t, 1); 7.47 (m, 1); 7.58 (d, 2); 7.58 (d, 1); 7.98 (d, 2); 8.08 (d, 1); 9.42 (sl, 1); 9.70 (sl, 1).

5

**Exemple 14 : 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid ethyl ester (Racémique)**



10 Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la procédure 3a, à partir de 3 g d'acide benzoïque obtenu dans la procédure 2a et de 2.25 g d'amine commerciale, on obtient 2.5 mg de produit attendu  
MH+ = 605.2

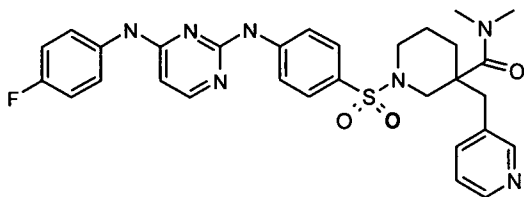
15 Point de fusion = 119 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.12 (t, 3) ; 1.26-1.85 (massif, 4) ; 2.25 (dl, 3) ; 2.45 (m, 2) ; 2.66-2.98 (dd, 2) ; 3.17 (dl, 1) ; 3.60 (d, 1) ;  
4.03 (m, 2) ; 6.29 (d, 1) ; 7.12 (t, 1) ; 7.31 (m, 1) ; 7.39-  
20 7.65 (massif, 5) ; 8.00 (d, 2) ; 8.08 (d, 1) ; 8.28 (m, 1) ;  
8.43 (m, 1) ; 9.43 (s, 1) ; 9.73 (s, 1).

**Exemple 15 : 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid dimethylamide (Racémique)**

25



5 Stade 1 : On dissout 660 mg de KOH dans 5 mL d'eau. On  
 additionne à cette solution 3.5 g d'ester obtenu à  
 l'exemple 14 et 50 mL de MeOH. Après un reflux de 3  
 heures, le milieu réactionnel est concentré à sec et  
 repris avec de l'eau acidifiée à un pH de 7. On filtre le  
 précipité formé.

10 Stade 2 : L'acide(500 mg) obtenu au stade 1 est mis en  
 réaction avec 187 mg de EDC, 138 mg de HOBT, 150 mg de  
 chlorhydrate de dimethyl-amine et 230 mg de DIPEA. Après  
 18 heures de réaction, on concentre le milieu réactionnel  
 sous vide, on reprend avec du DCM, lave à l'eau, sèche et  
 concentre sous vide. Le brut est purifié par  
 chromatographie sur colonne de silice et élué par un  
 15 mélange DCM-MeOH(v/v, 98/2). On obtient 290 mg de  
 caboxamide attendu.

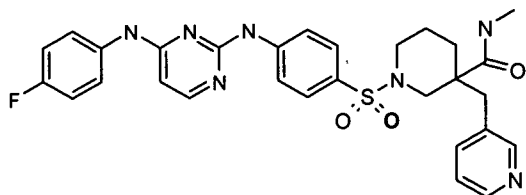
MH+ = 590.2

Point de fusion = 146 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

20 1.53-1.85(massif, 4) ; 2.56-3.28(massif, 12) ; 6.30(d, 1)  
 ; 7.19(t, 2) ; 7.29(m, 1) ; 7.50(m, 1) ; 7.60(d, 2) ;  
 7.71(m, 2) ; 8.01(d, 2) ; 8.10(d, 1) ; 8.32(d1, 1) ;  
 8.43(dd1, 1) ; 9.51(s, 1) ; 9.74(s, 1).

25 **Exemple 16 : 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid methylamide (Racémique)**



Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple 15, à partir de 500 mg de l'acide obtenu au stade 1 de l'exemple 15 et de 120 mg de chlorhydrate de monométhylamine, on obtient 255 mg de carboxamide attendu.

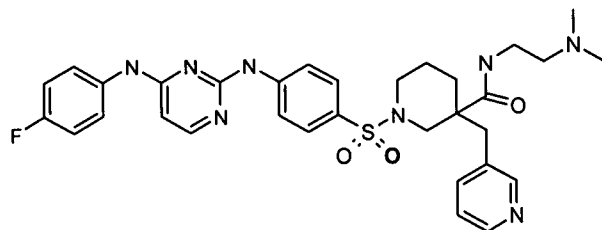
MH+ = 576.2

Point de fusion = 150 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

10 1.3-1.82 (massif,4) ; 2.5 (s,3) ; 2.58-3.13 (massif,6) ; 6.25 (d,1) ; 7.13 (t,2) ; 7.26 (m,1) ; 7.40 (m,1) ; 7.54 (d\*,3) ; 7.66(m,2) ; 7.96 (d,2) ; 8.04(d,1) ; 8.22(d,1) ; 8.38 (m,1) ; 9.47 (s,1) ; 9.68 (s,1)

15 **Exemple 17 : 1-{4-[4-(4-Fluorophénylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylméthyl piperidine-3-carboxylic acid (2-diméthylamino-éthyl)-amide (Racémique)**



Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 16, à partir de 500 mg de l'acide obtenu au stade 1 de l'exemple 15 et de 118 mg de N,N-diméthylaminoéthylamine, on obtient 220 mg de carboxamide attendu.

MH+ = 633.4

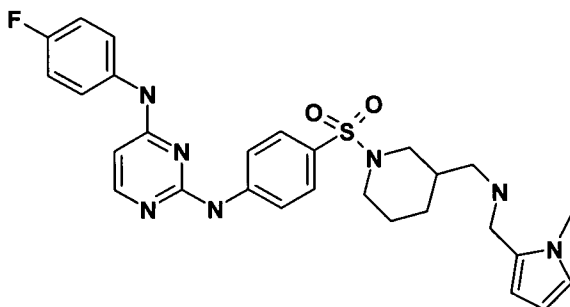
Point de fusion = 122 °C

25 <sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.22-1.82 ( massif,4) ; 2.08 (s,6) ; 2.18 (t,2) ; 2.58-3.18 ( massif,8) ; 6.25 (d,1) ; 7.15 (t,2) ; 7.25 (m,1) .  
7.52 (2m,4) ; 7.66 (m,2) ; 7.95 (d,2) ; 8.04 ( d,1) ;  
8.29 ( d,1) ; 8.37 ( d,1) ; 9.48 (s,1) ; 9.69 (s,1)

5

**Exemple 18 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)**



10

De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 400 mg du composé de la procédure 3b et de 102 mg de 1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde, on obtient 202 mg de produit attendu

15 MH<sup>+</sup> = 550.1.1

Point de fusion = 184.2 °C

1H RMN (DMSO) :

0.80 (m,1) ; 1.18-1.97 (massif,6) ; 1.98-2.41 ;  
(massif,3) ; 3.35-3.71 (massif,7) ; 5.80 (d,2) ; 6.25  
20 (d,1) ; 6.57 (t,1) ; 7.14 (t,2) ; 7.52 (d,2) ; 7.67  
(m,2) ; 7.95 (d,2) ; 8.05 (d,1) ; 9.47 (s,1) ; 9.67 (s,1)

**Exemple 19 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(3-[(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)**

25



attendu

MH+ = 553.2

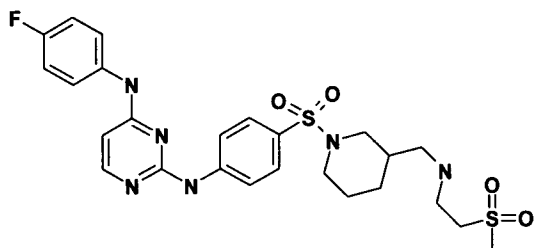
Point de fusion = 98.8 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

5 0.77 (m,1) ; 1.10-1.94 (massif,5) ; 1.95-2.41 (massif,4)  
; 3.41 (d,1) ; 3.63 (d,1) ; 3.79 (s,2) ; 6.25 (d,1) ;  
6.89 (massif,2) ; 7.13 (t,2) ; 7.31 (m,1) ; 7.53 (d,2) ;  
7.66 (m,2) ; 7.94 (d,2) ; 8.04 (d,1) ; 9.47 (s,1) ; 9.67  
(s,1)

10

**Exemple 21 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)**



15

Suivant la réaction d'addition décrite à l'exemple 11, à partir de 300 mg de du composé de la procédure 3b et de 62 mg de vinyl-methylsulfone, on obtient 294 mg de produit attendu.

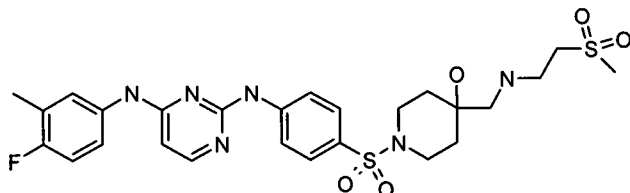
20 MH+ = 563.1

Point de fusion = 184.2 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

0.86 (m,1) ; 1.30-1.78 (massif,4) ; 1.94 (2m,2) ; 2.09-  
2.45 (massif,3) ; 1.91 (m,2) ; 3 (s,3) ; 3.19 (t,2) ;  
25 3.47 (d,1) ; 3.6 (d,1) ; 6.30 (d,1) ; 7.21 (t,2) ; 7.58  
(d,2) ; 7.72 (m,2) ; 7.99 (d,2) ; 8.10 (d,1) ; 9.51 (s,1)  
; 9.71 (s,1)

**Exemple 22 : 4-Diméthylaminométhyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol**



5 Suivant la réaction d'addition décrite à l'exemple 11, à partir de 290 mg de composé de la procédure 3e et de 82 mg de vinyl-méthylsulfone, on obtient 130 mg de produit attendu.

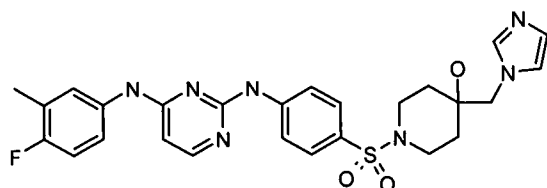
MH+ = 593.1

10 Point de fusion = 233 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

0.65 (m, 4) ; 2.24(d, 3) ; 2.55(m, 2) ; 2.93(sl, 2) ;  
 3.04(s, 3) ; 3.21-3.67(massif, 6) ; 5.11(sl, 1) ; 6.31(d,  
 1) ; 7.11(t, 1) ; 7.47(m, 1) ; 7.53-7.66(massif, 3) ;  
 15 8.01(d, 2) ; 8.08(d, 1) ; 8.75(sl, 2) ; 9.51(s, 1) ;  
 9.76(s, 1).

**Exemple 23 : 1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-imidazol-1-ylmethyl-piperidin-4-ol**



Stade 1 : A une solution contenant 290 mg d'imidazole dans 5 mL de DMSO, on ajoute 1.2 équivalent d'hydrure de sodium. Après 20 minutes d'agitation à TA, on additionne  
 25 700 mg d'époxyde obtenu au stade 1 de la procédure 3e et

on laisse sous agitation pendant 18 heures à TA. On reprend avec l'eau, extrait au DCM, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentre. On obtient, par trituration 540 mg d'alcool attendu.

- 5 Stade 2 : Suivant une réaction d'hydrogenolyse décrite au stade 4 de la procédure 3e, à partir de 540 mg d'alcool obtenu au stade 1, on obtient 280 mg de piperidine attendu.

- Stade 3 : Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la procédure 3a, à partir de 600 mg de chlorhydrate de chlorure de sulfonyl et de 280 mg de pipéridine obtenu au stade 2, on obtient 330 mg de sulfonamide attendu.

MH<sup>+</sup> = 538.2

Point de fusion = 220 °C

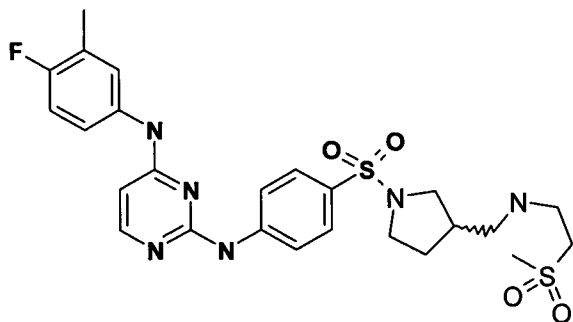
- 15 1H RMN (DMSO) :.

1.35 (d,2) ; 1.56 (m,2) ; 2.24 (s,3) ; 2.41 (t,2) ; 3.4 (d,2) ; 3.88 (s,2) ; 4.66 (s,1) ; 6.28 (d,1) ; 6.84 (s,1) ; 7.06 (s,1) ; 7.10 (t,1) ; 7.46 (m,1) ; 7.49 (s,1) ; 7.52-7.61 (massif,3) ; 7.97 (d,2) ; 8.07 (d,1) ; 9.42 (s,1)

- 20 ; 9.17 (s,1)

**Exemple 24 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-méthyl phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-pyrrolidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)**

25



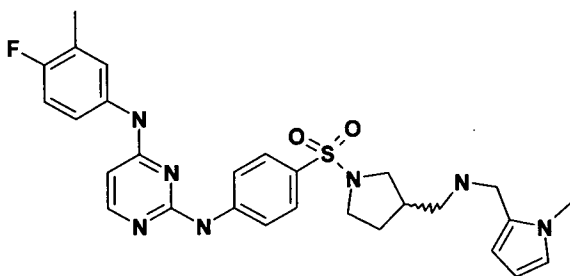
Suivant la réaction d'addition décrite à l'exemple 11, à

partir de 400 mg de du composé de la procédure 3f et de 140 mg de vinyl-methylsulfone, on obtient 260 mg de produit attendu.

MH+ = 563.2

5 Point de fusion = 154 °C

**Exemple 25 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(3-  
 {[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl}-  
 pyrrolidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine  
 10 (Racémique)**



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 300 mg du composé de la procédure 3f et de 83 mg de 1-méthyl-1H-  
 15 pyrrole-2-carbaldéhyde, on obtient 100 mg de produit attendu

MH+ = 550.0

Point de fusion = 93 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO):

20 1.39 ( m, 1) ; 1.80 (m, 1) ; 2.10 (m,1) ; 2.16-2.38 ( massif,5) ; 2.76-3.34(massif, 4) ; 3.49(s, 2) ; 3.51(s, 3) ; 5.79(massif, 2) ; 6.28 (d,1) ; 6,57(s, 1) ; 7.11 (t, 1) ; 7.46 (m, 1) ; 7.58 (d, 1) ; 7.63 (d, 2) ; 7.98 (d, 2) ; 8.07 ( d, 1) ; 9.41 (s,1) ; 9.69 (s,1).

25

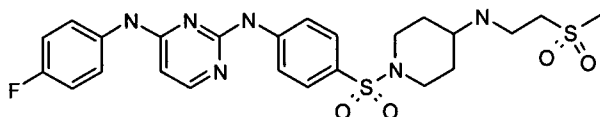
**Exemple 26: {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(5-méthyl-isoxazol-3-ylmethyl) -**



1.25 (t, 6) ; 1.65 (m, 2) ; 2.09 (m, 2) ; 2.14-2.37  
 (massif, 4) ; 2.86-3.24 (2m, 3) ; 3.74 (d, 2) ; 4.02  
 (m, 4) 6.54 (d, 1) ; 7.26 (t, 2) ; 7.63 (m, 2) ; 7.68 (d, 2) ;  
 7.81 (d, 2) ; 8.09 (d, 1) ; 9.33 (1s, 2) ; 10.74-11.13  
 5 (21s, 2)

**Exemple 28 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-[4-(2-methanesulfonyl-ethylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine**

10



15 composé attendu.

