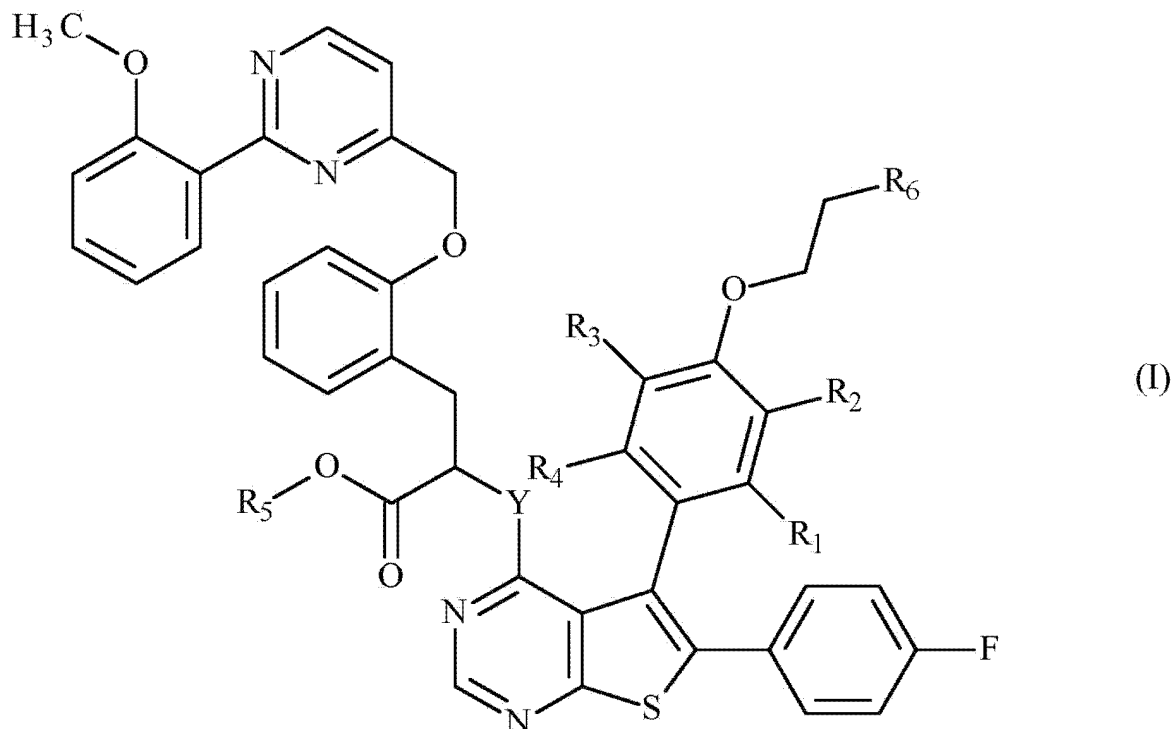


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 43639 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/519; A61K 31/661; C07F 9/6561; C07D 495/04; A61P 35/00**
- (43) Date de publication : **28.02.2020**
-
- (21) N° Dépôt : **43639**
- (22) Date de Dépôt : **19.12.2016**
- (30) Données de Priorité : **19.01.2016 FR 1650411**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/081688 19.12.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16816667.6
- (71) Demandeur(s) :
- **Les Laboratoires Servier, 35, Rue de Verdun 92284 Suresnes (FR)**
 - **Vernalis (R&D) Limited, 100 Berkshire Place Wharfedale Road Winnersh Berkshire RG41 5RD (GB)**
- (72) Inventeur(s) : **GENESTE, Olivier ; BÁLINT, Balázs ; SZLÁVIK, Zoltán ; KOTSCHY, András ; CHANRION, Maïa ; SIPOS, Szabolcs ; PACZAL, Attila ; DEMARLES, Didier ; MARAGNO, Ana Leticia**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **NOUVEAUX DÉRIVÉS D'AMMONIUM, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE CEUX-CI ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule (I), dans laquelle R1, R2, R3, R4, R5, R6, et Y sont tels que définis dans la description. L'invention concerne également des médicaments.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :

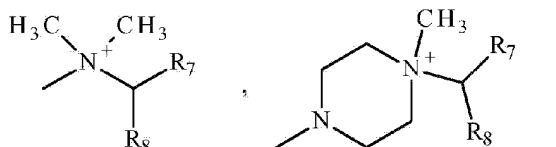


dans laquelle :

