(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 2008/099075 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000004

(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 :
0700066 5 janvier 2007 (05.01.2007) FR

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

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **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, Departement Brevets, 174, avenue de france, F-75013 Paris (FR). **CASELLAS, Pierre** [FR/FR]; c/o Sanof-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de france, F-75013 Paris (FR). **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). **WAGNON, Jean** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de france, F-75013 Paris (FR).

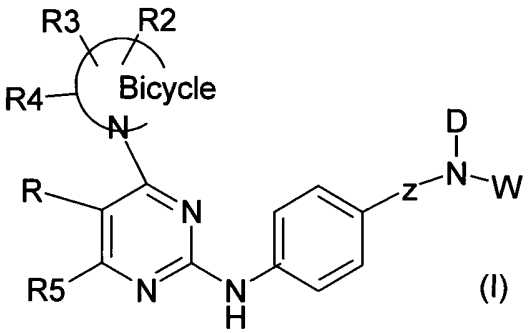
(74) Mandataire : **BOURGOUIN-MULLER, Alessandra**; Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 2-ANILINO-4-HETEROARYL PYRIMIDINE DERIVATIVES, AND PREPARATION THEREOF AS MEDICAMENTS, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND IN PARTICULAR IKK INHIBITORS

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



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the products of formula (I): with R represents H or Hal; R2, R3 and R4 are chosen from H, Hal, CN, $CONH_2$, CONHalk, $CON(alk)_2$, and alkyl and alkoxy optionally substituted with Hal, CN, $CONH_2$, CONHalk, $CON(alk)_2$, OH or OCH_3, it being understood that one or two of R2, R3 and R4 represent(s) H, or all three of R2, R3 and R4 represent methoxy; z represents SO_2 or CO; and N(D) (W) such that: either W represents -ring (Y) and D represents H or cycloalkyl, alkyl, alkenyl or alkynyl which may be optionally substituted; ring (Y) with Y represents O, S, SO, SO_2, NRlO, C=O, CF_2, CH-OR8 or CH-NR8R9; or W and D form, with N, a ring (N) substituted with R1 and R6 such that, for example, R1 represents -X1-R7 with X1 representing $-(CH_2)_m-$ and R6 representing H, OH, $-CH_2OH$, -CO- N-, $-CO_2H$ or $-CO_2alk$; and R7 represents optionally substituted heterocycloalkyl, aryl or heteroaryl; with m=1-3; wherein these products are in any of the isomer forms and the salts, as medicaments, in particular as IKK inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne les produits de formule (I) : avec R représente H ou HaI; R2, R3 et R4 sont choisis parmi H, HaI, CN, CONH2, CONHaIk, CON(alk)2, et alkyle et alcoxy éventuellement substitués par HaI, CN, CONH2, CONHaIk, CON(alk)2, OH ou OCH3, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent H ou R2, R3 et R4 représentent tous trois méthoxy; z représente SO2 ou CO; et N(D) (W) tel que: soit W représente -cycle (Y) et D représente H, cycloalkyle, alkyle, alkényle, alkynyle, éventuellement substitués; cycle (Y) avec Y représente O, S So, SO2, NRlO, C=O, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9; soit W et D forme avec N un cycle (N) substitué par R1 et R6 tel que par exemple R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R6 représente H, OH, -CH2OH, -CO- N-, -CO2H, -CO2alk; et R7 représente hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, éventuellement substitués; avec m=1- 3; ces produits étant sous toutes les formes isomères et les sels, à titre de médicaments notamment comme inhibiteurs de IKK.

WO 2008/099075 A1

MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

DERIVES DE 2 -ANILINO 4-HETEROARYLE PYRIMIDINES, LEUR PREPARATION, A TITRE DE MEDICAMENTS, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET NOTAMMENT COMME INHIBITEURS DE IKK

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

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-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 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 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-anilino 4-hétéroaryle pyrimidines dotés d'effets inhibiteurs vis-à-vis de protéines kinases.
Les produits de la présente invention peuvent ainsi notamment être utilisés pour la prévention ou le

traitement d'affections capables d'être modulées par l'inhibition de l'activité de protéines kinases.
Parmi ces protéines kinases, on cite plus particulièrement la protéine kinase IKK-alpha (IKKα) et IKK-béta (IKKβ).

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

Le NF-kB (Nuclear factor kappa B) appartient à une famille de complexes de facteurs transcriptionnels constitués de différentes combinaisons de polypeptides Rel/NF-KB. Les membres de cette famille de polypeptides reliés à NF-KB régulent l'expression de gènes impliqués dans les réponses immunes et inflammatoires. ((Bames PJ, Karin M (1997) N Engl J Med 336,1066-1071) et (Baeuerle PA, Baichwal VR (1997) Adv Immunol 65, 111-137)). Dans les conditions basales, les dimères de NF-KB sont retenus sous forme inactive dans le cytoplasme, par des protéines inhibitrices membres de la famille IKB (Beg et. al., Genes Dev., 7:2064-2070, 1993; Gilmore and Morin, Trends Genet. 9:427-43)3), 199'); Haskil et. al., Cell 65: 1281-1289, 1991). Les protéines de la famille IKB masquent le signal de translocation nucléaire de NF-KB. La stimulation de la cellule par différents types de ligands tels que les cytokines, le ligand anti-CD40, le lipopolysaccharide (LPS), les oxydants, des mitogènes comme le phorbol ester, des virus ainsi que beaucoup d'autres stimulants, entraîne l'activation du complexe IKB-Kinase (IKK) qui va à son tour phosphoryler IKB au niveau des résidus serines 32 et 34. Une fois phosphorylé, IKB sera sujet à des ubiquitinations menant à sa dégradation par le protéasome (26S), permettant

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

Dans le complexe IKB-Kinase (IKK), les principales kinases sont IKK1(IKKα) et IKK2 (IKKβ) qui sont capables de phosphoryler directement les différentes classes d'IKB. Dans ce complexe IKK, IKK2 est la kinase dominante (Mercurio et. al., Mol. Cell Biol., 19:1526, 1999-, Zandi et. al., Science; 28 1: 1 3) 60, 1998; Lee et. al, Proe. 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 phase aigüe, qui également vont à leur tour induire l'activation de NF-KB par des mécanismes autocrines ou paracrines.

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

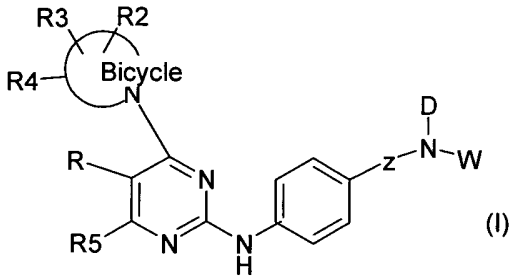
En plus NF-KB, joue un rôle dans la croissance des cellules normales mais aussi des cellules malignes.

Les protéines produites par l'expression de gènes régulés par NF-KB comprennent des cytokines, chemokines, molécules d'adhésion, des médiateurs de la croissance cellulaire, de l'angiogénèse. Par ailleurs différentes études ont montré que NF-KB joue un rôle essentiel dans les transformations néoplastiques. Par exemple NF-KB peut être associé avec la transformation des cellules in vitro et in vivo suite à des événement de sur-expression, amplification, réarrangement ou translocation (Mercurio, R, and Manning, A.M. (1999) Oncogene, 18:6163-6171). Dans certaines cellules de tumeurs lymphoïdes humaines, les gènes codant pour les différents membres NF-KB sont 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 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 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).
L'activité constitutive de NF-KB semble contribuer à l'oncogénèse à travers l'activation de plusieurs gènes anti-apoptotiques tels que A1/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 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 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 chimiothérapie dans des modèles de xénogreffe.
La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) :



(I)

dans laquelle :

Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo ;

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

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, le radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, et les radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, OH ou OCH3, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène ou bien R2, R3 et R4 représentent tous trois méthoxy;

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

Z représente CO ou SO2 ;

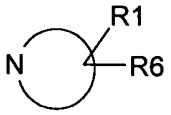
et le radical -N(D)(W)est tel que :

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

et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9, les radicaux alkyles que représente D étant de plus éventuellement substitués par

un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons attaché par un atome de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle ou alcoxy,
et le cycle(Y) est monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons, saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9;
étant entendu que le cycle(Y) lorsque Y représente R10, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
R10 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, CH2-alkényle ou CH2-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R10 étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle, NR8R9, CONR8R9, phosphonate, alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle, tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués;

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



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

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

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
et R6 représente l'atome d'hydrogène, ou les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-NraRb, -CO2H, et -CO2alk;

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- ; -(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;

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 SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;
étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO ;

iv) R1 représente -CH2-NRc-W avec W représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié à partir de 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un radical choisi parmi -PO(OEt)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

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

vi) R1 représente X3-R7 avec X3 représente -CH(OH)-(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-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 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;
R8 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, -CONH2, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)2, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;
NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;
tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes 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 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, ou NRaRb;

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

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

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués ci-dessus ou ci-après 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).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués 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).

La présente invention concerne ainsi notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués à l'une quelconque des autres revendications et R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, le radical CN et les radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical CN, CONH2, CONHalk ou CON(alk)2, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène ou bien R2, R3 et R4 représentent tous trois méthoxy;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et

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

La présente invention concerne notamment les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle R, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués ci-dessus ou ci-après et R2,R3,R4 sont tels que l'un de R2, R3 et R4 représente un radical CN ou CH2-CN et les deux autres de R2,R3,R4 sont choisis parmi les autres valeurs définies pour ces radicaux càd parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, le radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, et les radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, OH ou OCH3, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent 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). Il est évident que dans ce dernier cas, R2, R3 et R4 ne peuvent pas représenter tous trois méthoxy.

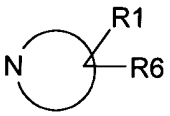
La présente invention a pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans laquelle :
Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo,
R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou

plusieurs atomes d'halogène;
R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
Z représente CO ou SO2 ;
et le radical -N(D)(W)est tel que :

a) soit W représente un radical -cycle(Y)
et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9, les radicaux alkyles que représente D étant de plus éventuellement substitués par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons attaché par un atome de carbone ou un atome d'azote et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle ou alcoxy,
et le cycle(Y) est monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons, saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9;
étant entendu que le cycle(Y) lorsque Y représente R10, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
R10 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, CH2-alkényle ou CH2-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R10 étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle,

NR8R9, CONR8R9, phosphonate, alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle, tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués;

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



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

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

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

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

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- ; -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2- ; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente-NRc-A avec A 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 SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

étant entendu que lorsque A représente un atome

d'hydrogène alors z représente CO ;

iv) R1 représente -CH2-NRc-A avec A 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)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

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

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 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;
R8 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, -CONH2, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)2, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;
NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;

tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes 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 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, ou NRaRb;

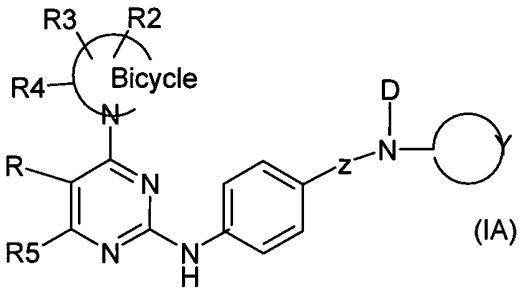
NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un radical cycloalkyle, ces radicaux alkyle et cycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle et N(alkyle)2 ; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

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

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

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



(IA)

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

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

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

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

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente NR10, le cycle formé peut notamment être un radical azétidine,

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

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

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente NR10, le cycle(Y) formé peut notamment être un radical bicyclique tel que par exemple quinolizinyle ou indolizinyle.

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente S, le cycle formé peut notamment être un tétrahydrothiopyranyle ou un tétrahydrothiophène : lorsque cycle(Y) est tel que Y représente SO2, le cycle formé peut notamment être un dioxidotétrahydro-3-thiophène.

- Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente O, le cycle formé peut notamment être un tétrahydrofurane ou tétrahydropyrane. Lorsque cycle(Y) est tel que Y représente le dioxolanne de C=O, le cycle formé peut notamment être le dioxaspiro(4,5)dec-8-yl.

On peut citer de même:

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente H

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente CH3

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente cycloalkyle tel que notamment cyclopropyle ;

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente un radical alkyle notamment CH3, C2H5 ou C3H7 substitué par un phosphonate

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente un radical alkyle notamment CH3, C2H5 ou C3H7 substitué par un alkylthio tel que S-CH3 ou S-C2H5 avec S éventuellement oxydé en sulfone pour former par exemple SO2-CH3 ou SO2-C2H5;

- Cycle(Y) tel que Y représente -NR10 avec R10 représente alkyle tel que notamment CH3 ou C2H5 substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène tel que notament F, et les radicaux phényle et hétérocycle mono ou bicyclique, phényle et hétérocycle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisi(s) parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle, alcoxy, OH, CN, CF3, NH2, NHalk et N(alk)2 : parmi ces hétérocycles que peut porter R10, on peut citer notamment les hétérocycles insaturés de 5 chaînons renfermant un à quatre hétéroatomes choisi(s) parmi N, O et S: ainsi R10 peut représenter notamment les radicaux -CH2-thiényle, -CH2-thiazolyle (N,S), -CH2-thiadiazolyle (N,N,S), -CH2-furanyle (O), -CH2-pyrazolyle (N,N), -CH2-isoxazolyle (N,O), -CH2-pyrrolyle (NH, NCH3), ces radicaux, notamment pyrazolyle, isoxazolyle, pyrrolyle, ou tétrazolyle, étant eux-mêmes éventuellement substitués notamment par alkyle renfermant de 1 à 3 atomes de carbone tel que notamment CH3 ou C2H5.

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

- Cycle(Y) tel que Y représente CH-NR8R9 avec NR8R9 tel que R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical

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

De tels hétérocycles sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux comme définis ci-dessus ou ci-après.

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

- D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical NH2, NHalk, N(alk)2 ou par un hétérocycle saturé ou insaturé de préférence un monocycle à 5 ou 6 chaînons tels que définis ci-dessus et éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après ;
- D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 5 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH2 ou bien D représente ce radical alkyle substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé de préférence monocyclique à 5 chaînons lui-même éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-après,
- D est choisi parmi les valeurs définis ci-dessus et

cycle(Y) représente un radical cyclohexyle substitué par un radical NR8R9 tel que défini ci-dessus

- D représente un radical CH3 éventuellement substitué par un hétérocycle saturé ou insaturé tel que défini ci-dessus et R10 représente un radical CH3

- D représente un atome d'hydrogène ou un radical CH3 et cycle(Y) représente une pipéridine ou un cycle 8-azabicyclo(3,2,1)octan-3yle substitué sur leur atome d'azote par R10 avec R10 tel que défini ci-dessus.