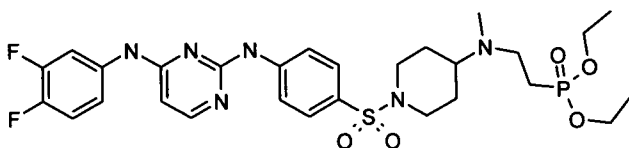
MH<sup>+</sup> = 549.2

PF = 157 °C

RMN (1H, DMSO)

1.24 (m, 2) ; 1.76 (m, 2) ; 2.38 (massif, 3) ; 2.79 (t, 2) ;  
 20 2.85 (s, 3) ; 3.08 (m, 2) ; 3.33 (m, 2) ; 6.25 (d, 1) ; 7.13  
 (t, 2) ; 7.53 (d, 2) ; 7.66 (m, 2) ; 7.92 (d, 2) ; 8.03 (d, 1)  
 ; 9.45 (s, 1) ; 9.66 (s, 1).

**Exemple 29 : [3-(1-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}piperidin-4-ylamino-methyl)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester**



Stade 1 : [2-(1-Benzyl-piperidin-4-ylamino)-ethyl]-

phosphonic acid diethyl ester

On porte à reflux dans EtOH(50 mL), un mélange de 4-amino-1-benzyl piperidine(5 g), de (2-bromo-éthyl)-phosphonic acid diethyl ester(7 g). Après 18 heures

5 d'agitation à TA, on filtre le solide et concentre, on chromatographie(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) et élue par DCM/MeOH(v/v ; 85/15) et on obtient 6.2 g de produit attendu

Stade 2 : {2-[(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-ethyl}-phosphonic acid diethyl ester

10 A un mélange de composé(2 g) obtenu au stade, de formaldéhyde(0.6 mL, 37 % solution aqueuse) dans DCM(70 mL), on additionne NaBH(OAC)<sub>3</sub> (1.6 g).Après une heure d'agitation et traitement avec une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, extraction au DCM, séchage et concentration, on obtient

15 1.9 g de produit attendu.

Stade 3 : [2-(Methyl-piperidin-4-yl-amino)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester

Par une réaction d'hydrogénolyse sur 1.9 g du composé obtenu au stade 2, on obtient 1.2 g de dérivé 1-H-

20 pipéridine.

Stade 4 : [3-(1-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}piperidin-4-ylamino-methyl)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester

25 Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 30, 500 mg de dérivé difluoré de la procédure 2b et 420 mg de composé obtenu au stade 3 permettent d'obtenir 380 mg du compé attendu.

MH+ = 639

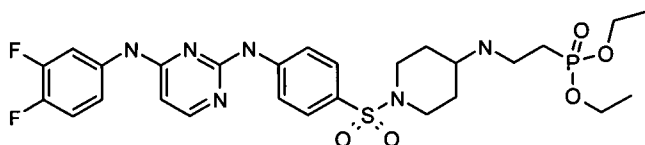
30 PF = 164 °C

RMN (1H, DMSO)

1.07-1.32(massif, 8) ; 1.52(q, 2) ; 1.71-2.02(massif, 4)

; 2.41(m, 2) ; 2.64(s, 3) ; 2.80(d, 2) ; 3.60(m, 1) ;  
3.95(q, 4) ; 6.28(d, 1) ; 7.17(t, 2) ; 7.55-7.79(massif,  
4) ; 7.95(d, 2) ; 8.08(d, 1) ; 9.48(s, 1) 9.67(s, 1).

5 **Exemple 30 : [2-(1-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenylamino)-  
pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-  
ylamino)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester**



10 Stade 1 : {2-[(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-tert-  
butoxycarbonyl-amino]-ethyl}-phosphonic acid diethyl  
ester

A une solution de 3.4 g de piperidine obtenu au stade 1  
de l'exemple 29 dans CH<sub>3</sub>CN (20 mL), on ajoute goutte à  
goutte 2 g de BOC<sub>2</sub>O dissout dans CH<sub>3</sub>CN(16 mL) et on agite  
15 18 heures à TA. On concentre à sec et on  
chromatographie(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) et élue par DCM/AcOEt(v/v ; 1/1)  
et on obtient 3 g de produit attendu

Stade 2 : [2-(tert-Butoxycarbonyl-piperidin-4-yl-amino)-  
ethyl]-phosphonic acid diethyl ester

20 On porte à reflux dans EtOH(25 mL), un mélange de composé  
obtenu au stade 1(3 g) et d'hydroxyde de palladium sur  
charbon. Après 2h30 de reflux, on filtre et on concentre  
pour obtenir 2.2 g de composé attendu.

25 Stade 3 : [2-(1-{4-[4-(3,4-Difluoro-phenylamino)-  
pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-  
ylamino)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple  
2, 800 mg de dérivé difluoré de la procédure 2b et 880 mg  
de composé obtenu au stade 2 permettent d'obtenir 1.3 g  
30 d'un composé intermédiaire qui subit une réaction de

décarboxylation pour donné 1 g du composé attendu.

MH+ = 625.0

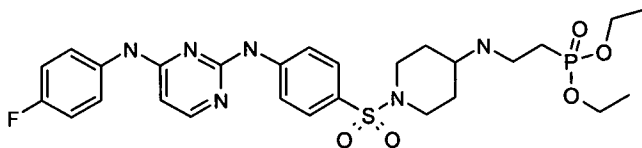
PF = 149 °C

RMN (1H, DMSO)

5 1.25 (t,6) ; 1.65 (m,2) ; 2.09 (m,2) ; 2.14-2.39  
 (massif,4) ; 2.91-3.21 (2m,3) ; 3.74 (m,2) ; 4.05 (m,4) ;  
 6.53 (d,1) ; 7.35 (m,1) ; 7.44 (m,1) ; 7.71 (d,2) ; 7.87  
 (d,2) ; 7.99 (m1) ; 8.13 (d,1) ; 9.26 (1s,2) ; 10.75  
 (1s,2)

10

**Exemple 31 : [2-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-piperidin-4-  
 ylamino)-ethyl]-phosphonic acid diethyl ester**



15

Suivant le mode opératoire décrits aux stades 3 et 4 de  
 l'exemple 32, on obtient à partir de 800 mg de dérivé  
 fluoré de la procédure 2a et de 920 mg de l'amine  
 correspondant, 1 g de composé final attendu

20 MH+ = 607.1

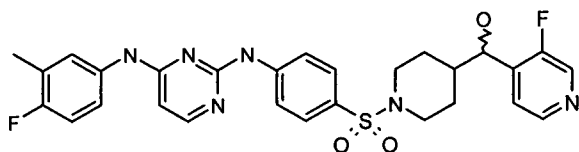
PF = 195 °C

RMN (1H, DMSO)

1.25 (t,6) ; 1.65 (m,2) ; 2.09 (m,2) ; 2.14-2.37  
 (massif,4) ; 2.86-3.24 (2m,3) ; 3.74 (d,2) ; 4.02 (m,4) ;  
 25 6.54(d,1) ; 7.26 (t,2) ; 7.63 (m,2) ; 7.68 (d,2) ; 7.81  
 (d,2) ; 8.09 (d,1) ; 9.33 (1s,2) ; 10.74-11.13 (21s,2)

30

**Exemple 32 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-piperidin-4-yl)-(3-  
 fluoro-pyridin-4-yl)-methanol**



Stade 1 : (3-Fluoro-pyridin-4-yl)-piperidin-4-yl-methanol  
 Suivant le brevet (WO/2005/059107), à une solution à  
 froid (-90 °C) de 1.82 g de 3-fluoropyridine dans 50 mL de  
 5 THF, on additionne 12 mL de LDA (1.8 M). La solution est  
 agitée sous azote pendant 30 minutes en maintenant la  
 même température. Une solution de 2 g de 4-  
 carboxaldehyde-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl  
 ester dans 22 mL de THF est ajoutée lentement en  
 10 maintenant la température en dessous de -70 °C. Le  
 mélange réactionnel est agité à cette température pendant  
 30 minutes. On laisse la température remonter à -20 °C en  
 1 heure. 40 mL d'une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl sont  
 additionnés lentement. Après décantation, la phase  
 15 organique est lavée par une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10 %, ,  
 puis par une solution saturée de NaCl et séchée sur  
 MgSO<sub>4</sub>, filtré et concentré sous vide. Après  
 chromatographie sur silice, on obtient 1.82 g d'un  
 intermédiaire qui subit une réaction de décarboxylation  
 20 pour donner 510 mg de dérivé 1-*H*-pipéridine.

Stade 2 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-(3-  
 fluoro-pyridin-4-yl)-methanol  
 Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
 25 procédure 3a, à partir de 600 mg de dérivé fluoré de la  
 procédure 2c et de 407 mg de composé obtenu au stade 1,  
 on obtient, après traitement habituel et chromatographie  
 sur silice, DCM/MeOH (98/2; v/v), on recristallise dans  
 DCM-*i*Pr<sub>2</sub>O, 500 mg de produit attendu sous forme d'un  
 30 mélange de deux isomères.

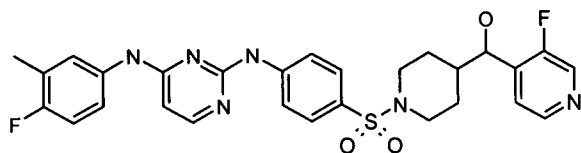
MH+ = 570.2

PF = 142 °C

RMN (1H, DMSO)

1.26 (m, 1); 1.28-1.43 (massif, 2); 1.50 (massif, 1);  
 5 1.70 (d, 1); 2.10 (td, 2); 2.23 (s, 3); 3.62 (t, 2); 4.62  
 (t, 1); 5.63 (d, 1); 6.28 (d, 1); 7.10 (t, 1); 7.39-7.49  
 (m, 2); 7.53 (d, 2); 7.57 (dd, 1); 7.95 (d, 2); 8.07 (d,  
 1); 8.34 (d, 1); 8.45 (s, 1); 9.42 (s, 1); 9.69 (s, 1).

10 **Exemple 33 : (énantiomère 1) : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-  
 methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-  
 benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl) - (3-fluoro-pyridin-4-yl) -  
 methanol**

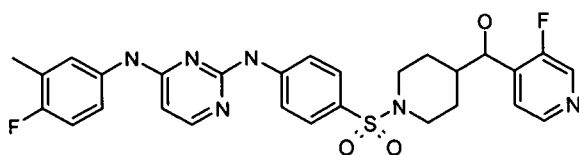


15 La séparation des deux énantiomères l'exemple 32 se fait  
 par chromatographie chirale (détection: UV 254 nm; phase  
 stationnaire: chiralpakAD-10µm 250x4.6mm; phase mobile:  
 60%EtOH-40%Heptane; débit: 1 mL/min). Au cours de cette  
 séparation, 99.8 mg du premier énantiomère sont obtenus.

20 Tr = 8.47 min

MH+ = 570.2

**Exemple 34 : (énantiomère 2) : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-  
 methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-  
 benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl) - (3-fluoro-pyridin-4-yl) -  
 25 methanol**



Au cours de l'étape de chromatographie chirale décrite à

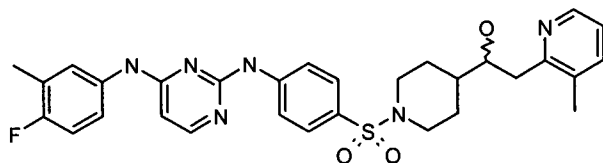
l'exemple 33, 8 92.2 mg du deuxième énantiomère sont obtenus.

Tr = 12.26 min.

MH+ = 570.2

5

**Exemple 35: 1-(1-(4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl)-2-(3-methyl-pyridin-2-yl)-ethanol (racémique)**



10

Stade 1 : 2-(3-Methyl-pyridin-2-yl)-1-piperidin-4-yl-ethanol

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 32, 2 g de 2,3-diméthyl-pyridine et 2 g de 4-carboxaldehyde-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, on obtient 650 mg de dérivé 1-*H*-pipéridine attendu.

Stade 2 : 1-(1-(4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl)-2-(3-méthyl-pyridin-2-yl)-ethanol (racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple 32, à partir de 350 mg de dérivé fluoré de la procédure 2c et de 200 mg de pipéridine obtenu au stade 1, on obtient 200 mg de produit attendu sous forme d'un mélange de deux isomères.

MH+ = 577.2

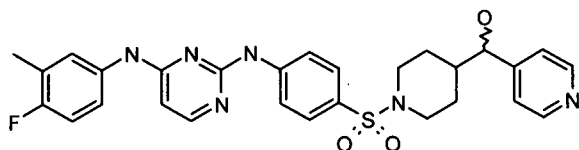
PF = 205-207 °C

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.25 (m, 1); 1.30 (massif, 2); 1.56 (m, 1); 1.67 (d, 1);  
 2.16 (m, 1); 2.23 (s, 3); 2.70 (s, 3); 3.61 (t, 2); 4.32  
 (t, 1); 5.45 (d, 1); 6.27 (d, 2); 7.08 (t, 1); 7.27 (d,  
 2); 7.45 (m, 1); 7.52 (d, 2); 7.58 (m, 1); 7.96 (d, 2);  
 5 8.02 (d, 1); 8.44 (d, 2); 9.47 (s, 1); 9.62 (s, 1).

**Exemple 36 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-  
 pyridin-4-yl-méthanol (racémique)**

10



Stade 1 : Piperidin-4-yl-pyridin-4-yl-méthanol

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple  
 32, 2 g de 3-bromopyridine et 2 g de 4-carboxaldehyde-  
 15 piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, on obtient  
 650 mg d'un produit qui subit une hydrogénolyse à 3  
 bar(WO/2005/059107) pour éliminer le brome et une  
 décarboxylation pour donner 220 mg dérivé 1-*H*-pipéridine  
 attendu.

20 Stade 2 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-  
 pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-  
 pyridin-4-yl-méthanol racémique

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple  
 32, à partir de 355 mg de dérivé fluoré de la procédure  
 2c et de 174 mg de pipéridine obtenu au stade 1, on  
 25 obtient 200 mg de produit attendu sous forme d'un mélange  
 de deux isomères.

MH+ = 549.4

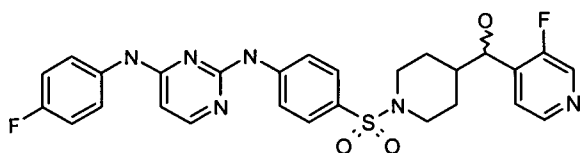
PF = 162 °C

30 1H RMN (DMSO) :

1.27 (m, 1); 1.35 (massif, 2); 1.46 (m, 1); 1.65 (d, 1);  
 2.06 (m, 1); 2.23 (s, 3); 3.61 (t, 2); 4.32 (t, 1); 5.45  
 (d, 1); 6.27 (d, 2); 7.09 (t, 1); 7.25 (d, 2); 7.45 (m,  
 1); 7.52 (d, 2); 7.57 (m, 1); 7.94 (d, 2); 8.06 (d, 1);  
 5 8.46 (d, 2); 9.41 (s, 1); 9.68 (s, 1).

