



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2008/07/10
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/03/19
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/01/06
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2008/001006
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/034258
(30) Priorité/Priority: 2007/07/13 (FR0705094)

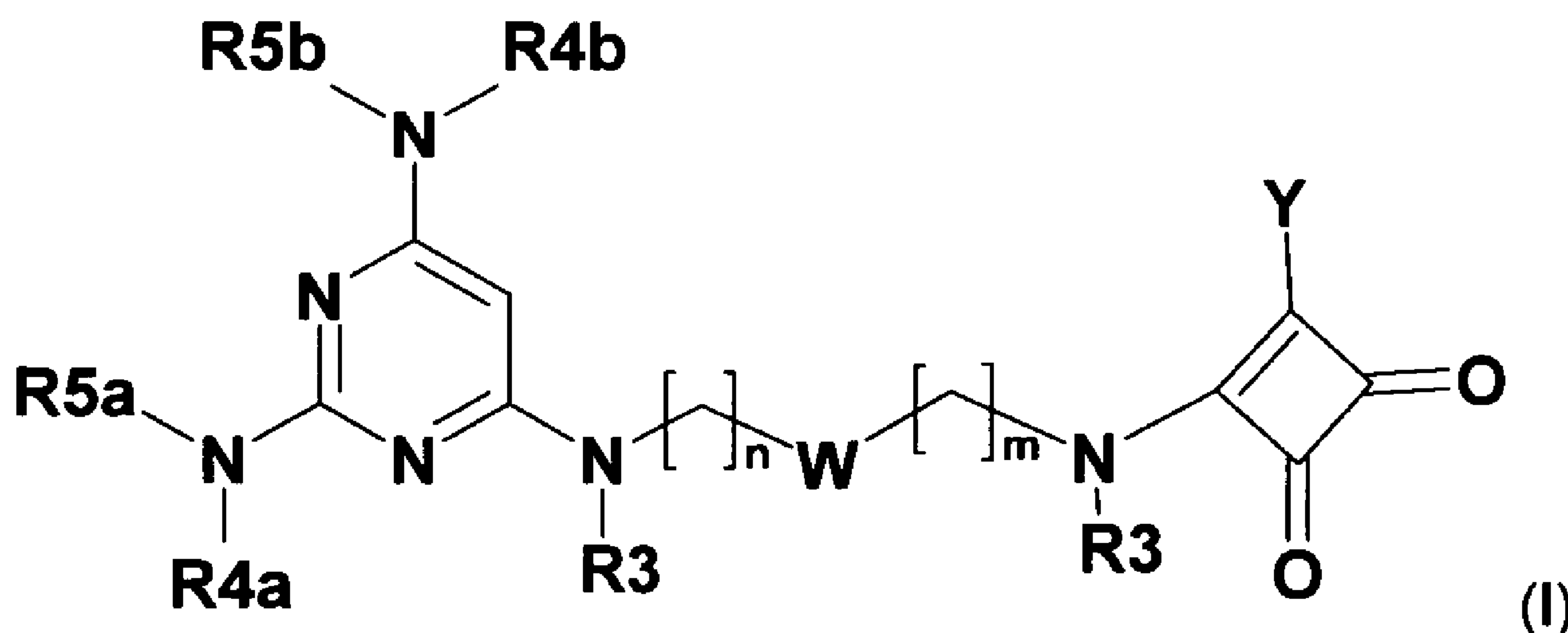
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 239/50* (2006.01),
A61K 31/506 (2006.01), *C07C 205/06* (2006.01),
C07C 225/20 (2006.01), *C07C 225/22* (2006.01),
C07C 229/34 (2006.01), *C07C 229/38* (2006.01),
C07C 229/42 (2006.01), *C07C 233/36* (2006.01),
C07C 255/58 (2006.01), *C07D 405/12* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:
IPSEN PHARMA S.A.S., FR

(72) Inventeurs/Inventors:
LIBERATORE, ANNE-MARIE, FR;
PONS, DOMINIQUE, FR;
BIGG, DENNIS, FR;
PREVOST, GREGOIRE, FR; ...

(54) Titre : DERIVES DE TRI-AMINO-PYRIMIDINE CYCLOBUTENEDIONE COMME INHIBITEURS DE PHOSPHATASE CDC25

(54) Title: TRI-AMINO-PYRIMIDINE CYCLOBUTENEDIONE DERIVATIVES USED AS PHOSPHATASE CDC25 INHIBITORS



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention a pour objet des dérivés tri-amino-pyrimidine de formule générale (I) dans laquelle Y, R3, W, R4a, R5a, R4b, R5b, n et m sont variables. Ces composés présentent une activité inhibitrice des phosphatases CDC25 et sont donc susceptibles d'être utilisés comme médicaments dans les pathologies dans lesquelles les CDC25 sont impliquées. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.



(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): BREZAK PANNETIER, MARIE-CHRISTINE, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
19 mars 2009 (19.03.2009)(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/034258 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 239/50 (2006.01) *C07C 229/34* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) *C07C 229/38* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07C 229/42* (2006.01)
C07C 205/06 (2006.01) *C07C 233/36* (2006.01)
C07C 225/20 (2006.01) *C07C 255/58* (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001006

(22) Date de dépôt international : 10 juillet 2008 (10.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0705094 13 juillet 2007 (13.07.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
**SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET
D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)**
[FR/FR]; 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **LIBERA-
TORE, Anne-Marie** [FR/FR]; 4, rue de la Croix Picard,
F-78610 Auffargis (FR). **PONS, Dominique** [FR/FR];
39, avenue Ernest Reyer, F-75014 Paris (FR). **BIGG,
Dennis** [FR/FR]; 15, rue Juliette Adam - Bât. A, F-91190
Gif-Sur-Yvette (FR). **PREVOST, Grégoire** [FR/FR];

19, rue Voltaire, F-92160 Antony (FR). **BREZAK PAN-
NETIER, Marie-Christine** [FR/FR]; 21, rue du Coteau,
F-92160 Antony (FR).

(74) Mandataire : **BOURGOUIN, André**; IPSEN -
S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Intellectuelle,
24 rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

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

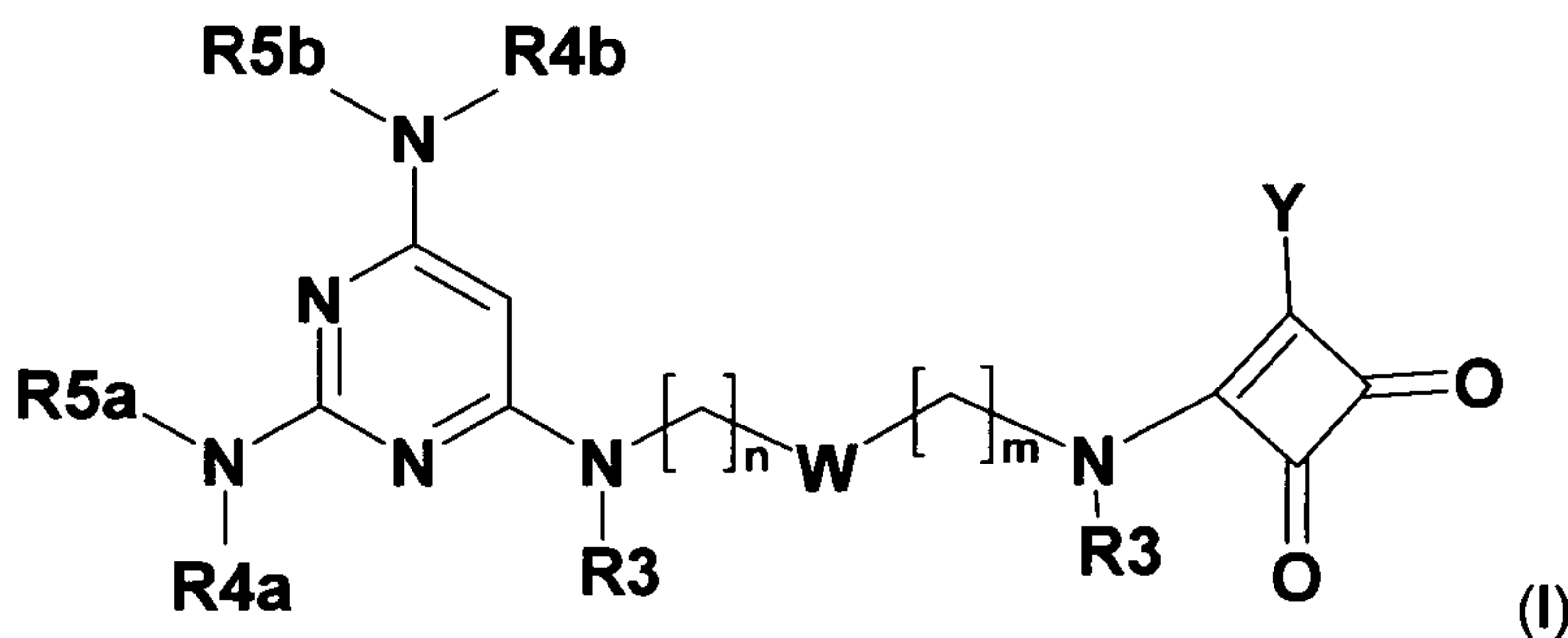
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, 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 re-
çues

(54) Title: TRI-AMINO-PYRIMIDINE CYCLOBUTENEDIONE DERIVATIVES USED AS PHOSPHATASE CDC25
INHIBITORS

(54) Titre : DERIVES DE TRI-AMINO-PYRIMIDINE CYCLOBUTENEDIONE COMME INHIBITEURS DE PHOSPHATASE
CDC25



(57) Abstract: The invention relates to tri-amino-pyrimidine derivatives of the general formula (I) in which Y, R3, W, R4a, R5a, R4b, R5b, n and m are variable. These compounds have a phosphatase CDC25 inhibiting activity and can thus be used as drugs for diseases in which CDC25 are involved. The invention also relates to pharmaceutical compositions containing said products, and to the use thereof for preparing a drug.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des dérivés tri-amino-pyrimidine de formule générale (I) dans laquelle Y, R3, W, R4a, R5a, R4b, R5b, n et m sont variables. Ces composés présentent une activité inhibitrice des phosphatases CDC25 et sont donc susceptibles d'être utilisés comme médicaments dans les pathologies dans lesquelles les CDC25 sont impliquées. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

WO 2009/034258 A1

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

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés de tri-amino-pyrimidine. Ces
5 composés présentent une activité inhibitrice des phosphatases CDC25 et sont donc
susceptibles d'être utilisés comme médicaments dans les pathologies dans lesquelles
les CDC25 sont impliquées. L'invention concerne également des compositions
pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un
médicament.

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

La synchronisation des différentes phases du cycle cellulaire permet ainsi la
15 réorganisation de l'architecture cellulaire à chaque cycle dans l'ensemble du monde
vivant (microorganismes, levures, vertébrés, plantes). Parmi les kinases, les kinases
dépendantes des cyclines (CDKs) jouent un rôle majeur dans ce contrôle du cycle
cellulaire. L'activité enzymatique de ces différentes CDKs est contrôlée par deux autres
familles d'enzymes qui travaillent en opposition (Jesus et Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.*
20 (1995), **1**, 215-228). La première regroupe des kinases telles que Wee1 et Mik1 qui
désactivent les CDKs en phosphorylant certains acides aminés (Den Haese et coll., *Mol.*
Biol. Cell (1995), **6**, 371-385). La seconde regroupe des phosphatases telles que
CDC25 qui activent les CDKs en déphosphorylant des résidus tyrosine et thréonine de
CDKs (Gould et coll., *Science* (1990), **250**, 1573-1576).

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

En ce qui concerne les phosphatases CDC25 humaines, 3 gènes (CDC25-A, CDC25-B
30 et CDC25-C) codent pour les protéines CDC25. De plus, des variants issus de splicing
alternatif du gène CDC25B ont été identifiés : il s'agit de CDC25B1, CDC25B2 et
CDC25B3 (Baldin et coll., *Oncogene* (1997), **14**, 2485-2495).

- 2 -

Le rôle des phosphatases CDC25 dans l'oncogénèse est maintenant mieux connu et les mécanismes d'action de ces phosphatases sont illustrés en particulier dans les références suivantes : Galaktionov et coll., *Science* (1995), **269**, 1575-1577 ; Galaktionov et coll., *Nature* (1996), **382**, 511-517 ; et Mailand et coll., *Science* (2000),
5 **288**, 1425-1429.

La surexpression des différentes formes de CDC25 est maintenant rapportée dans de nombreuses séries de tumeurs humaines, par exemple :

- Cancer du sein : cf. Cangi et coll., *Résumé 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000) ;
- 10 - Lymphomes : cf. Hernandez et coll., *Int. J. Cancer* (2000), **89**, 148-152 et Hernandez et coll., *Cancer Res.* (1998), **58**, 1762-1767 ;
- Cancers du cou et de la tête : cf. Gasparotto et coll., *Cancer Res.* (1997), **57**, 2366-2368 ;
- Cancers du pancréas: cf. Junchao Guo et coll., *Oncogene* (2004), **23**, 71-81.
- 15 Par ailleurs, le groupe de E. Sausville rapporte une corrélation inverse entre le niveau d'expression de CDC25-B dans un panel de 60 lignées et leurs sensibilités aux inhibiteurs de CDK, suggérant que la présence de CDC25 puisse apporter une résistance à certains agents antitumoraux et plus particulièrement aux inhibiteurs de CDK (Hose et coll., *Proceedings of AACR*, Abstract 3571, San Francisco, 2000).
- 20 Parmi d'autres cibles, on recherche donc à présent des composés capables d'inhiber les phosphatases CDC25 afin de les utiliser notamment comme agents anti-cancéreux.

Les phosphatases CDC25 jouent également un rôle dans les maladies neurodégénératives (cf. Zhou et coll., *Cell Mol. Life Sci.* (1999), **56**(9-10), 788-806 ; Ding et coll., *Am. J. Pathol.* (2000), **157**(6), 1983-90 ; Vincent et coll., *Neuroscience* (2001),
25 **105**(3), 639-50) de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

Par ailleurs, les phosphatases CDC25 jouent un rôle dans des désordres / maladies tels que le rejet de greffes d'organes ou encore certaines maladies auto-immunes. Dans ces désordres / maladies, l'activation non appropriée des lymphocytes et des monocytes /
30 macrophages est impliquée. Or les médicaments immunosuppresseurs connus à ce jour ont des effets secondaires qui pourraient être diminués ou modifiés par des produits

ciblant spécifiquement les voies de signalisation dans les cellules hématopoïétiques qui initient et maintiennent l'inflammation de sorte que l'on peut aussi envisager d'utiliser des composés possédant une activité d'inhibition de ces phosphatases pour traiter ces maladies.

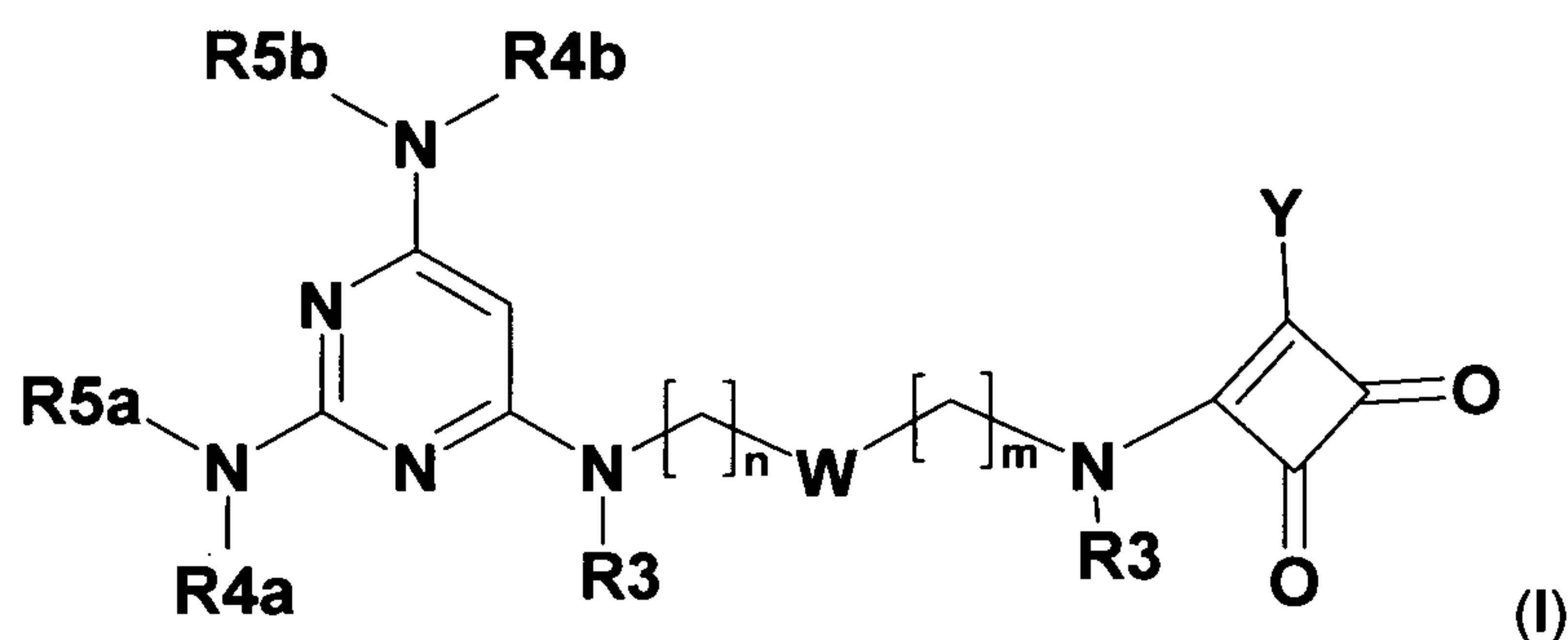
- 5 La Demanderesse a découvert que les composés dérivés du type tri-amino-pyrimidine de la formule générale (I) décrits ci-après présentent une activité inhibitrice des phosphatases CDC25. Compte tenu de ce qui précède, ces composés sont susceptibles d'être utilisés comme médicaments, en particulier dans le traitement et / ou la prévention des maladies ou désordres suivants :
- 10
- l'inhibition de la prolifération tumorale seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
 - les cancers ;
 - l'inhibition de la prolifération des cellules normales seule ou en combinaison avec d'autres traitements ;
- 15
- les maladies neurodégénératives ;
 - la prévention de l'alopecie spontanée ;
 - la prévention de l'alopecie induite par des produits exogènes ;
 - la prévention de l'alopecie radio-induite ;
 - la prévention de l'apoptose spontanée ou induite des cellules normales ;
- 20
- la prévention de la méiose et / ou la fécondation ;
 - la prévention de la maturation des ovocytes ;
 - les maladies auto-immunes ;
 - les rejets de greffe ;
 - les allergies ;
- 25
- toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des utilisations rapportées pour les inhibiteurs de CDKs, et notamment les maladies prolifératives non tumorales (par exemple : angiogénèse, psoriasis ou resténose), maladies

prolifératives tumorales, les maladies parasitaires (prolifération de protozoaires), infections virales, maladies neurodégénératives, myopathies ; et / ou

- toutes les maladies / tous les désordres correspondant à des applications cliniques de la vitamine K et de ses dérivés.