Plus précisément :

- D représente H
- D représente CH3
- D représente des radicaux alkényle (3C) tel que allyle ou alkynyle (3C) tel que propargyle
- D représente alkyle et notamment CH3, C2H5, C3H7 substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux NH2, NH(alk), N(alk)2, NH-CH2-CH2OH, NH-CH2-C3H7-OH, NH(CH2-CF3), alcoxy, OH, ou un hétérocycle saturé tel que par exemple pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, tétrahydrofuranyle ou un hétérocycle insaturé tel que notamment ceux définis ci-dessus pour R10.

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

bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

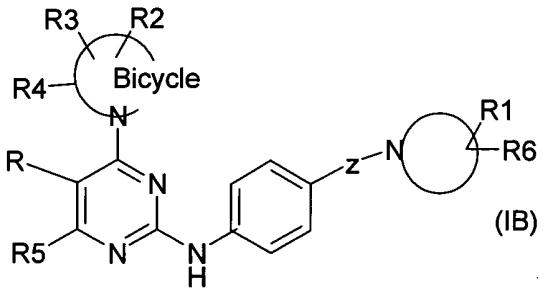
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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

D représente un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH2 et notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y représente NR8R9 dans lequel R8 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R9 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus ou ci-après,

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

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



dans laquelle Bicycle, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, Z et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après,

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

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

Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo,

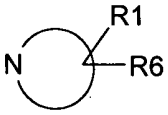
R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

Z représente CO ou SO2 ;

le cycle(N) soit



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

à 3 carbones, avec R1 et R6 tel que défini ci-dessus ou ci-après,

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 ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels R2, R3, R4, R5, Z et le cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R1 et R6 sont tels que R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 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 ou ci-après répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, 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 -X2-R7 avec X2 représente :

-O-,-O-(CH2)m-,-CH(OH)-(CH2)n-, -CO-, -CO-NRc-, -CO-NRc-O-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -C=N-NH2-,

-(CH2)n1-NRc-(CH2)n2-;
et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués,
et R6 représente hydrogène ;
avec n, n1, n2, Rc et NRaRb tels que définis 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 de formule (I) répondant à la formule (IB) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels Bicycle, 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 :
soit R1 représente -NRc-A avec A 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 SO2-alk et R6 représente hydrogène ;
soit R1 représente CH2-NRc-A avec A 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)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ;
et R6 représente hydrogène ;
soit R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente hydrogène ;
avec Rc, R'c et NR8R9 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).
Lorsque le cycle(N) des produits de formule (I) répondant à la formule (IB) renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, le cycle formé peut notamment être le cycle 8 aza bicyclo (3,2,1)oct 3yl) ou encore un cycle choisi parmi les suivants : le 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-yl, le 6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-yl, le 3-azabicyclo[3.2.1]octan-8yl ou encore le 3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-yl.

Dans les produits de formule (I) et dans ce qui suit, les termes indiqués ont les significations qui suivent :
- le terme halogène désigne les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode et de préférence de fluor, chlore ou brome ;
- le terme radical alkyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, 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 ;
- le terme radical alkényle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthényle ou vinyle, propényle ou allyle, 1-propényle, n-butényle, i-butényle, 3-méthylbut-2-ényle, n-pentényle, hexényle, ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi

les valeurs alkényle, on cite plus particulièrement les valeurs allyle ou butényle.

- le terme radical alkynyle désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone et préférentiellement 4 atomes de carbone choisi par exemple parmi les valeurs suivantes: éthynyle, propynyle ou propargyle, butynyle, n-butynyle, i-butynyle, 3-méthylbut-2-ynyle, pentynyle ou hexynyle ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés : parmi les valeurs alkynyle, on cite plus particulièrement la valeur propargyle.

- le terme radical alkylène désigne un radical bivalent linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, issu du radical alkyle ci-dessus et ainsi choisi par exemple parmi les radicaux méthylène, éthylène, propylène, isopropylène, butylène, isobutylène, sec-butylène, pentylène ;

- le terme radical alcoxy désigne un radical linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone choisi par exemple parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentoxy, hexoxy et heptoxy ainsi que leurs isomères de position linéaires ou ramifiés ;

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

- 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 ;

- le terme radical hétérocyclique désigne un radical carbocylique saturé (hétérocycloalkyle) ou partiellement ou totalement insaturé (hétéroaryle) constitué de 4 à 10 chaînons interrompus par un ou 3 hétéroatomes, identiques

ou différents, choisis parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre :
parmi les radicaux hétéroaryles à 5 chaînons, on peut citer notamment les radicaux renfermant un à quatre hétéroatomes choisi(s) parmi N éventuellement oxydé, O et S éventuellement oxydé tels que les radicaux on peut citer les radicaux thiényle tel que 2-thiényle, 3-thiényle, dioxidothiényle, -thiazolyle (N,S), - furyle (O),, 2-furyle, pyrrolyle (NH, NCH3), isothiazolyle, diazolyle, thiadiazolyle (N,N,S), 1,3,4-thiadiazolyle, oxazolyle, oxadiazolyle, isoxazolyle (N,O), 3-isoxazolyle, 4-isoxazolyle, imidazolyle, pyrazolyle (N,N), groupes triazolyle, tétrazolyle et plus particulièrement les radicaux oxazolyle, isoxazolyle (N,O), ou pyrazolyle; tous ces cycles étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux comme défini ci-dessus ou ci-après, ces substituants se situant bien sûr aux positions chimiquement acceptables pour chacun de ces cycles.
Parmi les radicaux hétéroaryles à 6 chaînons on peut citer notamment les radicaux pyridyle tel que 2-pyridyle, 3-pyridyle et 4-pyridyle, pyridyle N oxyde, pyrimidinyle, pyridazinyle et pyrazinyle ;
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, 2-oxo indolinyle, quinolyle tel que 4-quinolyl, 5-quinolyl,, isoquinolyle, azaindolyle tel que 4-azaindolyl, 3 azaindolyl, imidazo(4,5)pyridyle, indolizinyle,, benzimidazolyle, benzothiazolyle, naphtyridinyle tel que [1,8]naphthyridinyle; imidazo(4,5)pyridinyle ; quinazolinyle ; 2,3-Dihydro-1H-indolyle; 2,3-Dihydro-benzofuranyle ;4-[(Benzo[1,2,5]oxadiazolyle ; (2,3-Dihydro-benzofuranyle ;

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

- les termes radical alkylamino ou NH(alk) et radical dialkylamino ou $N(alk)_2$ désigne ainsi des radicaux amino NH2 substitués respectivement par un ou deux radicaux alkyles, linéaires ou ramifiés, identiques ou différents dans le cas de dialkylamino, choisis parmi les radicaux alkyles tels que définis ci-dessus et éventuellement substitué comme indiqué ci-dessus ou ci-après: on peut citer par exemple les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butylamino, les radicaux diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

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

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

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.

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, méthylene-bis-b-hydroxynaphthoates, gentisates, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluènesulfonates, cyclohexylsulfamates et quinates.

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.
Les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques des produits de formule (I) peuvent être, par exemple, les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, propionique, acétique, trifluoroacétique, formique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, ascorbique, les acides alcoylmonosulfoniques tels que par exemple l'acide méthanesulfonique, l'acide éthanesulfonique, l'acide propanesulfonique, les acides alcoyldisulfoniques tels que par exemple l'acide méthanedisulfonique, l'acide alpha, bêta-éthanedisulfonique, les acides arylmonosulfoniques tels que l'acide benzènesulfonique et les acides aryldisulfoniques.

On peut rappeler que la stéréoisomérie peut être définie dans son sens large comme l'isomérie de composés ayant mêmes formules développées, mais dont les différents groupes sont disposés différemment dans l'espace, comme par exemple l'énantiomérie. Cependant, il existe un autre type de stéréoisomérie, dû aux arrangements spatiaux différents de substituants fixés, soit sur des doubles liaisons, soit sur des cycles, que l'on appelle souvent isomérie géométrique E/Z ou isomérie cis-trans ou diastéréoisomère. Le terme stéréoisomère est utilisé dans la présente demande dans son sens le plus large et concerne donc l'ensemble des composés indiqués ci-dessus.

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant à la formule (IA) dans laquelle :
Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et

R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo, R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

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

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

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

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

R8 représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ou les radicaux cycloalkyle renfermant de 3 à 6

chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk et N(alk)2;

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

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

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

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

Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,

R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, ou un radical

alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor;

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

Z représente SO2 ou CO ;

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

le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino; tétrahydropyranne; dioxidothiényle; et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle et les radicaux phényle quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiényle, thiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle, ces derniers radicaux cycliques étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux idnetiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle et méthoxy ;

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

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

Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,
R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CF3, CN, ou un radical méthyle ou méthoxy;

R5 représente un atome d'hydrogène ;

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

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

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).
On cite ainsi particulièrement les produits de formule (I) dans lesquels R5 représente un atome d'hydrogène, les

autres substituants R, R1, R2, R3, R4 et cycle(Y) desdits produits de formule (I) étant choisis parmi les valeurs indiquées ci-dessus.

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

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

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

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

Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,

R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, CF3, CN, ou un radical méthyle ou méthoxy;

R5 représente un atome d'hydrogène;

D représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou un radical éthyle éventuellement substitué par NH2;

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

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

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

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

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

- 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).

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

Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyl, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,

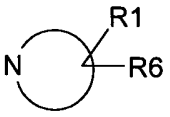
R a la signification indiquée ci-dessus ou ci-après,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

Z représente CO ou SO2 ;

le cycle(N) soit



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

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

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -CH2 et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, phényle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -CH2OH, -CO-NRaRb et -CO2Et;

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

-O-,-CH(OH)-, -CH(OH)-CH2-, -CO-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -

C=N-NH2- et -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2-,

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

iii) R1 représente-NRc-A avec A 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, -CF3,-CO-NR8R9 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

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

v) R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente 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 atomes de carbone ;
NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone

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

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

NR8R9 est 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 radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ; et R9 représente l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, phényle, hétérocycloalkyle ou hétéroaryle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux radicaux hydroxyle, OCH3, CH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk ou N(alk)2 ; soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique choisie parmi pyrrolyle, pipéridyle, morpholinyle, pyrrolidinyle, azétidinyle et pipérazinyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux

alkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ;

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

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

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

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

soit R1 représente -X2-R7 avec X représente :

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

et R7 est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tetrahydrofurane, hexaydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyle,dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyle,imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzofuranyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle,

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

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

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

N(CH3)2 et -CO2Et; soit R1 représente -X2-R7 avec X2 représente :

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

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

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

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

La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels Bicycle, R, R1, R5, R6, Z, D, W, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après;

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CF3, CN ou un radical méthyle ou méthoxy ;

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 notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels Bicycle, R, R1, R6, Z, D, W, cycleY et cycle(N), ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, CF3, CN, ou un radical méthyle ou méthoxy ;

R5 représente un atome d'hydrogène;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).
La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels Bicycle, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente SO2, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).
La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après dans lesquels Bicycle, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après et Z représente CO, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et

organiques desdits produits de formule (I).

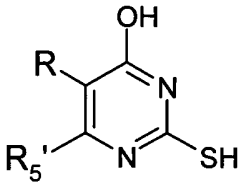
La présente invention a notamment pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou ci-après répondant aux noms suivants :

- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-{[4-(5-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
- 4-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

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

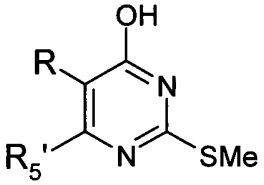
La présente invention a notamment pour objet le procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que l'on transforme un produit de formule (II):



(II)

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

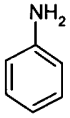
en un produit de formule (III) :



(III)

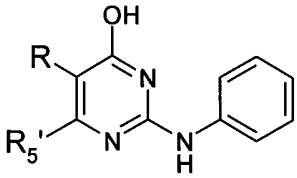
dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,

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



(IV)

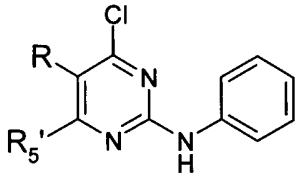
pour obtenir un produit de formule (V):



(V)

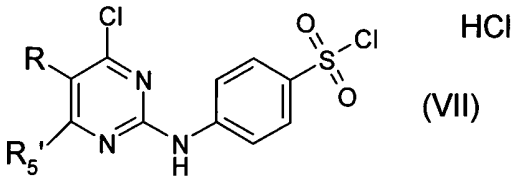
dans laquelle R5' a la signification indiquée ci-dessus,

produit de formule (V) que l'on transforme en produit de formule (VI) :



(VI)

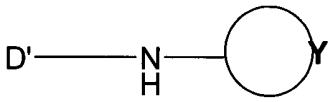
dans laquelle R5′ a la signification indiquée ci-dessus,
voie a) (z=SO2) produit de formule (VI) que l'on fait réagir avec de l'acide chlorosulfonique SO2(OH)Cl pour obtenir le produit correspondant de formule (VII) :



(VII)

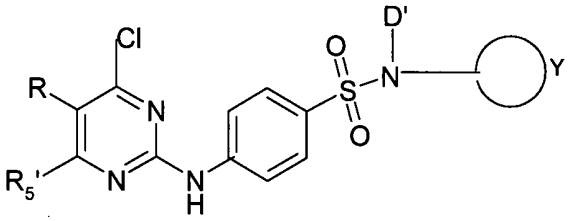
dans laquelle R5′ a la signification indiquée ci-dessus,

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



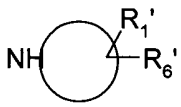
$(VIII)_1$

dans laquelle D' a la signification indiqué ci-dessus D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Y a la signification indiquée ci-dessus,
pour obtenir un produit de formule (IX)A1 :



$(IX)A_1$

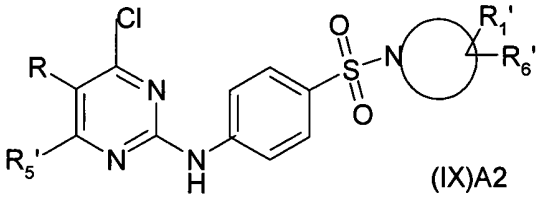
dans laquelle R5′, D′ et Y ont les significations indiquées ci-dessus,
soit avec une amine de formule (VIII)2:



(VIII) 2

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

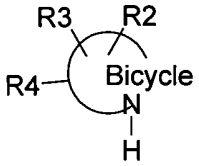
pour obtenir un produit de formule (IX)A2:



(IX)A2

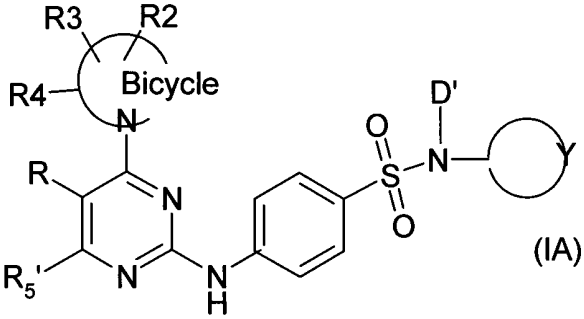
dans laquelle R1′, R5′ et R6′ ont les significations indiquées ci-dessus,

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



(X)

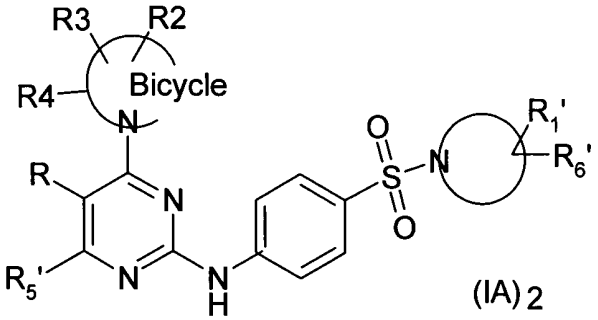
pour obtenir respectivement un produit de formule (IA)1



(IA)1

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

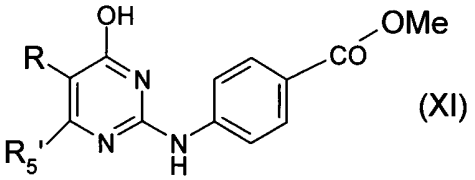
ou un produit de formule (IA)2 :



(IA)2

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

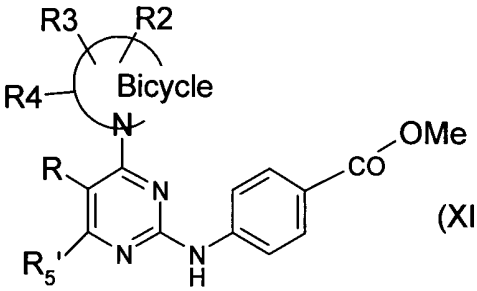
voie b) produit de formule (III) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (XI) :



(XI)

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

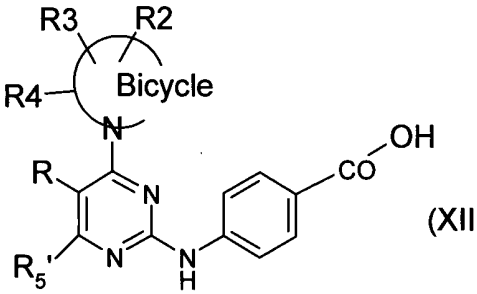
produit de formule (XI) l'on fait réagir avec un hétérocycle azoté de formule (X) tel que défini ci-dessus pour obtenir un produit de formule (XII):



(XII)

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

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

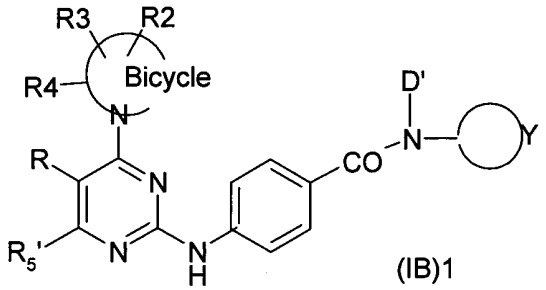


(XIII)

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

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

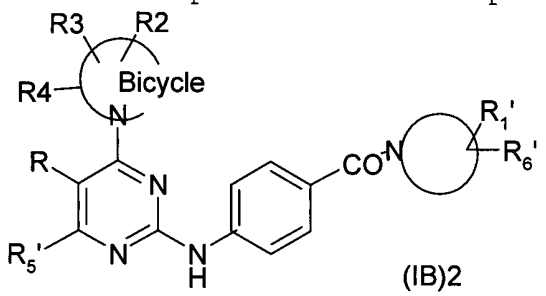
soit avec une amine de formule (VIII)1 telle que définie ci-dessus pour obtenir un produit de formule (IB)1:
pour obtenir un produit de formule (IB)1:



(IB)1

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

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



(IB)2

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

produits de formule (IA)1, (IA)2, (IB)1 et (IB)2 qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO2 ou CO, et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, 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,

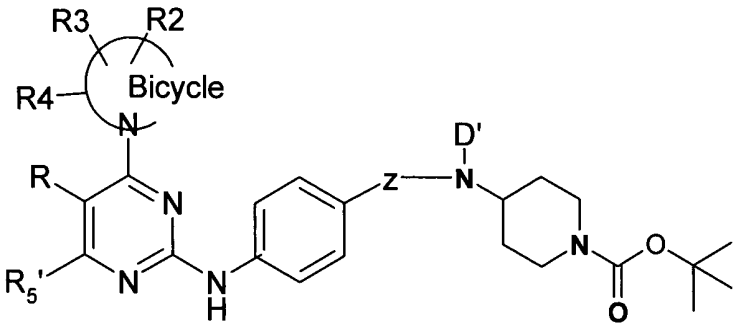
e) une réaction de salification par un acide minéral ou organique pour obtenir le sel correspondant,

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.

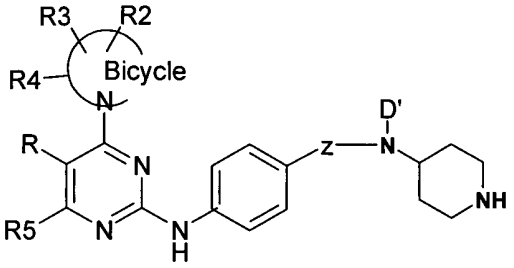
La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus répondant à la formule (IA) telle que définie ci-dessus dans lesquels Y représente le radical NR10 tel que défini indiquée ci-dessus avec R10 représente CH2-RZ et RZ représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux phényle et hétéroaryle, tous ces radicaux naphtyle, phényle et hétéroaryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CF3, NH2, NHalk ou N(alk)2,

procédé caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (XIV) :



(XIV)

dans laquelle R2, R3, R4 et R5′ ont les significations indiquées ci-dessus et z représente SO2 ou CO,
à une réaction de déprotection de la fonction carbamate pour obtenir un produit de formule (XV) :



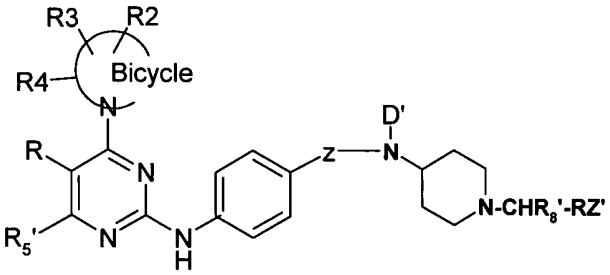
(XV)

dans laquelle R2, R3, R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus, et D′ a la signification indiquée ci-dessus pour D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs,
produit de formule (XV) que l'on soumet à des conditions d'amination réductrice

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

RZ′-CR8′O (XVI)

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



(IA)

pour obtenir un produit de formule (IA):

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

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

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

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

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

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

Le produit de formule (VII) ainsi obtenu est soumis à l'action d'une amine de formule (VIII)1 ou (VIII)2 tel

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

On fait réagir le produit de formule (IX)A1 ou (IX)A2 avec un hétérocycle azoté de formule (X) tel que défini ci-dessus dans un solvant tel que le toluène,le dioxanne,la dimethylformamide, à des températures comprises entre 100 et 150°C,avec, éventuellement, des agents alcalins de type K2CO3, Na2CO3,Cs2CO3,le fluorure de césium CsF pour obtenir ainsi respectivement un produit de formule (IA)1 ou (IA)2 tel que défini ci-dessus.

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

On fait réagir le produit de formule (XI) avec un hétérocycle azoté de formule (X) tel que défini ci-dessus dans les conditions définies ci-dessus pour obtenir un produit de formule (XII).

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

On fait réagir le produit de formule (XIII) ainsi obtenu avec une amine de formule (VIII)1 ou (VIII)2 tel que défini ci-dessus selon les méthodes de couplage connues de l'homme du métier telles que par exemple par un

couplage amidique en présence d'agent de couplage tel que la BOP, DCC ou TBTU dans un solvant tel que par exemple la diméthylformamide ou le dichlorométhane pour obtenir respectivement un produit de formule (IB)1 ou (IB)2 tel que défini ci-dessus.

La réaction de déprotection de la fonction carbamate du composé de formule (XIV) pour obtenir un produit de formule (XV) peut être réalisée en utilisant par exemple un agent acide tel que l'acide trifluoroacétique pur à une température proche de 0°C ou à un mélange de cet acide avec un solvant adéquat comme le chlorure de méthylène à environ 0°C ou encore en utilisant de l'acide chlorhydrique en solution dans l'éther ou le dioxanne à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

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

Selon les valeurs de R1', R2', R3', R4', R5', R6', R8', D' et RZ', les produits de formules (IA)1, (IA)2, (IB)1 et (IB)2 telles que définies ci-dessus peuvent donc constituer des produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ou peuvent être transformés en produits de formule (I) par les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et par exemple en étant soumis à une ou plusieurs des réactions a) à f) indiquées ci-dessus.

Par ailleurs, on peut noter que de telles réactions de transformation a) à f) de substituants en d'autres substituants peuvent également être effectuées sur les produits de départ ainsi que sur les intermédiaires tels

que définis ci-dessus avant de poursuivre la synthèse selon les réactions indiquées dans les procédés ci-dessus.

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

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

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

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

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

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

ou par exemple dans un solvant tel que l'acétone ou le tetrahydrofurane en présence de permanganate de potassium ou de chlorochromate de pyridinium.

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

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

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

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

c) Les éventuelles fonctions alcool des produits décrits ci-dessus peuvent être, si désiré, transformées en fonction aldéhyde ou cétone par oxydation dans les conditions usuelles connues de l'homme du métier telles que par exemple par action de l'oxyde de manganèse pour obtenir les aldéhydes ou par action du permanganate

depotassium ou de chlorochromate de pyridinium pour accéder aux cétones pour accéder aux cétones.

d) L'élimination de groupements protecteurs tels que par exemple ceux indiqués ci-dessus peut être effectuée dans les conditions usuelles connues de l'homme de métier notamment par une hydrolyse acide effectuée avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique ou encore par une hydrogénation catalytique.

Le groupement phtalimido peut notamment être éliminé par l'hydrazine.

On trouvera une liste de différents groupements 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.

f) Les éventuelles formes optiquement actives des produits décrits ci-dessus peuvent être préparées par dédoublement des racémiques selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier.

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

Les produits de départ de formules (II), (IV), (VIII)1 et (VIII)2 peuvent être connus, peuvent être obtenus commercialement ou être préparés selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier, notamment à partir de produits de commerciaux par exemple en les soumettant 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 des dérivés de la pyrimidine peuvent être des produits commerciaux comme

par exemple la dichloropyrimidine, et la trichloropyrimidine.

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

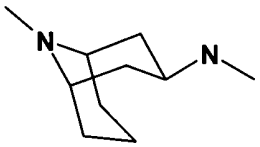
Les préparations des amines de formule (VIII)1 ou (VIII)2 non commerciales peuvent être réalisées selon des méthodes connues de l'homme du métier.

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

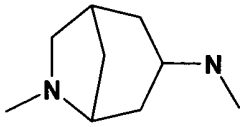
Tetrahedron 2002, 58, 5669-5674
J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862
J.Med.Chem. 1993, 36, 3703-3720
J.Chem.Soc. Perkin Trans1 1991, 1375-1381
J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

A titre d'exemples, on peut citer les composés suivants :

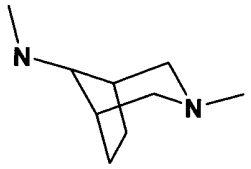
N,9-diméthyl-9-azabicyclo[3.3.1]nona-3-amine



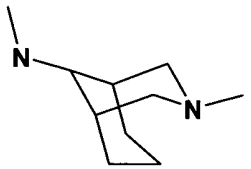
N,6-diméthyl-6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine



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



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

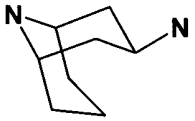


On peut indiquer que pour obtenir des produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tel que défini ci-dessus dans lesquels le cycle(N) renferme un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, on peut utiliser comme produits de départ des amines bicycliques pouvant être obtenus à partir de composés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

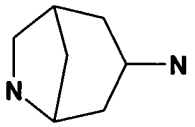
Tetrahedron 2002, 58, 5669-5674
J.Org.Chem. 1996, 61, 3849-3862
J.Med.Chem. 1993, 36, 3703-3720
J.Chem.Soc. Perkin Trans1 1991, 1375-1381
J.Med.Chem. 1994, 37, 2831-2840

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

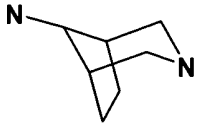
9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-amine



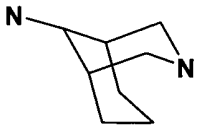
6-azabicyclo[3.2.1]octan-3-amine



3-azabicyclo[3.2.1]octan-8-amine



3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amine



Ces bicycles peuvent être liés à Z par leur azote intracyclique ou par leur azote exocyclique moyennant des protections convenables de l'azote non réactif et connues de l'homme du metier.

Les hétérocycles de formules (X) sont disponibles commercialement ou bien leur synthèse est décrite dans la littérature chimique

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

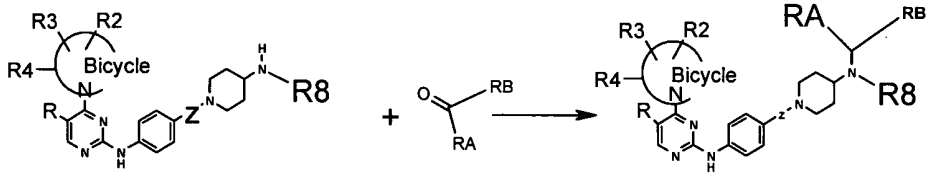


Schéma 1

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

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

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

d'exemples non limitatifs.