**Exemple 37 : (1-(4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl)-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-methanol (racémique)**

10



Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple  
 32, à partir de 400 mg de dérivé fluoré de la procédure  
 2a et de 270 mg de pipéridine obtenu au stade 1 de  
 15 l'exemple 32, on obtient 115 mg de produit attendu sous  
 forme d'un mélange de deux isomères

MH+ = 553.2

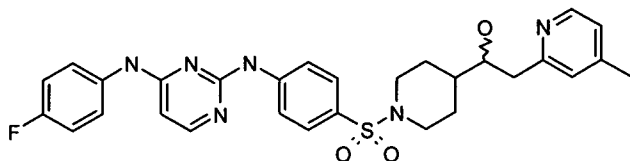
PF = 140 °C

RMN (1H, DMSO)

20 1.18-1.43 (massif, 3); 1.49 (m, 1); 1.70 (d, 1); 2.10 (t,  
 2); 3.62 (t, 2); 4.62 (t, 1); 5.63 (d, 1); 6.29 (d, 1);  
 7.17 (t, 2); 7.44 (t, 1); 7.55 (d, 2); 7.70 (dd, 2); 7.96  
 (d, 2); 8.09 (d, 1); 8.40 (d, 1); 8.46 (d, 1); 9.50 (s,  
 1); 9.71 (s, 1).

25

**Exemple 38 : 1-(1-(4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl)-piperidin-4-yl)-2-(4-méthyl-pyridin-2-yl)-ethanol (racémique)**



Stade 1 : 2-(4-Methyl-pyridin-2-yl)-1-piperidin-4-yl-ethanol

5 Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 32, 2 g de 2,4-diméthyl-pyridine et 2 g de 4-carboxaldehyde-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester, on obtient 680 mg de dérivé 1-*H*-pipéridine attendu.

10 Stade 2 : 1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-2-(3-méthyl-pyridin-2-yl)-ethanol (racémique)

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple 32, à partir de 500 mg de dérivé fluoré de la procédure 2c et de 300 mg de pipéridine obtenu au stade 1, on obtient 270 mg de produit attendu sous forme d'un mélange de deux isomères.

MH+ = 563.1

PF = 103.2-104.5 °C

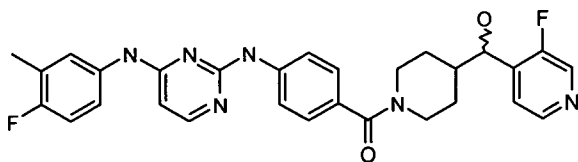
20 RMN (1H, DMSO)

1H RMN (DMSO) :

1.23 (m, 1); 1.28 (massif, 2); 1.50 (m, 1); 1.70 (d, 1);  
 2.12 (m, 1); 2.29 (s, 3); 2.68 (s, 3); 3.63 (t, 2); 4.30  
 (t, 1); 5.39 (d, 1); 6.20 (d, 2); 7.13 (t, 1); 7.24 (d,  
 25 2); 7.40 (m, 1); 7.58 (d, 2); 7.63 (m, 1); 7.98 (d, 2);  
 8.08 (d, 1); 8.40 (d, 2); 9.49 (s, 1); 9.67 (s, 1).

**Exemple 39: {4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-(piperidin-4-yl)-(3-fluoro-pyridin-4-yl)-methanol)-methanone (racémique)**

30



Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de la  
procédure 4a, à partir de 320 mg d'acide obtenu dans la  
5 procédure 2c et de la pipéridine obtenu au stade 1 de  
l'exemple 32, on obtient 290 mg de produit attendu sous  
forme d'un mélange de deux isomères.

MH+ = 531.2

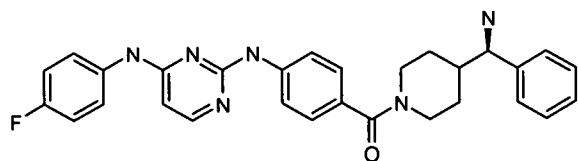
PF = 115 °C (formation d'une mousse)

10 RMN (1H, DMSO)

1.08-1.98 (massif, 5); 2.23 (d, 3); 2.80 (sl, 2); 4.70 (t,  
1); 5.65 (d, 1); 6.22 (d, 1); 7.09 (s, 1); 7.26 (d, 2);  
7.37-7.66 (massif, 3); 7.81 (d, 2); 8.04 (d, 1); 8.44 (d, 1);  
8.50 (d, 1); 9.33 (s, 1); 9.38 (s, 1).

15

**Exemple 40: [4-R-(Amino-phenyl-méthyl)-piperidin-1-yl]-  
{4-[4-(4-fluoro-phenyl-amino)-pyrimidin-2-yl-amino]-  
phenyl}-méthanone**



20

Une solution contenant 220 mg d'amine commerciale phenyl-  
piperidin-4-R-yl-méthylamine dans 20 mL d'un mélange  
DCM/DMF (v/v ; 1/1), on additionne à température ambiante  
dans l'ordre la DIPEA (1.5 mL), le BOP (360 mg), puis, par  
25 petite portion en 30 minutes, 300 mg d'acide obtenu dans  
la procédure 2a. On agite pendant la nuit. On évapore à  
sec, ajoute de l'eau carbonatée (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et on extrait par

AcOEt. Après traitement, on chromatographie (SiO<sub>2</sub>) et élue par DCM/MeOH (v/v ; 94/6) et recristallise dans DCM/iPr<sub>2</sub>O.

MH<sup>+</sup> = 497.2

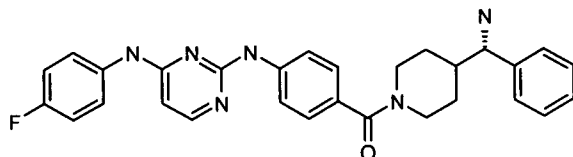
PF = 130-185 °C

5 [α]<sub>D</sub> = + 40 (c = 0.15, MeOH)

RMN (1H, DMSO)

1.07-1.41 (massif, 3) ; 1.74 (m, 1) ; 1.88 (d, 2) ; 2.41 (sl, 1) ; 2.82 (m, 2) ; 3.68 (d, 1) ; 4.09 (dl, 2) ; 6.23 (d, 1) ; 7.13 (t, 2) ; 7.17-7.38 (massif, 7) ; 7.66 (m, 2) ;  
 10 7.76 (d, 2) ; 8.03 (d, 1) ; 9.11 (s, 1) ; 9.20 (s, 1).

**Exemple 41 : [4-S-(Amino-phenyl-methyl)-piperidin-1-yl]-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone**



15

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 40, à partir de l'amine de configuration S et de l'acide obtenu dans la procédure 2a, on obtient le produit attendu.

MH<sup>+</sup> = 497.2

20 PF = 130-185 °C

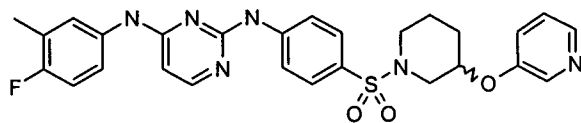
[α]<sub>D</sub> = - 34 (c = 0.117, MeOH)

RMN (1H, DMSO)

1.07-1.41 (massif, 3) ; 1.75 (m, 1) ; 1.88 (d, 1) ; 2.82 (m, 2) ; 3.68 (d, 1) ; 4.09 (dl, 2) ; 6.23 (d, 1) ; 7.13 (t, 2) ;  
 25 ; 7.17-7.38 (massif, 7) ; 7.66 (m, 2) ; 7.76 (d, 2) ;  
 8.03 (d, 1) ; 9.11 (s, 1) ; 9.20 (s, 1).

**Exemple 42 : N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-[3-(pyridin-3-yloxy)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine racémique**

30



A une suspension de 800 mg de dichlorhydrate de 3-  
 pyridyl-oxy-piperidine racémique (obtenu suivant la  
 5 synthèse décrite dans J. Med. Chem. 43, 11, 2000, 2217-  
 2226) dans 20 mL de DCM, on ajoute la DIPEA(1 mL) puis le  
 chlorure de sulfonyle obtenu dans la procédure 1c(1.4 g),  
 on agite pendant une nuit. On évapore à sec, ajoute de  
 l'eau carbonatée(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et extrait par AcOEt. Après  
 10 traitement, on chromatographie(SiO<sub>2</sub>) et élue par  
 DCM/MeOH(v/v ; 97/3) et recristallise dans DCM/iPr<sub>2</sub>O pour  
 obtenir le produit attendu.

MH<sup>+</sup> = 535.1

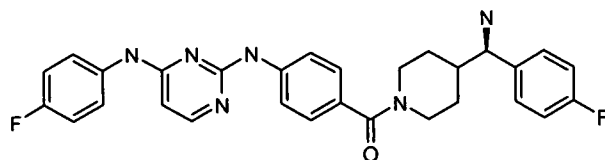
PF = 113°C

15 RMN (1H, DMSO)

1.42- 1.96(massif, 4) ; 2.24(s, 3) ; 2.76-3.01(massif, 3)  
 ; 3.24(d, 2) ; 4.61(m, 1) ; 6.29(d, 1) ; 7.10(t, 1) ;  
 7.29-7.65(massif, 6) ; 7.98(d, 2) ; 8.07(d, 1) ; 8.19(d,  
 1) ; 8.30(d, 1) ; 9.42(sl, 1) ; 9.71(sl, 1).

20

**Exemple 43 : {4-R-[Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-  
 piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-  
 yl-amino]-phenyl}-methanone**



25 Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 40, à  
 partir de l'amine R et de l'acide obtenu dans la  
 procédure 2a, on obtient le produit attendu.

MH<sup>+</sup> = 515.2

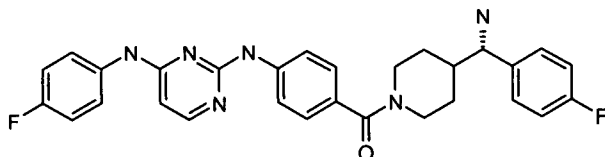
PF = 184-185 °C

$[\alpha]_D = + 49$  (c = 0.103, MeOH)

RMN (1H, DMSO)

0.98-1.38 (massif, 3) ; 1.64 (m, 1) ; 1.87 (sl, 3) ;  
 5 2.77 (sl, 2) ; 3.60 (d, 1) ; 3.63-4.81 (massif, 2) ; 6.22 (d,  
 1) ; 7.03-7.20 (massif, 4) ; 7.24 (d, 2) ; 7.34 (m, 2) ;  
 7.70 (m, 2) ; 7.77 (d, 2) ; 8.04 (d, 1) ; 9.38 (s, 1) ;  
 9.42 (s, 1).

10 **Exemple 44 : {4-S-[Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-  
 piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-  
 ylamino]-phenyl}-methanone**



Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 40, à  
 15 partir de l'amine S et de l'acide obtenu dans la  
 procédure 2a, on obtient le produit attendu.

MH+ = 515

PF = 182-184 °C

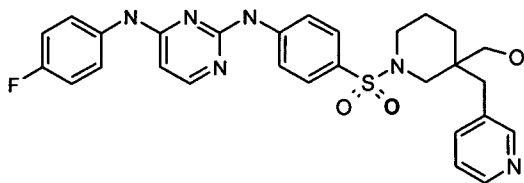
$[\alpha]_D = - 47$  (c = 0.127, MeOH)

20 RMN (1H, DMSO)

0.99-2.15 (massif, 7) ; 2.72 (large multiplet, 2) ;  
 3.54 (multiplet, 1) ; 3.61-4.97 (large signal, 2) ; 6.18 (d, 1)  
 ; 6.97-7.41 (massif, 8) ; 7.57-7.82 (massif, 4) ; 7.99 (d, 1)  
 ; 9.28-9.43 (2s, 2)

25

**Exemple 45 : (1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-  
 ylamino]-benzenesulfonyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidin-  
 3-yl)-methanol (Racémique)**



A une suspension de 30 mg  $\text{LiAlH}_4$  dans 20 mL de THF, on ajoute goutte à goutte une solution de 500 mg de composé obtenu à l'exemple 14 dans 10 mL de THF et on laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 18 h. On détruit l'excès de  $\text{LiAlH}_4$  par l'addition de 2 mL d'eau suivi de quelques gouttes de soude concentrée. Après filtration, le filtrat est concentré sous vide et le brut réactionnel purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : DCM/MeOH ; 95/5). On obtient 210 mg d'alcool désiré.

MH+ = 563.2

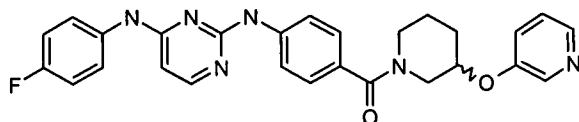
PF = 218 °C

RMN ( $^1\text{H}$ , DMSO)

1.12 (s, 2) ; 1.45-1.90 (2sl, 2) ; 2.23(d, 3) ; 2.46-3.15(massif, 8) ; 4.81(t, 1) ; 6.29 (d,1) ; 7.12 (t, 1) ; 7.31(m, 1) ; 7.47 (m, 1) ; 7.53-7.70 (massif, 4) ; 8.00 (d, 2) ; 8.08 (d, 1) ; 8.38-8.48 (massif, 2) ; 9.43 (s,1) ; 9.73 (s,1)

20

**Exemple 46 : {4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-(3-pyridyl-oxy-piperidin-1-yl)-méthanone racémique.**



Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 40, à partir 350 mg de la 3-pyridyl-oxy-piperidin-1-yl utilisée à l'exemple 42 et 580 mg de l'acide obtenu dans la

procédure 2a, on obtient 228 mg de produit attendu.

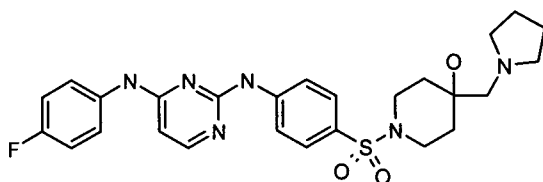
MH+ = 485.0

PF = 120 °C

RMN (1H, DMSO)

5 1.42-2.14(massif, 4) ; 3.37-4.23(massif, 4) ; 4.57(m, 1)  
; 6.23(d, 1) ; 7.15(t, 2) ; 7.20-8.43(massif, 11) ;  
9.38(s, 1) ; 9.43(s, 1).

**Exemple 47 : 4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-  
10 methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-  
piperidin-4-ol**



Stade 1 : A une solution contenant 18.23 g de  
diméthylloxosulfonium dans méthylide et 0.485 g de  
15 tetrabutylammonium dans 150 mL de toluène, on additionne  
goutte à goutte une solution de 4.5 g de soude dans 48 mL  
d'eau et on laisse le milieu réactionnel sous agitation à  
80 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, on lave à  
l'eau, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentre à sec. On obtient  
20 ainsi 13 g d'époxyde

Stade 2 : Dans un tube scellé, on chauffe à 80 °C pendant  
4 heures 1.5 g de l'époxyde obtenu au stade 1 en présence  
de 1 g de pyrrolidine dans 25 mL d'éthanol. Après  
traitement habituel, on obtient 1.5 g d'amino-alcool qui  
25 subissent une réaction de décarboxylation pour donner la  
piperidine-4-méthyl-pyrrolidine attendu

Stade 3 : Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de  
la procédure 3a, à partir de 500 mg de chlorhydrate de  
chlorure de sulfonyl de la procédure 1a et de 370 mg de

pipéridine obtenu au stade 2, on obtient 140 mg de sulfonamide attendu.

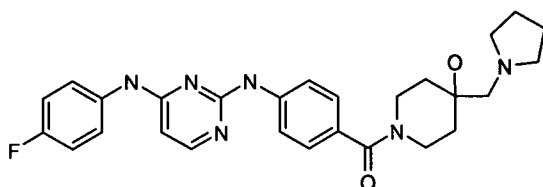
MH+ = 526.9

Point de fusion = 148 °C

5

**Exemple 48 : {4-[4-(4-Fluoro-3-méthyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol)-methanone**

Suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 40, à partir 428 mg de la piperidine-4-méthyl-pyrrolidine obtenu au stade 2 de l'exemple 47 et 500 mg de l'acide obtenu dans la procédure 2a, on obtient 280 mg de produit attendu.

