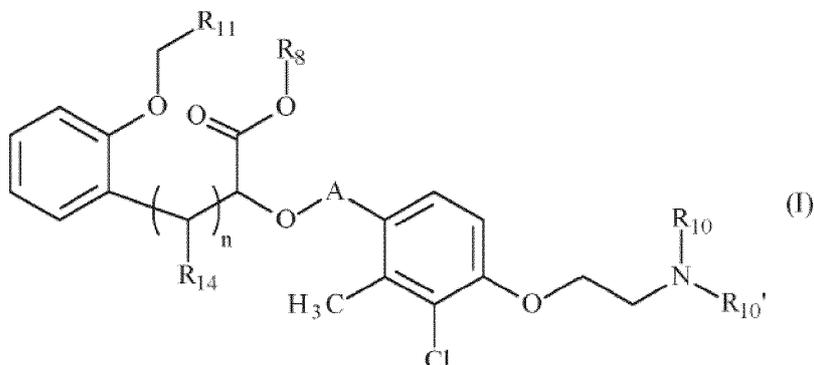


## (12) BREVET D'INVENTION

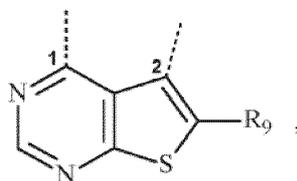
- (11) N° de publication : **MA 42231 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; C07D 495/04; A61P 37/00; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.04.2023**
- 
- (21) N° Dépôt : **42231**
- (22) Date de Dépôt : **22.06.2016**
- (30) Données de Priorité : **23.06.2015 FR 1555753**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/064417 22.06.2016**
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
  - **Vernalis (R&D) Limited, Granta Park Cambridge CB21 6GB (GB)**
- (72) Inventeur(s) :
- DAVIDSON, James Edward Paul ; MURRAY, James Brooke ; GENESTE, Olivier ; BÁLINT, Balázs ; SZLÁVIK, Zoltán ; KOTSCHY, András ; CHANRION, Maïa ; SIPOS, Szabolcs ; PROSZENYÁK, Ágnes ; PACZAL, Attila**
- (74) Mandataire : **TOUNINA CONSTLING**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP16731155.4**
- 
- (54) Titre : **NOUVEAUX DÉRIVÉS D'HYDROXYACIDE, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION, ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT**
- (57) Abrégé : Composés de formule (I) dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R14, A et n sont tels que définis dans la description. L'invention concerne également des médicaments.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



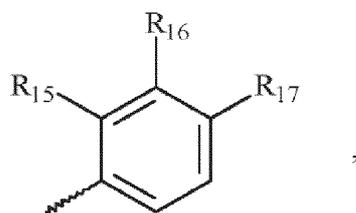
dans laquelle :



- ◆ A représente le groupe dans lequel **1** est lié à l'atome d'oxygène et **2** est lié au cycle phényle,
- ◆  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_8$  linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe  $-CHR_aR_b$ , ou un groupe hétéroaryl(alkyle en  $C_1-C_6$ ),
- ◆  $R_9$  représente un groupe 4-fluorophényle,
- ◆  $R_{10}$  et  $R_{10}'$  représentent un groupe méthyle, ou les substituants de la paire  $(R_{10}, R_{10}')$  forment ensemble un groupe 4-méthyl-pipérazinyle ou un groupe 4-éthyl-pipérazinyle,
- ◆  $R_{11}$  représente  $-Cy_5-Cy_6$ ,
- ◆  $R_{14}$  représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy ou un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_6$ ,
- ◆  $R_a$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1-C_6$  linéaire ou ramifié,
- ◆  $R_b$  représente un groupe  $-O-C(O)-O-R_c$ , un groupe  $-O-C(O)-NR_cR_c'$  ou un groupe  $-O-P(O)(OR_c)_2$ ,
- ◆  $R_c$  et  $R_c'$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1-C_8$  linéaire ou ramifié,

un groupe cycloalkyle, un groupe (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un groupe (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) carbonyl (alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), ou les substituants de la paire (R<sub>c</sub>, R<sub>c'</sub>) forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle non aromatique constitué de 5 à 7 chaînons de cycle, pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène et l'azote, étant entendu que l'azote en question peut être substitué par un groupe représentant un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié,