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

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

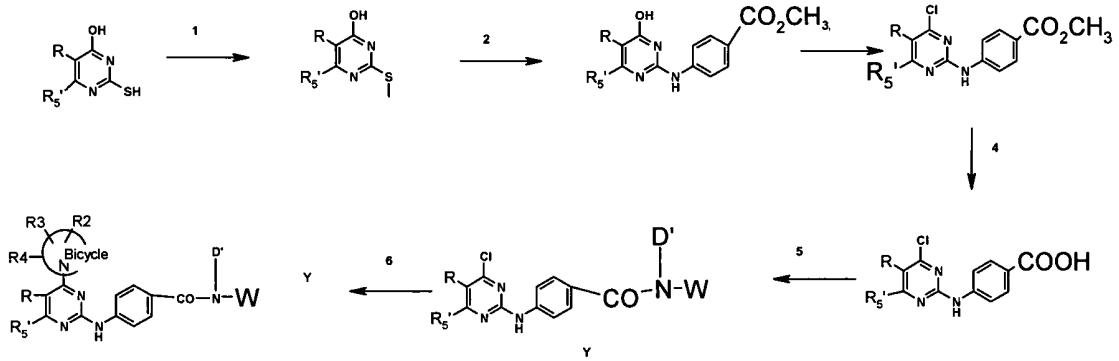


Schéma 2

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

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

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

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

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

Les composés de la présente invention peuvent donc inhiber l'activité des kinases, en particulier IKK1 et IKK2 avec une IC50 inférieure à 10 µM.
Les composés de la présente invention peuvent ainsi inhiber l'activation de NF-KB, et la production de cytokines avec des IC50 inférieures à 10 µM.
Les composés de la présente invention peuvent ainsi inhiber la prolifération d'un large panel de cellules tumorales avec des IC50 inférieures à 10 µM.
Les composés de la formule (I) peuvent donc avoir une activité de médicament en particulier comme inhibiteurs de IKK1 et IKK2 et peuvent être utilisés dans la prévention ou le traitement de maladies dans lesquelles l'inhibition de IKK1 ou IKK2 est bénéfique. Par exemple la prévention ou le traitement de maladies telles que les maladies inflammatoires ou maladies avec une composante inflammatoire comme par exemple l'arthrite inflammatoire y compris l'arthrite rhumatoïde, l'ostéoarthrite spondylique, le syndrome de Reiters, l'arthritis psoriatique, les maladies de résorption osseuse; la scléroses en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin incluant la maladie de Crohn's; l'asthme, l'obstruction pulmonaire chronique, l'emphysème, les rhinites, la myasthénie acquise, la maladie de Graves, le

rejet de greffe, le psoriasis, les dermatites, les troubles allergiques, les maladies du système immunitaire, la cachexie, le syndrome respiratoire aigüe 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 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 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 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, 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 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 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.

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 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.

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 métastasiques, des carcinomes et cancers, en particulier: cancer du sein, cancer du poumon, cancer de l'intestin grêle, cancer du colon et du rectum, cancer des voies respiratoires, de l'oropharynx et de l'hypopharynx, cancer de l'œsophage, cancer du foie, cancer de l'estomac, cancer des canaux biliaires, cancer de la vésicule biliaire, cancer du pancréas, cancers des voies urinaires y compris rein, urothélium et vessie, cancers du tractus génital féminin y compris le cancer de l'utérus, du col de l'utérus, des ovaires, chloriocarcinome et trophoblastome; cancers du tractus génital masculin y compris cancer de la prostate, des vésicules séminales, des testicules, tumeurs des cellules germinales; cancers des glandes endocrines y compris cancer de la thyroïde, de l'hypophyse, des glandes

surrénales ; cancers de la peau y compris hémangiomes, mélanomes, sarcomes, incluant le sarcome de Kaposi ; tumeurs du cerveau, des nerfs, des yeux, des méninges, incluant astrocytomes, gliomes, glioblastomes, rétinoblastomes, neurinomes, neuroblastomes, schwannomes, méningiomes ; tumeurs malignes hématopoïétiques ; leucémies telles que leucémie aigüe lymphoïde, leucémie aigüe myéloïde, leucémie myéloïde chronique, leucémie lymphoïde chronique, chloromes, plasmocytomes, leucémies des cellules T ou B, lymphomes non hodgkiniens ou hodgkiniens, myélomes, hémopathies malignes diverses.

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

Selon la présente invention, le ou les composés de formule (I) peuvent être administrés en association avec un (ou plusieurs) principe(s) actif(s) anticancéreux, en particulier des composés antitumoraux tels que les agents alkylants tels que les alkylsulfonates (busulfan), la dacarbazine, la procarbazine, les moutardes azotées (chlorméthine, melphalan, chlorambucil), cyclophosphamide, ifosfamide; les nitrosourées tels que la carmustine, la lomustine, la sémustine, la streptozocine; les alcaloïdes antinéoplasiques tels que la vincristine, la vinblastine ; les taxanes tel que le paclitaxel ou le taxotère ; les antibiotiques antinéoplasiques tels que l'actinomycine; les agents intercalants, les antimétabolites antinéoplasiques, les antagonistes des folates, le méthotrexate; les inhibiteurs de la synthèse des purines; les analogues de la purine tels que mercaptopurine, 6-thioguanine; les inhibiteurs de la synthèse des pyrimidines, les inhibiteurs d'aromatase, la capécitabine, les analogues de la pyrimidine tels que fluorouracil, gemcitabine, cytarabine et cytosine arabinoside; le bréquinar ; les inhibiteurs de topoisomérases tels que la camptothécine ou l'étoposide ; les agonistes et antagonistes hormonaux

anticancéreux incluant le tamoxifène; les inhibiteurs de kinase, l'imatinib; les inhibiteurs de facteurs de croissance; les antiinflammatoires tels que le pentosane polysulfate, les corticostéroïdes, la prednisone, la dexamethasone; les antitopoisomérases tels que l'étoposide, les antracyclines incluant la doxorubicine, la bléomycine, la mitomycine et la méthramycine; les complexes métalliques anticancéreux, les complexes du platine, le cisplatine, le carboplatine, l'oxaliplatine; l'interféron alpha, le triphénylthiophosphoramide, l'altrétamine; les agents antiangiogéniques; la thalidomide; les adjuvants d'immunothérapie; les vaccins.

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

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

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

- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-

ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide

- 4-{[4-(5-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
- 4-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La présente invention concerne tout particulièrement les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus qui constituent les exemples 1 à 33 de la présente invention.

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

Partie expérimentale

Des produits de formule (I) de la présente invention sont préparés selon le schéma 1 ci-dessous.

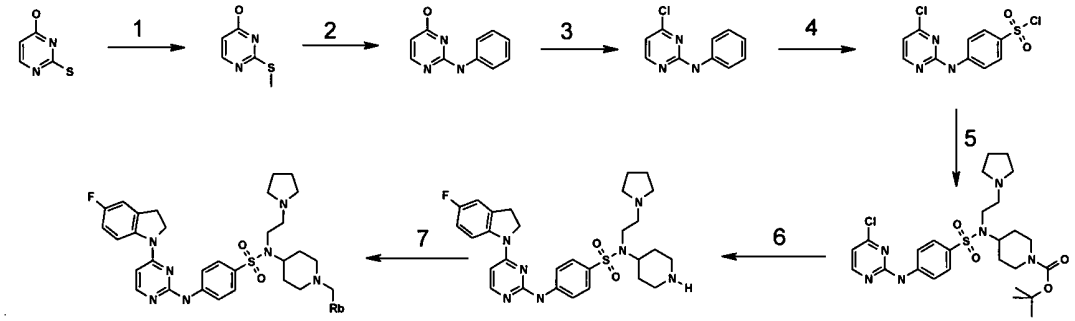


Schéma 1

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

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

A un mélange contenant 100 g de 2-thio-pyrimidin-4-ol commercial, 60 g de soude dans 800 mL d'eau, on additionne goutte à goutte 38 mL d'iodure de méthyle. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. La solution est

acidifiée avec 135 mL d'acide acétique et laissée 24 heures dans un réfrigérateur. Le précipité blanc est filtré et lavé plusieurs fois à l'eau froide. Après séchage, on obtient 60 g de composé attendu.

Stade 2 : 2-Anilinopyrimidin-4-ol :

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

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

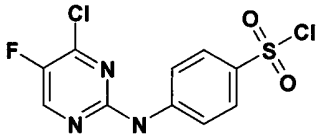
Une solution contenant 15 g de 2-anilinopyrimidin-4-ol dans 75 mL de POCl3 est portée à 110 °C pendant 2 heures. Après évaporation de POCL3, le brut réactionnel est tranvasé dans une solution glacée de Na2CO3. On obtient 16.3 g du produit attendu par filtration du précipité.

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

Dans un ballon tricol sous courant d'azote contenant l'acide chlorosulfonique à 0 °C, on additionne par petites portions 16.2 g de 4-chloro-N-phenylpyrimidin-2-amine en maintenant la température autour de 0 °C. Le milieu réactionnel est laissé à 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 Na2SO4 et concentration sous vide, on obtient un huile blanchâtre. Cette huile précipite après dispersion dans 200 mL l'éther. 7,6 g de Chlorhydrate de Chlorure de 2-[(2-Chloropyrimidin-4-yl)amino]-benzenesulfonyle sont obtenus par filtration de la suspension éthérée.

MH+ = 304,2.

Procédure 1b: préparation du Chlorhydrate de Chlorure de 2-[(5-fluoro,2-Chloropyrimidin-4-yl)amino] benzenesulfonyle :

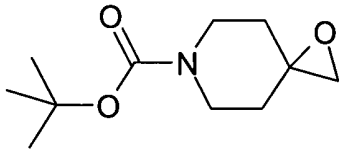


Pour préparer ce composé, on utile les mêmes étapes que celle de la procédure 1a en remplacant au stade 1 de cette procédure 1a la 2-(Methylthio)-pyrimidin-4-ol par la 2-Chloro-5-fluoro-pyrimidin-4-ol.

Procédure 2 : Préparation des amines

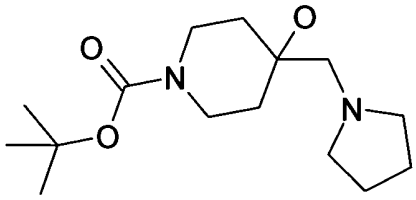
Procédure 2a : 4-Pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

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



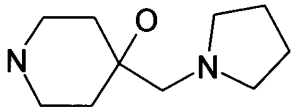
A une suspension de 15 g de 4-Oxo-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 150 mL de toluene, on ajoute 18.22 g d'iodure de trimethylsulfoxonium et 485 mg de bromure de tetrabutylammonium. On additione goutte à goutte une solution de soude 4.5 g dans 20 mL d'eau. On laisse sous agitation pendant 3 h à 80 °C. On reprend par du toluene, on décante, lave à l'eau , seche 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. Apres concentration à sec, reprise à l'eau, extraction par DCM, séchage et concentration on obtient 2.9 g de produit desiré.

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

<u>Procédure 2b</u> : 4-(2-(Rac)-methyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 et 3 de la procédure 2a,, on prépare l'amine attendu à partir de l'epoxyde de l'étape 1 de la procédure 2a et de la 2-(Rac)-methyl-Pyrrolidine.

<u>Procédure 2c</u> : 4-(2-*R*-methyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 et 3 de la procédure 2a, on prépare l'amine attendu à partir de l'epoxyde de l'étape 1 de la procédure 2a et de la 2-*R*-methyl-Pyrrolidine.

Procédure 2d : 4-(2-*S*-methyl-Pyrrolidin)-1-ylmethyl-piperidin-4-ol
Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 et 3 de la procédure 2a,, on prépare l'amine attendu à partir de l'epoxyde de l'étape 1 de la procédure 2a et de la 2-*S*-methyl-Pyrrolidine.

Exemple 1: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide

Stade 1 : 4-[[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-amino] piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester:
Dans une solution de 4 g du Chlorure de la procédure 1a dans 300 mL de dichlorométhane,on additionne 3.92 g de 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethylamino)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) puis 7 mL de di-isopropyl-ethylamine. Le mélange réactionnel est laissée sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec et repris avec une solution 10 % de K2CO3. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution saturée de NaCl puis séchée. sur Na2SO4. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice(CH2CL2 puis 10% de méthanol dans CH2Cl2) ; 6.67 g de composé attendu sont obtenus.

Stade 2 : 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide
Suivant la procédure décrite au stade 2 de la procédure 1a, à partir de 9.2 g de composé obtenu au stade 1 et de 2.68 g de 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole, on obtient 4.67 g de produit attendu(Au cours de cette étape

réactionnelle, on procède à deux réaction successive, la réaction de substitution nucléophile aromatique ainsi qu'une reaction de décarboxylation).

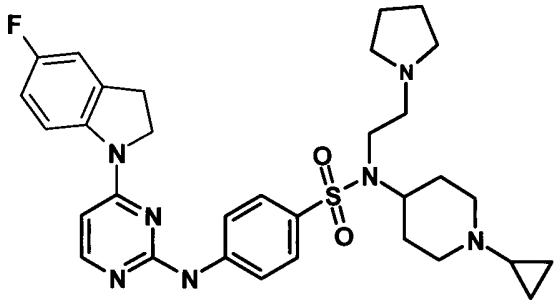
MH+ = 566.3

Point de fusion = 269.5 °C(Ether isopropylique / dic hloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.15-1.55(m, 4) ; 1.66(m, 4); 2.4-2.8(massif, 8); 3.14(m, 4); 3.74(m, 2) ; 3.85(dl, 2) ; 4.04(t, 2) ; 6.36(t, 1) ; 6.93(td, 1) ; 7.09(dd, 1) ; 7.71(d, 2) ; 7.95(d, 2) ; 8.19(d, 1) ; 8.47(m, 1) ; 9.72(sl, 1).