5 Par ailleurs, les composés de la présente invention sont également, du fait de leurs propriétés d'inhibition des phosphatases CDC25, susceptibles d'être utilisés pour inhiber ou prévenir la prolifération des microorganismes, notamment des levures.

Ainsi l'invention concerne tout d'abord un composé de formule générale (I)



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

Y représente indépendamment un radical NR₁R₂ ou OR₁₃ ;

W représente indépendamment -NR₆- ou -CR₆R₇- ;

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

n et m sont des nombres entiers compris entre 0 et 4 inclus ;

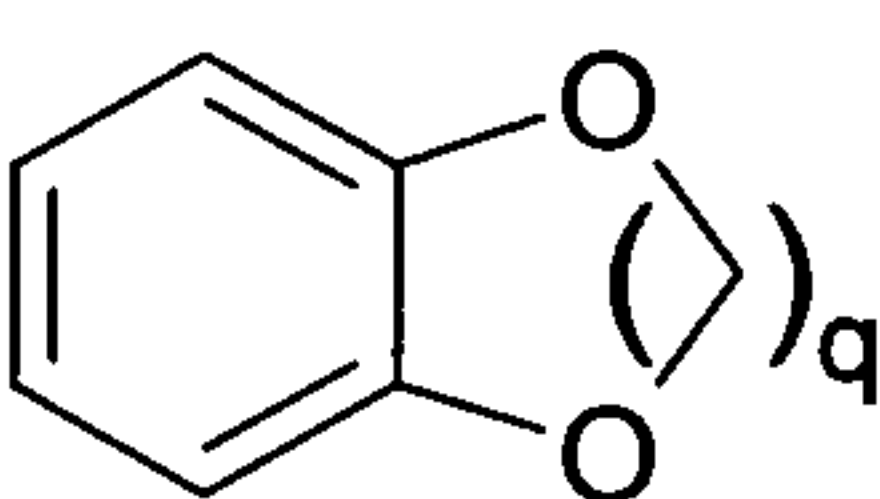
15 R_{4a} et R_{5a} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

20 R_{4b} et R_{5b} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

R₁, R₂ et R₁₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- 5 -

- alkyle,
- arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;
- 5 - hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -NH-(C=O)-R14, -(C=O)-R14 ou -(CH₂)_p-NR14-(C=O)-O-R15 dans
10 lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ; ou

- un radical de formule  dans lequel q représente 1 ou 2 ;

ou bien R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

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

R14 et R15 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, ou hexyle, et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone.

Par alkylamino ou dialkylamino, on entend au sens de la présente invention un radical amino substitué par un ou deux radicaux alkyle tel que défini précédemment comme par exemple méthylamino, diméthylamino, méthyléthylamino, éthylamino ou diéthylamino.

- 25 Par aminoalkyle, alkylaminoalkyle ou dialkylaminoalkyle, on entend un radical alkyle tel que défini précédemment substitué par un radical amino, ou par un radical alkylamino ou dialkylamino tels que définis précédemment comme par exemple diméthylaminoéthyle ou diéthylaminoéthyle.

Par alkoxy (ou alcoxy), on entend au sens de la présente invention un radical –O–alkyle dans lequel le radical alkyle est tel que précédemment défini, comme par exemple le radical méthoxy ou éthoxy.

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

Par haloalkoxy (ou haloalkyloxy ou halogénoalkoxy), on entend un radical –O–(haloalkyle) dans lequel le radical haloalkyle est tel que précédemment défini, comme par exemple le radical trifluorométhoxy.

10 Par cycloalkyle (ou carbocycle non aromatique) lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical cyclique carboné saturé comprenant 3 à 7 chaînons tel que le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle ou le cycloheptyle et de préférence le cyclopentyle, cyclohexyle, et cycloheptyle.

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

20 Par aryle (ou carbocycle aromatique), on entend un système carbocyclique insaturé comprenant au moins un cycle aromatique, et de préférence un radical choisi parmi phényle, naphtyle et fluorényle.

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

25 Par hétéroaryle au sens de la présente invention, on entend un cycle insaturé aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi N, O et S tels que pyridinyle, pyrimidinyle, furyle, thiényle oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle et tout particulièrement tétrazolyle et pyridinyle.

30 Par sel d'un composé, on entend les sels d'addition dudit composé avec un acide organique ou inorganique ou, le cas échéant, avec une base, et notamment les sels pharmaceutiquement acceptables dudit composé.

- 7 -

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217.

10 La présente invention a de préférence pour objet un composé (I) tel que défini ci-dessus dans lequel R4a, R5a, R4b et R5b sont tels que les groupements -NR4aR5a et -NR4bR5b sont identiques.

De préférence également, la présente invention a pour objet un composé (I) tel que défini ci-dessus dans lequel R4a, R5a, R4b et R5b sont tels que les groupements
15 -NR4aR5a et -NR4bR5b sont différents.

Préférentiellement, la présente invention a pour objet un composé (I) tel que défini ci-dessus et dans lequel :

Y représente indépendamment un radical NR1R2 ou OR13 ;

W représente indépendamment -NR6- ou -CR6R7- ;

20 R3 représente un atome d'hydrogène ;

n et m sont des nombres entiers compris entre 0 et 2 inclus ;

R4a et R5a représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

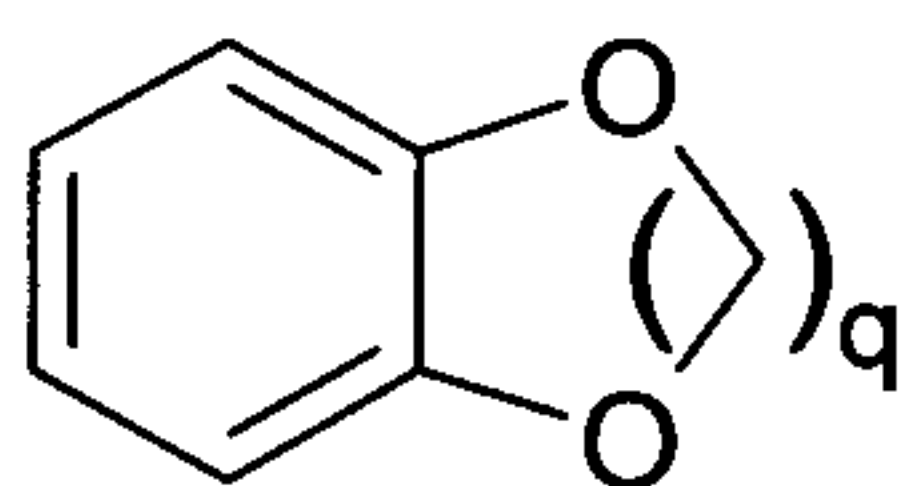
R4b et R5b représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome
25 d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- alkyle ;

- 8 -

- arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;
- hétéroaryle ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -NH-(C=O)-R14, -(C=O)-R14 ou -(CH₂)_p-NR14-(C=O)-O-R15 dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 2 inclus ; ou



- un radical de formule dans lequel q représente 1 ou 2 ;
- ou bien R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

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

R13 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R14 et R15 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- De manière plus préférentielle, l'invention concerne un composé (I) tel que défini ci-dessus dans lequel :

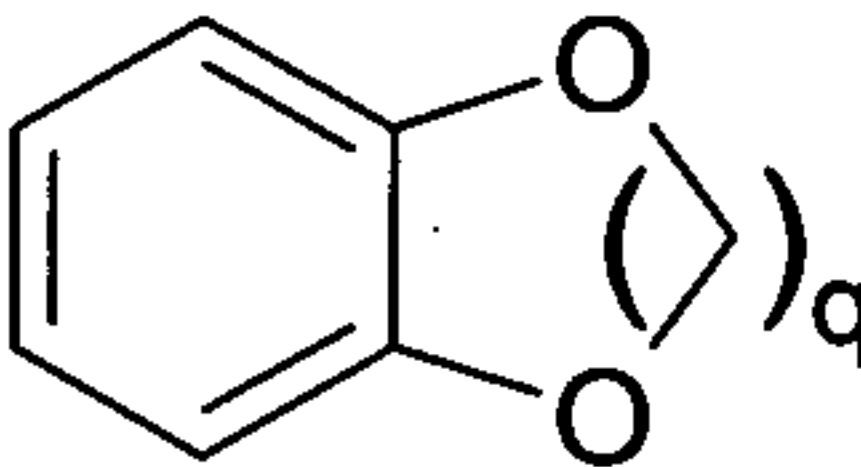
Y représente un radical NR₁R₂ ;

W représente -CR₆R₇- ;

- R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- alkyle,
- arylalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, aryle, -(C=O)-R14 ou -(CH₂)_p-NR14-(C=O)-O-R15 dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 2 inclus ; ou

- 9 -

- un radical de formule  dans lequel q représente 1 ;

R6 et R7 représentent un atome d'hydrogène ;

et encore plus préférentiellement un composé (I) dans lequel :

5 R4a et R5a représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle choisi parmi la pyrrolidine et la piperidine ;

R4b et R5b représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle choisi parmi la pyrrolidine et la piperidine ;

10 R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi alkyle, benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, benzodioxole, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, trifluorométhyle, phényle, $-(C=O)-R_{14}$ ou $-(CH_2)_p-NR_{14}-(C=O)-O-R_{15}$ dans lequel p représente un nombre entier
15 compris entre 1 et 2 inclus ;

De manière très préférentielle, l'invention concerne un composé (I) tel que défini ci-dessus dans lequel Y représente NR_1R_2 , W représente $-CR_6R_7-$, R1 représente un atome d'hydrogène et R2 un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy,
20 haloalkyle, phényle ; et encore plus préférentiellement, R2 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents.

De manière préférentielle également, dans les composés (I) selon l'invention, m et n ne représentent jamais 0 en même temps.

25 Très préférentiellement, l'invention concerne un composé (I) tel que défini ci-dessus dans lequel W représente $-CR_6R_7-$, R6 et R7 représentent respectivement un atome d'hydrogène, n représente un nombre entier choisi parmi 1 et 2, et m représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 et 2.

Dans le composé (I) tel que défini ci-dessus, selon un mode préféré de réalisation, le terme alkyle des radicaux alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle,

alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle représente un radical choisi parmi méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, et tertibutyle.

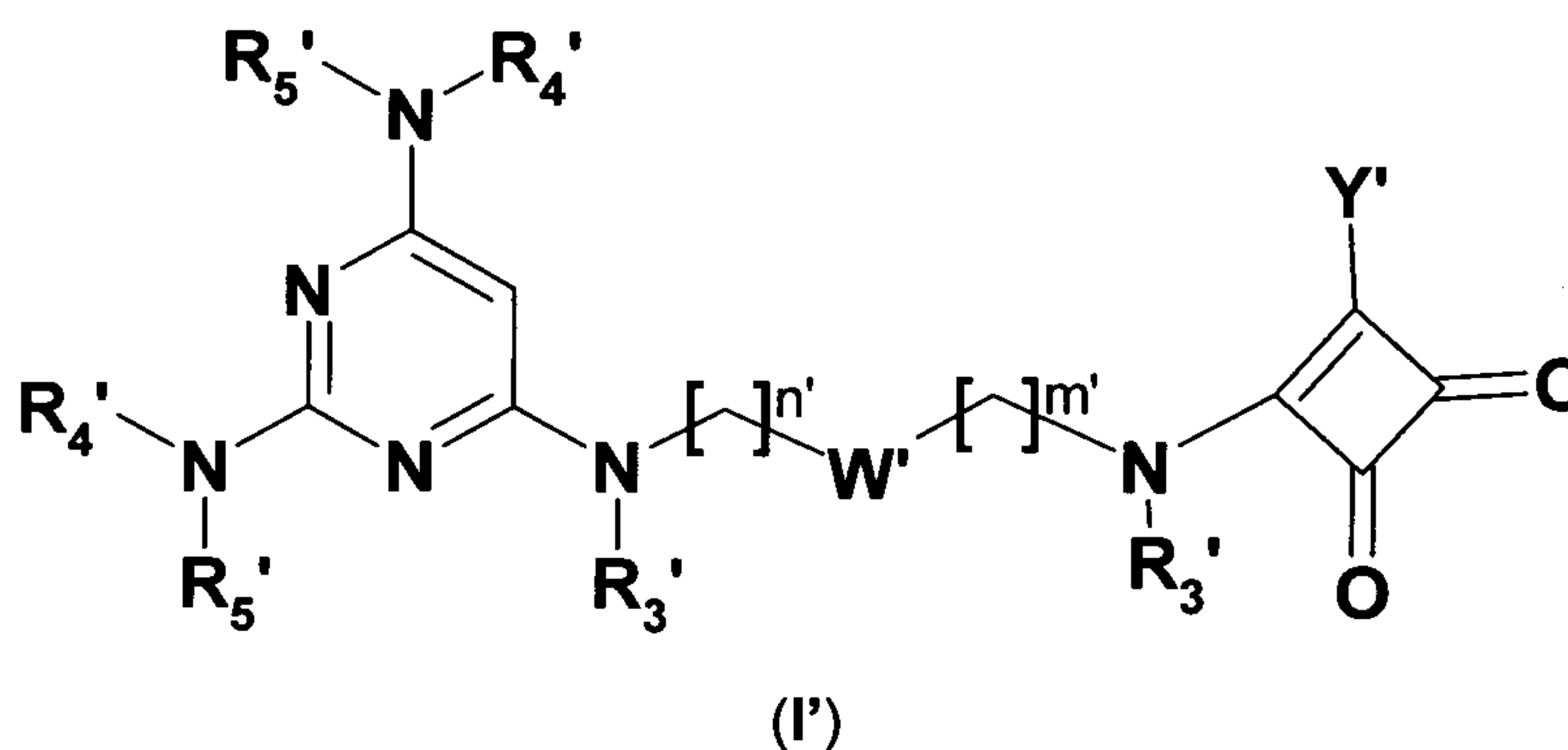
Dans le composé (I) tel que défini ci-dessus, selon un autre mode préféré de réalisation, le terme aryle des radicaux aryle et aralkyle représente le radical phényle.

- 5 Dans le composé (I) tel que défini ci-dessus, selon un autre mode préféré de réalisation, le terme hétérocycloalkyle représente un radical choisi parmi pyrrolidino, piperidino, morpholino, et azetidino ; et très préférentiellement un radical pyrrolidino.

Dans le composé (I) tel que défini ci-dessus, selon un autre mode préféré de réalisation, le terme cycloalkyle représente un radical choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle, 10 cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle.

Dans le composé (I) tel que défini ci-dessus, selon un autre mode préféré de réalisation, le terme hétéroaryle représente le radical pyridinyle, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thienyle, furyle ; et très préférentiellement un radical tétrazolyle ou pyridinyle.

- 15 Parallèlement, la présente invention a pour objet les composés de formule générale (I') ci-dessous



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

W' représente indépendamment NR_6' ou $CR_6'R_7'$ étant entendu que R_6' et R_7' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_6 ;

R_3' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_6 ;

25 soit R_4' R_5' forment ensemble un hétérocycle comprenant l'atome d'azote ;

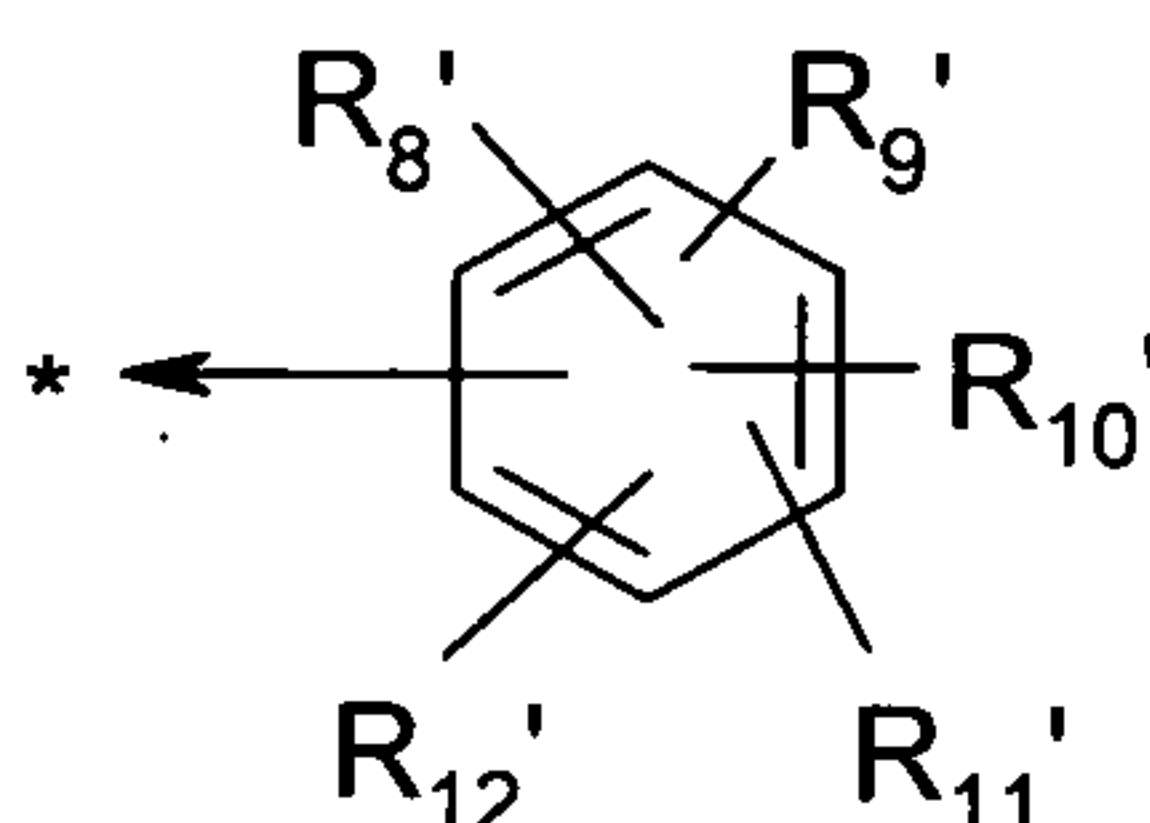
soit R_4' et R_5' représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_6 ;

n' ou m' est un nombre entier compris entre 0 et 4 inclus ;

Y' représente soit un radical $NR_1'R_2'$ ou bien un radical OR_1' ;

- 5 R_1' et R_2' représentent indépendamment soit un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_6 , un radical benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, ou un radical benzodioxole ;

ou bien R_1' ou R_2' représente indépendamment un radical



- 10 dans lequel R_8' , R_9' , R_{10}' , R_{11}' ou R_{12}' représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical OH, CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , un radical aminoalkyle, un radical alcoxy, un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1 à C_6 , un radical phényle, un radical tétrazole, un radical $NH-(C=O)-R_3'$, un radical $-(C=O)-R_3'$, un radical $-(CH_2)_p-NR_3'-(C=O)-O-R_3'$, un radical $-(CH_2)_p-NR_3'-R_3'$, ou un radical carbocycle non
- 15 aromatique ;

avec p' étant un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ;

ou bien

R_1' et R_2' peuvent former ensemble un hétérocycle comprenant l'atome d'azote ;

ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 20 De préférence, le composé selon l'invention possède des radicaux R_4' et R_5' qui forment ensemble un hétérocycle comprenant l'atome d'azote, et plus particulièrement qui forment un radical pyrrolidine.