- ♦ Cy<sub>5</sub> représente un groupe hétéroaryle,



- ♦ Cy<sub>6</sub> représente

ou Cy<sub>6</sub> représente un groupe hétéroaryle qui est substitué par un groupe choisi parmi -O-P(O)(OR<sub>20</sub>)<sub>2</sub> ; -O-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CHR<sub>18</sub>-CHR<sub>19</sub>-O)<sub>q</sub>-R<sub>20</sub> ; hydroxy ; hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-hétérocycloalkyle ; ou -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>21'</sub>,

- ♦ R<sub>15</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CHR<sub>18</sub>-CHR<sub>19</sub>-O)<sub>q</sub>-R<sub>20</sub> ; un groupe (alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié ; un groupe -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>21'</sub> ; ou un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-hétérocycloalkyle,

- ♦ R<sub>16</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe hydroxy ; un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-hétérocycloalkyle ; un groupe (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-X-O-P(O)(OR<sub>20</sub>)<sub>2</sub> ; un groupe -O-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CHR<sub>18</sub>-CHR<sub>19</sub>-O)<sub>q</sub>-R<sub>20</sub> ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-C(O)-NR<sub>22</sub>R<sub>23</sub> ; ou un groupe -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>21'</sub>,

- ♦ R<sub>17</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CHR<sub>18</sub>-CHR<sub>19</sub>-O)<sub>q</sub>-R<sub>20</sub> ; un groupe -O-P(O)(OR<sub>20</sub>)<sub>2</sub> ; un groupe -O-P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub> ; un groupe hydroxy ; un groupe hydroxyalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ; un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-hétérocycloalkyle ; un groupe -Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>21</sub>R<sub>21'</sub> ; ou un acide aldonique,

- ◆ X représente un groupe  $-(\text{CH}_2)_s-$  ou un groupe  $-\text{C}(\text{O})-$ ,
- ◆ Y représente une liaison ou un atome d'oxygène,
- ◆  $\text{R}_{18}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (alcoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) (alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),
- ◆  $\text{R}_{19}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,
- ◆  $\text{R}_{20}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linéaire ou ramifié,
- ◆  $\text{R}_{21}$  et  $\text{R}_{21}'$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linéaire ou ramifié, ou un groupe hydroxyalkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ,  
ou les substituants de la paire ( $\text{R}_{21}$ ,  $\text{R}_{21}'$ ) forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle aromatique ou non aromatique constitué de 5 à 7 chaînons de cycle, pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, étant entendu que le cycle résultant peut être substitué par un groupe représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linéaire ou ramifié,
- ◆  $\text{R}_{22}$  représente un groupe (alcoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) (alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ), un groupe  $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{24}\text{R}_{24}'$ , ou un groupe  $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CHR}_{18}-\text{CHR}_{19}-\text{O})_q-\text{R}_{20}$ ,
- ◆  $\text{R}_{23}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (alcoxy en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) (alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),  
ou les substituants de la paire ( $\text{R}_{22}$ ,  $\text{R}_{23}$ ) forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle aromatique ou non aromatique constitué de 5 à 18 chaînons de cycle, pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, étant entendu que le cycle résultant peut être substitué par un groupe représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linéaire ou ramifié,
- ◆  $\text{R}_{24}$  et  $\text{R}_{24}'$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  linéaire ou

ramifié,

ou les substituants de la paire ( $R_{24}$ ,  $R_{24}'$ ) forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle aromatique ou non aromatique constitué de 5 à 7 chaînons de cycle, pouvant contenir, en plus de l'atome d'azote, 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, étant entendu que le cycle résultant peut être substitué par un groupe représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_6$  linéaire ou ramifié,

- ◆ n est un entier égal à 1,
- ◆ p est un entier égal à 0, 1 ou 2,
- ◆ q est un entier égal à 1, 2, 3 ou 4,
- ◆ r et s sont indépendamment un entier égal à 0 ou 1,

à condition que  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  et  $R_{17}$  ne puissent pas représenter ensemble un atome d'hydrogène et  $R_{15}$  ne puisse pas représenter un groupe méthoxyéthoxy,