Exemple 2: N-(1-Cyclopropyl-piperidin-4-yl)-4-[4-(5-fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide



600 mg de composé obtenu à l'exemple 1 sont mis en réaction avec 555 mg de (1-éthoxy-cyclopropoxy)-trimethyl-silane en présence de 200 mg de cyanoborohydrure de sodium dans 10 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé à 60 °C pendant 38 heures. A la fin de la réaction, on additionne 10 mL d'une solution 10 % de Na2CO3. un précipité beige se forme. Après filtration, on obtient ainsi 469 mg de produit attendu.

MH+ = 606.2

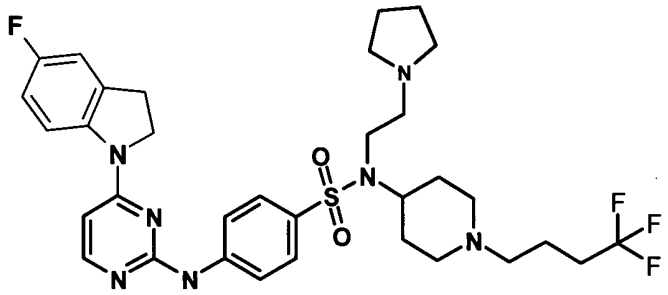
Point de fusion = 215.4 °C (Ether isopropylique /

dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

0.22(m, 2); 0.36(m, 5); 1.29-1.59(massif, 5) ; 1.65(m, 4) ; 2.13(t, 2) ; 2.45(m, 4) ; 2.57(t, 2) ; 2.57(t, 2) ; 2.89(d, 2) ; 3.16(t, 2) ; 3.23(t, 2) ; 3.55(t, 1) ; 4.09(t, 2) ; 6.38(d, 1) ; 7.13(d, 1) ; 7.73(d, 1) ; 7.97(d, 2) ; 8.23(d, 1) ; 8.50(sl, 1) ; 9.72(sl, 1).

Exemple 3:4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-[1-(4,4,4-trifluoro-butyl)-piperidin-4-yl]-benzene sulfonamide



On procède par une réaction d'amination réductrice à partir de 600 mg composé obtenu à l'exemple 1 que l'on fait réagir avec 161 mg de 4,4,4-trifluoro-butyraldehyde. On obtient ainsi 300 mg de produit attendu.

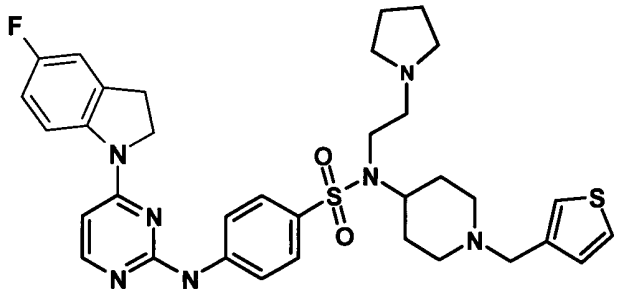
MH+ = 676.2

Point de fusion = 198 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.38 (d, 2); 1.51 à 1.63 (massif, 4); 1.67 (m, 4); 1.89 (t, 2); 2.14 à 2.25 (massif, 2); 2.28 (t, 2); 2.47 (m, 4); 2.59 (t, 2); 2.80 (d, 2); 3.14 à 3.27 (massif, 4); 3.54 (m, 1); 4.09 (t, 2); 6.39 (d, 1); 6.94 (td, 1); 7.14 (d, 1); 7.73 (d, 2); 7.96 (d, 2); 8.24 (d, 1); 8.50 (dd, 1); 9.72 (sl, 1).

Exemple 4: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(1-thiophen-3-ylmethyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide



On procède par une réaction d'amination réductrice à partir de 600 mg de composé obtenu à l'exemple 1 à l'exemple 1 que l'on fait réagir avec 110 mL de thiophene-3-carbaldehyde. On obtient ainsi 330 mg de produit attendu.

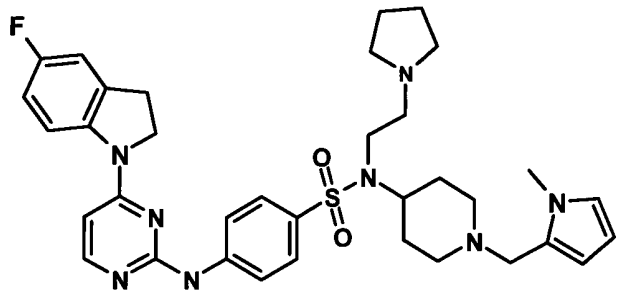
MH+ = 662.1

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

1H RMN (DMSO) :.

1.37(d, 2); 1.58(m, 2); 1.66(m, 4); 1.90(t, 2); 2.46(m, 4); 2.58(t, 2); 2.79(d, 2); 3.10-3.27(massif, 4); 3.42(s, 2); 3.52(m, 1) ; 4.08(t, 2) ; 6.39(d, 1) ; 6.94(t, 1) ; 7.00(d, 1) ; 7.14(d, 1) ; 7.26(s, 1) ; 7.45(m, 1) ; 7.72(d, 2) ; 7.96(d, 2) ; 8.23(d, 1) ; 8.51(m, 1) ; 9.73(sl, 1).

Exemple 5: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide



On procède par une réaction d'amination réductrice à partir de 400 mg de composé obtenu à l'exemple 1 que l'on fait réagir avec 92 mg de 1-methyl-1H-pyrrole-2-carbaldehyde. On obtient ainsi 50 mg de produit attendu.

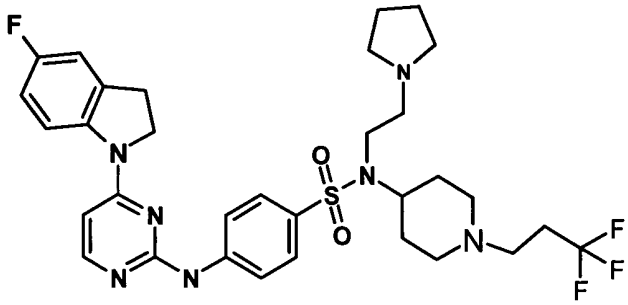
MH+ = 659.2

Point de fusion = 94 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.38 (d, 2); 1.54 (m, 2); 1.66 (sl, 2); 1.87 (t, 2); 2.45 (sl, 2); 2.57 (t, 2); 2.80 (d, 2); 3.18 (t, 2); 3.23 (t, 2); 3.29 (s, 2); 3.56 (sl, 2); 4.09 (t, 2); 5.83 (massif, 2); 6.39 (d, 2); 6.62 (s, 2); 6.95 (t, 2); 7.14 (d, 2); 7.73 (d, 2); 7.96 (d, 2); 8.24 (d, 2); 8.50 (m, 2); 9.73 (sl, 2).

Exemple 6: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-[1-(3,3,3-trifluoro-propyl)-piperidin-4-yl]-benzen esulfonamide



On procède par une réaction d'amination réductrice à partir de 1 g du composé de exemple 1 que l'on fait réagir avec 238 mg de 3,3,3-trifluoro-propaldehyde. On obtient ainsi 97 mg de produit attendu.

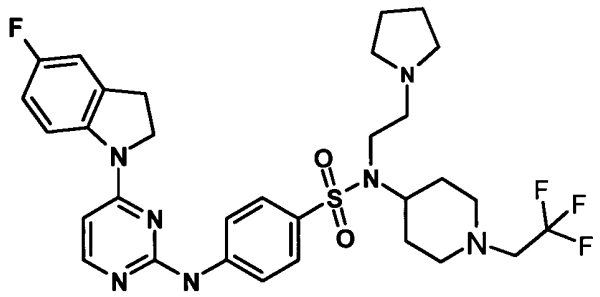
MH+ = 662.1

Point de fusion = 147 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.36(d, 2) ; 1.57(m, 2) ; 1.70(sl, 4) ; 1.95(t, 2) ; 2.27-2.79(massif, 10) ; 2.85(d, 2) ; 3.12-3.27(massif, 4) ; 3.55(m, 1) ; 4.09(t, 2) ; 6.39(d, 1) ; 6.95(t, 1) ; 7.14(d, 1) ; 7.74(d, 2) ; 7.97(d, 2) ; 8.24(d, 1) ; 8.51(m, 1) ; 9.74(s, 1).

Exemple 7: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-[1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-piperidin-4-yl]-benzene sulfonamide



On procède par une réaction de substitution nucléophile à partir de 1 g du composé de exemple 1, de 0.4 g de 2,2,2-trifluoroethyl trifluorométhanesulfonamide et 0.3 g de NaHCO3 dans 50 mL d'EtOH à reflux pendant 48 h. Après traitement habituel et chromatographie sur phase de SiO2(DCM, gradient 10 % de MeOH), on obtient ainsi 153 mg de produit attendu.

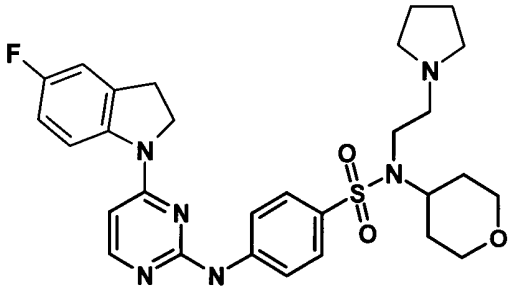
MH+ = 648.2

Point de fusion = 139,3 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.21-1.76 (massif, 4) ; 1.76-2.04(massif, 4) ; 2.35(t , 2) ; 2.89-3.46 (massif , 14) ; 3.6 (m,1) ; 4.09 (t , 2) ; 6.4 (d,1) ; 6.95 (t ,1) ; 7.15 (d , 1) ; 7.78 (d , 2) ; 8.01 (d ,2) ; 8.23 (d , 1) ; 8.52 (m , 1) ; 9.78 (s, 1)

Exemple 8: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide



Stade 1: 4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl) benzenesulfonamide:

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 1, à partir de 3 g du composé de la procédure 1a et de 1.956 g de l'amine de l'exemple 2 de la procédure 2, on obtient 3 g de produit attendu.

Stade 2: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide:

Suivant le mode opératoire décrit au stade 2 de l'exemple 1, à partir de 1 g du composé obtenu au stade 1 et de 354 mg de 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole, on obtient 138 mg

de produit attendu.

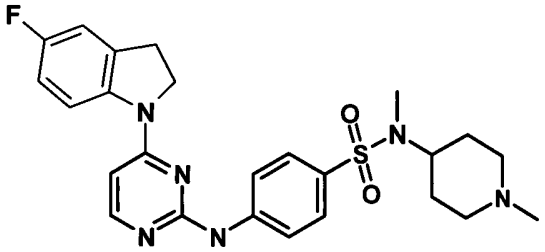
MH+ = 567.3

Point de fusion = 100 °C (Ether isopropylique / dichloromethane)

1H RMN (DMSO) :

1.30(d, 2); 1.52(m, 2); 1.86(m, 4); 1.92(t, 2); 2.49(m, 4); 2.61(t, 2); 2.82(d, 2); 3.15-3.28(massif, 4); 3.49(s, 2); 3.58(m, 1) ; 4.10(t, 2) ; 6.35(d, 1) ; 6.84(t, 1) ; 7.09(d, 1) ; 7.29(s, 1) ; 7.47(m, 1) ; 7.72(d, 2) ; 7.98(d, 2) ; 8.29(d, 1).

Exemple 9: 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide



Stade 1 : 4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide:

Suivant le mode opératoire décrit au stade 1 de l'exemple 1, à partir de 2 g de Chlorhydrate Chlorure de 4-[(4-Chloropyrimidin-2-yl)amino]-benzenesulfonyle et de 0.96 mL de methyl-(1-methyl-piperidin-4-yl)-amine, on obtient 1.88 g de produit attendu.

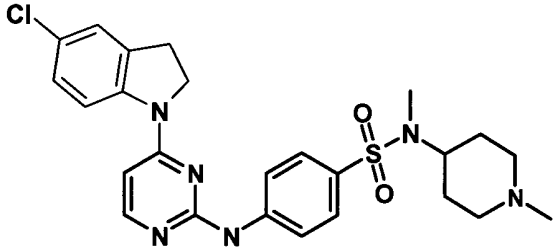
Stade 2 : Suivant la procédure décrite au stade 2 de l'exemple 1, à partir de 800 g du composé obtenu au stade 1 ci-dessus et de 0.428 g de 5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole, on obtient 32 mg de produit attendu.

MH+ = 497.1

1H RMN (DMSO) :

1.21(m, 2); 1.57(m, 2); 1.86(t, 2); 2.06(s, 3); 2.65(m, 5); 3.21(m, 2); 3.59(m, 1); 4.06(t, 2); 6.37(d, 1); 6.94(t, 1); 7.13(d, 1); 7.68(d, 1); 7.98(d, 2); 8.22(d, 2); 8.50(m, 1).

Exemple 10: 4-[4-(5-Chloro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide



Suivant la procédure décrite au stade 2 de l 'exemple 1, à partir de 800 g du composé du stade 1 de exemple 9 et de 0.428 g de 6-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole, on obtient 105 mg de produit attendu.

MH+ = 514.3

1H RMN (DMSO) :

1.31 (m, 2); 1.59(m, 2); 1.83(t, 2); 2.04(s, 3); 2.71(m, 5); 3.18(m, 2); 3.63 (m, 1); 4.06(t, 2); 6.32(d, 1); 6.98(t, 1); 7.53(d, 1); 7.68(d, 1); 7.88(d, 2); 8.39(d, 2); 8.88(m, 1).

Exemples 11 à 21

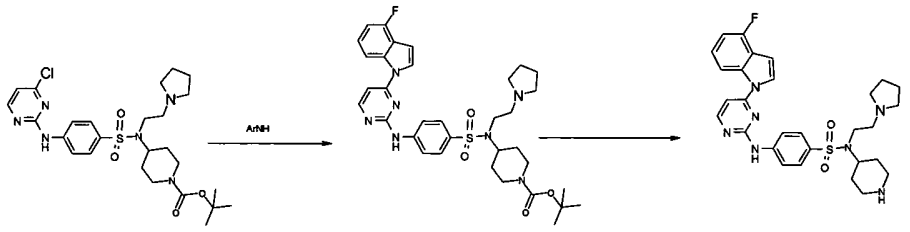
Stade 1

Le composé du stade 1 de l'exemple 1 (100 mg) est dissous dans 3 ml de dimethyl formamide et ajoute 115 mg de carbonate de césium puis 25.6 mg de 4-fluoro indole, le tout dans un tube pour micro-ondes. La réaction est portée à 110°C, sous micro-ondes pendant 60mn. Après refroidissement, le milieu est directement purifié par CLHP en milieu acide et on obtient, après lyophilisation,

25.6 mg du produit attendu.