De préférence, le composé selon l'invention possède un radical R_3' qui représente un atome d'hydrogène.

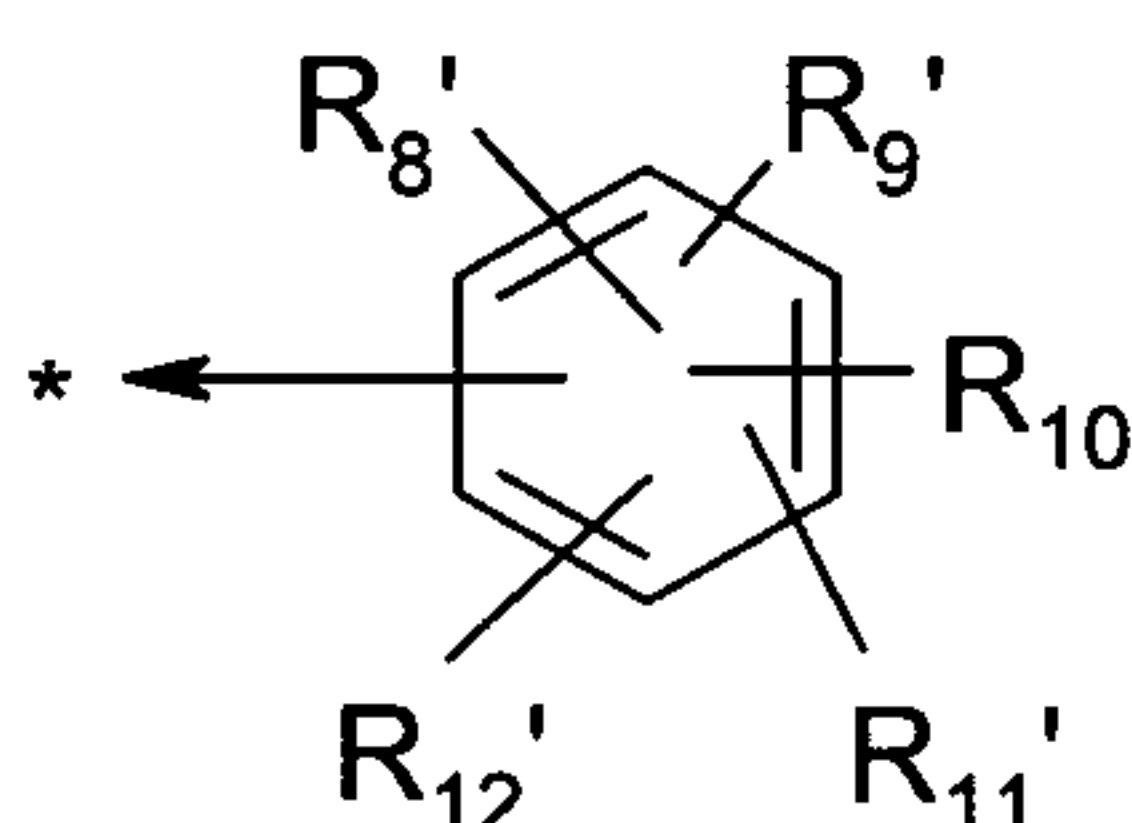
- 25 De préférence, le composé selon l'invention est tel que n' ou m' est un nombre entier égal à 1 ou à 2.

De préférence, le composé selon l'invention possède un radical Y' qui représente un radical $\text{NR}_1'\text{R}_2'$ avec R_2' représentant un atome d'hydrogène.

De préférence, lorsque R_1' et R_2' forment ensemble un hétérocycle comprenant l'atome d'azote, alors l'hétérocycle est de préférence un radical morpholine ou pipéridine.

- 5 De préférence, le composé selon l'invention possède un radical W' qui représente un radical $\text{CR}_6'\text{R}_7'$ avec R_6' et R_7' représentant chacun un atome d'hydrogène.

De préférence, le composé selon l'invention possède un radical Y' qui représente un radical $\text{NR}_1'\text{R}_2'$ avec R_1' représentant un atome d'hydrogène et R_2' représentant un radical



10

dans lequel R_8' , R_9' , R_{10}' , R_{11}' ou R_{12}' est défini ci-dessus.

- Selon une variante, l'invention concerne un composé répondant à la formule générale (I') dans laquelle W' représente $\text{CR}_6'\text{R}_7'$; R_6' et R_7' représentent un atome d'hydrogène; n' ou m' est un nombre entier compris entre 0 et 2 inclus, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

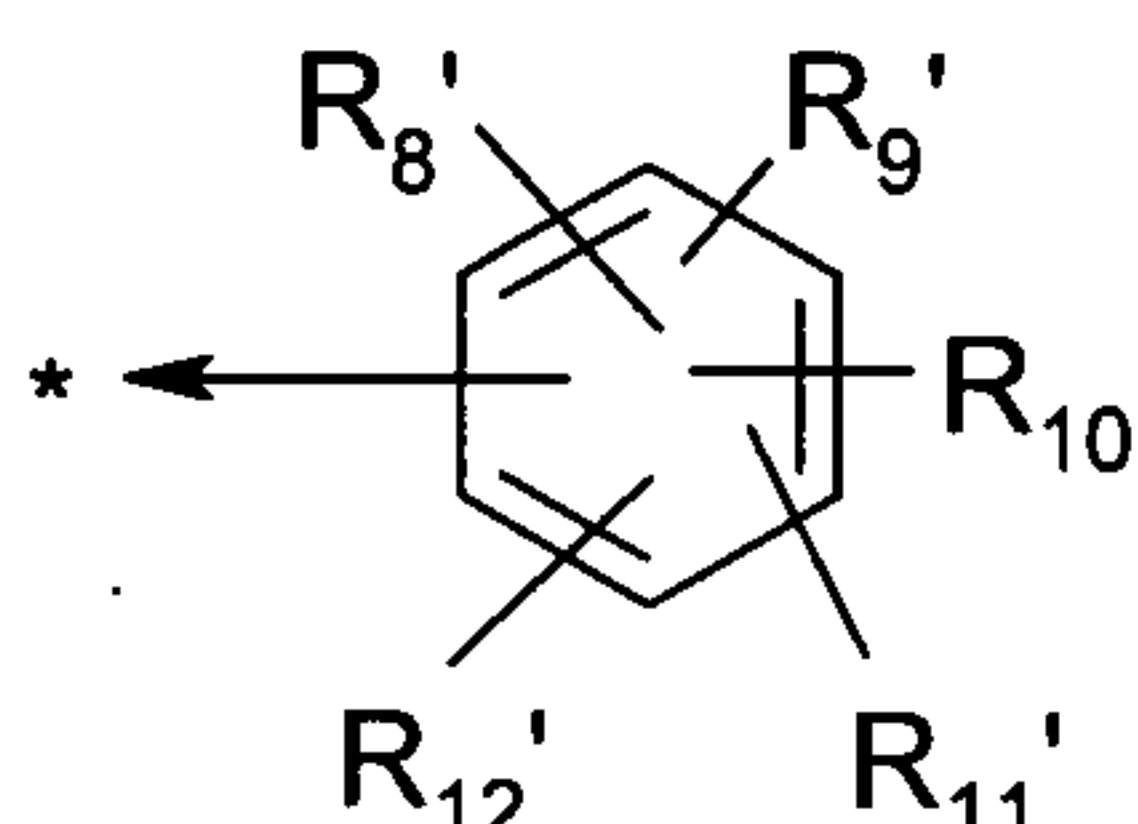
15

Selon cette variante, de préférence, R_4' et R_5' forment ensemble un hétérocycle comprenant l'atome d'azote, et plus particulièrement un radical pyrrolidine.

Selon cette variante, de préférence, R_3' représente un atome d'hydrogène.

Selon cette variante, de préférence, n' est un nombre entier égal à 1 et m' représente 0.

- 20 Selon cette variante, de préférence, Y' représente un radical $\text{NR}_1'\text{R}_2'$ avec R_2' représentant un atome d'hydrogène et plus particulièrement lorsque R_1' représente un radical



Selon cette variante, de préférence, R_8' , R_9' , R_{10}' , R_{11}' et R_{12}' représentent indépendamment et préférentiellement soit un ou des atomes d'hydrogène, soit un ou des atomes d'halogène, soit un ou des radicaux CF_3 , NO_2 , ou encore un radical phényle.

- 5 La terminologie utilisée pour la nomenclature des composés ci-dessus, des exemples et plus généralement dans l'ensemble du texte est la terminologie anglaise IUPAC.

Par ailleurs, certains des composés de formule générale (I) ou (I') peuvent se présenter sous la forme d'énantiomères. La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "R, S". Dans un souci de simplicité, lorsque aucune configuration spécifique
10 n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

L'invention a préférentiellement pour objet un composé tel que défini ci-dessus choisi parmi les composés suivants :

- 15 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-piperidin-1-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-(butylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-
20 3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-morpholin-4-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorobenzyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 25 - 3-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl} amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl} amino)-4-hydroxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}
30 (methyl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{{3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl}amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- N-(4-{{2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl}amino}phenyl)acetamide ;
- 10 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 15 - 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 25 - tert-butyl (4-{{2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl}amino}benzyl)methylcarbamate ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-({4-[(methylamino)methyl]phenyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 15 -

- 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - tert-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate ;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-{[4-(aminomethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- tert-butyl[2-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)ethyl]carbamate ;
- 15 - 3-{[4-(2-aminoethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 25 - 3-anilino-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-[(2-{{2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl}amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

5 ou un de ses sels.

L'invention a très préférentiellement pour objet un composé tel que défini ci-dessus choisi parmi les composés suivants :

- 3-[(4-chlorobenzyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino] ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 15 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - tert-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- tert-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate ;
- 25 - 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-[(2-{[2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

ou un de ses sels,

- et encore plus préférentiellement le composé 3-[(4-chlorophenyl) amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.

Suivant les définitions précédentes des groupes variables R3, R4a, R5a, R4b, R5b, Y, m, n, et W, les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes procédures décrites ci-dessous.

1) Préparation de l'intermédiaire de formule (IV) :

- 20 L'intermédiaire de formule générale (IV) peut être synthétisé de deux façons selon la nature des groupements R4a, R5a, R4b, R5b :

a) Lorsque les groupements -NR4aR5a et -NR4bR5b, sont différents, les amines HNR4aR5a et HNR4bR5b réagissent successivement pour obtenir le composé de formule générale IV selon le schéma réactionnel A suivant :

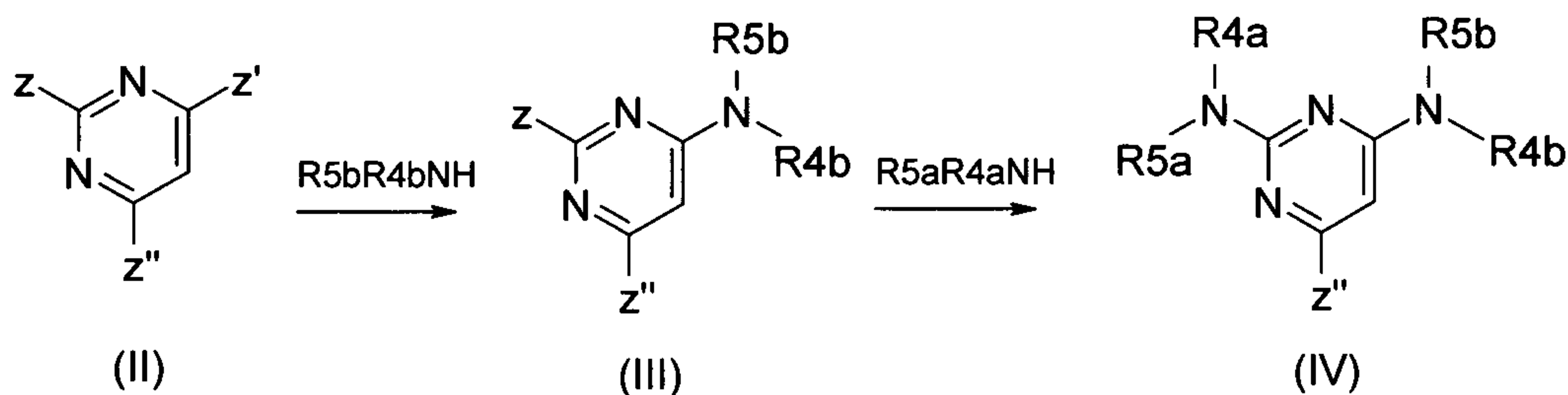
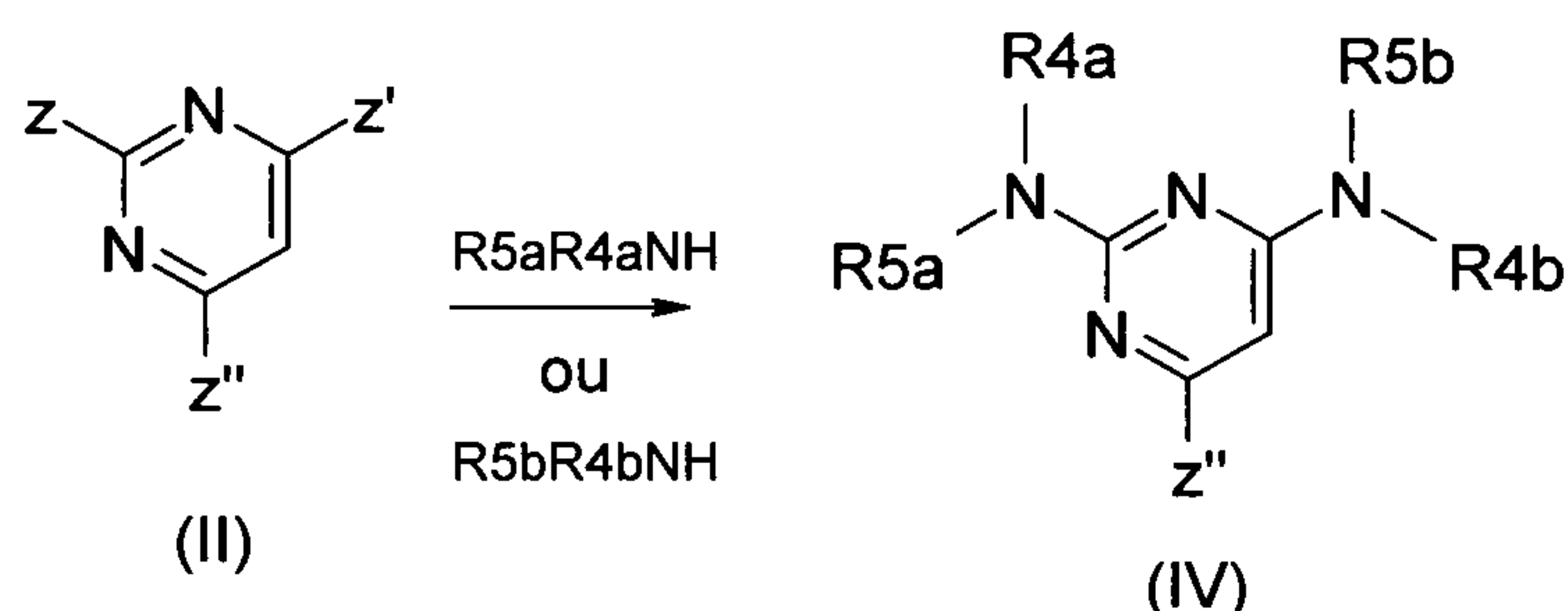


schéma A

z, z' et z'' représentent indépendamment un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore.

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

b) Lorsque le groupement $-NR4aR5a$ est identique au groupement $-NR4bR5b$, la même amine $HNR4aR5a$ ou $HNR4bR5b$ permet d'obtenir le composé IV selon le schéma réactionnel B suivant :



15

schéma B

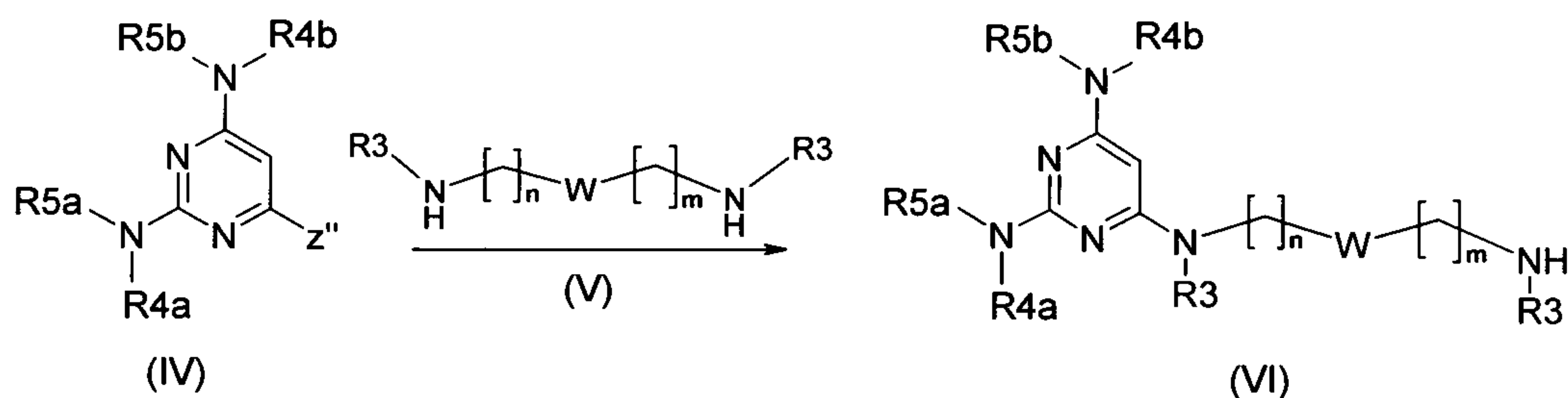
z, z' et z'' représentent indépendamment un atome d'halogène et de préférence un atome de chlore.

Les dérivés di-aminopyrimidine de formule générale (IV) peuvent être préparés selon la méthode décrite par Bundy et collaborateurs dans Journal of Medicinal Chemistry, 1995,
 20 35, 4161-4163 en faisant réagir par exemple le composé (II) avec l'amine de formule générale $R5aR4aNH$ ou $R5bR4bNH$ dans lequel $R4a$, $R5a$, $R4b$ et $R5b$ sont tels que définis précédemment, à une température comprise entre $-5^{\circ}C$ et $5^{\circ}C$ (de préférence $0^{\circ}C$), dans un solvant inerte tel que par exemple le tétrahydrofurane.

Dans le cas particulier où $R4a$, $R5a$, $R4b$ et $R5b$ représentent tous les quatre un radical
 25 méthyle et dans le cas particulier où les groupements $-NR4aR5a$ et $-NR4bR5b$ représentent un groupement éthylamino, les conditions de préparation des dérivés de formule (IV) sont telles que décrites par Atri et collaborateurs dans Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27, 1621-1629. La réaction s'effectue à une température comprise

entre 30° C et 50° C (de préférence 40° C) dans un solvant polaire et inerte tel que par exemple l'éthanol.

