

WO 2013/061005 A1

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle

Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale

WO 2013/061005 A1

(43) Date de la publication internationale
2 mai 2013 (02.05.2013)

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 405/06 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/4025 (2006.01)
C07D 407/06 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2012/052479

(22) Date de dépôt international :

26 octobre 2012 (26.10.2012)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

61/552,829 28 octobre 2011 (28.10.2011) US
1159829 28 octobre 2011 (28.10.2011) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : MUSICKI, Branislav; 15, rue Verdi, F-06000 Nice (FR). AUBERT, Jérôme; 17 Chemin des Chèvrefeuilles, 06130 Grasse (FR). BOITEAU, Jean-Guy; 136 B Chemin du Ribas, 06560 Valbonne (FR). CLARY, Laurence; 334, Boulevard Honoré Teisseire, 06480 La Colle-Sur-Loup (FR). ROSSIO, Patricia; Villa Soana, Allée du Panorama, Plascassier, 06130 Grasse (FR).

SCHUPPLI-NOLLET, Marlène; 9, rue des Abris, 06620 Le Bar Sur Loup (FR).

(74) Mandataire : CASALONGA & ASSOCIES; 8 avenue Percier, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

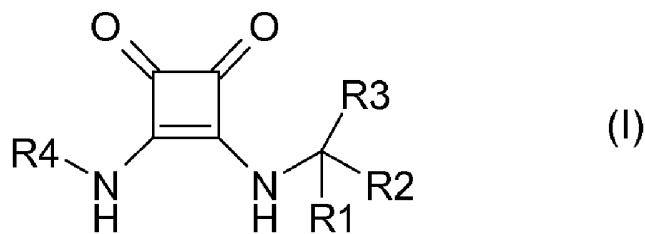
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,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

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Titre : DISUBSTITUTED 3,4-DIAMINO-3-CYCLOBUTENE-1,2-DIONE COMPOUNDS FOR USE IN THE TREATMENT OF CHEMOKINE-MEDIATED PATHOLOGIES

(54) Titre : COMPOSÉS DI-SUBSTITUÉS DE LA DIAMINO-3,4-CYCLOBUTÈNE-3-DIONE-1,2 UTILES DANS LE TRAITEMENT DE PATHOLOGIES MÉDIÉES PAR DES CHIMIOKINES



(57) Abstract : The present invention relates to novel disubstituted 3,4-diamino-3-cyclobutene-1,2-dione compounds, represented by the following general formula (I): the pharmaceutical compositions containing these compounds and the use of these compounds and these compositions for the treatment of chemokine-mediated pathologies.

(57) Abrégé : La présente invention porte sur de nouveaux composés di-substitués de la diamino-3,4- cyclobutène-3-dione-1,2, répondant à la formule générale (I) suivante : sur les compositions pharmaceutiques contenant ces composés ainsi que sur l'utilisation de ces composés et de ces compositions pour le traitement de pathologies médiées par des chimiokines.

**composés di-substitués de la diamino-3,4-cyclobutène-3-dione-1,2
utiles dans le traitement de pathologies médiées par des chimiokines.**

5

Domaine de l'invention :

La présente invention porte sur de nouveaux composés di-substitués de la diamino-3,4-cyclobutène-3-dione-1,2, sur les compositions pharmaceutiques contenant ces composés ainsi que sur l'utilisation de ces composés et de ces compositions pour le traitement de pathologies médiées par des chimokines.

15 Etat de la technique antérieur à l'invention :

Les chimokines ou cytokines sont de petites protéines solubles. Leur rôle le plus connu est l'attraction et le contrôle de l'état d'activation des cellules du système immunitaire. Toutes les chimokines exercent leurs fonctions en se fixant sur des récepteurs couplés aux protéines G.

20 Certaines chimokines sont considérées comme pro-inflammatoires. La sécrétion de ces chimokines peut être induite lors de la réponse immune afin de favoriser l'arrivée de cellules du système immunitaire au niveau d'un site infectieux.