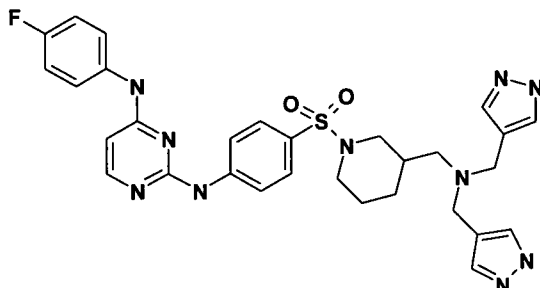


15 MH+ = 491.1

Point de fusion = 204 °C

**Exemple 49 : N<sup>2</sup>-4-[(3-{[bis(1H-pyrazol-4-ylmethyl)amino]methyl}pipéridin-1-yl)sulfonyl]-phenyl}-N<sup>4</sup>-(4-méthylphenyl)pyrimidine-2,4-diamine**

20



De la même façon qu'à l'exemple 1, à partir de 500 mg du composé de la procédure 3b et de 138 mg de 1-méthyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde, on obtient 150 mg de produit

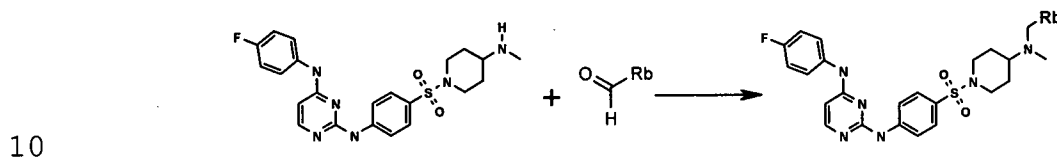
attendu

MH+ = 617.1

<sup>1</sup>H RMN (DMSO) :

1.18 (m,1) ; 1.24-2.88 (massif,6) ; 2.72 (m,2) ; 3.27-  
 5 3.54 (2d,2) ; 4.11 (t,2) ; 4.25 (d,2) ; 6.45 (d,1) ; 2.08  
 (t,2) ; 7.46-7.76 (massif,6) ; 7.83 (s,4) ; 8.05 (d,1)

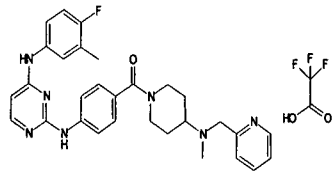
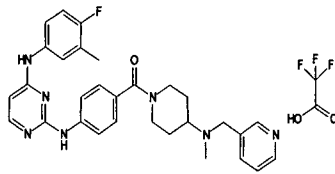
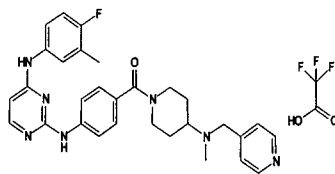
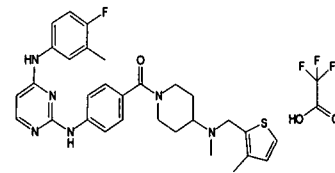
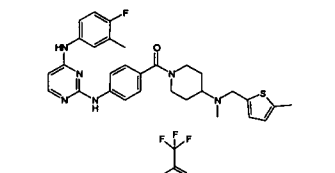
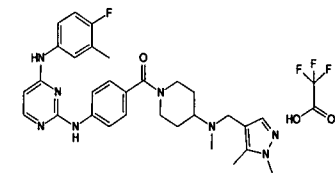
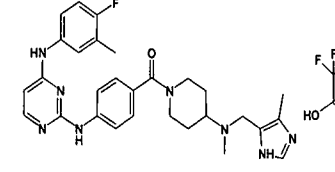
### Exemple 50 à 78

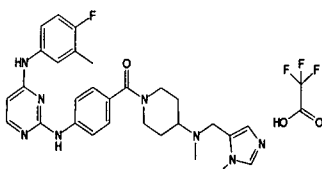
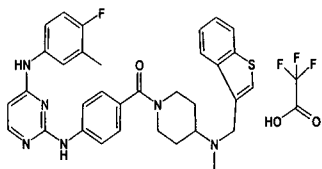
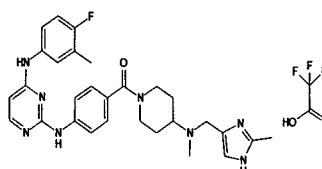
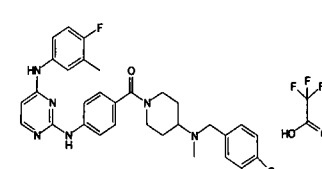
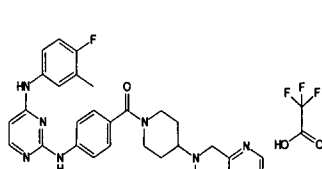
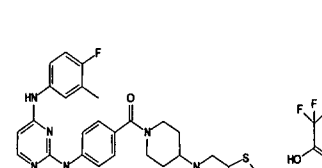
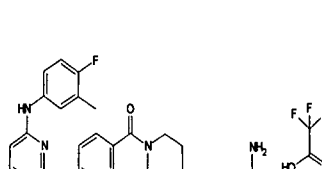


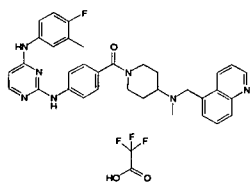
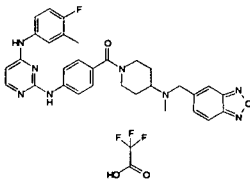
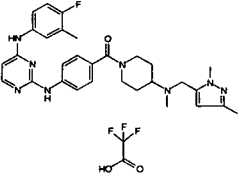
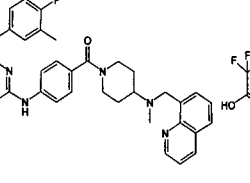
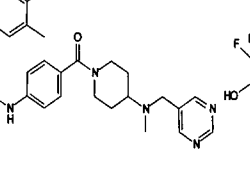
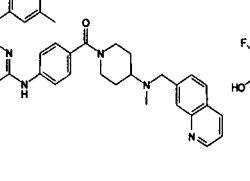
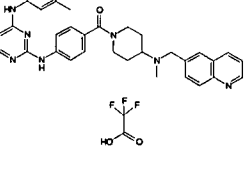
De la même façon qu'à l'exemple 1, réaction de l'acide de  
 la procédure 4a avec les aldéhydes(ou cétones)  
 commerciaux, les produits suivants (30 exemples dans  
 tableau ci-dessous qui constituent les exemples 50 à 78  
 15 de la présente invention) sont obtenus en adaptant la  
 procédure suivant le mode opératoire ci-dessous.

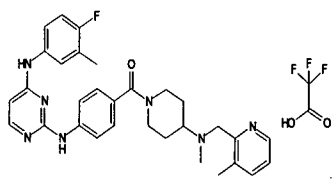
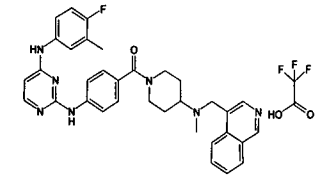
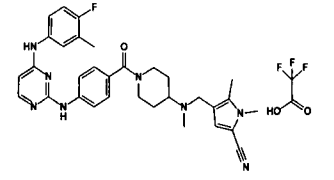
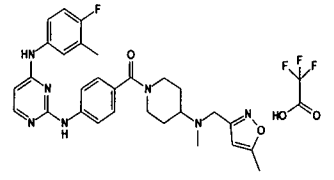
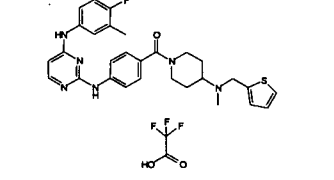
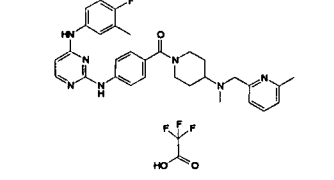
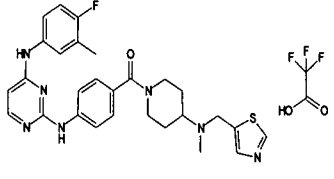
A 0.10 mmole du produit de la procédure 4a dans 2.0 mL de  
 THF, une solution de 0.12 mmole d'aldéhyde dans 1.0 mL de  
 THF et 0.3 mL d'AcOH est additionné. Finalement, 128 mg  
 20 de polymère portant CNBH<sub>3</sub> sont additionnés et le mélange  
 est laissé sous agitation sous atmosphère d'argon toute  
 la nuit à TA. Le mélange réactionnel est filtré, le  
 filtrat est lavé avec 5 ml de THF et concentré sous vide.  
 Le brut réactionnel est dissout dans 2 ml de DMF et  
 25 purifié par HPLC préparative pour donner le produit  
 attendu décrit sous forme de sel d'acide trifluoro  
 acétique.

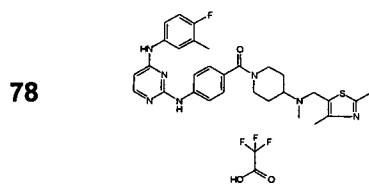
ex	STRUCTURE	MH+	NAME
----	-----------	-----	------

- 50  526,29 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 51  526,30 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-3-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 52  526,42 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 53  545,27 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(3-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone
- 54  545,27 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone
- 55  543,32 {4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-[4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-methanone
- 56  529,41 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone;

- 57  529,41 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{4-[methyl-(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-methanone;
- 58  581,28 [4-(Benzo[b]thiophen-3-ylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone;
- 59  529,42 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-{4-[methyl-(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl}-methanone;
- 60  567,32 {4-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 61  527,29 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyrazin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 62  559,28 {4-[(4,5-Dimethyl-thiophen-2-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 63  541,45 {4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone

- 64  576,31 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-quinolin-5-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 65  567,29 [4-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone;
- 66  543,31 {4-[(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-[4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-methanone
- 67  576,29 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-quinolin-8-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone
- 68  527,29 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyrimidin-5-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 69  576,31 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-quinolin-7-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 70  576,31 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-quinolin-6-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;

- 71  540,29 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(3-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone
- 72  576,44 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(isoquinolin-4-ylmethyl-methyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone
- 73  567,31 4-[[1-(4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl)-piperidin-4-yl]-methyl-amino]-methyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
- 74  530,27 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone
- 75  531,24 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methylthiophen-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone
- 76  540,28 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-[methyl-(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidin-1-yl]-methanone
- 77  532,24 {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methylthiazol-5-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone



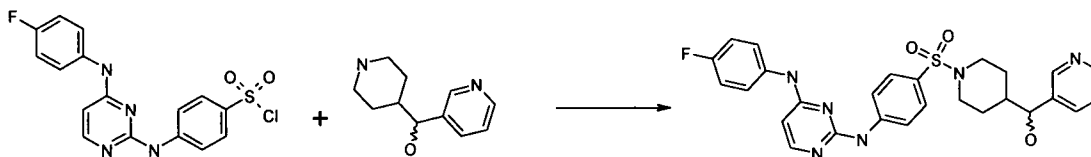
560,27 {4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl]-methanone

### Méthodes de purifications

#### Description de la CLHP préparative

- 5 Description du matériel GILSON utilisé :
- 2 pompes 306 avec tête de pompe 100SC.
  - 1 amortisseur de pulsation 806.
  - 1 mélangeur 811C avec chambre de mélange 25 ml.
  - 1 injecteur 231XL + racks 21 et vanne d'injection
- 10 Rheodyne 7000L (boucle de 5ml en acier).
- 1 module 401 avec seringue 10ml.
  - 1 « injection valve actuator » 819 avec vanne Rheodyne 7000L utilisé en sélectionneur de colonne.
  - 1 collecteur de fraction 215 muni de 5 racks 207 et vanne
- 15 3 voies pour collecte.
- 1 Détecteur 118 UV/visible.
  - 1 boîtier 506C.
- Matériel piloté par le logiciel GILSON 2.0, la collecte s'effectue en fonction de l'absorption du détecteur UV.
- 20 Colonnes LC de type VP NUCLEODUR GRAVITY 100 - 10 C18  
fournit par la société MACHEREY-NAGEL.
- Basique HCOONH<sub>4</sub> (0,01M) NH<sub>3</sub>aq pH9-10
- Solvants utilisés :
- Eau « milli-Q » HCOONH<sub>4</sub> 0,01M NH<sub>4</sub>OH pH9-10.
- 25 -Acetonitrile pour Gradient CLHP type CHROMANORM Prolabo  
acide (TFA 0,07%)
- Solvants utilisés :
- Eau « milli-Q » à 0,07% de TFA.

-Acétonitrile à 0,07 % de TFA fournit par la société SD



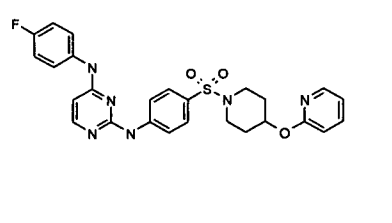
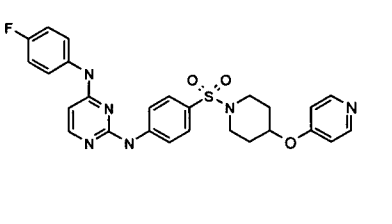
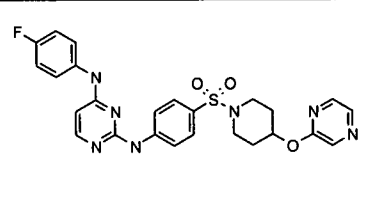
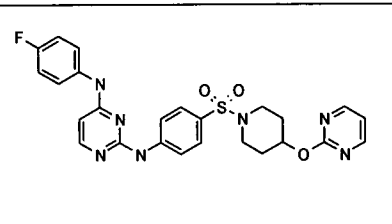
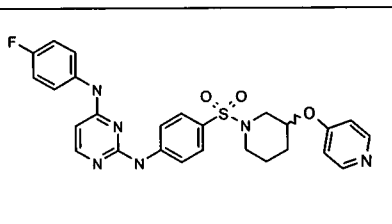
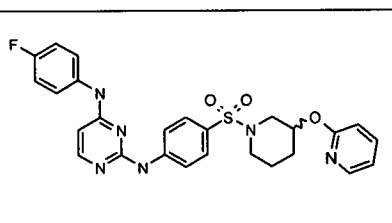
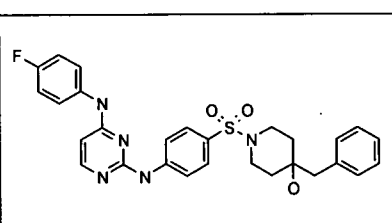
Exemple 79

- 5 Le chlorure de sulfonyle de la procédure 1a, 330 mg, est mis en suspension dans 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. 186 mg d'amin-alcool commercial (interchim BG206) sont ajoutés puis ajoutés 0.55 ml de TEA puis laisse agiter à T amb la nuit.
- 10 On évapore le milieu réactionnel au rotavapeur puis reprend par H<sub>2</sub>O : 100cm<sup>3</sup> et extrait par 3x100cm<sup>3</sup> d'AcOEt ; on réunit les phases AcOEt et évapore au rotavapeur ; On purifie par CLHP prep C18 , évapore le MeCN puis lyophilise. On obtient 152mg de lyophilisat
- 15 blanc.