2) Préparation de l'intermédiaire de formule (VI) :



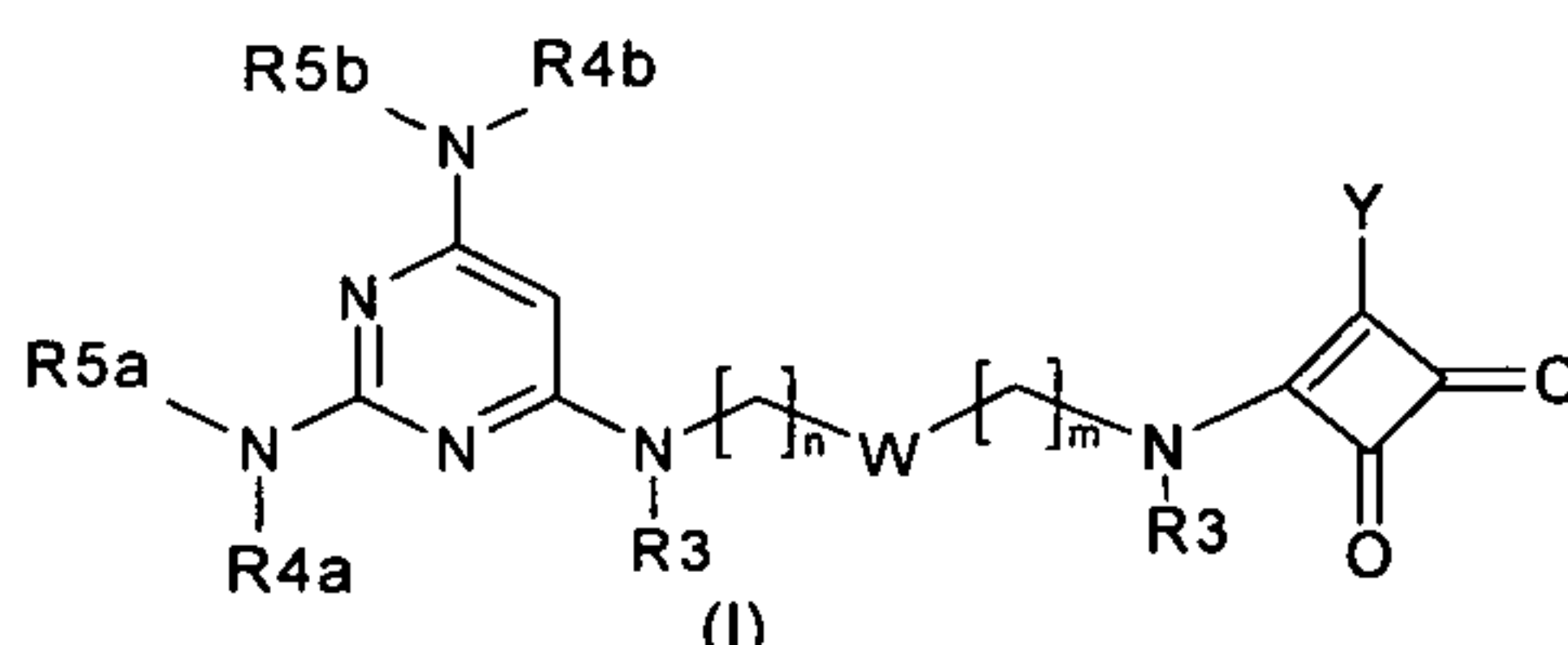
5

schéma C

Comme décrit dans le schéma C ci-dessus, les composés de formule générale (VI) dans laquelle R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et m sont tels que définis précédemment, peuvent être obtenus, par exemple, par chauffage à une température comprise entre 150° C et 250° C (de préférence 190° C) ou par traitement aux micro-ondes, du composé de formule (IV) avec un large excès du composé diamine (V).

10

3) Préparation des composés de formule (I) :



Selon la nature du groupement Y, la préparation des composés de formule générale (I) peut connaître plusieurs variantes pour aboutir respectivement aux composés de formule (I) dans lesquels Y= OR13 (Ia), Y= OH (Ib) et Y= NR1R2 (Ic) tels que décrits ci-dessous.

15

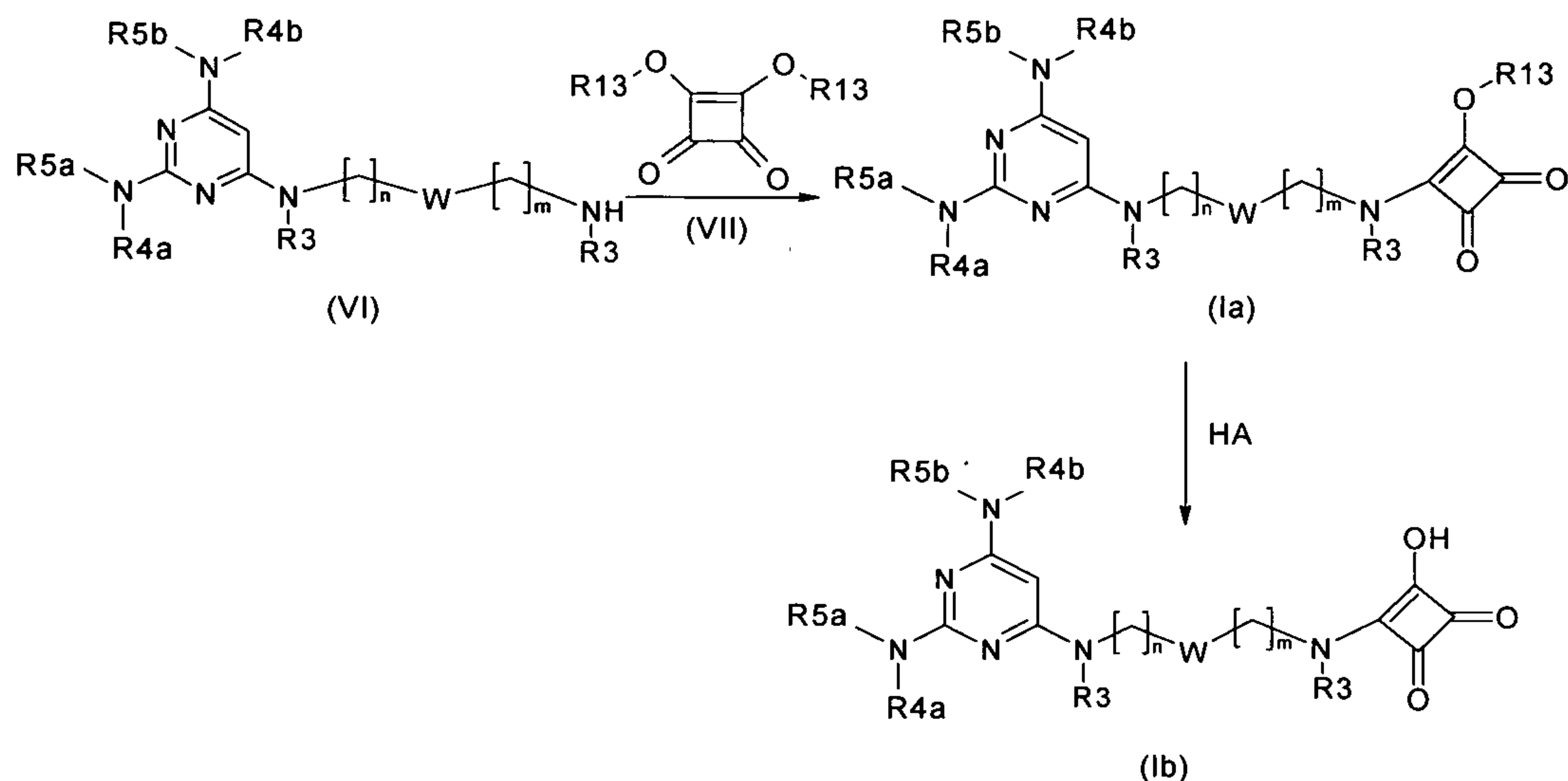
3a) Préparation des composés de formule (Ia) et (Ib) :

schéma E

Les dérivés de formule générale (Ia) dans laquelle R₃, R_{4a}, R_{5a}, R_{4b}, R_{5b}, R₁₃, W, n, et m sont tels que définis précédemment, peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le schéma E en faisant réagir le composé (VI) intermédiaire avec le dérivé cyclobut-3-ène-1,2-dione de formule générale (VII) à une température comprise entre 10° C et 30° C (de préférence 20° C) dans un solvant polaire et inerte tel que par exemple le méthanol. Le composé (Ib) peut être obtenu par une réaction d'hydrolyse acide du composé (Ia) en utilisant par exemple un acide minéral de formule HA tel que l'acide chlorhydrique dilué à une température comprise entre 50° C et 70° C (de préférence 65° C) dans un solvant polaire et inerte tel que le méthanol.

3b) Préparation du composé de formule (Ic) :

Les composés de formule générale (Ic) peuvent être préparés selon deux voies de synthèse :

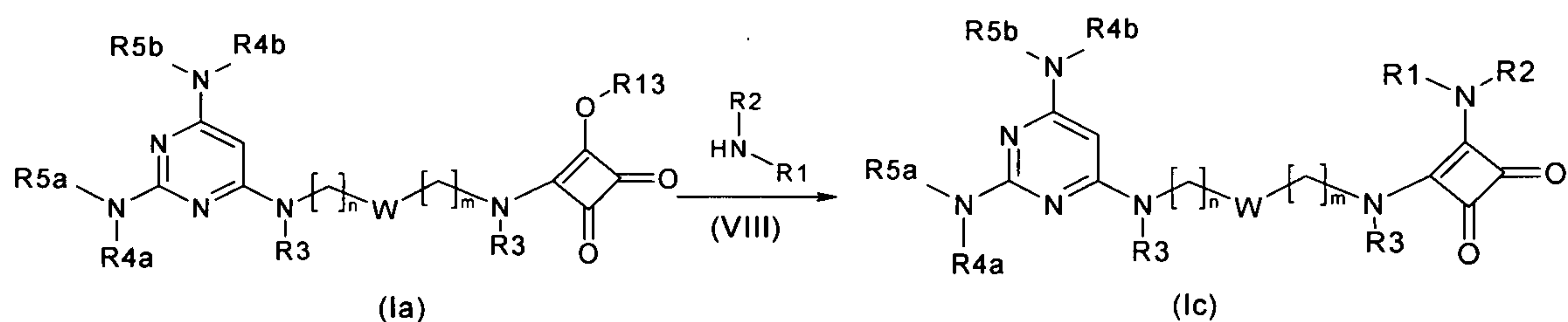
Voie de synthèse I

schéma F

Les dérivés de formule générale (Ic) dans laquelle R1, R2, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et m sont tels que définis précédemment, peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le schéma F en faisant réagir le composé (Ia) tel que défini ci-dessus avec l'amine de formule générale (VIII) à une température comprise entre 10° C et 30° C (de préférence 20° C) dans un solvant polaire et inerte tel que par exemple l'éthanol.

Voie de synthèse II

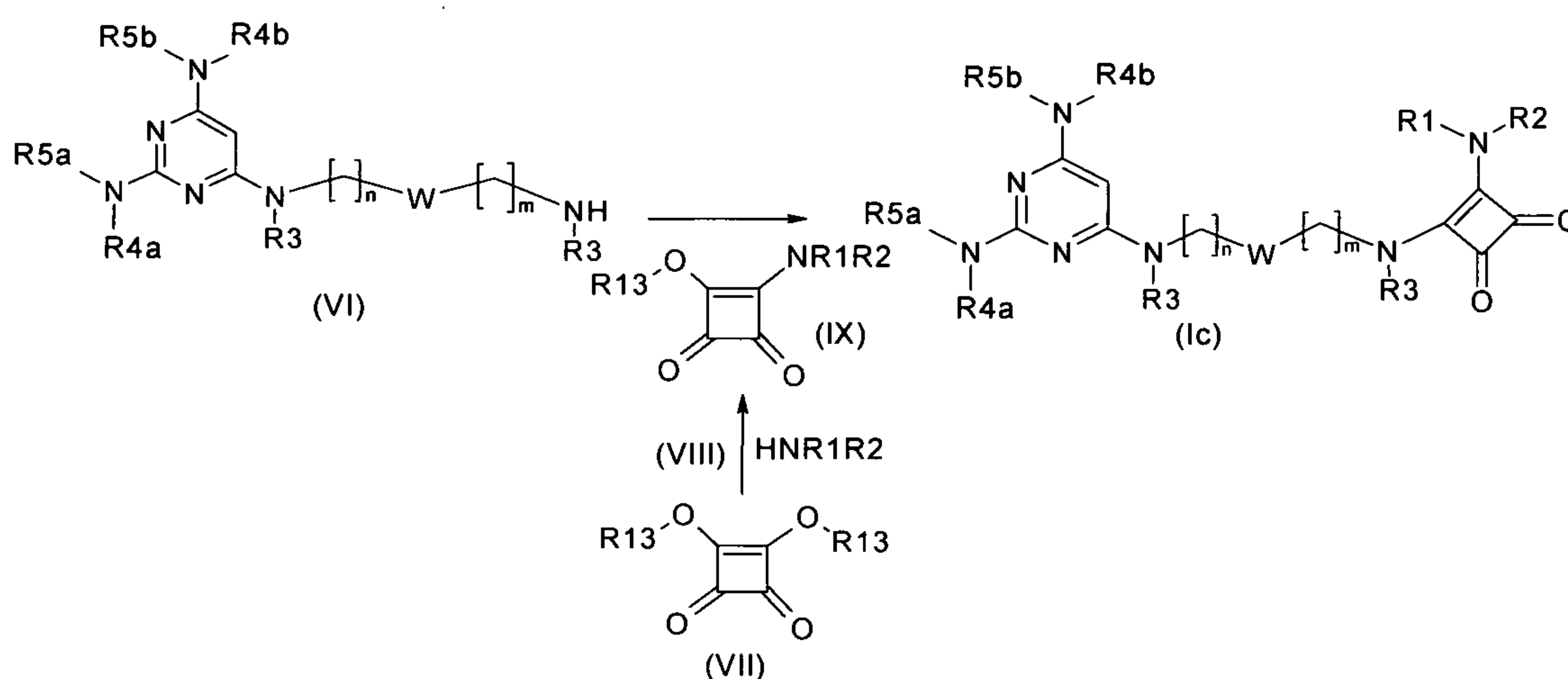


schéma G

Comme décrit dans le schéma G ci-dessus, les composés de formule générale (Ic) dans laquelle R1, R2, R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, n et m sont tels que définis précédemment, peuvent être obtenus en chauffant dans un solvant polaire tel que l'éthanol à une température comprise entre 50° C et 70° C (de préférence 60° C), le dérivé aminocyclobut-3-ene-1,2-dione de formule générale (IX) avec le dérivé intermédiaire de formule générale (VI).

Le dérivé cyclique à quatre chaînons de formule (IX) peut être obtenu en faisant réagir le dérivé amine de formule générale (VIII) et le dérivé cyclobut-3-ene-1,2-dione de formule (VII) en chauffant au reflux d'un solvant polaire comme par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 70° C et 90° C (de préférence 80° C).

Cette seconde voie de synthèse est préférentiellement utilisée dans les cas où l'un des radicaux R1 ou R2 est un radical aromatique.

Lorsque le radical aromatique porte un substituant de type aminoalkyle ou alkylaminoalkyle, le composé est obtenu à partir du composé correspondant dont la fonction amine est protégée par un groupement de type tert-butylcarbamate selon des méthodes bien connues de l'homme du métier.

- 22 -

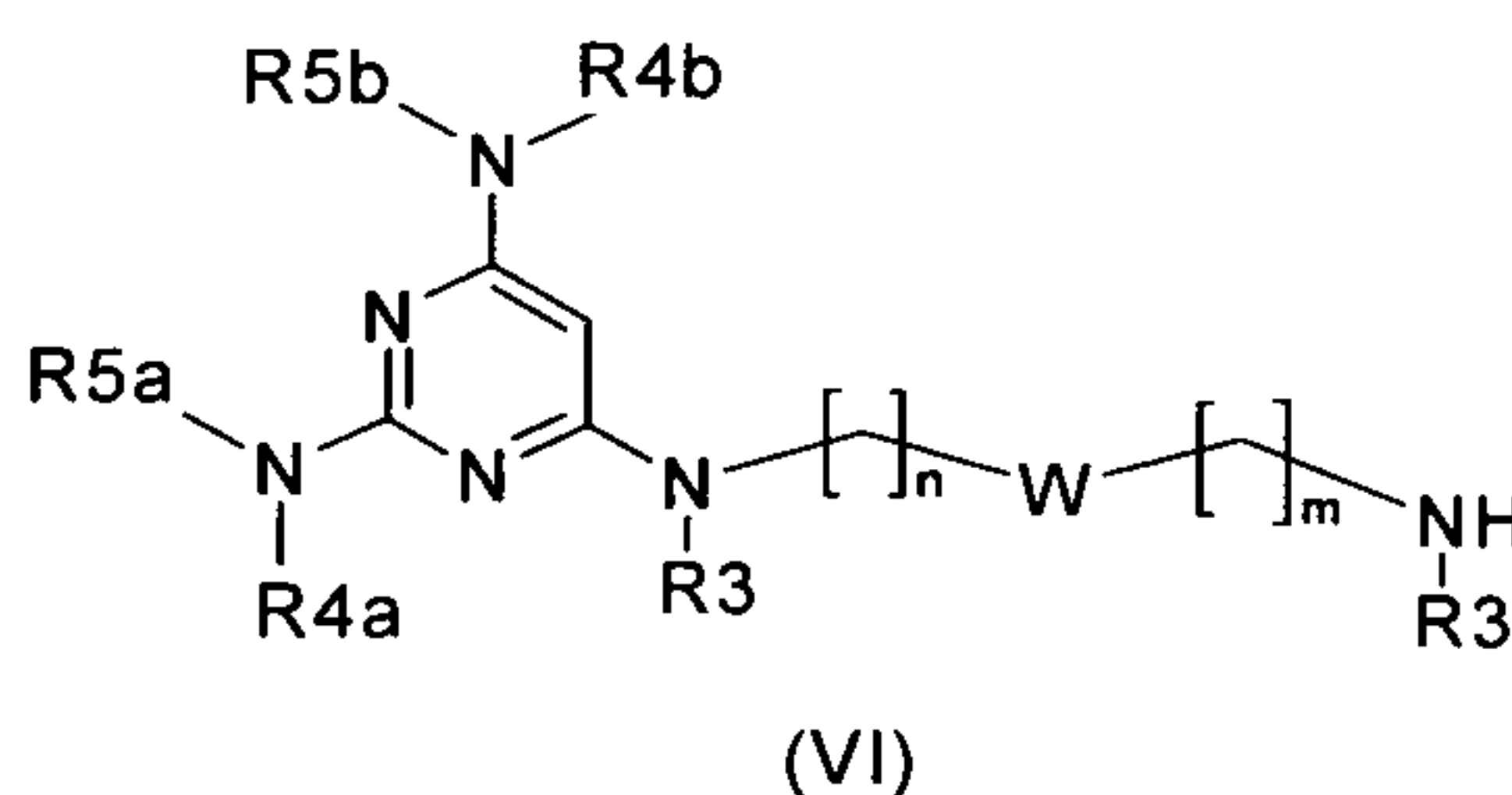
La présente invention a également pour objet un composé industriel, intermédiaire de synthèse, choisi parmi les composés suivants :

- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-{[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- N-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}acetamide ;
- 3-methoxy-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl} methylcarbamate ;
- 15 - 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl {4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl} carbamate ;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-hydroxyphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - *tert*-butyl(2-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}ethyl) carbamate ;
- 3-methoxy-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzonitrile ;

- 23 -

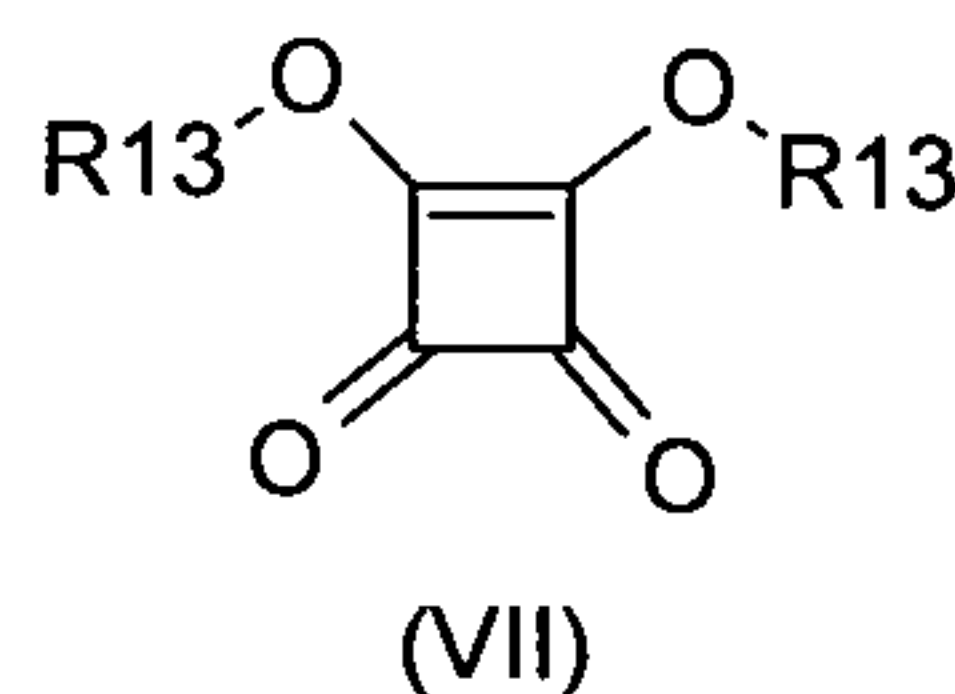
- 3-methoxy-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.