étant entendu que :

- « aryle » désigne un groupe phényle, naphthyle, biphényle, indanyle ou indényle,
- « hétéroaryle » désigne tout groupe mono- ou bi-cyclique constitué de 5 à 10 chaînons de cycle, ayant au moins un groupement aromatique et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote,
- « cycloalkyle » désigne tout groupe carbocyclique non aromatique mono- ou bi-cyclique contenant 3 à 10 chaînons de cycle,
- « hétérocycloalkyle » désigne tout groupe carbocyclique non aromatique mono- ou bi-cyclique contenant 3 à 10 chaînons de cycle et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote, qui peut inclure des systèmes cycliques condensés, pontés ou spiro,

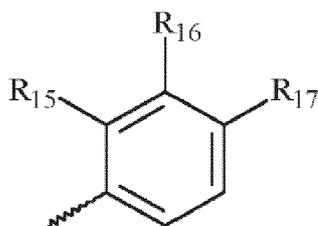
les groupes aryle, hétéroaryle, cycloalkyle et hétérocycloalkyle ainsi définis et les groupes alkyle, alcényle, alcynyle, alcoxy, pouvant être substitués par 1 à 5 groupes choisis parmi un groupe

alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe alcényle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe alcynyle en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-S-éventuellement substitué, hydroxy, oxo (ou N-oxyle le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', polyhalogénoalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy ou halogène, étant entendu que R' et R'' représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> linéaire ou ramifié éventuellement substitué, et étant entendu qu'un ou plusieurs des atomes de carbone des substituants éventuels précédents, peuvent être deutérés, leurs énantiomères, diastéréoisomères, atropisomères et leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels R<sub>14</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxy, un groupe hydroxyméthyle ou un groupe hydroxyéthyle.

3. Composés selon la revendication 1, dans lesquels Cy<sub>5</sub> représente un groupe pyrimidinyle, un groupe pyrazolyle, un groupe triazolyle, un groupe pyrazinyle ou un groupe pyridinyle.

4. Composés selon la revendication 1, dans lesquels Cy<sub>6</sub> représente



dans lesquels R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> sont tels que définis dans la

revendication 1.

5. Composés selon la revendication 1, dans lesquels  $R_{16}$  et  $R_{17}$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_{15}$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$  ; un groupe (alcoxy en  $C_1-C_6$ ) (alkyle en  $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié ; un groupe  $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$  ; ou un groupe  $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -hétérocycloalkyle.

6. Composés selon la revendication 1, dans lesquels  $R_{15}$  et  $R_{17}$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_{16}$  représente un groupe hydroxy ; un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_6$  ; un groupe  $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -hétérocycloalkyle ; un groupe  $-O-P(O)(OR_{20})_2$  ; un groupe  $-O-P(O)(O^-)_2$  ; un groupe  $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$  ; un groupe  $-(CH_2)_p-O-C(O)-NR_{22}R_{23}$  ; un groupe  $(CH_2)_r-Y-X-O-P(O)(OR_{20})_2$  ou un groupe  $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$ .

7. Composés selon la revendication 1, dans lesquels  $R_{15}$  et  $R_{16}$  représentent un atome d'hydrogène et  $R_{17}$  représente un groupe  $-(CH_2)_p-O-(CHR_{18}-CHR_{19}-O)_q-R_{20}$  ; un groupe  $-O-P(O)(OR_{20})_2$  ; un groupe  $-O-P(O)(O^-)_2$  ; un groupe hydroxy ; un groupe hydroxyalkyle en  $C_1-C_6$  ; un groupe  $-(CH_2)_r-Y-(CH_2)_s$ -hétérocycloalkyle ; un groupe  $-Y-(CH_2)_q-NR_{21}R_{21}'$  ; ou un acide aldonique.