RMN :Comp >95% Masse :Comp >95%

- Avec les différents chlorures de sulfonyle des procédures 1a, 1b ou 1c, en présence des amines correspondantes, on
- 20 obtient les composés suivants :

Ex	STRUCTURE	MH+	NOM
79		535	(1-{{4-({4-{{4-fluorophényl)amino}pyrimidin-2-yl)amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol

80		521	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [4- (pyridin-2-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
81		521	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [4- (pyridin-4-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
82		522	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [4- (pyrazin-2-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
83		522	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [4- (pyrimidin-2-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
84		521	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [3- (pyridin-4-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
85		521	N~4~- (4-fluorophényl) -N~2~- (4- { [3- (pyridin-2-yloxy) pipéridin-1-yl] sulfonyl } phényl) pyrimidine-2, 4-diamine
86		534	4-benzyl-1- { [4- ( { [4- (4-fluorophényl) amino] pyrimidin-2-yl } amino) phényl ] sulfonyl } pipéridin-4-ol

87		571	(1-{{4-({4-{{4-fluorophényl) amino}pyrimidin-2-yl) amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (1H-indol-3-yl)méthanone
88		550	(4-fluorophényl) (1-{{4-({4-{{4-fluorophényl) amino}pyrimidin-2-yl) amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl)méthanone
89		535	(1-{{4-({4-{{4-fluorophényl) amino}pyrimidin-2-yl) amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-2-yl)méthanol
90		549	(1-{{4-({4-{{4-fluoro-3-méthylphényl) amino}pyrimidin-2-yl) amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol
91		553	(1-{{4-({4-{{3,4-difluorophényl) amino}pyrimidin-2-yl) amino}phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol

Les composés obtenus dans les exemples 79, 90 et 91 sont séparés en chromatographie chirale comme dans l'exemple 32, pour donner respectivement les énantiomères suivants (de configuration absolue non définie): exemples 92 & 93 ;  
 5 exemples 94 & 95 ; exemples 96 & 97. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés en utilisant comme solvant le DMSO. Les concentrations sont en mg/mL.

Ex	STRUCTURE	$\alpha_D$	NOM
92		-44,2	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{4-fluorophényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-2-yl)méthanol
93		30,6	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{4-fluorophényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-2-yl)méthanol
94		30,4	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{4-fluoro-3-méthylphényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol
95		-31,2	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{4-fluoro-3-méthylphényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol
96		38,2	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{3,4-difluorophényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol
97		-38,2	<b>énantiomère</b> (1-{{4-{{4-{{3,4-difluorophényl) amino]pyrimidin-2-yl} amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)méthanol

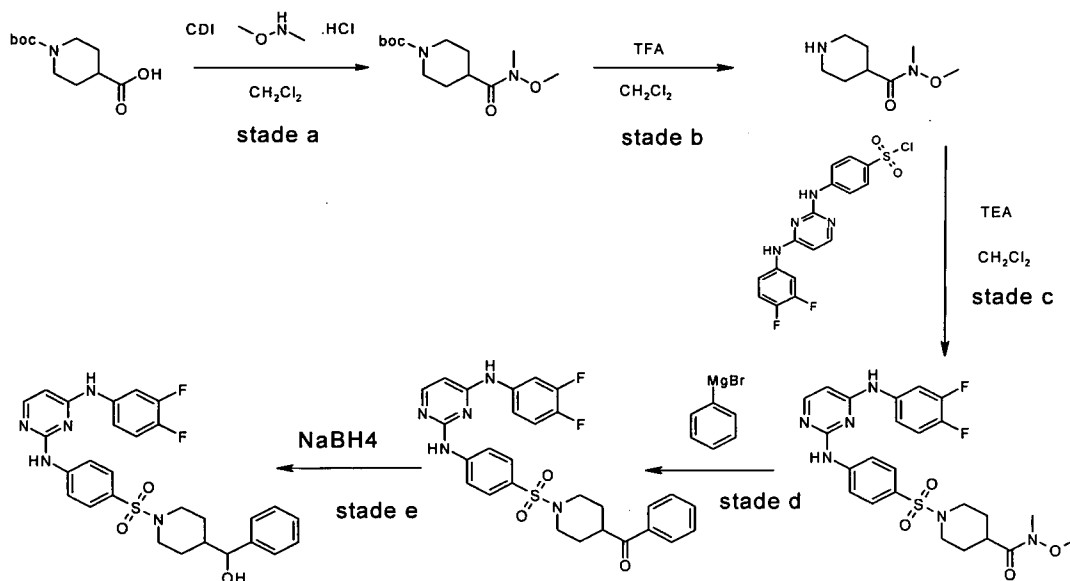
Le composé de l'exemple 88 (50 mg), est dissous dans 5 ml de Méthanol et 10 mg de borohydrure de sodium sont ajoutés. Après une heure, 3 mg NaBH<sub>4</sub> sont rajoutés et la

réaction laissée à température ambiante pour 2h. On ajoute de l'eau puis évapore à sec et purifie par CLHP en conditions basiques. On obtient 38 mg de poudre blanche, produit attendu (exemple 98)..

- 5 De la même manière les exemples 99, 100, 101 sont préparés par réduction des cétones correspondantes.

Ex	STRUCTURE	MH+	NOM
98		552	(4-fluorophényl) (1-([4-({4-[(4-fluorophényl) amino] pyrimidin-2-yl) amino] phényl] sulfonyl) pipéridin-4-yl) méthanol
99		552	(1-([4-({4-[(3,4-difluorophényl) amino] pyrimidin-2-yl) amino] phényl] sulfonyl) pipéridin-4-yl) (phényl) méthanol
100		650	(1-([4-({4-[(3,4-difluorophényl) amino] pyrimidin-2-yl) amino] phényl] sulfonyl) pipéridin-4-yl) [3-(morpholin-4-ylméthyl) phényl] méthanol
101		612	(1-([4-({4-[(3,4-difluorophényl) amino] pyrimidin-2-yl) amino] phényl] sulfonyl) pipéridin-4-yl) (2,5-diméthoxyphényl) méthanol

Les cétones peuvent être obtenues selon le schéma de synthèse suivant :



#### Stade d :

La N Methyl N-Methoxy amide obtenu au stade c, 20mg, est solubilisé dans le THF, 5 ml, puis quatre équivalents de solution commerciale de bromure de phényle magnésium sont additionnés. Après une nuit à température ambiante, le milieu est hydrolysé avec une solution de chlorure d'ammonium et extraite par l'acetate d'éthyle puis évaporée. Après purification en CLHP conditions basiques, On obtient 10,7 mg de cétone.

$$(M+H) (+) = 550$$

#### Stade c :

A 2.06g de composé amide du stade b dans 46 ml de chlorure de méthylène et 3.3 ml de triéthylamine sont ajoutés en plusieurs fois 1.21g de chlorure de sulfonyle de la procédure 1b. Après 2h à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec et le solide blanc obtenu est rincé deux fois avec 30 ml de chlorure de méthylène pour donner après séchage 2.08 g de solide blanc attendu.

RMN : 1,53 (m, 2H) ; 1,73 (m, 2H) ; 2,31 (m, 2H) ; 2,62  
(m, 1H) ; 3,04 (s, 3H) ; 3,59 (s, 3H) ; 3,61 (m, 2H) ;  
6,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ;  
7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ; 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H) ;  
5 8,10 (m, 1H) ; 8,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 9,68 (s, 1H) ;  
9,79 (s, 1H) .  
(M+H) (+) = 533

10 Ce composé intermédiaire constitue en lui même un des  
exemples de la présente invention (exemple 104).

Stade b :

A l'amide du stade a, 2.6g dans 25 ml de chlorure de  
méthylène, sont ajoutés 25 ml d'acide trifluoroacétique  
15 sous atmosphère inerte. Après 3h à température ambiante,  
le milieu est évaporé à sec puis déposé en solution dans  
le méthanol sur une cartouche Varian Mega Bond Elut SCX.  
Après élution par du méthanol pur, on libère ensuite le  
produit attendu par élution avec une solution d'ammoniac  
20 7N dans le méthanol. On obtient ainsi après évaporation à  
sec ,1.64g d'huile jaune.

Stade e :

A 2.29g d'acide N-BOC isonipecotic commercial dans 40 ml  
25 de chlorure de méthylène sont ajoutés en plusieurs fois,  
1.78g de carbonyle di imidazole et le tout est agité 2.5h  
à température ambiante. On ajoute alors 1.072 g de  
chlorhydrate de N,O dimethoxy hydroxylamine et la  
réaction est agitée à température ambiante pendant une  
30 nuit. Le milieu est lavé à l'eau, puis HCl 0.01N , puis  
NaHCO3 puis à nouveau à l'eau. Après séchage,  
évaporation, le brut est purifié sur cartouche de silice

avec le mélange éluant chlorure de méthylène/acétate d'éthyle 9/1 puis 8/2.

On obtient 2.67g du produit attendu.

Par exemple, les composés suivants sont préparés :

5

Ex	STRUCTURE	MH+	NOM
102		649	(1-{{4-((4-((3,4-difluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) [3-(morpholin-4-yl)méthyl]phényl]méthanone
103		519	1-{{4-((4-((3,4-difluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl}-N-méthoxypipéridine-4-carboxamide
104		533	1-{{4-((4-((3,4-difluorophenyl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl}-N-méthoxy-N-méthylpipéridine-4-carboxamide

**Exemple 105: (1-{{4-((4-((4-fluorophényl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)-méthanamine**

10 Stade 1 : tert-butyl 4-[(hydroxyimino) (pyridine-3-yl)methyl]pipéridine-1-carboxylate

La cétone, 290.1 mg, est mise en solution dans 20 ml d'éthanol. 208.3 mg de chlorhydrate d'hydroxylamine commercial sont ajoutés ainsi que 409.7 mg de NaAcO. La  
 15 suspension fine obtenue est agitée à TA pendant une nuit. On évapore le mélange réactionnel au rotavapeur sous pression réduite puis reprend par H2O : 30 ml et extrait

par 3 x 20 ml d'AcOEt ; On réunit les phases AcOEt et évapore au rotavapeur. On purifie par chromatographie flash en éluant le produit sur une cartouche de 90 g de silice Merck (15-40 µM) par un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / CH<sub>3</sub>OH (98-2) en 28 mn puis (97-3) en 60 mn avec un débit de 20 ml/mn et un détection à 254 nm. Les fractions collectées, homogènes sont évaporées ensemble au rotavapeur sous pression réduite. On obtient ainsi 116 mg de poudre blanche correspondant à l'isomère Z attendu ainsi que 169 mg d'un deuxième composé correspondant à l'isomère E.

Stade 2 : tert-butyl 4-[amino(pyridin-3-yl)methyl]pipéridine-1-carboxylate

A une solution dans 2 ml d'EtOH de 160 mg du dérivé oxime obtenu au stade 1 (isomère E), sont ajoutés 2 ml d'acide acétique glacial et 2 ml d'eau. A la solution obtenue sont ajoutés 171.3 mg de Zinc en poudre. La suspension est agitée par ultra-son pendant un nuit.

On évapore le mélange réactionnel au rotavapeur, sous pression réduite puis reprend par du méthanol et dépose la solution méthanolique sur une cartouche Bond elut Varian SCX de 10 g préalablement conditionnée par du MeOH. Après fixation du produit, élution par une solution CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (2N) puis évapore en rotavapeur, sous pression réduite, On obtient 123 mg d'une poudre blanche correspondant au produit attendu.

Stade 3 : 1-Pipéridin-4-yl-1-pyridin-3-ylméthanamine

Le composé obtenu au stade 2, 234 mg, est mis en solution dans 5 ml de DCM, 3 ml d'CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H sont ajoutés. La solution limpide jaune obtenue est agitée 2 heures à TA puis est évaporée en rotavapeur sous pression réduite.

Reprend par du MeOH et dépose la solution méthanolique sur une cartouche Bond elut Varian SCX de 5 g préalablement conditionnée par du MeOH. Après fixation du produit, élue par une solution CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub> (2N) puis évapore en rotavapeur, sous pression réduite. On obtient 133 mg (87%) d'une huile jaune, correspondant au produit attendu.

Stade 4: (1-{{4-({4-[(4-fluorophényl)amino]pyrimidin-2-yl}amino)phényl)sulfonyl}pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)-méthanamine

Le chlorure de sulfonyle de la procédure 1c, 273 mg et 133 mg d'amine obtenu au stade sont mis en suspension dans 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Coule 447.0 µl de triéthylamine puis laisse sous agitation, à TA pendant une semaine puis évapore le solvant par rotavapeur sous pression réduite. Le produit résiduel est chromatographié sur une cartouche de 25 g de silice Merck (15-40 µM) en éluant par un gradient CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH ( 90-10) avec un débit de 30 ml/mn avec une détection à 254 nm. On obtient 113 mg d'un poudre blanche correspondant au produit attendu.

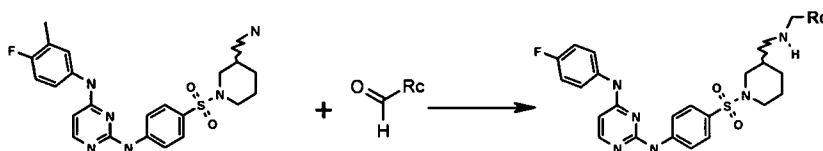
#### Exemples 106 et 107

Suivant le mode opératoire décrit au stade 4 de l'exemple 105, les produits des exemples 106 et 107 sont obtenus à partir du composé de la procédure 1a et respectivement les amines commerciales (*R*)-Phenyl-1-pipéridin-4-méthanamine et (*S*)-Phenyl-1-pipéridin-4-méthanamine.

30

Ex	STRUCTURE	MH+	NOM
----	-----------	-----	-----

105		533	(1-[[4-((4-(4-fluorophényl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl]pipéridin-4-yl)(pyridin-3-yl)-méthanamine
106		533	(1-[[4-((4-(4-fluorophényl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl]pipéridin-4-yl)(phenyl)-R-méthanamine
107		548	(1-[[4-((4-(4-fluorophényl)amino)pyrimidin-2-yl)amino)phényl]sulfonyl]pipéridin-4-yl)(phenyl)-S-méthanamine

**Exemple 108 à 127**

Suivant la procédure de préparation des exemples 50-578, , la réaction du sulfonamide de la procédure 4i avec les aldéhydes commerciaux appropriés donne les produits suivants (20 exemples dans tableau ci-dessous qui constituent les exemples 108 à 127 de la présente invention). Les produits attendus sont décrits sous forme de sel d'acide trifluoro acétique.