L'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule
 5 générale (I) tel que défini ci-dessus à partir des composés de formule générale (VI)



dans lequel R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, m et n sont tels que définis ci-dessus et selon lequel :

- a) soit on fait réagir le composé de formule générale (VI) tel que défini ci-dessus avec
 10 un composé de formule générale (VII)



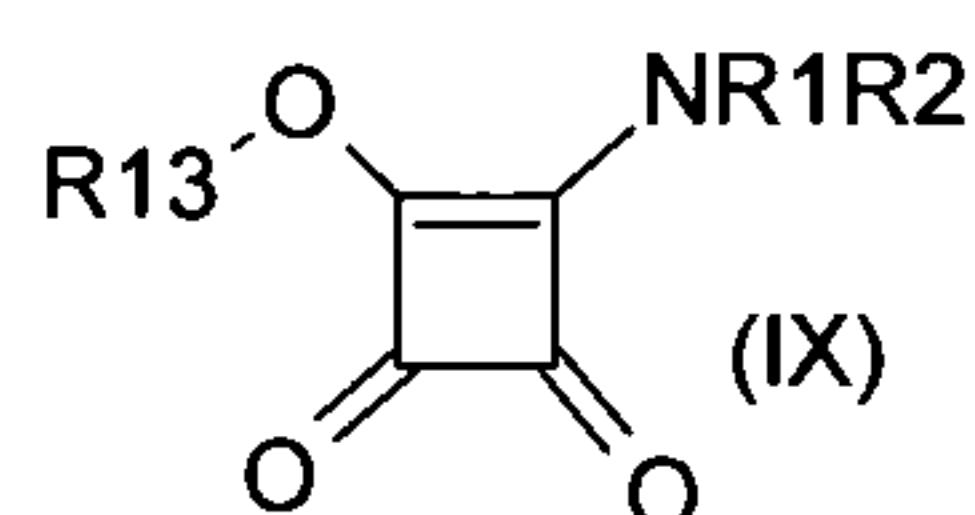
dans lequel R13 est tel que défini précédemment pour obtenir le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente OR13 ;

- et on peut faire réagir le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente
 15 OR13 et R13 représente un radical alkyle :

- soit avec un acide minéral pour former le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente OR13 et R13 représente un atome d'hydrogène ;
- soit avec une amine de formule générale HNR1R2 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis précédemment pour former le composé de formule générale (I)
 20 dans lequel Y représente NR1R2 ;

- b) soit on fait réagir le composé de formule générale (VI) tel que défini ci-dessus avec un composé de formule générale (IX)

- 24 -



dans lequel R1, R2 et R13 sont tels que définis ci-dessus pour obtenir le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente NR1R2.

La présente invention a également pour objet un composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus ou son sel, pour son utilisation comme substance thérapeutiquement active.

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

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

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : le cancer, les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.

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

Encore plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir le cancer, ledit cancer étant choisi parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du

sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moelle épinière, du cou, de la langue, de la tête ainsi que les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les leucémies, les mélanomes.

La présente invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un composé de
5 formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus ou un de ses sels
pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour traiter ou prévenir une maladie
ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : les
cancers, les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non
tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections
10 virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie
radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies
inflammatoires ou les allergies.

Plus particulièrement, la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un
composé de formule générale (I) ou (I') telle que définie ci-dessus ou un de ses sels
15 pharmaceutiquement acceptables d'un tel composé, pour traiter ou prévenir les cancers.

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

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

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

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

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

10 A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg et 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

Partie expérimentale

Les analyses RMN des exemples 1 à 38 ont été réalisées sur un spectromètre Bruker-Avance II de 400 Mhz.

15 Les composés sont caractérisés par leur pic moléculaire (MH⁺) déterminé par spectrométrie de masse (SM), un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass, modèle Platform) équipé d'une source d'électrospray est utilisé avec une résolution de 0,8 da à 50 % de vallée. Pour les exemples 1 à 38 ci-après, les conditions d'élution correspondant aux résultats indiqués sont les suivantes : élution avec le mélange acétonitrile-eau-acide trifluoroacétique 50-950-0,2 (A) pendant 1 minute puis
20 passage du mélange (A) à un mélange acétonitrile-eau 950-50 (B) par un gradient linéaire sur une période de 7,5 minutes, puis élution avec le mélange B pur pendant 2 minutes.

Suivant les définitions précédentes des groupes variables R3, R4a, R5a, R4b, R5b, Y, m, n, et W, les composés selon l'invention peuvent être préparés selon les différentes
25 procédures décrites ci-dessus.

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

Exemple 1 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

1-1) 4-chloro-2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidine

On ajoute le composé 2,4,6-trichloropyrimidine (30 g, 164 mmol) dans une solution
5 contenant de la pyrrolidine (44 ml, 524 mmol) dans 60 ml de tétrahydrofurane à la
température de 0° C. On agite pendant 2 heures à cette température puis on agite
pendant 12 heures à 23° C. On ajoute ensuite 15 ml de pyridine puis on laisse sous
agitation, une demi-journée. On rajoute 60 ml d'eau puis on réalise une extraction avec
3 x 30 ml de dichlorométhane. On verse la phase organique ainsi obtenue dans de l'eau
10 glacée puis on neutralise avec une solution saturée en bicarbonate de sodium puis avec
une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de
sodium puis on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. L'huile ainsi obtenue est
déposée sur une colonne de chromatographie de type Biotage contenant de la silice
(éluant : acétate d'éthyle-heptane : 0-100 à 5-95) et on obtient un solide sous forme
15 d'une poudre blanche. Le rendement de la réaction est 66 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,84-1,87 (m, 8H) ; 3-3,39 (m, 8H) ; 5,74 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 253,20 ; M théorique = 252,12

Point de fusion : 84-86° C

1-2) N-(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-ylethane-1,2-diamine

20 Dans un tube en verre scellé adapté au chauffage micro-ondes, on chauffe à 190° C
dans un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser) pendant 3600 secondes, le
composé 4-chloro-2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidine tel que préparé au paragraphe 1-1)
(0,4 g, 1,58 mmol) et de l'éthylènediamine (1,5 ml, 20 mmol). Une fois la réaction
terminée, on rajoute 20 ml d'eau puis on réalise une extraction à l'acétate d'éthyle. On
25 lave avec 3 x 20 ml d'eau puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On
évapore à sec puis on rajoute environ 10 ml d'heptane à l'huile obtenue. On agite puis
on filtre sur verre fritté le solide obtenu. On obtient un solide sous forme de poudre
blanche. Le rendement de la réaction est de 70 %.

30 RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,87-1,94 (m, 8H) ; 2,80-2,90 (m, 2H) ; 3,40-3,60 (m, 12H) ;
4,60-4,65 (sé, 1H) ; 4,80 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 277,30 ; M théorique = 276,38

**1-3) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-
4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione**

Un mélange contenant de la N-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)ethane-1,2-diamine telle que préparée au paragraphe 1-2) (0,46 g, 1,16 mmol) et du 3,4-dimethoxycyclobut-
5 3-ene-1,2-dione (0,5 g, 3,52 mmol) dans 7 ml de méthanol est agité à 23° C pendant 3 heures. Après évaporation du solvant à l'évaporateur rotatif, l'huile résiduelle est chromatographiée sur colonne de silice de type Biotage (éluant : dichlorométhane-methanol-amoniaque : 96-3-1) et on obtient un solide sous forme d'une poudre orange. On triture cette poudre dans un minimum d'éther puis on filtre sur fritté. On lave à
10 l'éther. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre de couleur marron clair. Le rendement de la réaction est de 53 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,64-1,68 (m, 8H) ; 3,40-3,60 (m, 10H) ; 3,81-3,83 (m, 2H) ; 4,32-4,77 (m, 5H) ; 8,20 (m, 1H)

MH⁺ expérimental = 387,35 ; M théorique = 386,21

15 Point de fusion : 116-118° C

**Exemple 2 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-
4-piperidin-1-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione**

Un mélange contenant de la 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione telle que préparée à
20 l'exemple 1 (0,1 g, 0,26 mmol) et de la pipéridine (0,022 g, 0,26 mmol) dans 5 ml d'éthanol est agité à 23° C pendant 3 heures. On filtre sur fritté le solide formé et on lave à l'éther. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre de couleur beige. Le rendement de la réaction est de 70 %.

25 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,54-1,62 (m, 6H) ; 1,90-1,94 (m, 8H) ; 3,39-3,50 (m, 12H) ; 3,68-3,71 (m, 2H) ; 3,90-3,94 (m, 2H) ; 4,52 (sé, 1H) ; 4,76 (s, 1H) ; 6,83 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 440,39 ; M théorique = 439,27

Point de fusion : >250° C

Exemple 3 : 3-(butylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Le composé de l'exemple 3 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2, à partir du composé de l'exemple 1, par réaction avec la butylamine.

- 5 RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 0,86-0,89 (m, 3H) ; 1,20-1,27 (m, 4H) ; 1,93 (m, 8H) ; 3,40-3,54 (m, 12H) ; 3,81-3,83 (m, 2H) ; 4,30 (sé, 1H) ; 4,78 (s, 1H) ; 5,50 (sé, 1H) ; 7,00 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 428,36 ; M théorique = 427,27

Point de fusion : 246-248° C

- 10 **Exemple 4 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-morpholin-4-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 4 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2, à partir du composé de l'exemple 1, par réaction avec la morpholine.

- 15 RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,91-1,94 (m, 8H) ; 3,39-3,93 (m, 20H) ; 4,50 (sé, 1H) ; 4,77 (s, 1H) ; 7,30 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 442,36 ; M théorique = 441,25

Point de fusion : 242-244° C

Exemple 5 : 3-[(4-chlorobenzyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

- 20 Le composé de l'exemple 5 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 2, à partir du composé de l'exemple 1, par réaction avec la 4-chlorobenzylamine.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,57 (m, 8H) ; 1,81-1,94 (m, 4H) ; 3,40-3,50 (m, 12H) ; 4,58 (sé, 1H) ; 4,74 (s, 1H) ; 7,11 (m, 1H) ; 7,30 (sé, 5H)

- 25 MH⁺ expérimental = 496,26 ; M théorique = 495,21

Point de fusion : 246-248° C

Exemple 6 : 3-({2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino)ethyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

5 Ce composé est préparé selon une méthode analogue à l'exemple 1 décrit précédemment. On obtient un solide sous forme de poudre jaune pâle. Le rendement de la réaction est de 33 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,81-1,85 (m, 8H) ; 2,12-2,20 (m, 4H) ; 2,53-2,59 (m, 4H) ; 3,11 (m, 2H) ; 3,34-3,61 (m, 10H) ; 4,26-4,34 (m, 3H) ; 4,60 (s, 1H) ; 5,33 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 444,37 ; M théorique = 443,26

10 Point de fusion : 132-134° C

Exemple 7 : 3-({2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino)ethyl)amino)-4-hydroxycyclobut-3-ene-1,2-dione

15 De l'acide chlorhydrique de concentration 1 N (2,8 ml) est ajouté à 23° C sur le composé 3-({2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino)ethyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione tel que préparé à l'exemple 6 (0,206 g, 0,46 mmol) dans 12 ml de méthanol. Le milieu réactionnel est chauffé à 65° C pendant 5 heures. Après évaporation à l'évaporateur rotatif du solvant du milieu réactionnel, on reprend l'huile résiduelle dans de l'éther. On évapore à nouveau et cette opération est répétée
20 deux fois. On filtre sur fritté le solide formé et on lave à l'éther. Après séchage, on obtient un solide sous forme de gomme de couleur vert foncé.

MH⁺ expérimental = 430,33 ; M théorique = 429,25

Exemple 8 : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[[2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino]ethyl}(methyl)amino)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

25

8-1) N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl-N-methylethane-1,2-diamine

30 Dans un tube en verre scellé adapté au chauffage micro-ondes, on chauffe à 190° C dans un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser) pendant 3600 secondes le composé 4-chloro-2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidine tel que préparé au paragraphe (1-1) (0,8 g, 3,2 mmol) et du N-méthyl éthylènediamine (3,3 ml, 26 mmol). Une fois la réaction

terminée, on rajoute 20 ml d'eau puis on réalise une extraction à l'acétate d'éthyle. On lave avec 3 x 20 ml d'eau puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On évapore à sec puis on rajoute environ 10 ml d'heptane à l'huile obtenue. On agite puis on filtre sur verre fritté le solide obtenu. On obtient un solide sous forme de poudre
5 blanche. Le rendement de la réaction est de 69 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,61 (sé, 2H) ; 1,87-1,94 (m, 8H) ; 2,23-2,25 (m, 3H) ; 2,43-2,46 (m, 2H) ; 2,58-2,61 (m, 2H) ; 2,76-2,79 (m, 2H) ; 3,28-3,30 (m, 2H) ; 3,42-3,54 (m, 8H) ; 4,75 (s, 1H) ; 4,80-4,85 (m, 1H)

MH⁺ expérimental = 334,35 ; M théorique = 333,26

10 Point de fusion : 67-69° C

8-2) 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

Un mélange contenant de la 3,4-dimethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (0,78 g, 5,5 mmol) et du 4-chloroaniline (0,23 g, 1,8 mmol) dans 10 ml de méthanol est agité à 65° C pendant 2 heures. On filtre sur verre fritté le solide ainsi formé et on lave à l'éther
15 isopropylique. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre jaune pâle. Le rendement de la réaction est de 70 %.

Le composé 8-2 ainsi obtenu va permettre de réaliser le composé final 8-3 ci-dessous en faisant réagir le composé 8-1) ci-dessus avec ledit composé 8-2.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,37 (s, 3H) ; 7,37-7,42 (m, 4H) ; 10,81 (sé, 1H)

20 MH⁺ expérimental = 238,04 ; M théorique = 237,02

8-3) 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino)ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Un mélange contenant de la N-{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl)amino]ethyl}-N-methylethane-1,2-diamine telle que préparée au paragraphe (8-1) (0,089 g, 0,32 mmol) et du 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (8-2) (0,094 g,
25 0,32 mmol) dans 7 ml de dichlorométhane est agité à 23° C pendant 16 heures. On filtre sur verre fritté le solide ainsi formé et on lave à l'éther. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre de couleur beige rosé. Le rendement de la réaction est de 64 %.

- 32 -

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,85-1,93 (m, 8H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,63-2,69 (m, 4H) ; 2,8-3,0 (m, 2H) ; 3,17 (sé, 2H) ; 3,42-3,49 (m, 8H) ; 3,86 (sé, 2H) ; 4,69 (s, 1H) ; 5,53 (sé, 1H) ; 7,19-7,38 (m, 4H)

MH⁺ expérimental = 539,17 ; M théorique = 538,26

5 Point de fusion : 144-146° C

Exemple 9 : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Un mélange contenant de la N-(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)ethane-1,2-diamine telle que préparée au paragraphe 1-2) (0,095 g, 0,34 mmol) et du
 10 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (0,082 g, 0,34 mmol) tel que préparé au paragraphe (8-2) dans 8 ml d'éthanol est agité à 23° C pendant 16 heures. On filtre sur fritté le solide formé et on lave à l'éther. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre de couleur beige. Le rendement de la réaction est de 35 %.

15 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,83 (m, 8H) ; 3,27-3,40 (m, 10H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 7,34-7,38 (m, 4H) ; 7,67 (sé, 1H) ; 9,74 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 482,19 ; M théorique = 481,20

Point de fusion : 251-253° C

Divers sels de l'exemple 9 peuvent être préparés, tels que le chlorhydrate (exemple 9a),
 20 le sulfate (exemple 9b), le phosphate (exemple 9c) et le maléate (exemple 9d) décrits ci-dessous.

Exemple 9a : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione hydrochloride

La 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}
 25 amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione (0,1 g, 0,21 mmol) telle que préparée à l'exemple 9 est agitée dans 100 ml d'acétone. A 23° C on ajoute à cette solution, une solution d'acide chlorhydrique 1M dans l'éther (1 ml, 2,1 mmol) puis on agite pendant 2 heures à cette température. On filtre sur fritté le solide obtenu en lavant à l'acétone puis à l'eau. Après séchage, on obtient une poudre blanche.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,79-1,92 (m, 8H) ; 3,30-3,48 (m, 10H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 5,25 (s, 1H) ; 7,1 (sé, 1H) ; 7,34-7,46 (m, 4H) ; 8,55 (sé, 1H) ; 10,60 (sé, 1H) ; 10,85 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 481,20 ; M théorique = 482,18

5 Point de fusion : > 370° C

Exemple 9b : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione sulfate

10 La 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione (0,1 g, 0,21 mmol) telle que préparée à l'exemple 9 est agitée dans 100 ml d'acétone. A 23° C on ajoute à cette solution, une solution d'acide sulfurique concentrée (98 %) (0,12 ml, 2,1 mmol) puis on agite pendant 10 heures à cette température. On filtre sur fritté le solide obtenu en lavant à l'acétone puis à l'eau. Après séchage, on obtient une poudre blanche.