8. Composés selon la revendication 1, qui sont :

- 1'acide  $(2R)-2-\{[(5S_a)-5-\{3\text{-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}]-6-(4\text{-fluorophényl})\text{thiéno}[2,3-d]\text{pyrimidin-4-yl}]\text{oxy}\}-3-(2-\{[2-(3\text{-hydroxyphényl})\text{pyrimidin-4-yl}]\text{méthoxy}\}\text{phényl})\text{propanoïque}$  ;
- 1'acide  $(2R)-2-\{[(5S_a)-5-\{3\text{-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}]-6-(4\text{-fluorophényl})\text{thiéno}[2,3-d]\text{pyrimidin-4-yl}]\text{oxy}\}-3-(2-\{[2-(4\text{-hydroxyphényl})\text{pyrimidin-4-yl}]\text{méthoxy}\}\text{phényl})\text{propanoïque}$  ;
- 1'acide  $(2R)-2-\{[(5S_a)-5-\{3\text{-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}]-6-(4-$

fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(hydroxyméthyl)phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-{{2-(4-hydroxyméthyl)phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{{2-(2-{2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]éthoxy}phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl}propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(méthoxyméthyl)phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-méthoxyéthoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-

méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2*R*)-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(2-{[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]méthyl}phényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)propanoïque ;

- 1'acide (2*R*)-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2*R*)-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-diméthoxypropan-2-yl)oxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2*R*)-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[(1,3-diméthoxypropan-2-yl)oxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2*R*)-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-((2-[4-(2,3-dihydroxypropoxy)phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy)phényl]propanoïque ;

- le 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-[[ (5*S<sub>a</sub>*)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy)éthyl]phénoxy)méthyl}pyrimidin-2-yl]phényl}- $\alpha$ -D-

mannopyranoside de méthyle ;

- le 6-*O*-{3-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényl}-2,3,4-tri-*O*-méthyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de méthyle ;

- le 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényl}- $\alpha$ -D-mannopyranoside de méthyle ;

- le 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényl}-2,3,4-tri-*O*-méthyl- $\alpha$ -D-mannopyranoside de méthyle ;

- le 6-*O*-{4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényl}-D-mannopyranose ;

- l'acide 6-*O*-{2-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényl}-D-mannonique ;

- le 1,2-*O*-[(1*R*)-1-({4-[4-({2-[(2*R*)-2-carboxy-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]benzyl]oxy)éthylidène]- $\beta$ -D-mannopyranose ;

- l'acide (2*R*)-2-{{(5*S*<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-{{2-[(4-[( $\alpha$ -

D-mannopyranosyloxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[4-(2-hydroxyéthyl)phényl]pyrimidin-4-

yl)méthoxy)phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)phényl]pyrimidin-4-

yl)méthoxy)phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[2-(2-hydroxyéthoxy)phényl]pyrimidin-4-

yl)méthoxy}phényl)propanoïque ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{2-[(2,3-dihydroxypropoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(phosphonooxy)phényl]pyrimidin-4-

yl)méthoxy)phényl}propanoïque ;

- le phosphate de 4-[4-({2-[(2R)-2-carboxy-2-{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-

yl]oxy)éthyl]phénoxy)méthyl)pyrimidin-2-yl]phényle ;

- l'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2-

hydroxyéthoxy)phényl]pyrimidin-4-

yl)méthoxy)phényl]propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(4-{2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]éthoxy}phényl)pyrimidin-4-

yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]phényl}pyrimidin-4-

yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1' acide (2R)-2-[[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-

fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(15-hydroxy-3-oxo-2,7,10,13-tétraoxa-4-azapentadéc-1-

yl)phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy)phényl]propanoïque ;

- 1' acide (2R)-3-(2-{[2-(3-{[(1,4'-bipipéridin-1'-ylcarbonyl)oxy]méthyl}phényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)-2-

{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{ [2-(3-{2-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy]éthoxy}phényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl})propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy]phényl})pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl})propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]phényl})pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl})propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthyl]carbamoyl}oxy)méthyl]phényl})pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl})propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[({[2-(morpholin-4-yl)éthyl]carbamoyl}oxy)méthyl]phényl})pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl})propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2-{ [(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl}-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl]}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[({[2-