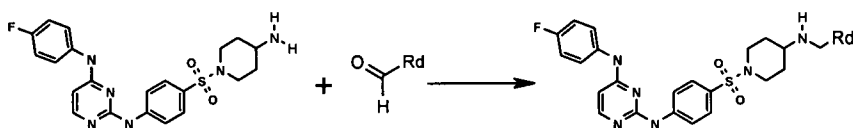
Ex	Structure	nomenclature	[M+H]	
108		N <sup>2</sup> -[4-(3-Cyclopentylaminomethyl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N <sup>4</sup> -(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	539.28	R,S

109		N*2*-[4-[3-(Benzylamino-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-N*4*-(Z)-4-fluoro-3-methyl-1-methylene-penta-2,4-dienyl-pyrimidine-2,4-diamine	561.27	R,S
110		N*2*-(4-[3-[(3-Fluoro-benzylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N*4*-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	579.27	R,S
111		N*2*-(4-[3-[(4-Fluoro-benzylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N*4*-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	579.27	R,S
112		N*4*-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N*2*-[4-(3-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	562.28	R,S
113		N*4*-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N*2*-[4-(3-[(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	576.31	R,S
114		N*4*-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N*2*-[4-(3-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	562.34	R,S
115		N*2*-(4-[3-[(2-Ethyl-butylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N*4*-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	555.32	R,S
116		N*2*-(4-[3-[(Cyclopropylmethyl-amino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N*4*-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	525.28	R,S

117		N <sup>2</sup> *(4-{3-[(3,3-Dimethyl-butylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N <sup>4</sup> *(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	555.33	R,S
118		N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-N <sup>4</sup> *(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	603.31	R,S
119		N <sup>4</sup> *(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(4,4-trifluoro-butylamino)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	581.27	R,S
120		N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-N <sup>4</sup> *(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	577.32	R,S
121		N <sup>4</sup> *(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	563.28	R,S
122		N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-N <sup>4</sup> *(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	579.32	R,S
123		N <sup>4</sup> *(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	569.32	R,S
124		N <sup>2</sup> *-[4-(3-[(4-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl]-N <sup>4</sup> *(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	577.31	R,S

125		N <sup>4</sup> -(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N <sup>2</sup> -[4-(3- {[(6-fluoro-2-methyl-pyridin-3-ylmethyl)- amino]-methyl}-piperidine-1-sulfonyl)- phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	594.30	R,S
126		N <sup>4</sup> -(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N <sup>2</sup> -[4-(3- {[(6-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-amino]- methyl}-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]- pyrimidine-2,4-diamine	592.30	R,S
127		N <sup>2</sup> -[4-(3- {[(3-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]- ethyl)-amino]-methyl}-piperidine-1-sulfonyl)- phenyl]-N <sup>4</sup> -(4-fluoro-3-methyl-phenyl)- pyrimidine-2,4-diamine	577.32	R,S

**Exemple 128 à 180**



Suivant la procédure de préparation des exemples 128-180,  
 5 la réaction du sulfonamide de la procédure 4h avec les  
 aldéhydes commerciaux appropriés donne les produits  
 suivants (20 exemples dans tableau ci-dessous qui  
 constituent les exemples 128 à 180 de la présente  
 invention). Les produits attendus sont décrits sous forme  
 10 de sel d'acide trifluoro acétique.

Ex	Structure	Nom	MH+
128		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(pyridin- 3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl} -phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	534.15
129		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(pyridin-4- ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}- phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	534.15

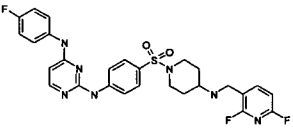
130		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-{4-[4-(2-methoxy-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	563.17
131		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(5-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	537.17
132		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(3-methyl-3H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	537.17
133		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(2-methyl-1H-imidazol-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	537.17
134		N2-(4-{4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	549.17
135		N2-(4-{4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	549.17
136		N2-(4-{4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	568.15
137		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(5-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	548.19
138		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(6-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	548.18
139		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(5-methyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	553.14

140		N2-(4-(4-((Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-ylmethyl)-amino)-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	575.15
141		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-(4-[(pyrimidin-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	535.14
142		4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylamino)-methyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	575.19
143		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-(4-[(2-methyl amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	563.19
144		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-(4-[(3-fluoro-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	552.16
145		N2-(4-(4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl methyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551.19
146		4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylamino)-methyl]-benzonitrile	558.18
147		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-(4-[(thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	539.14
148		N2-(4-(4-(2-Fluoro-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551.18
149		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-(4-(4-methoxy-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	563.16

150		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(3-methylthiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	553.16
151		3-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylamino)-methyl]-benzonitrile	558.18
152		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-{4-[4-(tetrahydropyran-4-ylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	527.22
153		N2-{4-[4-(3-Fluoro-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551.17
154		N2-{4-[4-(4-Fluoro-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551.18
155		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-{4-[4-(4-methylbenzylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	547.19
156		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(thiazol-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	540.15
157		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(6-methoxy-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	564.19
158		N2-(4-[4-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	575.21
159		N2-(4-[4-[(2,3-Dihydro-benzofuran-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	575.21

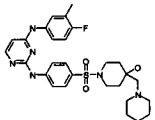
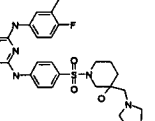
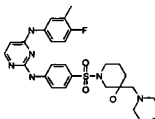
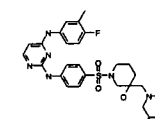
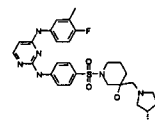
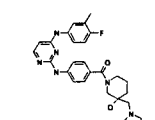
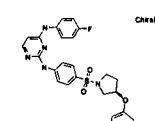
160		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(pyrazin-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	535.18
161		N2-{4-[4-(2-Dimethylamino-benzylamino)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	576.22
162		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(quinolin-5-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	584.21
163		N2-(4-{4-[(2,5-Dimethyl-2H-pyrazol-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551.22
164		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(quinolin-8-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	584.2
165		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(quinolin-7-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	584.21
166		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(4-methylthiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	553.16
167		N2-(4-{4-[(4-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	549.21
168		N2-(4-{4-[(3-Amino-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	549.21
169		N2-(4-{4-[(4,5-Dimethyl-thiophen-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	567.17

170		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(isoquinolin-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	584.2
171		4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylamino)-methyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile	575.22
172		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(5-methyl-isoxazol-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	538.17
173		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(2-fluoro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	552.17
174		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(6-methoxy-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	564.15
175		N2-(4-{4-[(6-Fluoro-2-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	566.18
176		N2-(4-{4-[(4-Benzylamino-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	533.18
177		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-(4-{4-[(2-methoxy-pyridin-4-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	564.18
178		N2-(4-{4-[(3-Fluoro-4-methyl-pyridin-2-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	566.18
179		N2-(4-{4-[(2-Fluoro-4-methyl-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	566.18

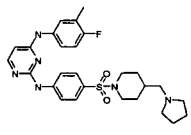
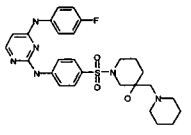
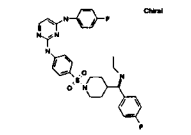
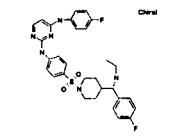
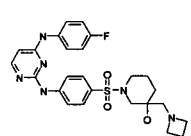
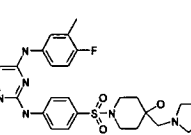
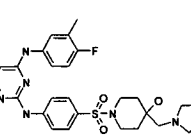
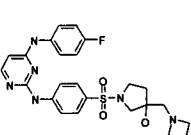
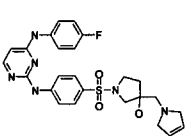
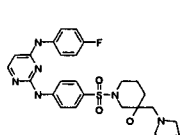
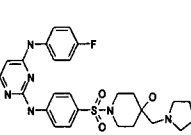
180		N2-(4-{4-[(2,6-Difluoro-pyridin-3-ylmethyl)-amino]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	570.15
-----	---	---	--------

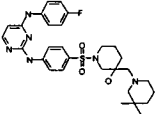
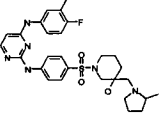
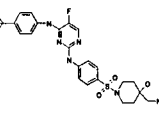
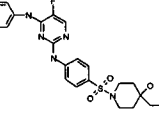
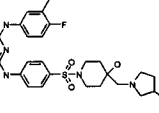
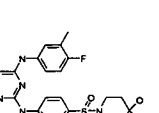
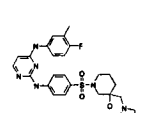
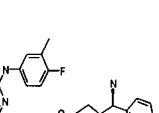
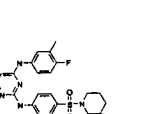
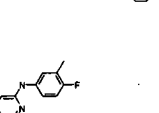
## Exemples 181 à 260

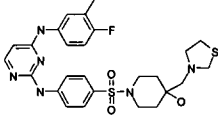
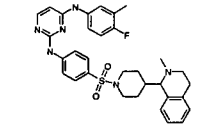
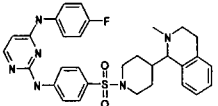
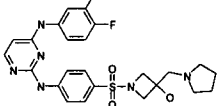
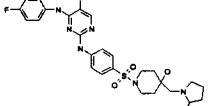
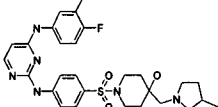
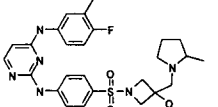
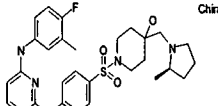
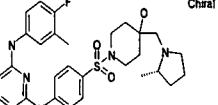
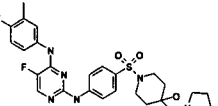
Les produits des exemples 181 à 260 sont synthétisés à partir des chlorures de chlorure se sulfonyles correspondants 1a-d avec les amines décrits dans les procédures 5a-f.

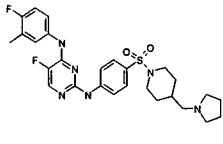
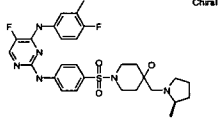
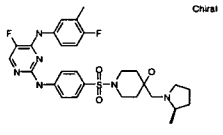
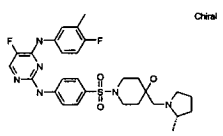
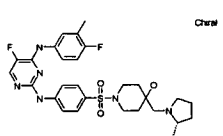
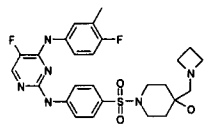
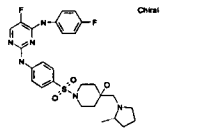
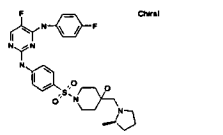
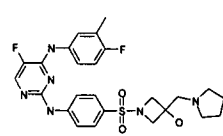
Ex	Structure	Nom	MH +	PF (°C)	Chiralité
181		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	555	180	
182		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-3-ol	541	110	
183		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-3-ol	557	109	
184		3-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-yl methyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl amino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzene sulfonyl}-piperidin-3-ol	585	107	
185		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-(S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-3-ol	559	120	
186		{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl)-(3-hydroxy-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-1-yl)-methanone	505.1	119	
187		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-{4-[(R)-3-(pyridin-3-yloxy)-pyrrolidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	507	194-196	[α] <sub>D</sub> =+18 (MeOH)

188		4-(4,4-Difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	591		
189		4-Azetidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	527		
190		(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-thiazol-2-yl-methanol	541	195.5	R, S
191		1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-yl)-2-pyrrolidin-1-yl-ethanol	541		R, S
192		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-3-ol	527	113	R, S
193		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-pyrrolidin-3-ol	513	112	R, S
194		N2-(4-{4-[(S)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551	146-148	[α] <sub>D</sub> =+68 (MeOH)
195		N2-(4-{4-[(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	551	146-148	[α] <sub>D</sub> =-69 (MeOH)
196		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	541	142	
197		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-3-ol	545	110	R, S
198		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-3-fluoropyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	545	160	

199		N4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N2-[4-(4-pyrro lidin-1-ylmethyl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	525	255	
200		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-piperidin-1-ylmethyl-piperidin-3-ol	541.1	109	R, S
201		N2-(4-{4-[(R)-Ethylamino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	579.1	136-139	$[\alpha]_D = -60$ (MeOH)
202		N2-(4-{4-[(S)-Ethylamino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl}-phenyl)-N4-(4-fluoro-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	579.1	137-140	$[\alpha]_D = +68$ (MeOH)
203		3-Azetidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-phenyl amino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	513	133	
204		4-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	539.1	120	
205		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	541.1	169	
206		3-Azetidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-phenyl amino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzene sulfonyl}-pyrrolidin-3-ol	499	119	R, S
207		3-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-pyrrolidin-3-ol	511	103	R, S
208		3-(2,5-Dihydro-pyrrol-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	525	110	R, S
209		1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	527.1		

210		3-(3,3-Dimethyl-piperidin-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	569.2	105	R, S
211		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-3-ol	555.2	163-166	R, S
212		1-{4-[5-Fluoro-4-(4-trifluoromethyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	595.1	241-243	
213		1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	545.2	192-194	
214		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-(3-methanesulfonyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	619.1	138	
215		1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	555.1	133	
216		3-(1,3-Dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	589.1	114	
217		<sup>Chiral</sup> N2-(4-[4-[(R)-Amino-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl)-N4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine	565.1		[α] <sub>D</sub> =-50 (MeOH)
218		3-(3,4-Dihydro-1H-isoquinolin-2-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	603.2	109	
219		3-(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-3-ol	603.2	115	

220		1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-thiazolidin-3-ylmethyl-piperidin-4-ol	559.1	185	
221		N4-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N2-{4-[4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	587.2	147-153	R, S
222		N4-(4-Fluoro-phenyl)-N2-{4-[4-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-1-yl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenyl}-pyrimidine-2,4-diamine	573.1	166-167	R, S
223		1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-azetidin-3-ol	513.1	137	
224		1-[4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	559.1	205-210	R, S
225		1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-(3-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	555.1		
226		1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-3-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-azetidin-3-ol	527.1	131	
227		Chiral 1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	552.2	114	[α] <sub>D</sub> =-36 (MeOH)
228		Chiral 1-[4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	555.2	114	[α] <sub>D</sub> =+16,6 (MeOH)
229		1-[4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl]-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	559	211,5-213,8	

230		5-Fluoro-N4-(4-fluoro-3-methyl-phenyl)-N2-[4-(4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidine-1-sulfonyl)-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine	543	221,5-223,7	
231		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.1	203	[α]D=-24 (MeOH)
232		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.1	160	[α]D=-14 (MeOH)
233		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.1	203	[α]D=+35 (MeOH)
234		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.1	160	[α]D=+17 (MeOH)
235		1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-azetidin-3-ol	545	176	
236		4-Azetidin-1-ylmethyl-1-{4-[5-fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	545	187	
237		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	559	187-197	[α]D=+17 (MeOH)
238		Chiral 1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	559.1	186-196	[α]D=-20 (MeOH)
239		1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-3-pyrrolidin-1-ylmethyl-azetidin-3-ol	531.1		

240		Chiral	1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	509.1	509.1	
241			4-(3,3-Difluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	577	577.1	
242			1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-morpholin-4-ylmethyl-piperidin-4-ol	557.1	557	
243			4-((2R,6S)-2,6-Dimethyl-morpholin-4-ylmethyl)-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol	585	585.1	
244		Chiral	1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	559.1	186-196	$[\alpha]_D = -20$ (MeOH)
245		Chiral	{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-((S)-3-fluoro-pyrrolidin-1-ylmethyl)-4-hydroxy-piperidin-1-yl]-methanone	509.1	212	
247		Chiral	1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-3-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.3		
248		Chiral	1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-3-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	573.3		
249			1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol	527.1		
250			1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-hydroxy-piperidin-4-ylmethyl)-pyrrolidin-2-one	541.1		

251		<p>1-(1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol</p>	545
252		<p>1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-azetidin-2-one</p>	
253		<p>1-(1-{4-[5-Fluoro-4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-azetidin-2-one</p>	
254		<p>1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-azetidin-3-ol</p>	
255		<p>1-(1-{4-[5-Fluoro-4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-azetidin-3-ol</p>	
256		<p>1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-3-methyl-azetidin-3-ol</p>	
257		<p>1-(1-{4-[4-(5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-3-methyl-azetidin-3-ol</p>	
258		<p>1-(1-{4-[5-Fluoro-4-(4-fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol</p>	
260		<p>1-(1-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-piperidin-4-ylmethyl)-pyrrolidin-3-ol</p>	

**Exemple 261:** Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

5 Produit de l'exemple 6 ..... 0,2 g

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

5 Les exemples 6 et 105 sont pris à titre d'exemples dans  
les préparations pharmaceutiques qui constituent les  
exemples 108 et 109 ci-dessus, cette préparation  
pharmaceutique pouvant être réalisée différemment comme  
indiqué ci-dessus et si désiré avec d'autres produits en  
exemples dans la présente demande.