15 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,91-2,07 (m, 8H) ; 3,36-3,47 (m, 11H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 5,20 (s, 1H) ; 6,77 (sé, 1H) ; 7,37-7,80 (m, 4H) ; 9,79 (sé, 1H) ; 10-10,8 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 481,20 ; M théorique = 482,16

Point de fusion : 263-266° C

Exemple 9c : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione phosphate

20 La 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione (0,1 g, 0,21 mmol) telle que préparée à l'exemple 9 est agitée dans 100 ml d'acétone. A 23° C on ajoute à cette solution, une solution d'acide phosphorique à 85 % (0,14 ml, 2,1 mmol) puis on agite pendant 10 heures à cette température. On filtre sur fritté le solide obtenu en lavant à l'acétone puis à l'eau. Après
25 séchage, on obtient une poudre jaune.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,83-2,07 (m, 8H) ; 3,32-3,40 (m, 11H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,91 (s, 1H) ; 6,82 (sé, 1H) ; 7,37-7,44 (m, 3H) ; 8-8,5 (sé, 1H) ; 10-10,5 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 481,20 ; M théorique = 482,19

Point de fusion : 275-278° C

Exemple 9d : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione maleate

La 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione (0,1 g, 0,21 mmol) telle que préparée à l'exemple 9 est
 5 agitée dans 100 ml de méthanol. A 23° C on ajoute à cette solution, de l'acide maléique (0,48 mg, 0,42 mmol) puis on agite pendant 10 heures à cette température. On filtre sur fritté le solide obtenu en lavant à l'eau. Après séchage, on obtient une poudre jaune.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,90 (m, 8H) ; 3,36-3,46 (m, 10H) ; 3,75 (s, 2H) ; 5,12 (s, 1H) ; 6,05 (s, 2H) ; 6,70 (sé, 1H) ; 7,37-7,480 (m, 5H) ; 9,78 (sé, 1H)

10 MH+ expérimental = 481,20 ; M théorique = 482,17

Point de fusion : 248-250° C

Exemple 10 : 3-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

10-1) 3-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-methoxycyclobut-3-ene-
 15 1,2-dione

L'intermédiaire 10-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH+ expérimental = 306,19 ; M théorique = 305,01

10-2) 3-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

20 Le composé de l'exemple 10 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 10-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,76-1,81 (m, 8H) ; 3,25-3,46 (m, 10H) ; 3,63-3,77 (m, 2H) ; 4,77 (s, 1H) ; 6,27 (sé, 1H) ; 7,53-7,70 (m, 3H) ; 7,98 (s, 1H) ; 9,98 (sé, 1H)

25 MH+ expérimental = 550,25 ; M théorique = 549,19

Point de fusion : 216-218° C

Exemple 11 : 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

11-1) 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 11-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

- 5 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,40 (s, 3H) ; 7,33-7,35 (m 1H) ; 7,42-7,46 (m, 4H) ; 7,64-7,67 (m, 4H) ; 10,82 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 280,20 ; M théorique = 279,09

11-2) 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

- 10 Le composé de l'exemple 11 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 11-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,82 (m, 8H) ; 3,27-3,41 (m, 10H) ; 3,74-3,75 (m, 2H) ; 4,80 (s, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 7,32-7,64 (m, 10H) ; 9,74 (sé, 1H)

- 15 MH⁺ expérimental = 524,41 ; M théorique = 523,27

Exemple 12 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{[3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione

12-1) 3-methoxy-4-{[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 12-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

- 20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 3,1-3,3 (sé, 1H) ; 4,39 (s, 3H) ; 7,57-7,61 (m 2H) ; 7,73-7,74 (m, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 10.96 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 272,19 ; M théorique = 271,07

12-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{[3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione

- 25 Le composé de l'exemple 12 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 12-1) ci-dessus.

- 36 -

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,59 (m, 8H) ; 3,08-3,24 (m, 11H) ; 3,52-3,54 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 7,39-7,359 (m, 5H) ; 9,74 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 516,37 ; M théorique = 515,25

Exemple 13 : N-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)acetamide

13-1) N-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}acetamide

L'intermédiaire 13-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 2,02 (s, 3H) ; 4,36 (s, 3H) ; 7,23-7,53 (m 4H) ; 9,91 (s, 1H) ; 10,67 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 261,22 ; M théorique = 260,08

13-2) N-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)acetamide

Le composé de l'exemple 13 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 13-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,84 (m, 8H) ; 2,01 (s, 3H) ; 3,27-3,41 (m, 10H) ; 3,72-3,73 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 6,25 (sé, 1H) ; 7,30-7,53 (m, 5H) ; 9,50 (sé, 1H) ; 9,86 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 505,40 ; M théorique = 504,26

Point de fusion : 263-265° C

Exemple 14 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

14-1) 3-methoxy-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 14-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 3,61 (s, 3H) ; 3,75 (s, 6H) ; 4,38 (s, 3H) ; 6,72 (s, 2H) ; 10,64 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 294,22 ; M théorique = 293,09

**14-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-
4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 14 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
5 avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 14-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,78-1,83 (m, 8H) ; 2-3 (mé, 2H) ; 3,27-3,40 (m, 10H) ;
3,50 (sé, 9H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 7,34-7,38 (m, 3H)

MH⁺ expérimental = 538,28 ; M théorique = 537,27

Point de fusion : 154-156° C

10 **Exemple 15 : 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-
4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**

15-1) 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 15-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

15 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,40 (s, 3H) ; 6,90-6,96 (t, 1H) ; 7,09-7,14 (m, 2H) ; 10,94 (s,
1H)

MH⁺ expérimental = 240,23 ; M théorique = 239,04

**15-2) 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-
4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**

20 Le composé de l'exemple 15 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle
décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 15-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,72-1,78 (m, 8H) ; 3,20-3,34 (m, 10H) ; 3,67 (m, 2H) ;
4,72 (s, 1H) ; 6,18 (sé, 1H) ; 6,73-7,09 (m, 3H) ; 7,70 (sé, 1H) ; 9,83 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 484,34 ; M théorique = 483,22

25 Point de fusion : 192-194° C

Exemple 16 : 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

16-1) 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 16-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

5 MH⁺ expérimental = 238,16 ; M théorique = 237,02

16-2) 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

10 Le composé de l'exemple 16 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 16-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,83 (m, 8H) ; 3,24-3,34 (m, 10H) ; 3,69-3,71 (m, 2H) ; 4,78 (sé, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 7,00-7,55 (m, 4H) ; 8,37 (sé, 1H) ; 9,24 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 482,34 ; M théorique = 481,20

Point de fusion : 179-181° C

15 **Exemple 17 : 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**

17-1) 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 17-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 238,16 ; M théorique = 237,02

20 **17-2) 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 17 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 17-1) ci-dessus.

25 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,77-1,82 (m, 8H) ; 3,26-3,44 (m, 10H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,77 (s, 1H) ; 6,24 (sé, 1H) ; 7,02-7,69 (m, 5H) ; 9,74 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 482,34 ; M théorique = 481,20

Point de fusion : 209-211° C

Exemple 18 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

18-1) 3-methoxy-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

5 L'intermédiaire 18-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 3,73 (s, 3H) ; 4,34 (s, 3H) ; 6,90-6,94 (d, 2H) ; 7,24 (sé, 2H) ; 10,64 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 234,11 ; M théorique = 233,07

10 **18-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 18 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 18-1) ci-dessus.

15 RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,5 (sé, 3H) ; 1,74-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,40 (m, 10H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,70 (s, 1H) ; 6,66 (m, 2H) ; 6,80-6,90 (m, 2H)

MH⁺ expérimental = 478,23 ; M théorique = 477,25

Point de fusion : 235-237° C

Exemple 19 : 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

20 **19-1) 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione**

L'intermédiaire 19-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 246,24 ; M théorique = 245,07

19-2) 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

25 Le composé de l'exemple 19 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 19-1) ci-dessus.

- 40 -

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,88-1,97 (m, 8H) ; 3,23-3,50 (m, 13H) ; 3,81-3,82 (m, 2H) ; 4,94 (s, 1H) ; 6,52 (sé, 1H) ; 7,56-7,58 (m, 2H) ; 7,97-8,01 (m, 3H) ; 10,19 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 490,13 ; M théorique = 489,25

Point de fusion : 186-188° C

5 **Exemple 20 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

20-1) 3-methoxy-4-[(3-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 20-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 234,20 ; M théorique = 233,07

10 **20-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 20 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 20-1) ci-dessus.

15 **RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,72-1,78 (m, 8H) ; 3,21-3,34 (m, 10H) ; 3,68 (s, 5H) ; 4,73 (s, 1H) ; 6,20-7,63 (m, 6H) ; 9,57 (sé, 1H)**

MH⁺ expérimental = 478,20 ; M théorique = 477,25

Point de fusion : 205-207° C

20 **Exemple 21 : *tert*-butyl (4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate**

21-1) *tert*-butyl {4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl} methylcarbamate

L'intermédiaire 21-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

25 **RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,41 (s, 9H) ; 2,74 (s, 3H) ; 4,30 (s, 2H) ; 4,43 (s, 3H) ; 7,17-7,19 (d, 4H) ; 7,80 (sé, 1H)**

MH⁺ expérimental = 347,24 ; M théorique = 346,15

21-2) *tert*-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate

Le composé de l'exemple 21 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
5 avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 21-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,38 (s, 9H) ; 1,73-1,85 (m, 8H) ; 2,0-2,2 (mé, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 3,32-3,34 (m, 8H) ; 3,47 (m, 2H) ; 3,81 (m, 2H) ; 4,25 (s, 2H) ; 4,70 (s, 1H) ; 7,05-7,20 (m, 4H)

MH⁺ expérimental = 591,26 ; M théorique = 590,33

10 **Exemple 22 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-({4-[(methylamino)methyl]phenyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione hydrochloride**

On additionne une solution d'acide chlorhydrique 1N dilué dans l'éther (0,7 ml, 0,66 mmol) à une solution contenant le composé *tert*-butyl (4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]-3,4-dioxocyclobut-1-en-
15 1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate (0,05 g, 0,12 mmol) isolé à l'exemple 21 dans 5 ml d'éthanol. On agite une heure à température ambiante puis on évapore au rotavapor le solvant et l'excès d'acide. On rajoute de l'éther puis on filtre le solide obtenu.

20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,77-1,93 (m, 8H) ; 2,51 (s, 3H) ; 3,38-3,48 (m, 10H) ; 3,72 (sé, 2H) ; 4,02 (s, 2H) ; 5,23 (s, 1H) ; 7,30-7,55 (m, 5H) ; 8,83 (m, 2 H) ; 11,94 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 491,31 ; M théorique = 490,28

Point de fusion : >260° C

25 **Exemple 23 : 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione**

23-1) 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 23-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,16-1,34 (m, 5H) ; 1,67-1,80 (m, 5H) ; 2,40-2,42 (q, 1H) ; 4,43 (s, 3H) ; 7,13 (s, 4H) ; 7,80 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 286,18 ; M théorique = 285,14

23-2) 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Le composé de l'exemple 23 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 23-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 1,17-1,29 (m, 8H) ; 1,68-1,83 (m, 13H) ; 2,30 (m, 1H) ; 3,31-3,46 (m, 10H) ; 3,82 (s, 2H) ; 4,69 (s, 1H) ; 7,00-7,19 (m, 4H)

MH+ expérimental = 530,29 ; M théorique = 529,32

10 Point de fusion : 218-220° C

Exemple 24: 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

24-1) 3-methoxy-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 24-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

15 RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 0,87 (t, 3H) ; 1,51-1,61 (m, 2H) ; 2,48-2,52 (t, 2 H) ; 4,42 (s, 3H) ; 7,09-7,14 (m, 4H) ; 7,70-7,90 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 246,15 ; M théorique = 245,11

24-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

20 Le composé de l'exemple 24 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 24-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, CDCl₃) : 0,85 (t, 3H) ; 1,47-1,53 (m, 2H) ; 1,73-1,85 (m, 11 H) ; 2,42 (t, 2H) ; 3,31-3,48 (m, 10H) ; 3,82 (m, 2H) ; 4,69 (s, 1H) ; 6,94-6,98 (m, 4H)

25 MH+ expérimental = 490,27 ; M théorique = 489,29

Exemple 25 : *tert*-butyl (4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate

5 **25-1) *tert*-butyl {4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl} carbamate**

L'intermédiaire 25-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 333,18 ; M théorique = 332,14

25-2) *tert*-butyl (4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate

10 Le composé de l'exemple 25 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 25-1) ci-dessus.

15 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,32 (s, 9H) ; 1,71-1,79 (m, 8H) ; 3,21-3,36 (m, 10H) ; 3,66 (m, 2H) ; 3,99 (m, 2H) ; 4,2 (m, 1H) ; 4,73 (s, 1H) ; 6,20 (sé, 1H) ; 7,09-7,26 (m, 4H) ; 7,70 (sé, 1 H) ; 9,60 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 577,25 ; M théorique = 576,32

Point de fusion : 176-180° C

Exemple 26 : 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

20 **26-1) 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione**

L'intermédiaire 26-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 248,10 ; M théorique = 247,05

26-2) 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

25 Le composé de l'exemple 26 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 26-1) ci-dessus.

- 44 -

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,77-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,40 (m, 10H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 5,93 (s, 2H) ; 6,25 (m, 1H) ; 6,67-7,20 (m, 3H) ; 7,70 (sé, 1 H) ; 9,60 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 492,22 ; M théorique = 491,23

5 Point de fusion : 180-190° C

Exemple 27 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

27-1) 3-[(4-hydroxyphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 27-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

10 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,33 (s, 3H) ; 6,70-6,74 (d, 2H) ; 7,12 (sé, 2H) ; 9,36 (sé, 1H) ; 10,52 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 220,10 ; M théorique = 219,05

27-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

15 Le composé de l'exemple 27 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 27-1) ci-dessus.

20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,46 (m, 10H) ; 3,71-3,73 (m, 2H) ; 4,78 (s, 1H) ; 6,25 (m, 1H) ; 6,68-6,73 (m, 2H) ; 7,16-7,18 (m, 2H) ; 7,70 (sé, 1 H) ; 9,60 (sé, 2H)

MH⁺ expérimental = 464,22 ; M théorique = 463,23

Point de fusion : >260° C

Exemple 28 : 3-{{4-(aminométhyl)phényl}amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione hydrochloride

25

Le composé est synthétisé à partir de l'exemple 25 selon une méthode décrite à l'exemple 22.

- 45 -

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,73-1,87 (m, 8H) ; 3,27-3,46 (m, 8H) ; 3,64-3,67 (m, 2H) ; 3,86-3,90 (m, 2H) ; 5,717 (s, 1H) ; 6,25 (m, 1H) ; 7,35-7,49 (m, 4H) ; 8,20 (sé, 3H) ; 8,98 (sé, 1 H) ; 11,01-11,15 (m, 2H)

MH⁺ expérimental = 477,21 ; M théorique = 476,26

5 Point de fusion : 224-226° C

Exemple 29 : *tert*-butyl [2-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)ethyl]carbamate

10 **29-1) *tert*-butyl (2-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}ethyl) carbamate**

L'intermédiaire 29-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

MH⁺ expérimental = 347,19 ; M théorique = 346,15

15 **29-2) *tert*-butyl [2-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)ethyl]carbamate**

Le composé de l'exemple 29 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 29-1) ci-dessus.

20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,31 (s, 9H) ; 1,73-1,78 (m, 8H) ; 2,55-2,59 (m, 2H) ; 3,02-3,05 (m, 2H) ; 3,21-3,34 (m, 10H) ; 3,67-3,69 (m, 2H) ; 4,74 (s, 1H) ; 6,25 (sé, 1H) ; 6,77 (sé, 1H) ; 7,06 (m, 2H) ; 7,24 (m, 2H) ; 7,80 (sé, 1H) ; 9,7 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 591,22 ; M théorique = 590,33

Point de fusion : 216-218° C

25 **Exemple 30**: 3-{[4-(2-aminoethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione hydrochloride

Le composé est synthétisé à partir de l'exemple 29 selon une méthode décrite à l'exemple 22.

- 46 -

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,72-1,86 (m, 8H) ; 2,74-2,78 (m, 2H) ; 2,91-2,95 (m, 2H) ; 3,35-3,40 (m, 11H) ; 3,63-3,66 (m, 2H) ; 5,19 (s, 1H) ; 7,13-7,15 (m, 2H) ; 7,40-7,45 (m, 2H) ; 7,88 (sé, 3H) ; 8,80 (sé, 1H) ; 10,8 (m, 2H)

MH⁺ expérimental = 491,22 ; M théorique = 490,28

5 Point de fusion : 250-252° C

Exemple 31 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

31-1) 3-[(4-fluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 31-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

10 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,36 (s, 3H) ; 7,17-7,35 (m, 4H) ; 10,73 (sé, 1 H)

MH⁺ expérimental = 222,10 ; M théorique = 221,05

31-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

15 Le composé de l'exemple 31 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 31-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,84 (m, 8H) ; 3,26-3,40 (m, 10H) ; 3,71-3,73 (m, 2H) ; 4,81 (sé, 1H) ; 6,25 (sé, 1H) ; 7,13-7,40 (m, 4H) ; 7,80 (sé, 1 H) ; 9,80 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 466,21 ; M théorique = 465,23

20 Point de fusion : 241-243° C

Exemple 32 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione

32-1) 3-methoxy-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 32-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

25 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,40 (s, 3H) ; 7,54-7,56 (d, 2H) ; 7,70-7,72 (d, 2H) ; 10,99 (s, 1H)

MH+ expérimental = 272,03 ; M théorique = 271,05

**32-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-
4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Le composé de l'exemple 32 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle
5 décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 32-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,77-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,41 (m, 10H) ; 3,71-3,73 (m, 2H) ;
4,79 (s, 1H) ; 6,25 (sé, 1H) ; 7,53-7,83 (m, 5H) ; 9,94 (sé, 1H)

MH+ expérimental = 516,20 ; M théorique = 515,23

10 Point de fusion : >250° C

**Exemple 33 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-
4-[(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

33-1) 4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzonitrile

L'intermédiaire 33-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

15 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,40 (s, 3H) ; 7,54-7,56 (d, 2H) ; 7,79-7,82 (d, 2H) ; 11,05 (s,
1H)

MH+ expérimental = 229,12 ; M théorique = 228,05

**33-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-
4-[(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

20 Le composé de l'exemple 33 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle
décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 33-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,44 (m, 10H) ; 3,71-3,73 (m, 2H) ;
4,80 (s, 1H) ; 6,29 (sé, 1H) ; 7,52-7,91 (m, 5H) ; 10,01 (sé, 1H)

25 MH+ expérimental = 473,21 ; M théorique = 472,23

Point de fusion : >250° C

Exemple 34 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

34-1) 3-methoxy-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 34-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

- 5 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,41 (s, 3H) ; 7,56-7,59 (d, 2H) ; 8,21-8,23 (d, 2H) ; 11,21 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 249,05 ; M théorique = 248,04

34-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

- 10 Le composé de l'exemple 34 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 34-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,83-1,89 (m, 8H) ; 3,33-3,49 (m, 10H) ; 3,81-3,83 (m, 2H) ; 4,85 (s, 1H) ; 6,34 (sé, 1H) ; 7,59-8,26 (m, 5H) ; 10,40 (sé, 1H)

- 15 MH⁺ expérimental = 493,22 ; M théorique = 492,22

Exemple 35 : 3-anilino-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

35-1) 3-methoxy-4-(phenylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 35-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

- 20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,37 (s, 3H) ; 7,08-7,7,12 (m, 1H) ; 7,34-7,35 (m, 4H) ; 10,72 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 204,14 ; M théorique = 203,06

35-2) 3-anilino-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

- 25 Le composé de l'exemple 35 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 35-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,77-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,42 (m, 10H) ; 3,72-3,74 (m, 2H) ; 4,79 (s, 1H) ; 6,26 (sé, 1H) ; 6,98-7,41 (m, 5H) ; 7,80 (sé, 1H) ; 9,80 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 448,20 ; M théorique = 447,24

Exemple 36 : 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

36-1) 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 36-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,39 (s, 3H) ; 7,19-7,22 (m, 1H) ; 7,43-7,46 (dd, 1H) ; 7,53-7,57 (m, 1H) ; 10,92 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 256,07 ; M théorique = 255,01

36-2) 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Le composé de l'exemple 36 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 36-1) ci-dessus.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,78-1,84 (m, 8H) ; 3,27-3,44 (m, 10H) ; 3,71-3,73 (m, 2H) ; 4,80 (s, 1H) ; 6,29 (sé, 1H) ; 7,52-7,91 (m, 4H) ; 10,00 (sé, 1H)

MH⁺ expérimental = 500,14 ; M théorique = 499,19

Exemple 37 : 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

37-1) 3-methoxy-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

L'intermédiaire 37-1) est préparé selon la méthode décrite au paragraphe 8-2).