Stade 2

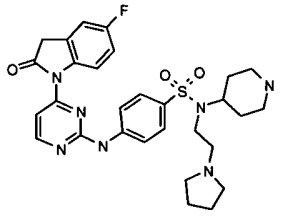
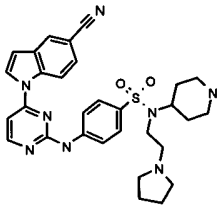
Le produit obtenu au stade 1 ci-dessus est mis en solution dans le chlorure de méthylène à 20% d'acide trifluoro acétique, 10 ml. Après 6h à température ambiante, le milieu est évaporé à sec et le produit brut, dissous dans le DMSO est purifié par CLHP en milieu acide. On obtient après lyophilisation, 30 mg de produit de l'exemple 14.

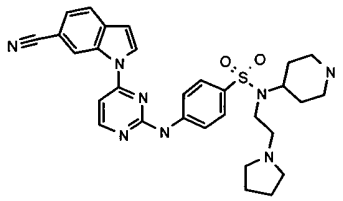
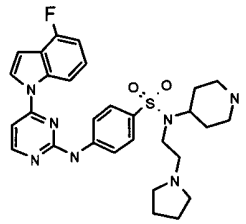
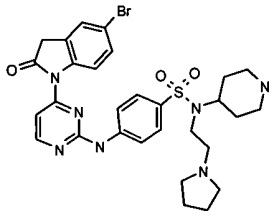
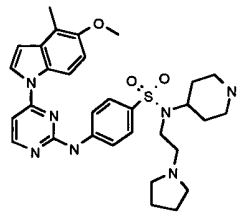
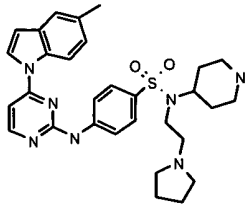
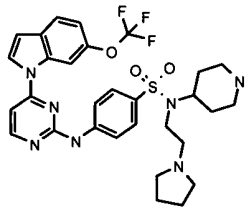


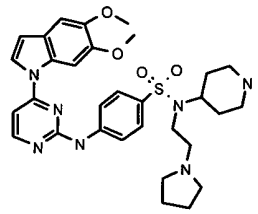
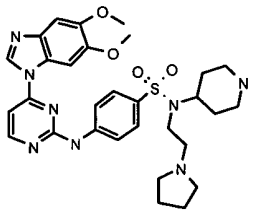
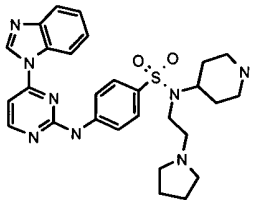
chgt

schéma

De la même manière sont obtenus les produits des exemples 11 à 13 et 15 à 21 décrits dans le tableau ci-dessous sont obtenus soit sous forme de sel de l'acide formique soit sous forme neutre:

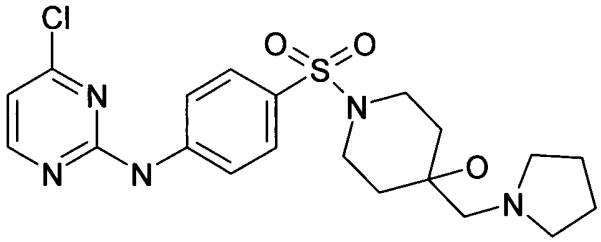
Ex	STRUTURE	MH+	NOM
11		580,00	formiate de 4-{[4-(6-fluoro-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)
12		570,71	formiate de 4-{[4-(5-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)

13		570,71	formiate de 4-{[4-(6-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)
14		563,69	formiate de 4-{[4-(4-fluoro-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)
15		624,61	formiate de 4-{[4-(5-bromo-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)
16		590,00	4-{[4-(5-methoxy-4-methyl-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
17		560,00	4-{[4-(5-methyl-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
18		613,70	formiate de N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-4-({4-[6-(trifluoromethyl)-1H-indol-1-yl]pyrimidin-2-yl}amino)benzenesulfonamide (1:1)

19		605,76	formiate de 4-{[4-(5,6-dimethoxy-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide (1:1)
20		607,00	4-{[4-(5,6-dimethoxy-1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
21		547,00	4-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

Les exemples 22 à 33 sont synthétisés suivant la procédure décrite au stade 2 de l'exemple 1 à partir de des dérivés de la 4-chloro-pyrimide décrits ci-dessous(procédure 3a, 3a, 3c, 3d) et des acides boroniques correspondants

Procédure 3a : 1-[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-4-pyrrolidin-1-yl methyl-piperidin-4-ol



Suivant la procédure décrite au stade 1 de l'exemple 1, à partir de 3.8 g du Chlorure du stade 4 de la procédure 1a et de 3.2134 g d'amine obtenu à la procédure 2a, on obtient 5.15 g de produit attendu(91 % de pureté).

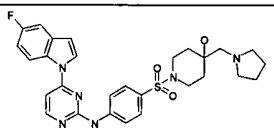
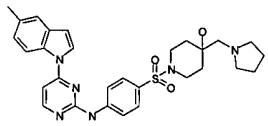
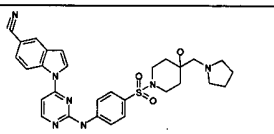
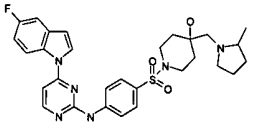
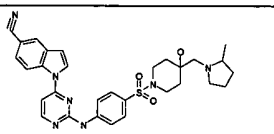
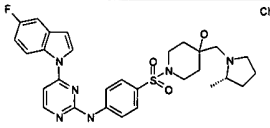
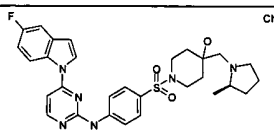
MH+ = 452.1

De même pour les procédures 3b, 3c, 3d ci-dessous, on utilise les amines préparées à la procédure 2b, 2c et 2d.

Procédure 3b : 1-[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-4-(2-methyl-pyrrolidin)-1-yl methyl-piperidin-4-ol

Procédure 3c : 1-[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-4-(2-*R*-methyl-pyrrolidin)-1-yl methyl-piperidin-4-ol

Procédure 3d : 1-[4-(4-Chloro-pyrimidin-2-ylamino)-benzenesulfonyl]-4-(2-*S*-methyl-pyrrolidin)-1-yl methyl-piperidin-4-ol

Ex	*Sttructure*	*Nom*	*MH +*	*PF (°C)*	
22		1-{4-[4-(5-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	452.1	209	
23		1-{4-[4-(5-Methyl-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	547.2	102.6	
24		1-{2-[4-(4-Hydroxy-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidine-1-sulfonyl)-phenylamino]-pyrimidin-4-yl}-1H-indole-5-carbonitrile	558.1	219.9	
25		1-{4-[4-(5-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565.2	230	
26		1-(2-{4-[4-Hydroxy-4-(2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidine-1-sulfonyl]-phenylamino}-pyrimidin-4-yl)-1H-indole-5-carbonitrile	572	222	
27		1-{4-[4-(5-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565.2	130	
28		1-{4-[4-(5-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565.1	216	

29		1-{4-[4-(4-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-pyrrolidin-1-ylmethyl-piperidin-4-ol	551.1	109.6	
30	Chiral	1-{4-[4-(4-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565.1	115.6	
31	Chiral	1-{4-[4-(4-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565.1	114	
32	Chiral	1-{4-[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((S)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565	176	$[\alpha]_D$=+30,6
33	Chiral	1-{4-[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-benzenesulfonyl}-4-((R)-2-methyl-pyrrolidin-1-ylmethyl)-piperidin-4-ol	565	168	$[\alpha]_D$=-25,6

Exemple 34: Composition pharmaceutique

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante :

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

L'exemple 5 est pris à titre d'exemple dans la préparation pharmaceutique qui constitue l'exemple 22 ci-dessus, cette préparation pharmaceutique pouvant être réalisée différemment comme indiqué ci-dessus et si désiré avec d'autres produits en exemples dans la présente demande.

Partie pharmacologique:

Protocoles d'essais biochimiques sur IKK.

I) Evaluation des composés sur IKK1 et IKK2:

Les composés sont testés pour l'inhibition de IKK1 et IKK2 en utilisant un test kinase sur support flash-plate. Les composés à tester sont dissous à 10 mM dans du DMSO

puis dilués dans du tampon kinase(50 mM Tris, pH 7.4 contenant 0.1 mM EGTA, 0.1 mM sodium orthovanadate et 0.1% de p- mercaptoéthanol).

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

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

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

II) <u>Evaluation des composés sur la viabilité et la prolifération des cellules tumorales</u>:

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

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

- de cancer du sein: MDA-MB231 (American Type culture collection, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26), MDA-A1 ou MDA-ADR (dite lignée multi-drug resistant MDR, et

décrite par E.Collomb et al., dans Cytometry, 12(1):15-25, 1991), et MCF7 (ATCC-HTB22),

- de cancer de la prostate: DU145 (ATCC-HTB81) et PC3 (ATCC-CRL1435),
- de cancer du colon: HCT116 (ATCC-CCL247) et HCT15 (ATCC-CCL225),
- de cancer du poumon: H460 (décrite par Carmichael dans Cancer Research 47 (4):936-942, 1987 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),
- de glioblastome (SF268 décrite par Westphal dans Biochemical & Biophysical Research Communications 132 (1): 284-289, 1985 et délivré par le National Cancer institute, Frederick Cancer Research and Development Center, Frederick, Maryland, USA),
- de leucémie (CMLT1 décrite par Kuriyama et al. dans Blood, 74: 1989, 1381-1387, par Soda et al. dans British Journal of Haematology, 59: 1985, 671-679 et par Drexler, dans Leukemia Research, 18: 1994, 919-927 et délivré par la société DSMZ, Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, Germany).

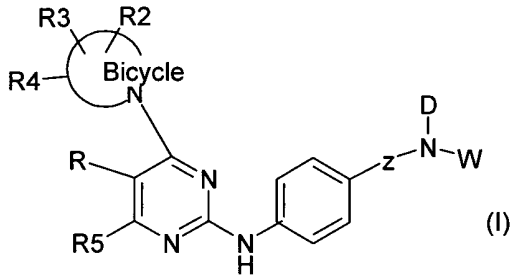
La prolifération et la viabilité cellulaire ont été déterminées dans un test utilisant le 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxyphényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium (MTS) selon Fujishita T. et al., Oncology, 2003, 64 (4), 399-406. Dans ce test, on mesure la capacité mitochondriale des cellules 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 µM, 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 µM.

REVENDICATIONS

1) Produits de formule (I) :



dans laquelle :

Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo ;

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

R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, le radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, et les radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical CN, CONH2, CONHalk, CON(alk)2, OH ou OCH3, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène ou bien R2, R3 et R4 représentent tous trois méthoxy;

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

Z représente CO ou SO2 ;

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

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

et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs

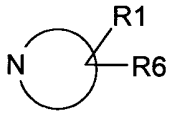
radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9, les radicaux alkyles que représente D étant de plus éventuellement substitués par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons attaché par un atome de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs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

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

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

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

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



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

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

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;

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

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- ; -(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;

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 SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

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

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

N(alk)2 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

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

vi) R1 représente X3-R7 avec X3 représente -CH(OH)-(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-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 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;
R8 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, -CONH2, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)2, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;
NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;

tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes 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 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, ou NRaRb;

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

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

2) Produits de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans laquelle R2, R3, R4, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués 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 radical -N(D)(W) ont les significations indiqués 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 la revendication 1 dans laquelle R, R5, Z et le radical -N(D)(W) ont les significations indiqués à l'une quelconque des autres revendications et R2, R3 et R4, identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, le radical CN et les radicaux alkyle et alcoxy eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un

radical CN, CONH2, CONHalk ou CON(alk)2, étant entendu que un ou deux de R2, R3 et R4 représentent un atome d'hydrogène ou bien R2, R3 et R4 représentent tous trois méthoxy;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

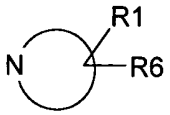
5) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle :
Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo,
R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
Z représente CO ou SO2 ;
et le radical -N(D)(W)est tel que :

a) soit W représente un radical -cycle(Y)
et D représente un atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, tous éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, OR8 et NR8R9, les radicaux alkyles que représente D étant de plus éventuellement substitués par un radical hétérocyclique saturé ou insaturé à 5 chaînons

attaché par un atome de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alkyle ou alcoxy,
et le cycle(Y) est monocyclique ou bicyclique, constitué de 4 à 10 chaînons, saturé ou partiellement saturé avec Y représentant un atome d'oxygène O, un atome de soufre S éventuellement oxydé par un ou deux atomes d'oxygène ou un radical choisi parmi NR10, C=O ou son dioxolanne comme groupement protecteur de la fonction carbonyle, CF2, CH-OR8 ou CH-NR8R9;
étant entendu que le cycle(Y) lorsque Y représente R10, peut renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones,
R10 représente l'atome d'hydrogène, un radical cycloalkyle ou un radical alkyle, CH2-alkényle ou CH2-alkynyle, tous éventuellement substitués par un radical naphtyle ou par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, aryle et hétéroaryle, les radicaux alkyles que représente R10 étant de plus éventuellement substitués par un radical hydroxyle, NR8R9, CONR8R9, phosphonate, alkylthio éventuellement oxydé en sulfone ou hétérocycloalkyle, tous les radicaux aryle, hétéroaryle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués;

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



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

alternatives suivantes i) à v) :

i) R1 représente -X1-R7 avec X1 représente -(CH2)m- et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-NRaRb et -CO2alk;

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- ;
-(CH2)n1-NRc-(CH2)n2- ; et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués ;
et R6 représente hydrogène ;

iii) R1 représente -NRc-A avec A 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 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-A avec A 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)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ;

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

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 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène;

R8 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux alkyle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2, -CONH2, -CONHalkyle ou -CON(alkyle)2, les radicaux alkyles que représente R8 étant de plus éventuellement substitués par un radical phosphonate, alkylthio éventuellement oxdé en sulfone ou par un radical aryle ou hétérocyclique saturé ou insaturé éventuellement substitués ;