10 Partie pharmacologique:

Protocoles d'essais biochimiques sur IKK.

I) Evaluation des composés sur IKK1 et IKK2:

Les composés sont testés pour l'inhibition de IKK1 et  
IKK2 en utilisant un test kinase sur support flash-plate.

15 Les composés à tester sont dissous à 10 mM dans du DMSO  
puis dilués dans du tampon kinase (50 mM Tris, pH 7.4  
contenant 0.1 mM EGTA, 0.1 mM sodium orthovanadate et  
0.1% de p- mercaptoéthanol).

20 Des dilutions en série de 3 en 3 sont réalisées à partir  
de cette solution. 10 µl de chaque dilution sont ajouté  
dans les puits d'une plaque 96 puits en duplicata. 10 µl  
de tampon kinase est ajouté dans les puits contrôles qui  
serviront de 0% inhibition et 10 µl de 0.5 mM EDTA est  
ajouté aux puits contrôles (100% d'inhibition). 10 µl du  
25 mélange IKK1 ou IKK2 (0.1 µg/puits), peptide substrat  
25-55 IKB-biotinilé et BSA (5 µg) est ajouté à chaque  
puits. Pour démarrer la réaction kinase, 10 µl du mélange  
de 10 mM magnésium acétate, 1 µM ATP froid et 0.1 µCi  
33P- ATP est ajouté à chaque puit pour un volume final de  
30 30 µl. La réaction est incubée à 30°C pendant 90 min puis  
stoppée par l'ajout de 40 µl de 0.5 mM EDTA. Après  
agitation, 50 µl sont transférés vers une plaque flash-  
plate recouverte de streptavidine.

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

déterminée sur un compteur microbeta.

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

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

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

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

- de cancer du sein: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1
- 15 ou MDA-ADR (dite lignée multi-drug resistant MDR, et décrite par E.Collomb et al., dans Cytometry, 12(1):15-25, 1991), et MCF7 (ATCC-HTB22),
- de cancer de la prostate: DU145 (ATCC-HTB81) et PC3 (ATCC-CRL1435),
- 20 - de cancer du colon: HCT116 (ATCC-CCL247) et HCT15 (ATCC-CCL225),
- de cancer du poumon: H460 (décrite par Carmichael dans Cancer Research 47 (4):936-942, 1987 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and
- 25 Development Center, Frederick, Maryland, USA),
- de glioblastome (SF268 décrite par Westphal dans Biochemical & Biophysical Research Communications 132 (1): 284-289, 1985 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development
- 30 Center, Frederick, Maryland, USA),
- de leucémie (CMLT1 décrite par Kuriyama et al. dans Blood, 74: 1989, 1381-1387, par Soda et al. dans British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 et par Drexler, dans Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 et
- 35 délivré par la société DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124

Braunschweig, Germany).

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

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

20

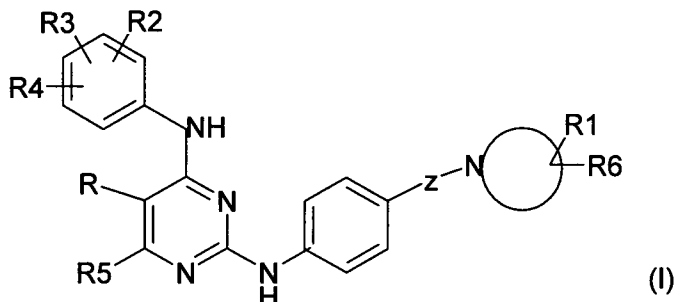
25

30

35

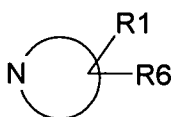
**REVENDICATIONS**

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle:

- 5 R représente un atome d'hydrogène ou d'halogène,  
 R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que  
 l'un représente un atome d'halogène ou CF<sub>3</sub> et les deux  
 autres, identiques ou différents, représentent un atome  
 d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle  
 10 ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou  
 plusieurs atomes d'halogène;  
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome  
 d'halogène;  
 Z représente CO ou SO<sub>2</sub> ;  
 15 le cycle(N) soit



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

- 20 étant entendu que R1 et R6 représentent l'une des 6  
 alternatives suivantes i) à vi):  
 i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- et R7  
 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou  
 hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
 25 et R6 représente l'atome d'hydrogène, ou les radicaux  
 hydroxyle, méthyle, méthoxy, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -CO-NRaRb, -CH<sub>2</sub>-  
 NraRb, -CO<sub>2</sub>H, et -CO<sub>2</sub>alk;

- ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :  
 -O- ; -O-(CH2)m- ; -CH(OH)-(CH2)n- ; -CO- ; -CO-NRc- ;  
 -CO-NRc-O- ; -CH(NRaRb)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH2- ;  
 5 -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2- ; et R7 représente un cycle  
 hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous  
 éventuellement substitués ;  
 et R6 représente hydrogène ou le radical méthyle;
- 10 iii) R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome  
 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3  
 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical  
 choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -Oalk, -CF3, -CO-NR8R9 et  
 15 SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;  
 étant entendu que lorsque W représente un atome  
 d'hydrogène alors z représente CO ;
- iv) R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome  
 20 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3  
 atomes de carbone et éventuellement substitué par un  
 radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-  
 N(alk)2 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;  
 25
- v) R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente  
 hydrogène ;
- vi) R1 représente X3-R7 avec X3 représente -CH(OH)-  
 30 (CH2)n- ; -CO- ; -CH(NRaRb)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH2- ;  
 et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou  
 hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
 et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux  
 hydroxyle, méthyle, méthoxy, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-  
 35 NRaRb et -CO2alk ;  
 avec n, n1 et n2, identiques ou différents, représentent

un entier de 0 à 3 ;  
m représente un entier de 1 à 3 ;  
Rc et R'c, identiques ou différents, représentent l'atome  
d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
5 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou  
plusieurs atomes d'halogène;  
NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou  
différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un  
radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou  
10 un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et  
cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou  
plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un  
radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit Ra et Rb  
forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une  
15 amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou  
deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>,  
l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même  
éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux  
identiques ou différents choisis parmi les atomes  
20 d'halogène et les radicaux oxo ; hydroxyle ; alkyle eux-  
mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs  
atomes d'halogène ; ou encore par un radical méthyle et  
un radical hydroxyle sur le même carbone;  
tous les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle  
25 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs  
radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les  
atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ;  
NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy,  
phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes  
30 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
identiques ou différents choisis parmi les atomes  
d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle,  
hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, ou NRaRb;  
35 NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> est tel que soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou  
différents, sont tels que R<sub>8</sub> représente l'atome

d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; et R<sub>9</sub> représente l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>, NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, les radicaux alkyle que représente R<sub>9</sub> étant de plus éventuellement substitués par un radical phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ; tous les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, étant constitués de 4 à 10 chaînons et renfermant 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR<sub>10</sub> ; R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule

(I).

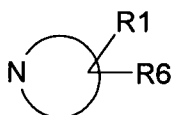
2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ainsi que R1 et R6 ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R représente un atome d'halogène ;  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

3) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ainsi que R1 et R6 ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R représente un atome d'hydrogène  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

4) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle R à la signification indiquée à l'une quelconque des revendications précédentes,  
R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;  
R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;

Z représente CO ou SO<sub>2</sub> ;

le cycle(N) soit



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

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

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ; et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OH, -CO-NRaRb, -CH<sub>2</sub>-NraRb, -CO<sub>2</sub>H, et -CO<sub>2</sub>alk;

15

ii) R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

-O- ; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- ; -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ; -CO- ; -CO-NRc- ; -CO-NRc-O- ; -CH(NRaRb)- ; -C=NOH- ; -C=N-NH<sub>2</sub>- ;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NRc-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>- ; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente -NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R6 représente hydrogène ;

étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO ;

iv) R1 représente -CH<sub>2</sub>-NRc-W avec W représente l'atome

d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-N(alk)<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ; et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

v) R<sub>1</sub> représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

10 avec n, n<sub>1</sub> et n<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent un entier de 0 à 3 ;

m représente un entier de 1 à 3 ;

R<sub>c</sub> et R'<sub>c</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;

NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> est tel que soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR<sub>10</sub>, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR8R9 ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
5 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, ou NRaRb;

NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou  
10 différents, sont tels que R8 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un  
15 radical hydroxyle ou un radical NH2, NHalkyle ou N(alkyle)2; et R9 représente l'atome d'hydrogène et les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les  
20 atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, les radicaux alkyle que représente R9 étant de plus éventuellement substitués par un radical phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux  
25 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk ou N(alk)2 ; soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement  
30 renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NR10, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes  
35 éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

tous les radicaux hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, étant constitués de 4 à 10 chaînons et renfermant 1 à 3 hétéroatomes choisi(s) parmi O, S, N et NR10 ;

5 R10 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les  
10 acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

**5)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont tels que R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)*m*- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous  
20 éventuellement substitués ;  
et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH2)*m*OH, -CO-NRaRb, -CH2-NraRb, -CO2H, et -CO2alk;

avec *m*, *n* et NRaRb tels que définis à l'une quelconque des autres revendications et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis à l'une quelconque des autres revendications, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les  
30 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

35 **6)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, R2,

R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont tels que R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

- 5 -O-; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-; -CH(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-; -CO-; -CO-NR<sub>c</sub>-;  
-CO-NR<sub>c</sub>-O-; -CH(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>)-; -C=NOH-; -C=N-NH<sub>2</sub>-;  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>-NR<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>-; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
10 et R6 représente hydrogène ;

avec n, n1, n2, R<sub>c</sub> et NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub> tels que définis à l'une quelconque des autres revendications et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant  
15 éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,

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

25 **7)** Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R1 et R6 sont tels que :

soit R1 représente -NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome  
30 d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -Oalk, -CF<sub>3</sub>, -CO-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> et SO<sub>2</sub>-alk et R6 représente hydrogène, étant entendu que  
35 lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

soit R1 représente -CH<sub>2</sub>-NR<sub>c</sub>-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)<sub>2</sub>, -OH, -OEt, -CF<sub>3</sub>, -CO-N(alk)<sub>2</sub> et SO<sub>2</sub>-alk ;

et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

soit R1 représente -CO-N(R<sub>c</sub>)-OR'<sub>c</sub> et R<sub>6</sub> représente hydrogène ;

avec R<sub>c</sub>, R'<sub>c</sub> et NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> tels que définis à l'une quelconque des revendications,

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

**8)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> et Z ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et le cycle(N) représente l'un des cycles définis ci-après :

- un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle substitué en position 3 par R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> tels que définis à l'une quelconque des autres revendications;

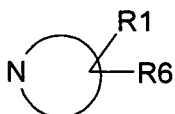
- un cycle pipéridinyle et azépinyle substitués en position 3 ou 4 par R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> tels que définis à l'une quelconque des autres revendications;

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

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

**9)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, R2, R3, R4, R5 et Z ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et le cycle(N)  
 5 représente un cycle pyrrolidinyle substitué en 3 par R1 et R6 ou un cycle pipéridinyle substitué en position 3 ou 4 par R1 et R6, avec R1 et R6 tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,  
 lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les  
 10 formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

**10)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels:  
 R a la définition indiquée ci-dessus ou ci-après,  
 R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF3 et les deux  
 20 autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène ou un radical alkyle ou un radical alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;  
 R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome  
 25 d'halogène;  
 Z représente CO ou SO2 ;  
 le cycle(N) soit



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

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

i) R1 représente  $-X1-R7$  avec X1 représente  $-CH_2$  et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;  
 et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux  
 5 hydroxyle,  $-CH_2OH$ ,  $-CO-NR_aR_b$  et  $-CO_2Et$ ;

ii) R1 représente  $-X2-R7$  avec X2 représente :  
 $-O-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-CH(OH)-CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CH(NR_aR_b)-$ ,  $-C=NOH-$ ,  $-C=N-NH_2-$  et  $-(CH_2)_{n1}-NR_c-(CH_2)_{n2}-$ ,  
 10

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

iii) R1 représente  $-NR_c-W$  avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi  $-PO(OEt)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OEt$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO-NR_8R_9$  et  $SO_2-alk$  ; et R6 représente  
 15 hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO ;  
 20

iv) R1 représente  $-CH_2-NR_c-W$  avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4  
 25 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical  $SO_2-alk$  ; et R6 représente hydrogène ;  
 |

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

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

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

NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes  
5 d'halogène, un radical hydroxyle ou un radical NH<sub>2</sub>, NHalkyle ou N(alkyle)<sub>2</sub>; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents  
10 choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;  
tous les radicaux hétérocycloalkyle, phényle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou  
15 plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène ; les radicaux hydroxyle ; cyano ; NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs  
20 radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> ou NRaRb;  
NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub> est tel que soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, sont tels que R<sub>8</sub> représente l'atome  
25 d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ; et  
30 R<sub>9</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH<sub>2</sub>, NHalkyle, N(alkyle)<sub>2</sub>, phényle, hétérocycloalkyle ou  
35 hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène

et les radicaux radicaux hydroxyle, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub> ; soit R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie parmi pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

**11)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, Z, le cycle(N), R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome d'halogène ou CF<sub>3</sub> et les deux autres, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical méthyle, méthoxy, trifluorométhyle ou trifluorométhoxy; et R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène;

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

30

**12)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, Z, le cycle(N), R<sub>1</sub> et R<sub>6</sub> ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, identiques ou différents, sont tels que l'un représente un atome de fluor et les deux autres,

35

identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un radical méthyle ;

R5 représente un atome d'hydrogène;

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

10 **13)** Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente SO<sub>2</sub>, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, 15 énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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

**15)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels R, R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications et R1 et R6 sont tels que : soit R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH<sub>2</sub>- et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH<sub>2</sub>-OH; -CO-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CO-NHCH<sub>3</sub>, -CO-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> et -CO<sub>2</sub>Et; soit R1 représente -X2-R7

avec X2 représente: -O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH<sub>2</sub>-, -CO- , -CHNH<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- et CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-; et R<sub>6</sub> représente hydrogène;

et R<sub>7</sub> est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tetrahydrofurane, hexahydrofurane, phényle, pyridyle, thiényl, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyl, imidazolyle, pyrrolyl, oxazolyle, isoxazolyle, benzodihydrofurane, benzoxazolyle, benzothiazolyle, benzothiényl, quinolyle, isoquinolyle;

tous ces radicaux que représente R<sub>7</sub> étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, cyano, NH<sub>2</sub>, NHalk, et N(alk)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NHalk, -CH<sub>2</sub>-N(alk)<sub>2</sub>, phényle, morpholinyle et CH<sub>2</sub>-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHalk ou N(alk)<sub>2</sub>; lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