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 4,41 (s, 3H) ; 7,56-7,59 (d, 2H) ; 8,21-8,23 (d, 2H) ; 11,21 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 205,14 ; M théorique = 204,05

37-2) 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione

Le composé de l'exemple 37 a été synthétisé selon une méthode analogue à celle décrite à l'exemple 9, à partir de l'intermédiaire préparé au paragraphe 1-2), par réaction
5 avec l'intermédiaire préparé au paragraphe 37-1) ci-dessus.

MH⁺ expérimental = 449,21 ; M théorique = 448,23

Exemple 38 : 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-[(2-{[2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione

38-1) 2,4-dichloro-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidine

10 On ajoute le composé pyrrolidine (0,956 ml, 12 mmol) dilué dans 8 ml de tétrahydrofurane à une solution contenant de la 2,4,6-trichloropyrimidine (2 g, 12 mmol) et la triéthylamine (1,95 ml, 14 mmol) dans 10 ml de tétrahydrofurane à la température de 0° C. On agite pendant 0,5 heure à cette température puis on agite pendant 5 heures à 23° C. On ajoute ensuite 50 ml d'eau puis on réalise une extraction avec 2 x 30 ml
15 d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. L'huile ainsi obtenue est déposée sur une colonne de chromatographie de type Biotage contenant de la silice (éluant : acétate d'éthyle-heptane : 15-85 à 25-75) et on obtient un solide sous forme d'une poudre blanche. Le rendement de la réaction est 60 %.

20 RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,85-1,99 (m, 4H) ; 3,34-3,49 (m, 4H) ; 6,64 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 218,00 ; M théorique = 217,02

38-2) 4-chloro-N,N-diethyl-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-2-amine

On ajoute le composé diéthylamine (0,5 ml, 7 mmol) à une solution contenant de la 2,4-dichloro-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidine (1,5 g, 7 mmol) et la triéthylamine (1,15 ml,
25 8 mmol) dans 60 ml de tétrahydrofurane à la température de 23° C. On chauffe pendant 2 heures à 60° C puis on rajoute 0,3 ml de triéthylamine et on agite pendant 10 heures à 23° C. On ajoute ensuite 50 ml d'eau puis on réalise une extraction avec 2 x 30 ml d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium puis on évapore le solvant à l'évaporateur rotatif. L'huile ainsi obtenue est déposée sur une colonne de
30 chromatographie de type Biotage contenant de la silice (éluant : acétate d'éthyle-

heptane : 1-4) et on obtient un solide sous forme d'une poudre blanche. Le rendement de la réaction est 21 %.

RMN-¹H (δ ppm, DMSO) : 1,08 (t, 6H) ; 1,88 (m, 4H) ; 3,27-3,50 (m, 8H) ; 5,73 (s, 1H)

MH⁺ expérimental = 255,17 ; M théorique = 254,13

5 **38-3) *N*⁴-(2-aminoethyl)-*N*²,*N*²-diethyl-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidine-2,4-diamine**

Dans un tube en verre scellé adapté au chauffage micro-ondes, on chauffe à 190° C dans un four à micro-ondes (Biotage, Emrys Optimiser) pendant 3600 secondes le composé 4-chloro-*N,N*-diethyl-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-2-amine tel que préparé au paragraphe 38-2) (0,36 g, 1,4 mmol) et de l'éthylènediamine (0,76 ml, 11 mmol). Une fois la réaction terminée, on rajoute 20 ml d'eau puis on réalise une extraction à l'acétate d'éthyle. On lave avec 3 x 20 ml d'eau puis on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. On évapore à sec jusqu'à obtention d'une huile brune. Le rendement de la réaction est de 80 %.

MH⁺ expérimental = 279,19 ; M théorique = 278,20

15 **38-4) 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-[(2-{[2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione**

Un mélange contenant de la *N*⁴-(2-aminoethyl)-*N*²,*N*²-diethyl-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidine-2,4-diamine telle que préparée au paragraphe 38-3) (0,31 g, 1,1 mmol) et du 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (0,27 g, 1,1 mmol) tel que préparé au paragraphe 8-2) dans 8 ml de méthanol est chauffé à 60° C pendant 2 heures. Une fois la réaction terminée, on filtre sur fritté le solide formé et on lave au méthanol. Après séchage, on obtient un solide sous forme d'une poudre de couleur orange.

MH⁺ expérimental = 484,20 ; M théorique = 483,21

25 **Etude pharmacologique des composés selon l'invention :**

Protocoles des tests

i) *Mesure de l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante CDC25C purifiée :*

L'activité phosphatase de la protéine MBP-CDC25C est évaluée par la déphosphorylation du 3-O-méthylfluorescéine-phosphate (OMFP) en

3-O-méthylfluorescéine (OMF) avec une détermination de la fluorescence à 475 nm du produit de la réaction. Cet essai permet d'identifier des inhibiteurs de l'enzyme recombinante CDC25. La préparation de la protéine de fusion MBP-CDC25C est décrite dans la demande de brevet PCT publiée sous le numéro WO 01/44467.

- 5 La réaction est réalisée en format de plaque 384 puits sous un volume final de 50 µl. La protéine MBP-CDC25C (préparée comme décrit ci-dessus) est conservée dans le tampon d'élution suivant : 20 mM Tris-HCl pH 7,4 ; 250 mM NaCl ; 1 mM EDTA ; 1 mM de dithiothréitol (DTT) ; 10 mM maltose. Elle est diluée à la concentration de 60 µM dans le tampon de réaction suivant : 50 mM Tris-HCl pH 8,2 ; 50 mM NaCl ; 1 mM DTT ;
10 20 % glycérol. La mesure du bruit de fond est effectuée avec le tampon sans addition de l'enzyme. Les produits sont testés à des concentrations décroissantes à partir de 40 µM. La réaction est initiée par l'ajout d'une solution OMFP à 500 µM finale (préparée extemporanément à partir d'une solution stock 12,5 mM dans du DMSO 100 % (Sigma #M2629). Après 4 heures à 30 °C dans une plaque 384 puits à usage unique, la
15 fluorescence mesurée à DO 475 nm est lue à l'aide d'un lecteur de plaque Victor² (EGG-Wallac). La détermination de la concentration inhibant de 50 % la réaction enzymatique est calculée à partir de trois expériences indépendantes. Seules les valeurs contenues dans la partie linéaire de la sigmoïde sont retenues pour l'analyse de régression linéaire.

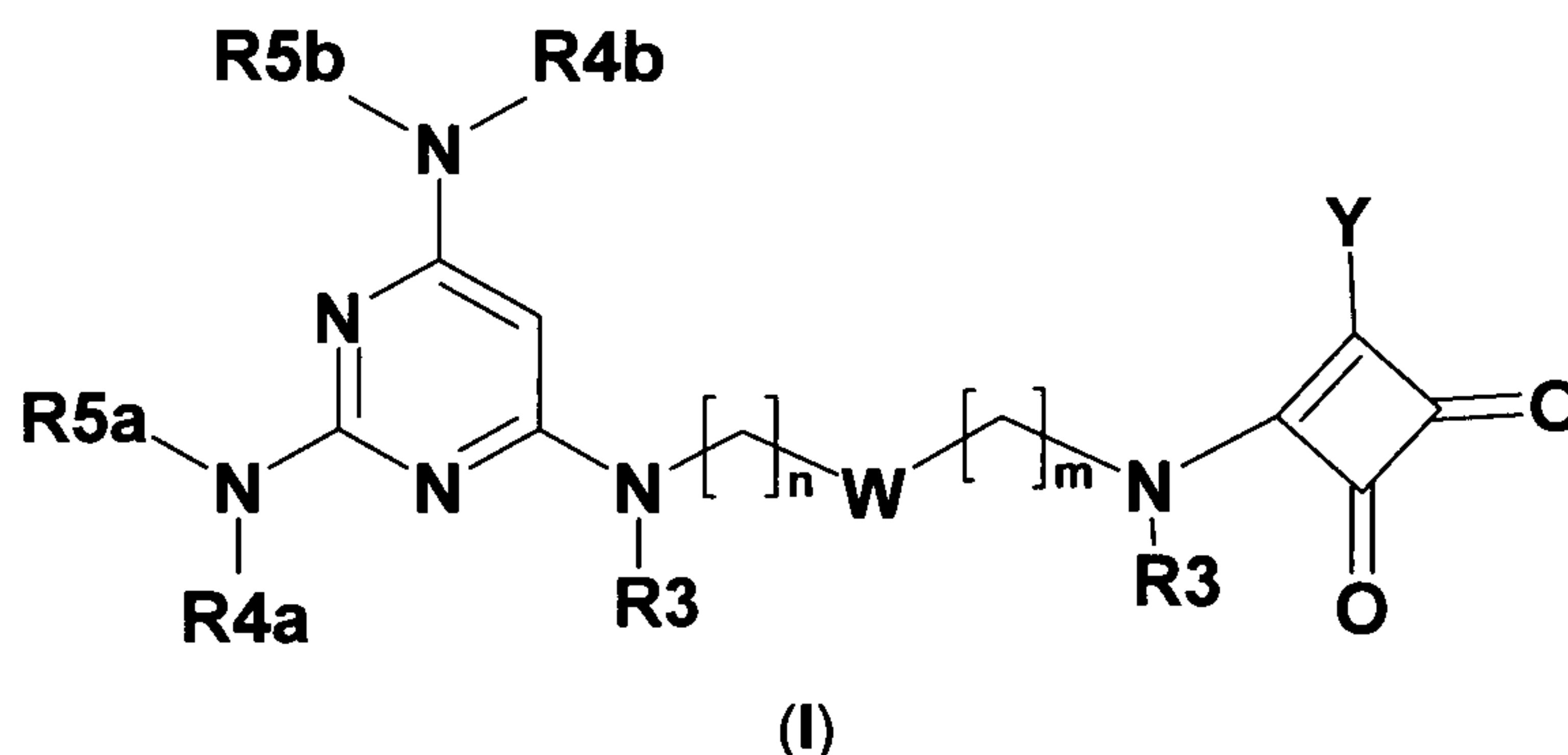
20 ii) *Caractérisation de l'activité anti-proliférative :*

- A titre d'exemple, on étudiera l'effet d'un traitement sur deux lignées de cellules humaines Mia-Paca2 et DU145 par les composés des exemples décrits précédemment. Les lignées cellulaires DU145 (cellules humaines de cancer de la prostate) et Mia-PaCa2 (cellules humaines de cancer du pancréas) ont été acquises auprès de
25 American Tissue Culture Collection (Rockville, Maryland, USA). Les cellules placées dans 80 µl de milieu Eagle modifié de Dulbecco (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) complété avec 10 % de sérum foetal de veau inactivé par chauffage (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), 50 000 unités/l de pénicilline et 50 mg/l streptomycine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France), et 2 mM de glutamine (Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, France) ont
30 étéensemencées sur une plaque de 96 puits au jour 0. Les cellules ont été traitées au jour 1 pendant 96 heures avec des concentrations croissantes de chacun des composés à tester jusqu'à 10 µM. A la fin de cette période, la quantification de la prolifération cellulaire est évaluée par test colorimétrique en se basant sur le clivage du sel de tétrazolium WST1 par les déhydrogénases mitochondriales dans les cellules viables
35 conduisant à la formation de formazan (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Ces

tests sont effectués en double avec 8 déterminations par concentration testée. Pour chaque composé à tester, les valeurs incluses dans la partie linéaire de la sigmoïde ont été retenues pour une analyse en régression linéaire et utilisées pour estimer la concentration inhibitrice CI_{50} . Les produits sont solubilisés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10^{-2} M et utilisés en culture avec 0,1 % DMSO en final.

Résultats des tests :

- a)** Les composés des exemples suivants présentent sur l'activité phosphatase de l'enzyme recombinante CDC25-C purifiée une CI_{50} inférieure ou égale à :
- 15 000 nM : exemples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36.
 - 5000 nM : exemples 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36
 - 1000 nM : exemples 3, 5, 9, 15, 16, 18, 19, 21, 24, 25, 26, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36.
- b)** Les composés des exemples suivants présentent sur la prolifération cellulaire des lignées Mia-Paca2 une CI_{50} inférieure ou égale à :
- 10 000 nM : exemples : 5, 8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36 ;
 - 2000 nM : exemples : 9, 11, 15, 32, 34, 36.
- c)** Les composés des exemples suivants présentent sur la prolifération cellulaire des lignées DU-145 une CI_{50} inférieure ou égale à :
- 10 000 nM : exemples : 5, 8, 9, 10, 11, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 29, 31, 32, 33, 34, 36 ;
 - 5000 nM : exemples : 9, 10, 11, 15, 17, 24, 32, 34, 36 ;
 - 2000 nM : exemple : 9.

REVENDICATIONS**1. Composé de formule générale (I)**

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

Y représente indépendamment un radical NR₁R₂ ou OR₁₃ ;

W représente indépendamment -NR₆- ou -CR₆R₇- ;

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

n et m sont des nombres entiers compris entre 0 et 4 inclus ;

10 R_{4a} et R_{5a} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

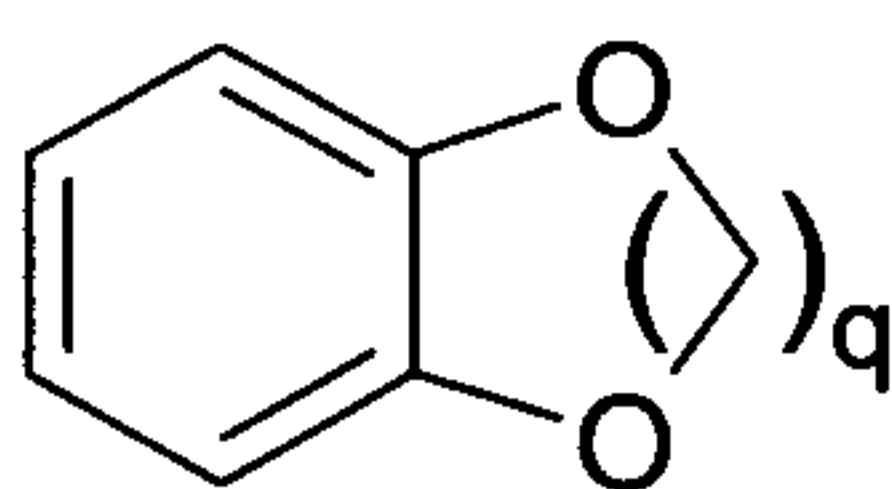
15 R_{4b} et R_{5b} représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

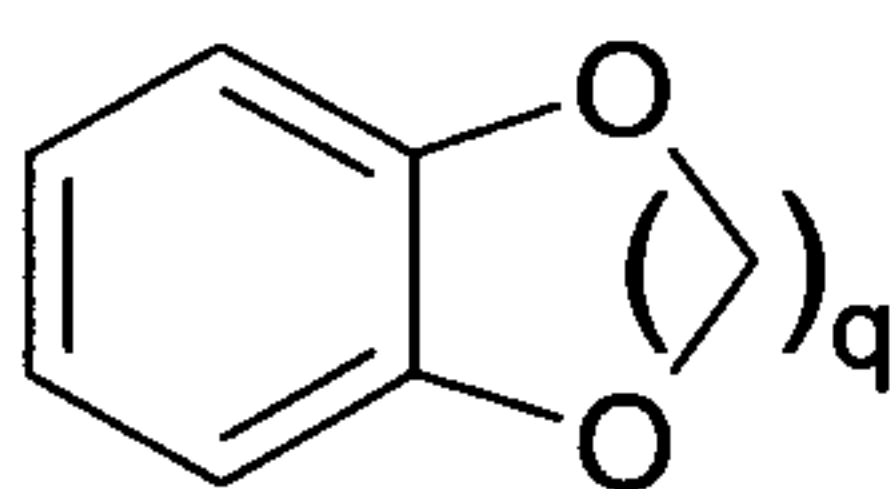
R₁, R₂ et R₁₃ représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- alkyle ;

- arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

- hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -NH-(C=O)-R14, -(C=O)-R14 ou -(CH₂)_p-NR14-(C=O)-O-R15 dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 3 inclus ; ou



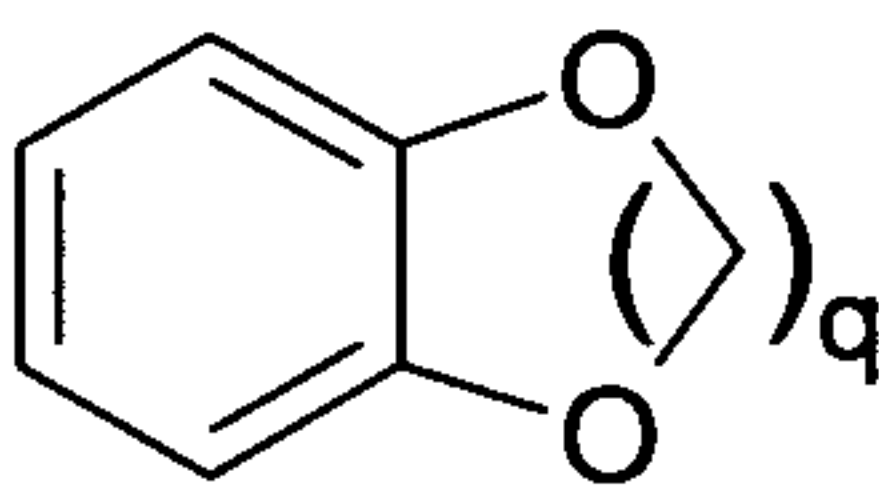
- un radical de formule  dans lequel q représente 1 ou 2 ;
- ou bien R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;
- R6 et R7 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- R14 et R15 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.
- 2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R4a, R5a, R4b et R5b sont tels que les groupements -NR4aR5a et -NR4bR5b sont identiques.
- 3. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que R4a, R5a, R4b et R5b sont tels que les groupements -NR4aR5a et -NR4bR5b sont différents.
- 4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que :
- Y représente indépendamment un radical NR1R2 ou OR13 ;
- W représente indépendamment -NR6- ou -CR6R7- ;
- R3 représente un atome d'hydrogène ;
- n et m sont des nombres entiers compris entre 0 et 2 inclus ;
- R4a et R5a représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

R4b et R5b représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- 5 - alkyle ;
- arylalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;
- hétéroaryle ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, hydroxy, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, cycloalkyle, aryle, hétéroaryle, -NH-(C=O)-R14, -(C=O)-R14 ou -(CH₂)_p-NR14-(C=O)-O-R15 dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 2 inclus ; ou

10

- un radical de formule  dans lequel q représente 1 ou 2 ;

- 15 ou bien R1 et R2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle ;

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

R13 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

R14 et R15 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle.