- ◆ Y représente un groupe -NH- ou un atome d'oxygène,
- ◆ R₁ représente un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcényle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcynyle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe -S-(alkyle en C₁-C₆), un groupe polyhalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupe hydroxy(alkyle en C₁-C₆), un groupe cyano, -NR₉R₉', -Cy₁ ou un atome d'halogène,
- ◆ R₂, R₃ et R₄, indépendamment les uns des autres, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcényle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcynyle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe polyhalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe hydroxy, un groupe hydroxy(alkyle en C₁-C₆), un groupe alcoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe -S-(alkyle en

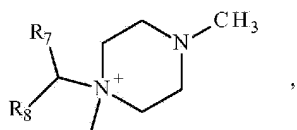
C_1-C_6), un groupe cyano, un groupe nitro, un groupe -(alkyle en C_0-C_6)- NR_9R_9' , -O-(alkyle en C_1-C_6)- NR_9R_9' , -C(O)- OR_9 , -O-C(O)- R_9 , -C(O)- NR_9R_9' , - $NR_9-C(O)-R_9'$, - $NR_9-C(O)-OR_9'$, -(alkyle en C_1-C_6)- $NR_9-C(O)-R_9'$, - $SO_2-NR_9R_9'$, - SO_2 -(alkyle en C_1-C_6),

♦ R_5 représente un atome d'hydrogène,



♦ R_6 représente le groupe

ou



♦ R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié,

♦ R_8 représente un groupe -O-P(O)(O^-)(O^-), un groupe -O-P(O)(O^-)(OR_{10}), un groupe -O-P(O)(OR_{10})(OR_{10}'), un groupe -O- SO_2-O^- , un groupe -O- SO_2-OR_{10} , - Cy_2 , un groupe -O-C(O)- R_9 , un groupe -O-C(O)- OR_9 ou un groupe -O-C(O)- NR_9R_9' ;

♦ R_9 et R_9' , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou un groupe amino(alkyle en C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

♦ R_{10} et R_{10}' , indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou un groupe aryl(alkyle en C_1-C_6),

♦ Cy_1 et Cy_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle, un groupe aryle ou un groupe hétéroaryle,

l'ammonium ainsi défini pouvant exister sous forme zwitterionique ou avoir un contre-ion anionique monovalent, étant entendu que :

- « aryle » désigne un groupe phényle ou naphthyle,

- « hétéroaryle » désigne tout groupe mono- ou bi-cyclique composé de 5 à 10 chaînons sur le cycle, ayant au moins un

groupement aromatique et contenant de 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 de 3 à 10 chaînons sur le cycle,

- « hétérocycloalkyle » désigne tout groupe carbocyclique non aromatique mono- ou bi-cyclique contenant de 3 à 10 chaînons sur le cycle et contenant de 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 éventuellement substitués par 1 à 4 groupes choisis parmi un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcényle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcynyle en C₂-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe alcoxy en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, un groupe (alkyle en C₁-C₆)-S-, hydroxy, oxo (ou N-oxyde, le cas échéant), nitro, cyano, -C(O)-OR', -O-C(O)-R', -C(O)-NR'R'', -NR'R'', -(C=NR')-OR'', polyhalogénoalkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, trifluorométhoxy ou halogéno, étant entendu que R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ linéaire ou ramifié, et étant entendu qu'un ou plusieurs atomes de carbone des substituants possibles précédents peuvent être deutériés, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères et leurs atropisomères, et les sels d'addition de ceux-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel Y représente un atome d'oxygène.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel au moins l'un des groupes choisis parmi R₂, R₃ et R₄ ne

représente pas un atome d'hydrogène.

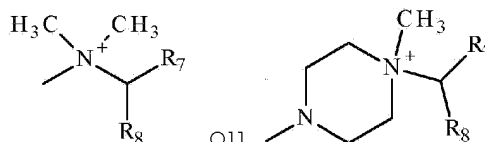
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_1 représente un groupe alkyle en C_1-C_6 linéaire ou ramifié ou un atome d'halogène.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_2 représente un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy en C_1-C_6 linéaire ou ramifié.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_3 et R_4 représentent un atome d'hydrogène.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel les substituants du couple (R_1, R_4) sont identiques et les substituants du couple (R_2, R_3) sont identiques.

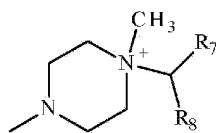
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans



lequel R_6 représente le groupe

ou dans lequel R_7 et R_8 sont tels que définis selon la revendication 1.

9. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans



lequel R_6 représente le groupe

, dans lequel R_7 et R_8 sont tels que définis selon la revendication 1.

10. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_7 représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène.

11. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans

lequel R_8 représente un groupe $-O-P(O)(O^-)(OR_{10})$ dans lequel R_{10} représente un atome d'hydrogène, un groupe benzyle ou un groupe méthyle.

12. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel R_8 représente un groupe 5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxo-1,4-yle ; un groupe $-O-C(O)-CH_3$; un groupe $-O-C(O)-tBu$; un groupe $-O-C(O)-CH_2-NH_2$; un groupe $-O-C(O)-CH[CH(CH_3)_2]-NH_2$; un groupe $-O-C(O)-O-CH_2CH_3$; ou un groupe $-O-C(O)-N(CH_2CH_3)_2$.

13. Composés selon la revendication 1, qui sont :

- {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- benzyl{4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylphosphate ;

- {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylméthylphosphate ;

- {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-éthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- {4-[2-(3-bromo-4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-

chlorophénoxy) éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- benzyl{4-[2-(3-bromo-4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylphosphate ;

- {4-[2-(3-bromo-4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylméthylphosphate ;

- N-[(5S_a)-5-{3-chloro-4-[2-(4-{[(hydroxyphosphinato)oxy]méthyl}-4-méthylpipérazin-4-ium-1-yl)éthoxy]-2-méthylphényl)-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}-D-phénylalanine ;

- {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2,6-dichloro-3,5-diméthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- {4-[2-(4-{4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3,5-diméthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- {[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl](diméthyl)ammonio}méthylhydrogénophosphate ;

- 1-{4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-

fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}éthylhydrogénophosphate ;

- 1-[4-[2-(3-bromo-4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}éthylhydrogénophosphate ;

- {1-[2-(4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-4-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- {1-[2-(3-bromo-4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-4-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate ;

- {4-[2-(4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylsulfate ;

- 1-[(acétyloxy)méthyl]-4-[2-(4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-[(éthoxycarbonyl)oxy]méthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-

fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-{{(diéthylcarbamoyle)oxy)méthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-(glycyloxy)méthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-{{1-[(diéthylcarbamoyle)oxy]éthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthyl-1-[(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl]pipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthyl-1-[(*L*-valyloxy)méthyl]pipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-{{(2,2-diméthylpropanoyle)oxy)méthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 1-[(acétyloxy)méthyl]-4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl) thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S*_a)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-

méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-{{(éthoxycarbonyl)oxy)méthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-{{(diéthylcarbamoyle)oxy)méthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-[(glycyloxy)méthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-{{1-[(diéthylcarbamoyle)oxy]éthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthyl-1-[(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl]pipérazin-1-ium ;

- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthyl-1-[(*L*-valyloxy)méthyl]pipérazin-1-ium ;

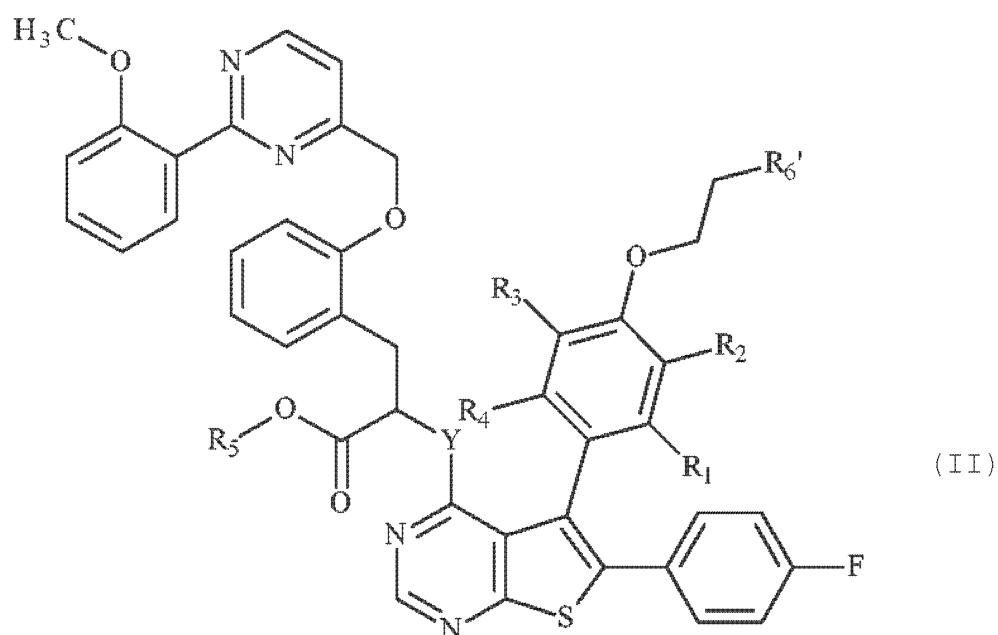
- 4-[2-(3-bromo-4-{{(5*S_a*)-4-[(1*R*)-1-carboxy-2-(2-{{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-{{(2,2-diméthylpropanoyle)oxy)méthyl}-1-méthylpipérazin-1-ium.