**16)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant aux noms suivants :

-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone

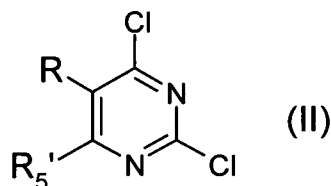
- {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[3-(methyl-1H-pyrrole-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)

- 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid methylamide (Racémique)
- N\*4\*-(4-Fluoro-3-methyl phenyl)-N\*2\*-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-pyrrolidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- 5 - N\*4\*-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N\*2\*-[4-(3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-pyrrolidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- 10 - 4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol
- {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 15 - {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- {4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 20 - {4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 25 - 4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-methyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
- {4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 30 - (1-[[4-((4-fluorophényl)amino) pyrimidin-2-yl]amino]phényl)sulfonyl]pipéridin-4-yl) (pyridin-3-yl)-

méthanamine

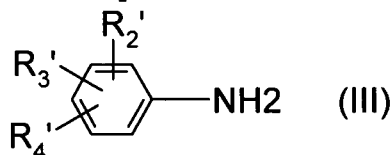
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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



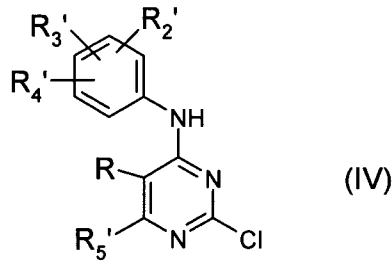
dans laquelle R5' a la signification indiquée à l'une quelconque des revendications ci-dessus pour R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

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

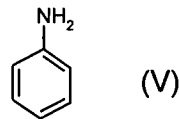


20 dans laquelle R2', R3' et R4' ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications ci-dessus respectivement pour R2, R3 et R4 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées,

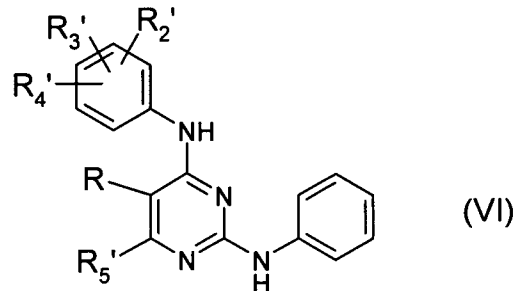
25 pour obtenir un produit de formule (IV),



dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus,  
 produit de formule (IV) que l'on fait réagir avec  
 5 l'aniline de formule (V) :

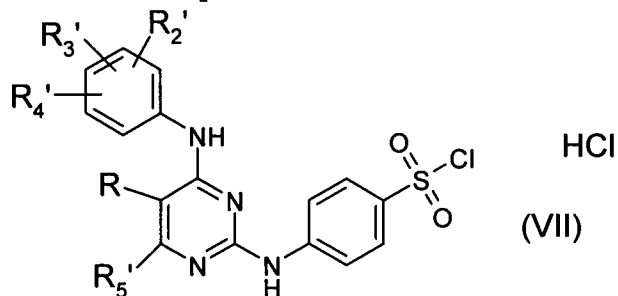


pour obtenir un produit de formule (VI) :

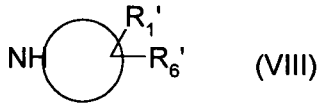


dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations  
 10 indiquées ci-dessus,

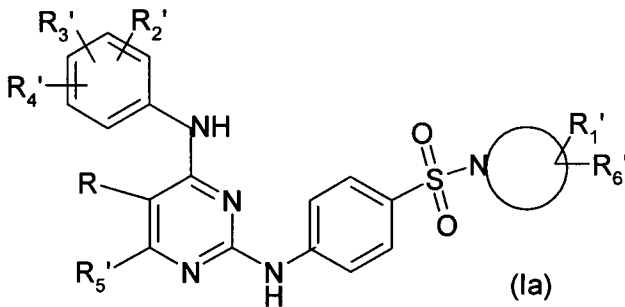
voie a) z=SO2 produit de formule (VI) que l'on fait réagir avec de l'acide chlorosulfonique SO2(OH)Cl pour obtenir le produit correspondant de formule (VII) :



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

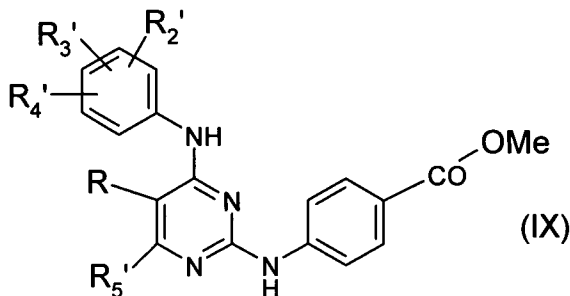


5 dans laquelle R1' et R6' ont les significations indiquées à l'une quelconque des revendications ci-dessus respectivement pour R1 et R6, dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,  
 10 pour obtenir un produit de formule (Ia):

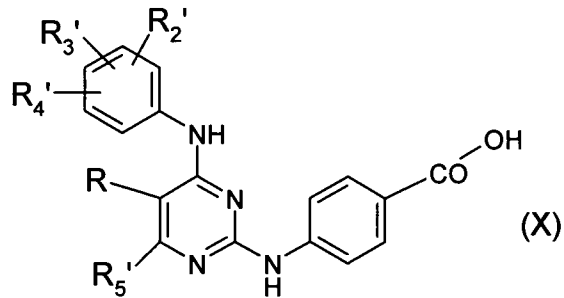


dans laquelle R1', R2, R3, R4, R5 et R6' ont les significations indiquées ci-dessus,

15 voie b) z=CO produit de formule (IV) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (IX) :



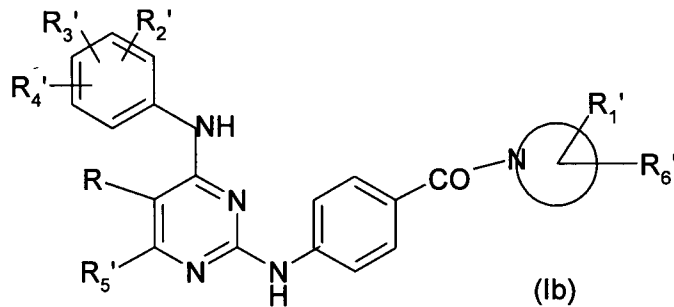
dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées ci-dessus, produit de formule (IX) que l'on saponifie en son acide correspondant de formule (X) :



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

10

pour obtenir un produit de formule (Ib) :



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

15

produits de formule (Ia) et (Ib) qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO<sub>2</sub> et z représente CO, et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, dans un ordre quelconque :

20

a) une réaction d'oxydation de groupement alkylthio en

sulfoxyde ou sulfone correspondant,  
b) une réaction de transformation de fonction alcoxy en fonction hydroxyle, ou encore de fonction hydroxyle en fonction alcoxy,  
5 c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,  
d) une réaction d'élimination des groupements protecteurs que peuvent porter les fonctions réactives protégées,  
e) une réaction de salification par un acide minéral ou  
10 organique pour obtenir le sel correspondant,  
f) une réaction de dédoublement des formes racémiques en produits dédoublés,  
lesdits produits de formule (I) ainsi obtenus étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques,  
15 énantiomères et diastéréoisomères.

**18)** A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits  
20 produits de formule (I).

**19)** A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication **16)** répondant aux  
25 noms suivants :

-{4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-oxazol-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone  
- {4-[4-(4-Fluoro-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-  
30 phenyl}-[3-(methyl-1H-pyrrole-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone (Racémique)  
- 1-{4-[4-(4-Fluorophenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-3-pyridin-3-ylmethyl-piperidine-3-carboxylic acid methanamide (Racémique)

- N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl phenyl)-N<sup>2</sup>-(4-{3-[(2-methanesulfonyl-ethylamino)-methyl]-pyrrolidine-1-sulfonyl}-phenyl)-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- N<sup>4</sup>-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-N<sup>2</sup>-[4-(3-[(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-amino]-methyl)-pyrrolidine-1-sulfonyl]-phenyl]-pyrimidine-2,4-diamine (Racémique)
- 5 - 4-pyrrolidin-1-ylmethyl-1-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]benzenesulfonyl}-piperidin-4-ol
- 10 - {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}[4-(methyl-pyridin-2-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- {4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-[4-(methyl-pyridin-4-ylmethyl-amino)-piperidin-1-yl]-methanone;
- 15 - {4-[(1,5-Dimethyl-1H-pyrazol-4-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- {4-[(2-Amino-pyridin-3-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- 20 - 4-[(1-{4-[4-(4-Fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-benzoyl}-piperidin-4-yl)-methyl-amino]-methyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrrole-2-carbonitrile
- 25 - {4-[(2,4-Dimethyl-thiazol-5-ylmethyl)-methyl-amino]-piperidin-1-yl}-{4-[4-(4-fluoro-3-methyl-phenylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-phenyl}-methanone
- (1-[[4-((4-fluorophényl)amino) pyrimidin-2-yl]amino]phényl)sulfonyl]pipéridin-4-yl (pyridin-3-yl)-
- 30 méthanamine

ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits

produits de formule (I).

- 20)** Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 16) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable
- 21)** Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis à la revendication **16)** ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.
- 22)** Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** ou de sels pharmaceutiquement acceptables de ces produits pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie par l'inhibition de l'activité de la protéine kinase IKK.
- 23)** Utilisation telle que définie à l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle la protéine kinase est dans un mammifère.
- 24)** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : maladies inflammatoires, diabète et cancers.
- 25)** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.

- 26)** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de diabètes.
- 5 **27)** Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.
- 28)** Utilisation selon la revendication **23)** destinée au  
10 traitement de tumeurs solides ou liquides.
- 29)** Utilisation selon la revendication **27)** ou **28)** destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.
- 30)** Utilisation d'un produit de formule (I) telle que  
15 définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)** pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.
- 31)** Utilisation d'un produit de formule (I) telle que  
20 définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **16)**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.
- 32)** Produits de formule (I) tels que définis à l'une  
25 quelconque des revendications 1 à **16)** comme inhibiteurs de IKK.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2008/000002

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>					
INV.	C07D403/14	C07D413/14	C07D417/14	A61K31/506	A61P35/00
	A61P29/00	A61P3/00	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/12
	C07D407/14	C07D409/14			

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

<b>B. FIELDS SEARCHED</b>
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data
---

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/64654 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G] 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application page 1, lines 3-10 claims 1-16	1-32
X	WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G] 7 September 2001 (2001-09-07) page 1, lines 3-11 claims 1-17	1-32
X	WO 2006/044457 A (WYETH CORP [US]) 27 April 2006 (2006-04-27) page 2, line 7 - page 4, line 7 claims 1-70	1-32

Further documents are listed in the continuation of Box C.       See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents :
- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
  - \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
  - \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
  - \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
  - \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
  - \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
  - \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
  - \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
  - \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  <p style="text-align: center;">29 juillet 2008</p>	Date of mailing of the international search report  <p style="text-align: center;">05/08/2008</p>
---	---

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  <p style="text-align: center;">Marzi, Elena</p>
---	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/000002

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164654	A	07-09-2001	AT 361916 T	15-06-2007
			AU 765151 B2	11-09-2003
			AU 3395301 A	12-09-2001
			BR 0108841 A	06-05-2003
			CA 2399196 A1	07-09-2001
			CN 1406231 A	26-03-2003
			DE 60128343 T2	17-01-2008
			DK 1272477 T3	03-09-2007
			EP 1272477 A1	08-01-2003
			ES 2284617 T3	16-11-2007
			JP 2003525277 T	26-08-2003
			MX PA02008370 A	13-12-2002
			NO 20024154 A	28-10-2002
			NZ 520394 A	30-04-2004
US 2003149064 A1	07-08-2003			
ZA 200206191 A	03-11-2003			
WO 0164655	A	07-09-2001	AU 771144 B2	11-03-2004
			AU 3397601 A	12-09-2001
			BR 0108834 A	10-12-2002
			CA 2398685 A1	07-09-2001
			CN 1406230 A	26-03-2003
			DE 60126071 T2	12-07-2007
			DK 1268444 T3	10-04-2007
			EP 1268444 A1	02-01-2003
			ES 2278720 T3	16-08-2007
			JP 2003525278 T	26-08-2003
			MX PA02007302 A	29-11-2002
			NO 20024153 A	29-10-2002
			NZ 520414 A	25-06-2004
			US 2003149266 A1	07-08-2003
ZA 200206195 A	26-11-2003			
WO 2006044457	A	27-04-2006	AR 051387 A1	10-01-2007
			AU 2005295788 A1	27-04-2006
			CA 2580913 A1	27-04-2006
			CN 101039919 A	19-09-2007
			EP 1799652 A1	27-06-2007
			JP 2008515986 T	15-05-2008
			KR 20070084067 A	24-08-2007

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°  
PCT/FR2008/000002

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	C07D403/14	C07D413/14	C07D417/14	A61K31/506	A61P35/00
	A61P29/00	A61P3/00	C07D401/12	C07D401/14	C07D403/12
	C07D407/14	C07D409/14			
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE					
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS					
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	WO 01/64654 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G] 7 septembre 2001 (2001-09-07) cité dans la demande page 1, ligne 3-10 revendications 1-16				1-32
X	WO 01/64655 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; PEASE ELIZABETH JANET [G] 7 septembre 2001 (2001-09-07) page 1, ligne 3-11 revendications 1-17				1-32
X	WO 2006/044457 A (WYETH CORP [US]) 27 avril 2006 (2006-04-27) page 2, ligne 7 - page 4, ligne 7 revendications 1-70				1-32
<input type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe					
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
29 juillet 2008			05/08/2008		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Marzi, Elena		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/000002

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication			
WO 0164654	A	07-09-2001	AT 361916 T	15-06-2007			
			AU 765151 B2	11-09-2003			
			AU 3395301 A	12-09-2001			
			BR 0108841 A	06-05-2003			
			CA 2399196 A1	07-09-2001			
			CN 1406231 A	26-03-2003			
			DE 60128343 T2	17-01-2008			
			DK 1272477 T3	03-09-2007			
			EP 1272477 A1	08-01-2003			
			ES 2284617 T3	16-11-2007			
			JP 2003525277 T	26-08-2003			
			MX PA02008370 A	13-12-2002			
			NO 20024154 A	28-10-2002			
			NZ 520394 A	30-04-2004			
			US 2003149064 A1	07-08-2003			
			ZA 200206191 A	03-11-2003			
			WO 0164655	A	07-09-2001	AU 771144 B2	11-03-2004
AU 3397601 A	12-09-2001						
BR 0108834 A	10-12-2002						
CA 2398685 A1	07-09-2001						
CN 1406230 A	26-03-2003						
DE 60126071 T2	12-07-2007						
DK 1268444 T3	10-04-2007						
EP 1268444 A1	02-01-2003						
ES 2278720 T3	16-08-2007						
JP 2003525278 T	26-08-2003						
MX PA02007302 A	29-11-2002						
NO 20024153 A	29-10-2002						
NZ 520414 A	25-06-2004						
US 2003149266 A1	07-08-2003						
ZA 200206195 A	26-11-2003						
WO 2006044457	A	27-04-2006				AR 051387 A1	10-01-2007
						AU 2005295788 A1	27-04-2006
			CA 2580913 A1	27-04-2006			
			CN 101039919 A	19-09-2007			
			EP 1799652 A1	27-06-2007			
			JP 2008515986 T	15-05-2008			
			KR 20070084067 A	24-08-2007			