(diméthylamino)éthyl]carbamoyleoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[ (2-{3-[ ([2-(pyrrolidin-1-yl)éthyl]carbamoyleoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- 1'acide (2R)-3-[2-({2-[3-([bis(2-méthoxyéthyl)carbamoyleoxy)méthyl]phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{[1,4,7,10,13-pentaoxa-16-azacyclooctadécane-16-ylcarbonyl]oxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl)propanoïque ;

- 1'acide (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phényl]pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

- (2R)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2-(3-{2-[2-(2-méthoxyéthoxy)éthoxy]éthoxy}phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl)propanoïque ;

- 1'acide (2R)-3-(2-{[2-(3-{2-[bis(2-hydroxyéthyl)amino]éthoxy}phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl)-2- {[ (5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-{2-[(2-{3-[[2-(pipéridin-1-yl)éthyl]carbamoyleoxy)méthyl]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-{2-[(2-{3-[2-(diméthylamino)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-3-(2-[[2-(4-{2-[bis(2-hydroxyéthyl)amino]éthoxy]phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-(2-[[2-(4-{2-[2-(2-hydroxyéthoxy)éthoxy]éthoxy]phényl)pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-{2-[(2-{4-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl}oxy}-3-{2-[(2-{4-[2-

(morpholin-4-yl)éthoxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoïque ;

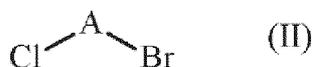
- un sel phosphate de 4-[4-({2-[(2R)-2-carboxy-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}éthyl]phénoxy)méthyl}pyrimidin-2-yl]phényle disodique ;

- le (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-{2-[(2-{3-[(1,3-diméthoxypropan-2-yl)oxy]phényl}pyrimidin-4-yl)méthoxy]phényl}propanoate de 1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyle ;

- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-[2-({2-[5-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]pyrimidin-4-yl)méthoxy}phényl]propanoïque ;

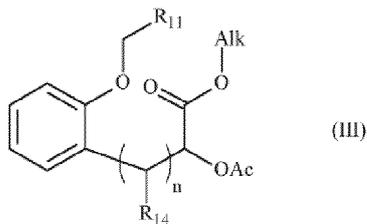
- l'acide (2R)-2-{{(5S<sub>a</sub>)-5-{3-chloro-2-méthyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthoxy]phényl}-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]oxy}-3-(2-{[2'-(hydroxyméthyl)-2,5'-bipyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)propanoïque.

9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matériau de départ le composé de formule (II) :



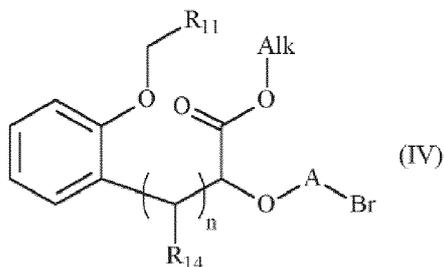
dans laquelle A est tel que défini pour la formule (I) dans laquelle **1** est lié à l'atome de chlore et **2** est lié à l'atome de brome,

lequel composé de formule (II) est soumis à un couplage avec un composé de formule (III) :



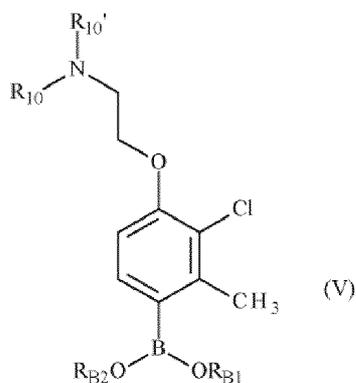
dans laquelle  $R_{11}$ ,  $R_{14}$  et  $n$  sont tels que définis pour la formule (I), et Alk représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_6$  linéaire ou ramifié,

pour obtenir le composé de formule (IV) :