Il existe deux types de chimokines : les chimokines pro-inflammatoires et les chimokines constitutives.

25 Les chimokines pro-inflammatoires (ou « inductibles ») sont produites au niveau de sites d'inflammation par des cellules de tissus ou des leucocytes infiltrés, après contact avec un agent pathogène.

30 Les chimokines constitutives (ou « homéostatiques ») sont produites dans les organes lymphoïdes et dans certains organes non-lymphoïdes tels que la peau et les muqueuses. Elles régulent le trafic lymphocytaire et la localisation des lymphocytes au sein de ces organes pendant la lymphopoïèse mais également pour maintenir l'immunosurveillance.

La nomenclature de ces récepteurs à chimokines est basée sur le groupe de chimokines auquel son ligand appartient. Ainsi, les récepteurs correspondant aux chimokines du groupe CXC sont, par exemple, appelés CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, etc, et les récepteurs correspondant aux chimokines du groupe CC sont, par exemple, appelés CCR1, CCR2, CCR3, etc. Ces récepteurs présentent tous une structure tertiaire semblable, et ils sont couplés

à une protéine G : ils font donc partie de la superfamille des GPCR (G Protein Coupled Receptor).

L'interleukine-8 ou IL-8 (également nommé CXCL-8) est un membre de la famille des chimiokines CXC, qui joue un rôle primordial dans le recrutement des neutrophiles vers le

5 site d'inflammation. Deux récepteurs, CXCR1 & CXCR2 sont connus pour être spécifiquement activés par IL-8. Alors que CXCR2 se lie avec une forte affinité à IL-8 et aux chimiokines apparentées comme CXCL6, CXCL5, CXCL3, CXCL2 et CXCL1, CXCR1 se lie uniquement à IL-8. Des niveaux élevés d'IL-8 et de chimiokines apparentées (CXCL5, CXCL2 & CXCL1) ont été décrits dans les lésions d'acné inflammatoire (J Invest Dermatol.

10 2006;126:1071-9; Am J Pathol. 2005;166(6):1691-9; Diagn Pathol. 2007 Jan 30;2:4).

Des premiers indices démontrent l'expression de CXCR2 dans l'acné inflammatoire (Trivedi et al. J Invest Dermatol. 2006 126(5) :1071-9). Ainsi, des antagonistes doubles de CXCR1 et CXCR2 pourraient permettre de diminuer rapidement les effets délétères de la réponse inflammatoire par IL-8.

15

La demande de brevet WO 02/083624 (SCHERING/PHARMACOPEIA) divulgue plus particulièrement des composés substitués de la cyclobutenedione-1,2 capables de moduler l'activité des récepteurs aux chimiokines de type CXC, et plus particulièrement l'activité des récepteurs CXCR1 et CXCR2. Parmi ces composés, le composé SCH-527123

20 (correspondant à l'exemple 360.71 en page 281), appelé également Navarixin, est en cours de développement (Phase II) pour le traitement de la maladie pulmonaire obstructive chronique (ou COPD pour Chronic Obstructive Pulmonary Disease). Ce composé a également fait l'objet d'études de phase II dans l'asthme et dans le psoriasis, mais ces développements ont été arrêtés.

25

Il est aujourd'hui connu que de nombreuses pathologies d'ordre inflammatoire sont médiées par des chimiokines. Il existe cependant un besoin non satisfait à ce jour de traiter la composante inflammatoire des pathologies d'intérêt dans le domaine de la dermatologie comme par exemple l'acné, la rosacée ou encore les dermatoses neutrophiliques, notamment

30 le psoriasis.