NR8R9 est tel que soit R8 et R9, identiques ou différents, sont choisis parmi les valeurs de R8 soit R8 et R9 forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés une amine cyclique pouvant éventuellement renfermer un ou deux autres hétéroatomes choisis parmi O, S, N ou NRc, l'amine cyclique ainsi formée étant elle-même éventuellement substituée;

tous les radicaux aryle, naphtyle, phényle, hétérocycliques, hétérocycloalkyle et hétéroaryle ci-dessus ainsi que l'amine cyclique que peuvent former R8 et R9 avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés étant eux-mêmes 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 identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, alkyle, hydroxyalkyle, alcoxyalkyle, CN, CF3, OCF3, ou NRaRb;

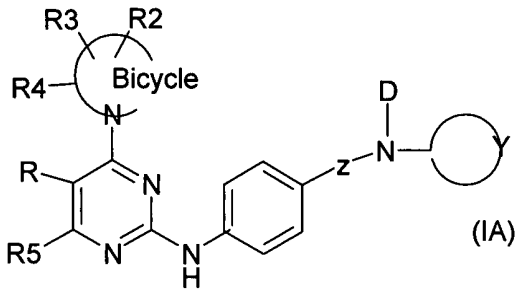
NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un

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

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

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

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



(IA)

dans laquelle Bicycle, R, R2, R3, R4, R5, z, D et cycle(Y) ont les significations à la revendication 1,

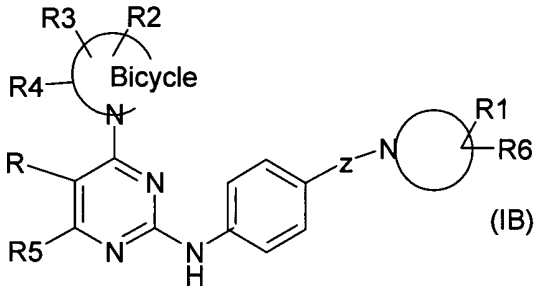
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

7) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans lesquels Bicycle, R, R2, R3, R4, R5 et z ont les significations indiquées ci-dessus ou ci-après, D représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par NH2 et notamment CH3 et cycle(Y) est tel que Y représente NR10 avec R10 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué à l'une quelconque des autres revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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

d'hydrogène ou un radical alkyle et R9 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un radical choisi parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, phosphonate, sulfone, phényle et hétérocyclique saturé ou insaturé monocyclique ou bicyclique, ces radicaux phényle et hétérocyclique étant eux-mêmes éventuellement substitués comme indiqué à l'une quelconque des autres revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

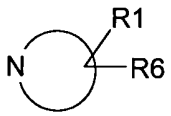
9) Produits de formule (I) tel que définis à la revendication 1 répondant à la formule (IB):



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

10) Produits de formule (I) répondant à la formule (IB) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans laquelle Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 ou 10 chaînons,

insaturé ou partiellement insaturé, renfermant un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo,
R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
Z représente CO ou SO2 ;
le cycle(N)



étant substitué sur le même atome de carbone par R1 et R6, renfermant 4 à 7 chaînons, étant saturé et pouvant de plus renfermer un pont carboné constitué de 1 à 3 carbones, avec R1 et R6 tel que défini à l'une quelconque des autres revendications,
Z représente CO ou SO2 ;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

11) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, 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 éventuellement substitués ;

et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, -(CH2)mOH, -CO-NRaRb, -CH2-NRaRb 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 à l'une quelconque des autres revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

12) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, 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 :
-O-,-O-(CH2)m-,-CH(OH)-(CH2)n-, -CO-, -CO-NRc-, -CO-NRc-O-, -CH(NRaRb)-, -C=NOH-, -C=N-NH2-, -(CH2)n1-NRc-(CH2)n2-;
et R7 représente un cycle hétérocycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle, tous éventuellement substitués,
et R6 représente hydrogène ;
avec n, n1, n2, Rc et NRaRb tels que définis à l'une quelconque des autres revendications et les radicaux hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, tels que définis à l'une quelconque des autres revendications,
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

13) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, 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 -NRc-A avec A 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 SO2-alk et R6 représente hydrogène, étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

soit R1 représente -CH2-NRc-A avec A 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)2, -OH, -OEt, -CF3, -CO-N(alk)2 et SO2-alk ;

et R6 représente hydrogène ;

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

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

lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, 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 à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :

Bicycle représente un radical bicyclique constitué de 9 chaînons, insaturé ou partiellement insaturé, renfermant

un ou deux atomes d'azote, portant les radicaux R2, R3 et R4 et portant de plus, éventuellement, une fonction oxo,

R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;

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

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

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

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

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

R8 représente l'atome d'hydrogène, les radicaux alkyle linéaires ou ramifiés renfermant au plus 4 atomes de carbone ou les radicaux cycloalkyle renfermant de 3 à 6

chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, NH2, NHalk et N(alk)2;

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

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

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

Bicycle représente un radical indolinyle, indolinone, indolyle ou benzimidazole portant les radicaux R2, R3 et R4,

R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène , CN ou un radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor;

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

Z représente SO2 ou CO ;

D représente un atome d'hydrogène ou un radical

cyclopropyle, méthyle, éthyle, propyle ou butyle éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi l'atome de fluor et les radicaux hydroxyle, amino, alkylamino, dialkylamino, pipéridinyle, morpholinyle, azétidinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle et pyrrolyle;
le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino; tétrahydropyranne; dioxidothiényle; et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle et les radicaux phényle quinolyle, pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote, thiényle, thiazolyle, thiadiazolyle, tétrazolyle, pyrazinyle, furyle et imidazolyle, ces derniers radicaux cycliques étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle et méthoxy ;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

16) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :
Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,
R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,

R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, CF3, CN ou un radical méthyle ou méthoxy;
R5 représente un atome d'hydrogène ;
D représente un radical méthyle; ou un radical éthyle, éventuellement substitués par un radical amino, alkylamino, dialkylamino ou pyrrolidinyle;
le cycle renfermant Y représente un radical cyclohexyle lui-même éventuellement substitué par amino ou un radical pipéridinyle éventuellement substitué sur son atome d'azote par un radical méthyle, propyle, butyle, isopropyle, isobutyle, isopentyle ou éthyle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical choisi parmi hydroxyle ; thiadiazolyle ; tétrazolyle; phényle lui-même éventuellement substitué par halogène ; quinolyle ; pyridyle éventuellement oxydé sur son atome d'azote ; furyle ; et imidazolyle lui-même éventuellement substitué par alkyle;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

17) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IA) dans laquelle :
Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,
R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome de fluor, CF3, CN, ou un radical méthyle ou méthoxy;

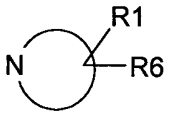
R5 représente un atome d'hydrogène;
D représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou un radical éthyle éventuellement substitué par pyrrolidinyle;
le cycle(Y) est choisi parmi les radicaux tétrahydropyranyle, dioxidothiényle et les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et azépinyle éventuellement substitués sur leur atome d'azote (en 2 ou 3 du cycle) par un radical méthyle ou éthyle, propyle ou butyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyle, thiadiazolyle, pyrazinyle, furyle ou imidazolyle ;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

18) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, R, R2, R3, R4, R5 et Z ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et le cycle(N) représente l'un des cycles définis ci-après :
- un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle substitué en position 3 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après ;
- un cycle pipéridinyle et azépinyle substitués en position 3 ou 4 par R1 et R6 tels que définis ci-dessus ou ci-après;
- 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).

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

20) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications dans lesquels:
Bicycle représente un radical indolinyle, 2-oxo indolinyle, indolyle ou benzimidazolyle portant les radicaux R2, R3 et R4,
R a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications,
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, ou un radical alkyle ou alcoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène;
R5 représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène;
Z représente CO ou SO2 ;
le cycle(N) soit



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

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

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

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

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

iii) R1 représente -NRc-A avec A 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, -CF3,-CO-NR8R9 et SO2-alk ; et R6 représente hydrogène ; étant entendu que lorsque W représente un atome d'hydrogène alors z représente CO;

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

v) R1 représente -CO-N(Rc)-OR'c et R6 représente 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 atomes de carbone ;
NRaRb est tel que soit Ra et Rb, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, NH2, NHalkyle, N(alkyle)2; soit Ra et Rb forment avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés un radical morpholinyle ou pyrrolidinyle éventuellement substitué par un ou 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 ; NR8R9 ; et les radicaux alkyle, cycloalkyle, alcoxy, phényle, hétérocycloalkyle et hétéroaryle, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, alcoxy, OCF3, CH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3 ou NRaRb ;

NR8R9 est 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 radical cycloalkyle renfermant de 3 à 6 chaînons, alkyle et cycloalkyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un radical hydroxyle ; et

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

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

21) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications répondant à la formule (IB) dans lesquels Bicycle, 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 -X-R7 avec X1 représente -CH2- et R6 représente l'atome d'hydrogène ou les radicaux hydroxyle, CH2-OH; -CO-N(CH3)2, -CO-NHCH3, -CO-NH-(CH2)2-N(CH3)2 et -CO2Et, CO2H;

soit R1 représente -X2-R7 avec X représente :
-O-, -CHOH-, -CH(OH)-CH2-, -CO- ,-CHNH2-, -NH-CH2-, -N(CH3)-CH2- et CH2-NH-CH2-; et R6 représente hydrogène ;

et R7 est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tetrahydrofurane, hexaydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyle,dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyle,imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzofuranyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle,
tous ces radicaux que représente R7 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, cyano, NH2, NHalk, N(alk)2, -CH2-NH2, -CH2-NHalk, -CH2-N(alk)2, phényle, morpholinyle et CH2-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH3, OCH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk ou N(alk)2;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

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

et R7 est choisi parmi les radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, pyrimidinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, tétrahydrofuranyle, phényle, pyridyle, thiényle, thiazolyle, dithiazolyle, pyrazolyle, pyrazinyle, furyle,imidazolyle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, benzodihydrofuranyle, benzoxodiazolyle, benzothiodiazolyle, benzothiényle, quinolyle, isoquinolyle;
tous ces radicaux que représente R7 étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, méthyle, méthoxy, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, cyano, NH2, NHalk, N(alk)2, -CH2-NH2, -CH2-NHalk, -CH2-N(alk)2, phényle, morpholinyle et CH2-morpholinyle eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle, CH3, OCH3, -CH2OH, CN, CF3, OCF3, NH2, NHalk ou N(alk)2;
lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

23) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Bicycle, R, R1, R5, R6, Z, D, W, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications;
R2, R3 et R4, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, ou un radical méthyle ou méthoxy éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes de fluor;
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).

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

25) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Bicycle, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et Z représente SO2, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits produits de formule (I).

26) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus dans lesquels Bicycle, R, R1, R2, R3, R4, R5, R6, W, D, cycle(Y) et cycle(N) ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications et Z représente CO, lesdits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères possibles racémiques, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques desdits

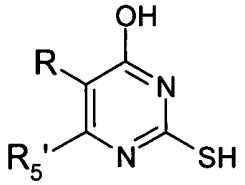
produits de formule (I).

27) Produits de formule (I) tels que définis ci-dessus répondant aux noms suivants :

- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-{[4-(5-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide
- 4-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

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).

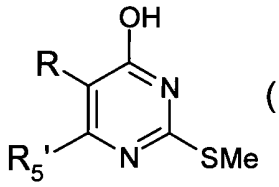
28) Procédé de préparation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des autres revendications caractérisé en ce que l'on transforme un produit de formule (II):



(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,

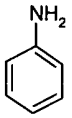
en un produit de formule (III) :



(III)

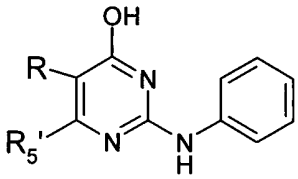
dans laquelle R5′ a la signification indiquée ci-dessus,

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



(IV)

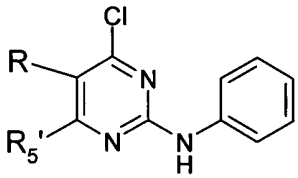
pour obtenir un produit de formule (V):



(V)

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

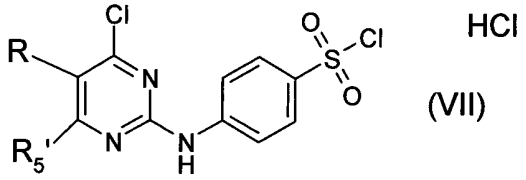
produit de formule (V) que l'on transforme en produit de formule (VI) :



(VI)

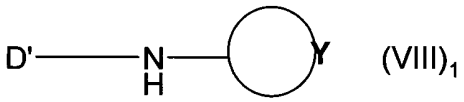
dans laquelle R5′ a la signification indiquée ci-dessus,

<u>voie a</u>) (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) :



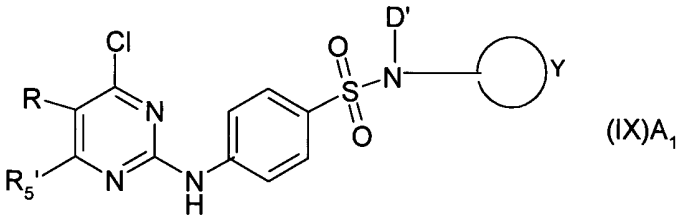
dans laquelle R5′ a la signification indiquée ci-dessus,

produit de formule (VII) que l'on fait réagir
<u>soit</u> avec une amine de formule (VIII)1:



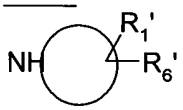
dans laquelle D' a la signification indiqué ci-dessus D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs et Y a la signification indiquée ci-dessus,

pour obtenir un produit de formule (IX)A1 :



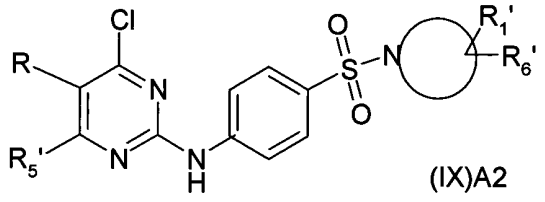
dans laquelle R5′, D′ et Y ont les significations i*ndiquées ci-dessus,

<u>soit</u> avec une amine de formule (VIII)2:



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,

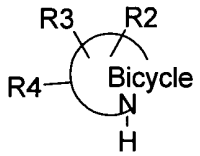
pour obtenir un produit de formule (IX)A2:



(IX)A2

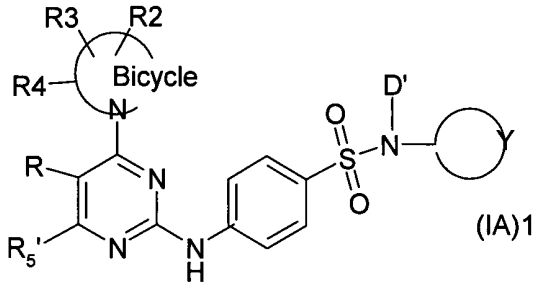
dans laquelle R1′, R5′ et R6′ ont les significations indiquées ci-dessus,

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



(X)

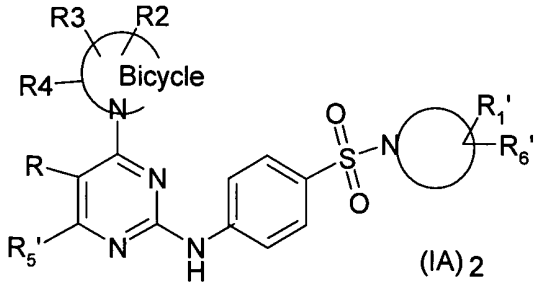
pour obtenir respectivement un produit de formule (IA)1



(IA)1

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

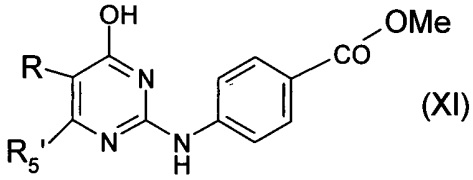
ou un produit de formule (IA)2 :



(IA)2

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

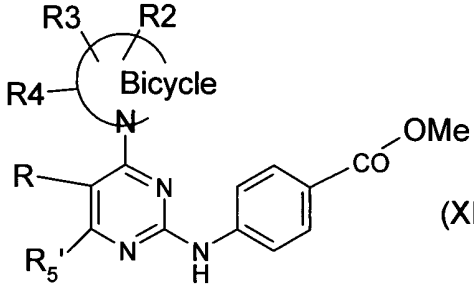
voie b) produit de formule (III) tel que défini ci-dessus que l'on fait réagir avec l'ester méthylique de l'acide 4-amino benzoïque pour obtenir le produit de formule (XI) :



(XI)

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

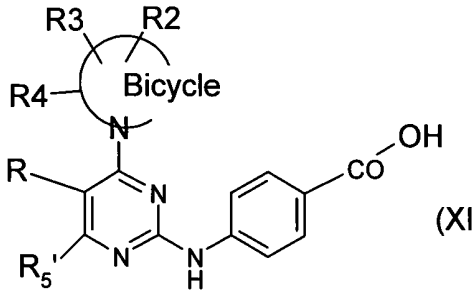
produit de formule (XI) l'on fait réagir avec un hétérocycle azoté de formule (X) tel que défini ci-dessus pour obtenir un produit de formule (XII):



(XII)

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

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



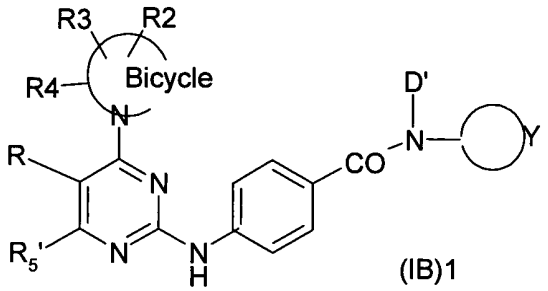
(XIII)

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

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

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

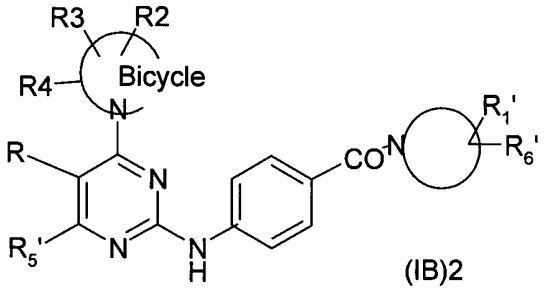
pour obtenir un produit de formule (IB)1:



(IB)1

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

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



(IB)2

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

produits de formule (IA)1, (IA)2, (IB)1 et (IB)2 qui peuvent être des produits de formule (I) dans lesquelles respectivement z représente SO2 ou CO, et que, pour obtenir des ou d'autres produits de formule (I), l'on peut soumettre, si désiré et si nécessaire, à l'une ou plusieurs des réactions de transformations suivantes, 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,

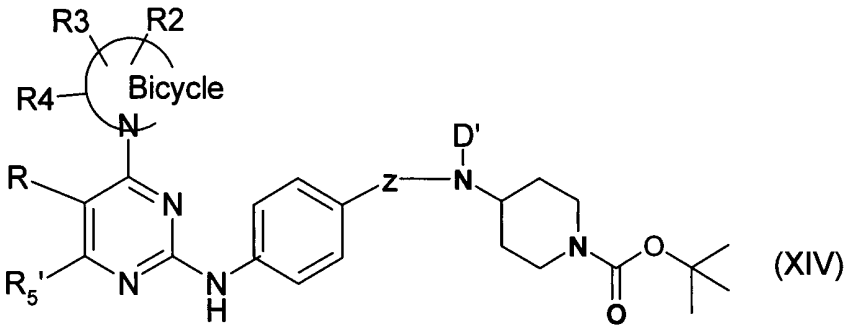
c) une réaction d'oxydation de fonction alcool en fonction aldéhyde ou cétone,

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.

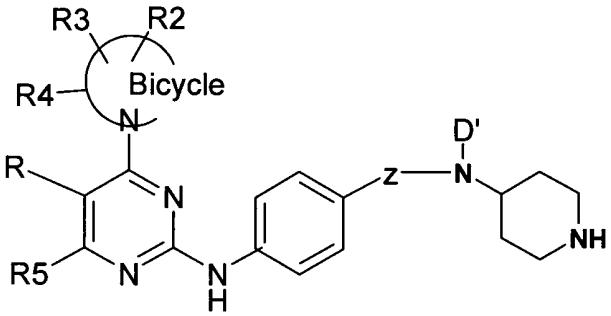
29) Procédé de préparation des produits de formule (I) répondant à la formule (IA) telle que définie ci-dessus dans lesquels Y représente le radical NR10 tel que défini indiquée à l'une quelconque des revendications ci-dessus avec R10 représente CH2-RZ et RZ représente un radical alkyle, alkényle ou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



dans laquelle R2', R3', R4' et R5' ont les significations indiquées à l'une quelconque des autres revendications

respectivement pour R2, R3, R4 et R5 dans lesquelles les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, et z représente SO2 ou CO,

à une réaction de déprotection de la fonction carbamate pour obtenir un produit de formule (XV) :



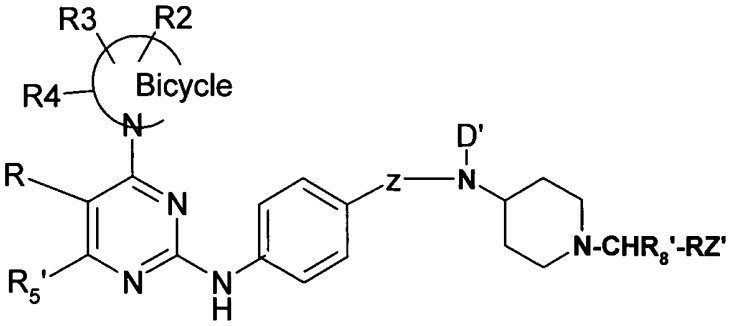
(XV)

dans laquelle R2, R3, R4 et R5 ont les significations indiquées ci-dessus, et D' a la signification indiquée à l'une quelconque des autres revendications pour D dans laquelle les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées par des groupements protecteurs, produit de formule (XV) que l'on soumet à des conditions d'amination réductrice

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

RZ'-CR8'O (XVI)

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



(IA)

pour obtenir un produit de formule (IA) :

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

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

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

30) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule (I).

31) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication **26)** 23 dont les noms suivent :

- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-[1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-ylmethyl)-piperidin-4-yl]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-(2-pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-(tetrahydro-pyran-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-[4-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-1-yl)-pyrimidin-2-ylamino]-N-methyl-N-(1-methyl-piperidin-4-yl)-benzenesulfonamide
- 4-{[4-(5-cyano-1H-indol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

- 4-{[4-(1H-benzimidazol-1-yl)pyrimidin-2-yl]amino}-N-piperidin-4-yl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)benzenesulfonamide

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

32) 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 **27)** ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable

33) Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif l'un au moins des produits de formule (I) tels que définis à la revendication **27)** ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit ou un prodrug de ce produit et un support pharmaceutiquement acceptable.

34) Utilisation des produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** 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.

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

36) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention d'une maladie choisie dans le groupe suivant : maladies inflammatoires, diabètes et cancers.

37) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de maladies inflammatoires.

38) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de diabètes.

39) Utilisation d'un produit de formule (I) tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de cancers.

40) Utilisation selon la revendication **34)** destinée au traitement de tumeurs solides ou liquides.

41) Utilisation selon la revendication **39)** ou **40)** destinée au traitement de cancers résistant à des agents cytotoxiques.

42) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers.

43) Utilisation d'un produit de formule (I) telle que définie tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à **27)**, pour la préparation de médicaments destinés à la chimiothérapie de cancers seul ou en en association.

44) Produits de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à **27)** comme inhibiteurs de IKK.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P3/10 A61P35/00 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/006926 A (SANOFI AVENTIS [FR]; WAGNON JEAN [FR]; NGUEFACK JEAN-FLAUBERT [FR]; JE) 18 January 2007 (2007-01-18) claims 1-29	1-44
X	WO 2006/044457 A (WYETH CORP [US]) 27 April 2006 (2006-04-27) claims 1-70	1-44
Y	WO 2004/089913 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMHBH [AT]; BOLLBUCK BIRGIT [DE]; DE) 21 October 2004 (2004-10-21) page 155 - page 158; claims 1-11; examples 204-211	1-44

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
24 juillet 2008	31/07/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Kyriakakou, Georgia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/000004

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/46171 A (SIGNAL PHARM INC [US]) 13 June 2002 (2002-06-13) claims 1-38	1-44
Y	WAELCHLI ET AL: "Design and preparation of 2-benzamido-pyrimidines as inhibitors of IKK" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 1, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 108-112, XP005168872 ISSN: 0960-894X page 109 - page 111; tables 1-4	1-44
Y	BINGHAM A H ET AL: "A novel series of potent and selective IKK2 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 2, 19 January 2004 (2004-01-19), pages 409-412, XP002301567 ISSN: 0960-894X the whole document	1-44
Y	PHILIP DG COISH ET AL.: "Small molecule inhibitors of IKK kinase activity" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS., vol. 16, no. 1, 2006, pages 1--12, XP002449699 GBASHLEY PUBLICATIONS. page 1 - page 3, column 1, paragraph 2.2	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2008/000004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007006926 A	18-01-2007	AU 2006268531 A1	18-01-2007
		CA 2614597 A1	18-01-2007
		EP 1904479 A2	02-04-2008
		KR 20080027832 A	28-03-2008
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
WO 2004089913 A	21-10-2004	AU 2004228352 A1	21-10-2004
		BR PI0409314 A	25-04-2006
		CA 2521340 A1	21-10-2004
		CN 1802357 A	12-07-2006
		EP 1615898 A1	18-01-2006
		JP 2006522768 T	05-10-2006
		MX PA05010899 A	25-11-2005
		US 2007043048 A1	22-02-2007
WO 0246171 A	13-06-2002	AU 2019502 A	18-06-2002
		AU 2002220195 B2	24-08-2006
		CA 2431160 A1	13-06-2002
		EP 1349841 A2	08-10-2003
		JP 2004523497 T	05-08-2004

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000004

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D401/14 A61K31/506 A61P3/10 A61P35/00 A61P29/00

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

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 estréalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 2007/006926 A (SANOFI AVENTIS [FR]; WAGNON JEAN [FR]; NGUEFACK JEAN-FLAUBERT [FR]; JE) 18 janvier 2007 (2007-01-18) revendications 1-29	1-44
X	WO 2006/044457 A (WYETH CORP [US]) 27 avril 2006 (2006-04-27) revendications 1-70	1-44
Y	WO 2004/089913 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMHBH [AT]; BOLLBUCK BIRGIT [DE]; DE) 21 octobre 2004 (2004-10-21) page 155 - page 158; revendications 1-11; exemples 204-211	1-44

-/--

[X] Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

[X] 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'appartenenant 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'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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
24 juillet 2008	31/07/2008

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	Kyriakakou, Georgia

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000004

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 02/46171 A (SIGNAL PHARM INC [US]) 13 juin 2002 (2002-06-13) revendications 1-38 -----	1-44
Y	WAELCHLI ET AL: "Design and preparation of 2-benzamido-pyrimidines as inhibitors of IKK" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16, no. 1, 1 janvier 2006 (2006-01-01), pages 108-112, XP005168872 ISSN: 0960-894X page 109 - page 111; tableaux 1-4 -----	1-44
Y	BINGHAM A H ET AL: "A novel series of potent and selective IKK2 inhibitors" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 2, 19 janvier 2004 (2004-01-19), pages 409-412, XP002301567 ISSN: 0960-894X le document en entier -----	1-44
Y	PHILIP DG COISH ET AL.: "Small molecule inhibitors of IKK kinase activity" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS., vol. 16, no. 1, 2006, pages 1--12, XP002449699 GBASHLEY PUBLICATIONS. page 1 - page 3, colonne 1, alinéa 2.2 -----	1-44

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2008/000004

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
WO 2007006926	A	18-01-2007	AU	2006268531	A1	18-01-2007
			CA	2614597	A1	18-01-2007
			EP	1904479	A2	02-04-2008
			KR	20080027832	A	28-03-2008
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
WO 2004089913	A	21-10-2004	AU	2004228352	A1	21-10-2004
			BR	PI0409314	A	25-04-2006
			CA	2521340	A1	21-10-2004
			CN	1802357	A	12-07-2006
			EP	1615898	A1	18-01-2006
			JP	2006522768	T	05-10-2006
			MX	PA05010899	A	25-11-2005
			US	2007043048	A1	22-02-2007
WO 0246171	A	13-06-2002	AU	2019502	A	18-06-2002
			AU	2002220195	B2	24-08-2006
			CA	2431160	A1	13-06-2002
			EP	1349841	A2	08-10-2003
			JP	2004523497	T	05-08-2004