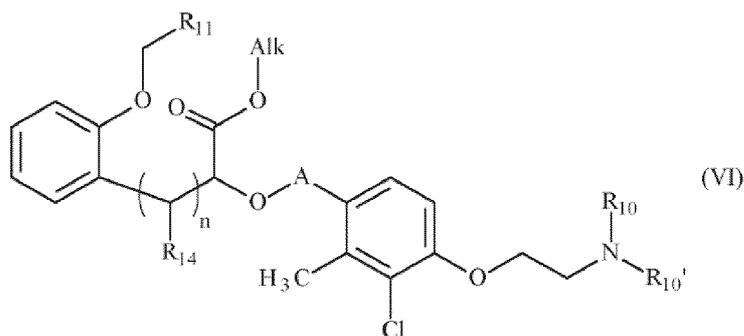


dans laquelle  $R_{11}$ ,  $R_{14}$ , A et  $n$  sont tels que définis pour la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

le composé de formule (IV) est en outre soumis à un couplage avec un composé de formule (V) :



dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{10}'$  sont tels que définis pour la formule (I), et  $R_{B1}$  et  $R_{B2}$  représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_6$  linéaire ou ramifié, ou  $R_{B1}$  et  $R_{B2}$  forment avec l'oxygène qui les porte un cycle éventuellement méthylé, pour donner le composé de formule (VI) :



dans laquelle  $R_{10}$ ,  $R_{10}'$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{14}$ , A et n sont tels que définis pour la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment, la fonction ester Alk-O-C(O)- du composé de formule (VI) est hydrolysée pour obtenir l'acide carboxylique, qui peut être éventuellement mis à réagir avec un alcool de formule  $R_8'$ -OH ou un composé chloré de formule  $R_8'$ -Cl dans lequel  $R_8'$  représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)alkyle linéaire ou ramifié éventuellement substitué, un groupe -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, ou un groupe hétéroaryl(alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), R<sub>a</sub> et R<sub>b</sub> sont tels que défini pour la formule (I), pour obtenir le composé de formule (I), qui peut être purifié selon une technique de séparation classique, qui est transformé, le cas échéant, en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et qui est séparé éventuellement en ses énantiomères, diastéréoisomères et atropisomères selon une technique de séparation classique, étant entendu qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs de départ ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, ultérieurement déprotégés et fonctionnalisés, comme requis par la synthèse.

**10.** Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 pour une utilisation en tant qu'agents pro-apoptotiques.

12. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 11 dans le traitement de cancers et de maladies auto-immunes et du système immunitaire.

13. Composition pharmaceutique pour une utilisation selon la revendication 12 dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer du côlon, de l'œsophage et du foie, des leucémies lymphoblastiques, des leucémies aiguës myéloïdes, des lymphomes, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate, du cancer du pancréas et du cancer du poumon à petites cellules.

14. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 10 dans la fabrication de médicaments pour une utilisation en tant qu'agents pro-apoptotiques.

15. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 10 dans la fabrication de médicaments pour une utilisation dans le traitement de cancers et de maladies auto-immunes et du système immunitaire.

16. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 10 dans la fabrication de médicaments pour une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer du côlon, de l'œsophage et du foie, des leucémies lymphoblastiques, des leucémies aiguës myéloïdes, des lymphomes, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à

petites cellules, du cancer de la prostate, du cancer du pancréas et du cancer du poumon à petites cellules.

**17.** Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, pour une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer du côlon, de l'œsophage et du foie, des leucémies lymphoblastiques, des leucémies aiguës myéloïdes, des lymphomes, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate, du cancer du pancréas et du cancer du poumon à petites cellules.

**18.** Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou d'un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, dans la fabrication de médicaments pour une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, du cancer du côlon, de l'œsophage et du foie, des leucémies lymphoblastiques, des leucémies aiguës myéloïdes, des lymphomes, des mélanomes, des hémopathies malignes, des myélomes, du cancer de l'ovaire, du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer de la prostate, du cancer du pancréas et du cancer du poumon à petites cellules.

**19.** Combinaison d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 avec un agent anticancéreux choisi parmi des agents génotoxiques, des poisons mitotiques, des antimétabolites, des inhibiteurs de protéasome, des inhibiteurs de kinase et des anticorps.

20. Composition pharmaceutique comprenant une combinaison selon la revendication 19 en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

21. Combinaison selon la revendication 19 pour une utilisation dans le traitement de cancers.

22. Utilisation d'une combinaison selon la revendication 19 dans la fabrication de médicaments pour une utilisation dans le traitement de cancers.

23. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour son utilisation dans le traitement de cancers nécessitant une radiothérapie.