14. Composé selon la revendication 1, qui est le {4-[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate.

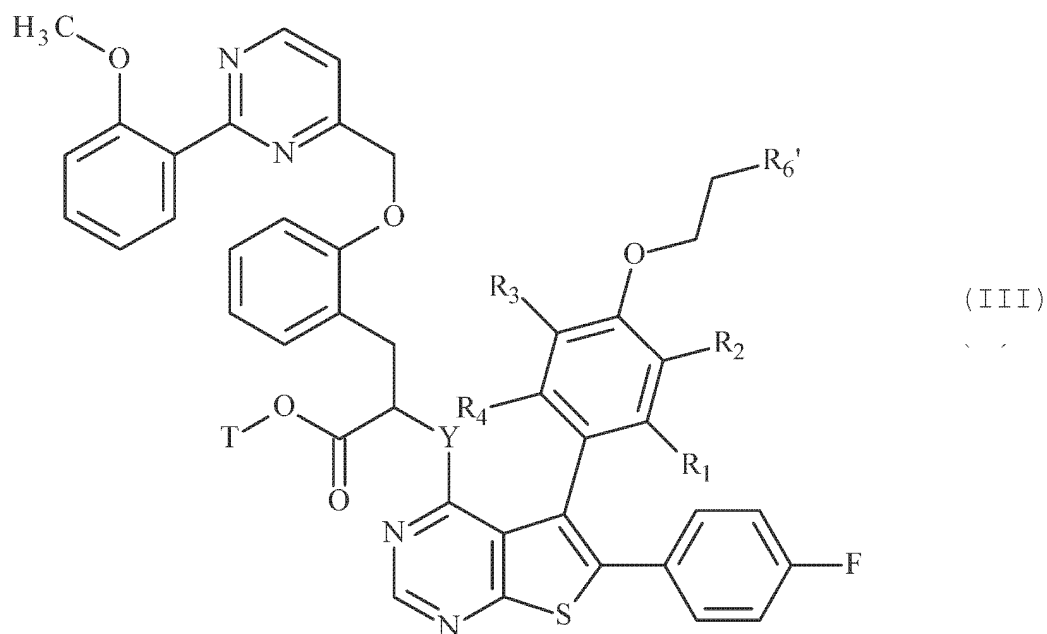
15. Composé selon la revendication 1, qui est le {4-[2-(3-bromo-4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chlorophénoxy)éthyl]-1-méthylpipérazin-1-ium-1-yl}méthylhydrogénophosphate.

16. Composé selon la revendication 1, qui est le {[2-(4-{(5S_a)-4-[(1R)-1-carboxy-2-(2-{[2-(2-méthoxyphényl)pyrimidin-4-yl]méthoxy}phényl)éthoxy]-6-(4-fluorophényl)thiéno[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-chloro-3-méthylphénoxyéthyl)(diméthyl)ammonio}méthylhydrogénophosphate.

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



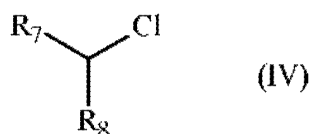
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et Y sont tels que définis pour la formule (I), et R_6' représente un groupe $-N(CH_3)_2$ ou un groupe 4-méthylpipérazinyle, qui est soumis à une réaction protégeant la fonction acide carboxylique pour donner le composé de formule (III) :