- 20 5. Composé selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que

Y représente un radical NR1R2 ;

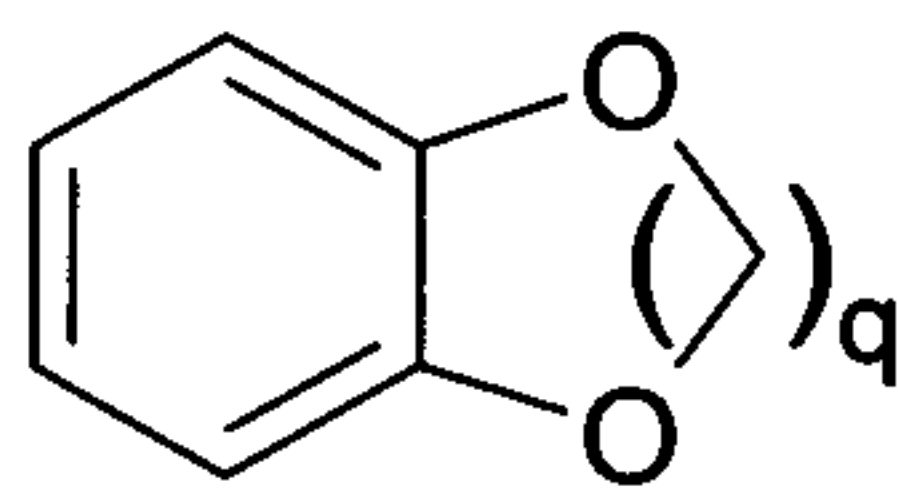
W représente -CR6R7- ;

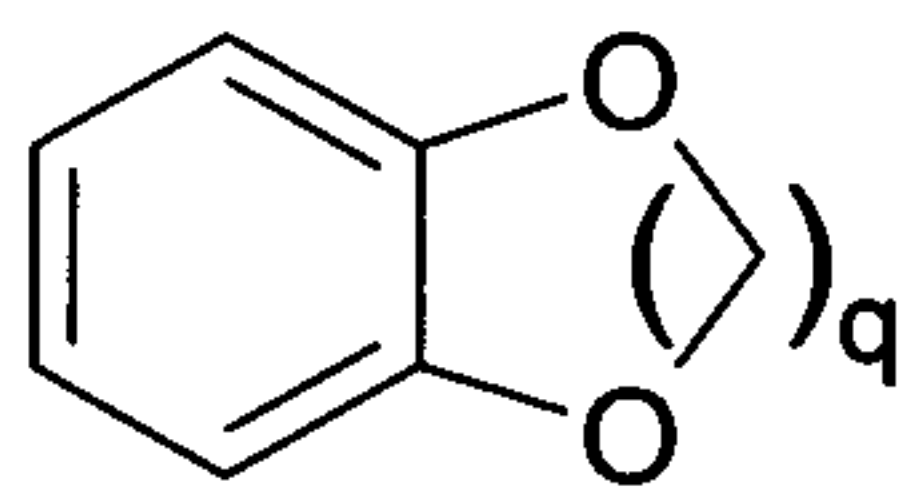
R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi :

- 25 - alkyle,

- arylalkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ;
- aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, aryle, $-(C=O)-R_{14}$ ou $-(CH_2)_p-NR_{14}-(C=O)-O-R_{15}$ dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 2 inclus ; ou

5



- un radical de formule  dans lequel q représente 1 ;

R6 et R7 représentent un atome d'hydrogène.

6. Composé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que :

10 R4a et R5a représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle choisi parmi la pyrrolidine et la piperidine ;

R4b et R5b représentent un radical alkyle ou bien forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils se rattachent, un hétérocycloalkyle choisi parmi la pyrrolidine et la piperidine ;

15 R1 et R2 représentent indépendamment un atome d'hydrogène, ou un radical choisi parmi alkyle, benzyle éventuellement substitué par un atome d'halogène, benzodioxole, ou phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, trifluorométhyle, phényle, $-(C=O)-R_{14}$ ou $-(CH_2)_p-NR_{14}-(C=O)-O-R_{15}$ dans lequel p représente un nombre entier compris entre 1 et 2 inclus.

20

7. Composé selon l'une des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que Y représente NR_1R_2 , W représente $-CR_6R_7-$, R1 représente un atome d'hydrogène et R2 un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, alkyle, alkoxy, haloalkyle, phényle.

25 8. Composé selon la revendication 7 caractérisé en ce que R2 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents.

9. Composé selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisé en ce que W représente $-CR_6R_7-$, R6 et R7 représentent respectivement un atome d'hydrogène, n représente

un nombre entier choisi parmi 1 et 2, et m représente un nombre entier choisi parmi 0, 1 et 2.

10. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le terme alkyle des radicaux alkyle, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkylaminoalkyle, dialkylaminoalkyle, aralkyle représente un radical choisi parmi méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, et tertibutyle.

11. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le terme aryle des radicaux aryle et aralkyle représente le radical phényle.

12. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le terme hétérocycloalkyle représente un radical choisi parmi pyrrolidino, piperidino, morpholino, et azetidino.

13. Composé selon la revendication 12 caractérisé en ce que le terme hétérocycloalkyle représente un radical pyrrolidino.

14. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le terme cycloalkyle représente un radical choisi parmi cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle.

15. Composé selon l'une des revendications 1 à 9 caractérisé en ce que le terme hétéroaryle représente le radical pyridinyle, pyrolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, thienyle, furyle.

16. Composé selon la revendication 15 caractérisé en ce que le terme hétéroaryle représente le radical tétrazolyle ou pyridinyle.

17. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés suivants :

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-piperidin-1-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-(butylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-morpholin-4-ylcyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorobenzyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}amino)-4-hydroxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[{2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}(methyl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 15 - 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{[3-(1*H*-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - *N*-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)acetamide ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 25 - 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(3-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate ;
- 10 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-({4-[(methylamino)methyl]phenyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 15 - *tert*-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate ;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-hydroxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-{[4-(aminomethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl[2-(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}phenyl)ethyl]carbamate ;
- 25 - 3-{[4-(2-aminoethyl)phenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 61 -

- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-{[4-(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 5 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-{[4-(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-anilino-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 10 - 3-{[4-chloro-3-fluorophenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-{[4-chlorophenyl]amino}-4-[(2-{[2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-yl]pyrimidin-4-yl}amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 15 ou un de ses sels.
- 18.** Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés suivants :
- 3-{[4-chlorobenzyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 20 - 3-{[4-chlorophenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 25 - 3-{[3,5-difluorophenyl]amino}-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-yl)pyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino)-4-{[4-methoxyphenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

- 62 -

- 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)methylcarbamate ;
- 5 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl(4-{[2-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl]amino}benzyl)carbamate ;
- 10 - 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl} amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-fluorophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 15 - 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-cyanophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-[(2-{[2-(diethylamino)-6-pyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl]amino}ethyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;

ou un de ses sels.

19. Composé selon la revendication 18 caractérisé en ce que ledit composé est le
25 composé suivant ou un de ses sels :

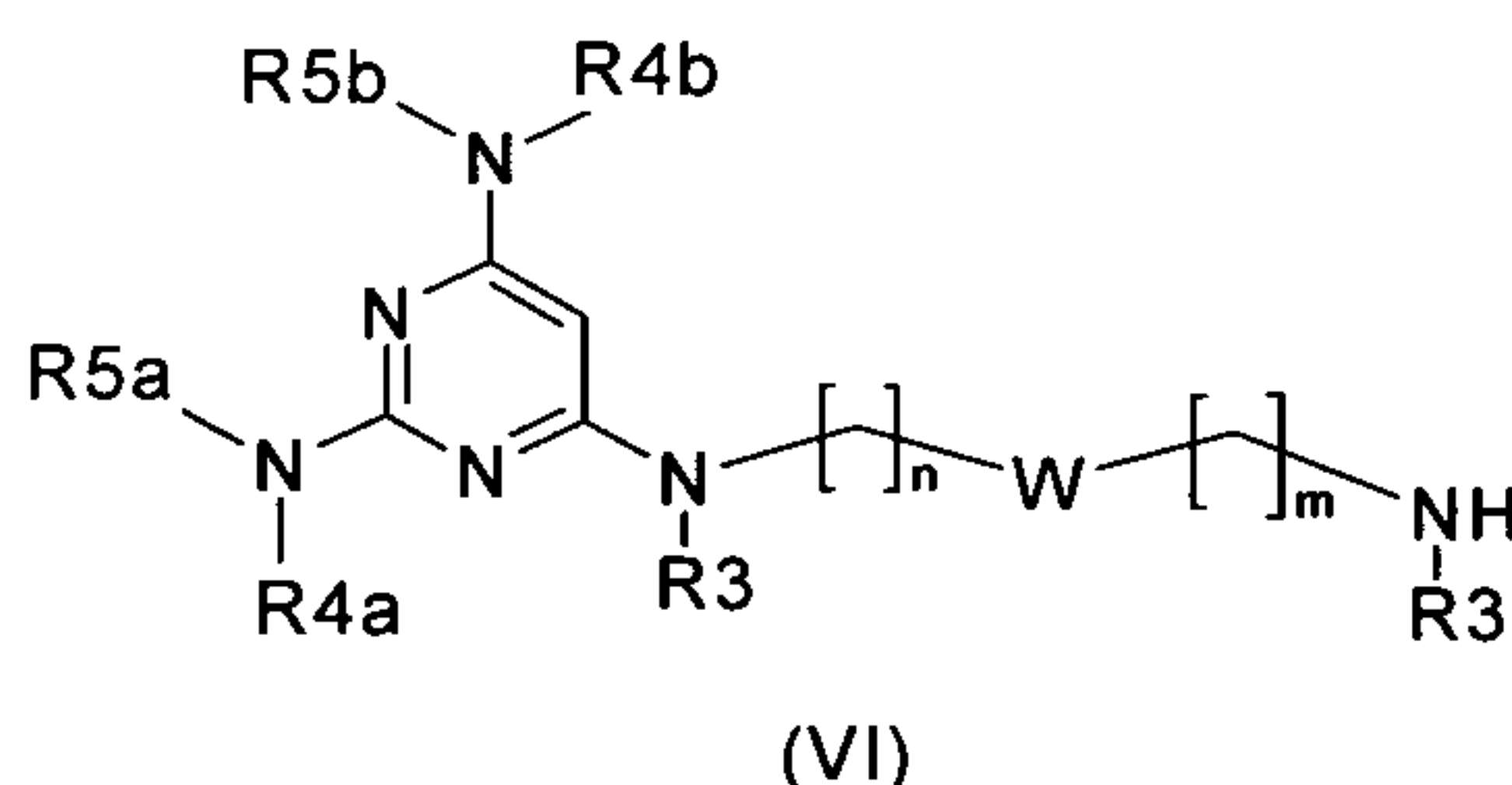
- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-({2-[(2,6-dipyrrolidin-1-ylpyrimidin-4-yl)amino]ethyl}amino) cyclobut-3-ene-1,2-dione.

20. Composé industriel, intermédiaire de synthèse, choisi parmi les composés suivants :

- 3-[(4-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-{[4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]amino}-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 5 - 3-(biphenyl-4-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-{[4-(2H-tetrazol-5-yl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- N-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}acetamide ;
- 3-methoxy-4-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3,5-difluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 10 - 3-[(2-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(3-chlorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-[(4-methoxyphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-acetylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl}
- 15 methylcarbamate ;
- 3-[(4-cyclohexylphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-[(4-propylphenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl {4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzyl} carbamate ;
- 3-(1,3-benzodioxol-5-ylamino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 20 - 3-[(4-hydroxyphenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- *tert*-butyl(2-{4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]phenyl}ethyl) carbamate ;
- 3-methoxy-4-{[4-(trifluoromethyl)phenyl]amino}cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 4-[(2-methoxy-3,4-dioxocyclobut-1-en-1-yl)amino]benzonitrile ;

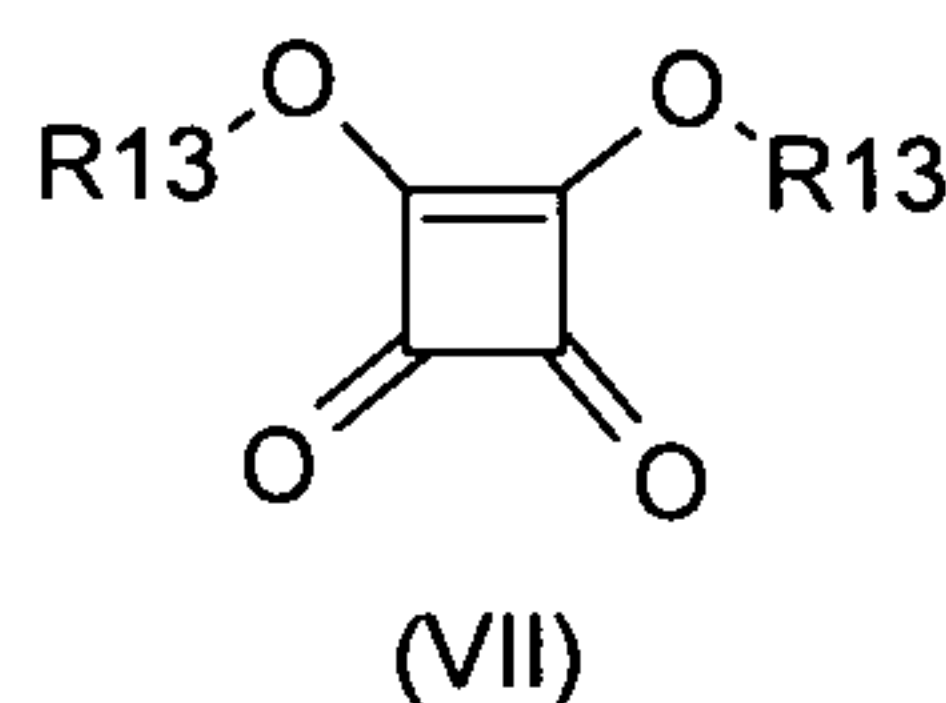
- 3-methoxy-4-[(4-nitrophenyl)amino]cyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-[(4-chloro-3-fluorophenyl)amino]-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione ;
- 3-methoxy-4-(pyridin-3-ylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione.

21. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) selon la
5 revendication 1 à partir des composés de formule générale (VI)



dans lequel R3, R4a, R5a, R4b, R5b, W, m et n sont tels que définis à la revendication 1 et caractérisé en ce que :

a) soit on fait réagir le composé de formule générale (VI) tel que défini ci-dessus avec
10 un composé de formule générale (VII)



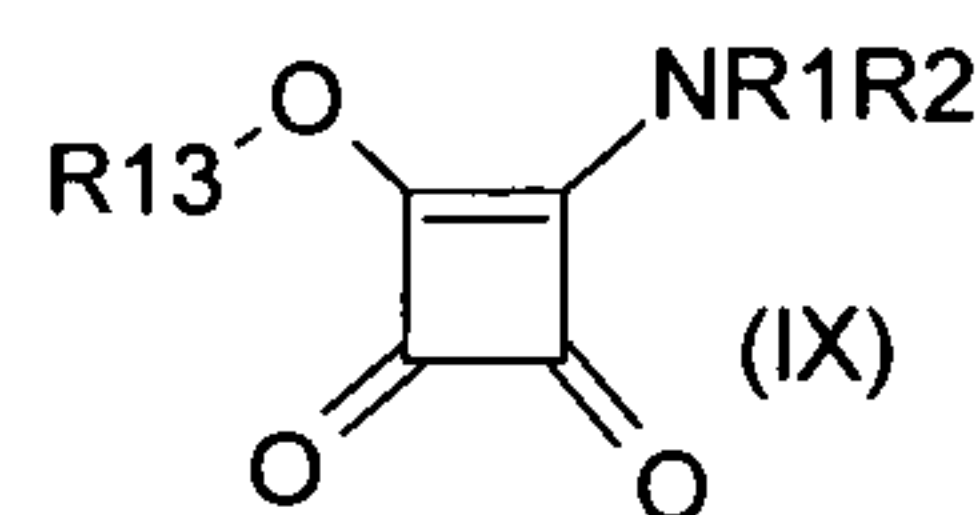
dans lequel R13 est tel que défini à la revendication 1 pour obtenir le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente OR13 ;

et on peut faire réagir le composé de formule générale (I) ainsi obtenu dans lequel Y
15 représente OR13 et R13 représente un radical alkyle :

- soit avec un acide minéral pour former le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente OR13 et R13 représente un atome d'hydrogène ;
- soit avec une amine de formule générale HNR1R2 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis à la revendication 1 pour former le composé de formule générale (I)
20 dans lequel Y représente NR1R2 ;

b) soit on fait réagir le composé de formule générale (VI) tel que défini ci-dessus avec un composé de formule générale (IX)

- 65 -



dans lequel R1, R2 et R13 sont tels que définis à la revendication 1 pour obtenir le composé de formule générale (I) dans lequel Y représente NR1R2.

- 22.** Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 19 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 23.** A titre de médicament, un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 19 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.
- 24.** Utilisation d'au moins un composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 19 ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé, pour préparer un médicament destiné à traiter ou prévenir une maladie ou un désordre choisi parmi les maladies suivantes ou les désordres suivants : le cancer, les maladies prolifératives tumorales, les maladies prolifératives non tumorales, les maladies neurodégénératives, les maladies parasitaires, les infections virales, l'alopecie spontanée, l'alopecie induite par des produits exogènes, l'alopecie radio-induite, les maladies auto-immunes, les rejets de greffes, les maladies inflammatoires ou les allergies.
- 25.** Utilisation selon la revendication 24, caractérisée en ce que le médicament préparé est destiné à traiter ou prévenir les cancers.
- 26.** Utilisation selon la revendication 25, caractérisée en ce que les cancers destinés à être traités ou prévenus sont choisis parmi les cancers du colon, du rectum, de l'estomac, des poumons, du pancréas, du rein, des testicules, du sein, de l'utérus, de l'ovaire, de la prostate, de la peau, des os, de la moelle épinière, du cou, de la langue, de la tête ainsi que les sarcomes, les carcinomes, les fibroadénomes, les neuroblastomes, les leucémies, les mélanomes.