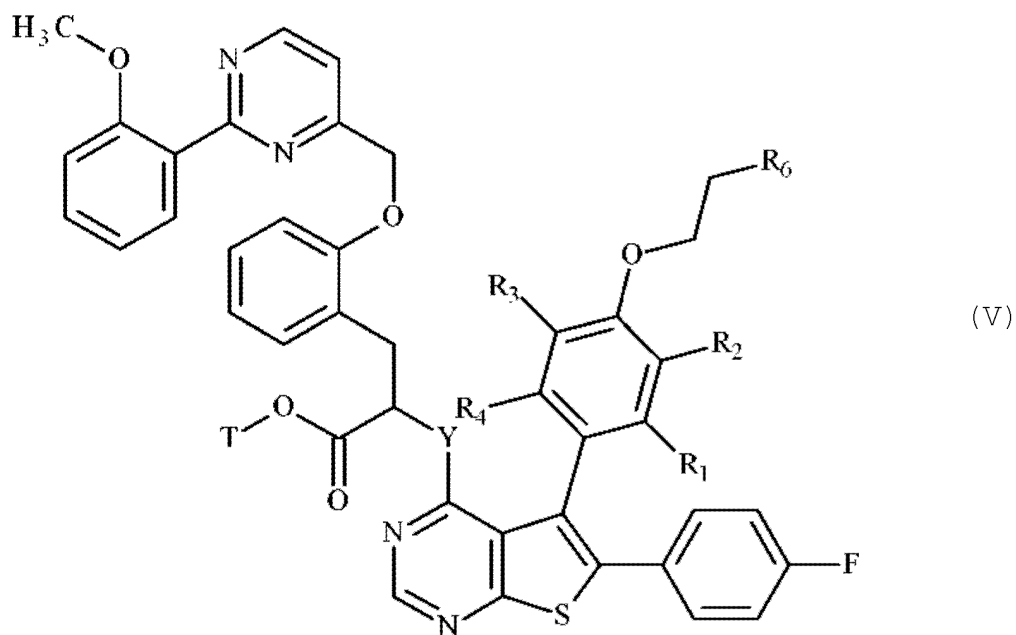
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6' et Y sont tels que définis ci-dessus, et T représente un groupe protecteur de la fonction acide carboxylique tel que, par exemple, un groupe *para*-

méthoxybenzyle,

qui est soumis à un couplage avec un composé de formule (IV) :



dans laquelle R₇ et R₈ sont tels que définis pour la formule (I), pour donner le composé de formule (V) :



dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, T et Y sont tels que définis ci-dessus, et R₆ est tel que défini selon la revendication 1, qui est ensuite soumis à une réaction déprotégeant la fonction acide carboxylique,

pour donner le composé de formule (I), qui peut être purifié selon une technique de séparation conventionnelle, qui est le cas échéant transformé en ses sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable et qui est éventuellement séparé en ses isomères selon une technique de séparation conventionnelle,

étant entendu qu'à tout moment jugé approprié au cours du procédé décrit ci-dessus, certains groupes (hydroxy, amino...) des réactifs de départ ou des intermédiaires de synthèse peuvent être protégés, ensuite déprotégés et fonctionnalisés,

comme requis par la synthèse.

18. Composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, 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.

19. Composition pharmaceutique selon la revendication 18, destinée à une utilisation comme agents pro-apoptotiques.

20. Composition pharmaceutique selon la revendication 19, destinée à une utilisation dans le traitement de cancers et de maladies auto-immunes et du système immunitaire.

21. Composition pharmaceutique destinée à une utilisation dans le traitement de cancers selon la revendication 20, dans laquelle les cancers sont les cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, les leucémies lymphoïdes chroniques, les cancers du côlon, de l'œsophage et du foie, les leucémies lymphoblastiques, les leucémies aiguës myéloïdes, les lymphomes, les mélanomes, les hémopathies malignes, les myélomes, le cancer de l'ovaire, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, le cancer du pancréas et le cancer du poumon à petites cellules.

22. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18, dans la fabrication de médicaments destinés à une utilisation comme agents pro-apoptotiques.

23. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18, dans la fabrication de médicaments destinés à une utilisation dans le traitement de cancers et de maladies auto-immunes et du système immunitaire.

24. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 18, dans la fabrication de médicaments destinés à une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, des cancers 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.

25. Composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou un sel d'addition de celui-ci avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, destiné à une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, des cancers 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.

26. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou d'un sel d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable, dans la fabrication de médicaments destinés à une utilisation dans le traitement des cancers de la vessie, du cerveau, du sein et de l'utérus, des leucémies lymphoïdes chroniques, des cancers 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.

27. Combinaison d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, avec un agent anticancéreux choisi parmi les agents génotoxiques, les poisons mitotiques, les antimétabolites, les inhibiteurs du protéasome, les inhibiteurs de la kinase et les anticorps.

28. Composition pharmaceutique comprenant une combinaison selon la revendication 27, en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

29. Combinaison selon la revendication 27, destinée à une utilisation dans le traitement de cancers.

30. Utilisation d'une combinaison selon la revendication 27, dans la fabrication de médicaments destinés à une utilisation dans le traitement de cancers.

31. Composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, destiné à une utilisation dans le traitement de cancers nécessitant une radiothérapie.