De la même manière, la promesse d'obtenir de nouvelles thérapies efficaces pour traiter des maladies médiées par des chimiokines à l'aide d'antagonistes des récepteurs aux chimiokines n'a pas été tenue. En effet, plusieurs études cliniques ont échoué en phase II. Une des raisons peuvant expliquer ces échecs est l'« overlap » des effets biologiques des différentes

chimiokines induites en situation pathologique. A ce jour, le traditionnel « Drug discovery process » a pour objectif d'identifier des molécules ciblant un récepteur spécifique sans effet « off target ». Cette approche n'est sans doute pas la plus adaptée pour traiter des maladies inflammatoires complexes. De plus en plus d'approches semblent privilégier la
5 recherche de molécules antagonistes à large spectre d'action (« promiscuous compounds »), lesdites approches pouvant ainsi s'avérer plus efficaces pour traiter des maladies complexes et multifactorielles (Frantz S. Drug discovery: playing dirty. *Nature*. 2005 Oct 13;437(7061):942-3 ; Roth BL, Sheffler DJ, Kroeze WK. Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug*
10 *Discov.* 2004 Apr;3(4):353-9.)

Or, la demanderesse a découvert de nouveaux composés présentant une activité antagoniste non seulement vis-à-vis des récepteurs de type CXCR1 et CXCR2, mais également une forte activité antagoniste vis-à-vis des récepteurs aux chimiokines, notamment les récepteurs CCR6
15 et CXCR3. Ces nouveaux composés présentent de manière surprenante une polypharmacologie, ce qui leur confère un intérêt supplémentaire par rapport aux composés déjà connus dans le traitement de pathologies médiées par des chimiokines, et plus particulièrement des pathologies d'ordre dermatologique.

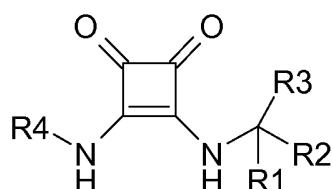
De plus, ces nouveaux composés présentent une stabilité hépatique bien inférieure à celle des
20 composés déjà décrits capables de bloquer l'activation des récepteurs CXCR1 et CXCR2 comme par exemple le composé SCH-527123. Cette propriété particulière présente l'avantage de disposer de nouveaux composés ayant, de manière surprenante, un profil plus adapté pour le traitement par voie topique de pathologies d'ordre dermatologique. En effet, leur instabilité hépatique entraîne une exposition systémique faible, voire nulle, et donc des effets
25 secondaires limités.

Une autre particularité des composés décrits dans la présente invention est leur constante de dissociation vis-à-vis des récepteurs de type CXCR1 et CXCR2, constante qui est bien inférieure à celle des composés décrits dans la demande de brevet WO 02/083624, comme par exemple le SCH-527123. En effet, la molécule SCH-527123 a été décrite pour avoir un temps
30 de dissociation de l'ordre de 22h (Dissociation pseudo-irréversible) (*Pharmacological Characterization of SCH-527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist. JPET* 322:477-485, 2007), alors que les temps de dissociation des composés de la présente invention sont bien inférieurs.

Des exemples de la littérature montrent qu'une dissociation rapide des antagonistes favorise une diminution de leur toxicité. Ceci a été décrit pour les antagonistes des récepteurs dopamine D2 (*Am J Psychiatry* (2001) **158**(3):360-369), des récepteurs *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) (*Nat Rev Drug Disc* (2006) **5**(2):160-170.) ainsi que pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens (*Lett Drug Des Discov* (2006) **3**(8):569-574. et *Pharm Med* (2008) **22**(1):23-34). En effet, un temps de dissociation long aurait tendance à induire des effets indésirables. Avec des temps de dissociation rapide, les composés selon l'invention présentent par conséquent des effets secondaires réduits.

10 Résumé de l'invention :

Un premier objet selon l'invention concerne de nouveaux composés di-substitués de la diamino-3,4-cyclobutène-3-dione-1,2 répondant à la formule générale (I) suivante:



15 (I)

ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable pour lesquels les substituants R1, R2, R3 et R4 sont tels que définis ci-après dans la description détaillée de l'invention.

20 Un second objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I), d'un de ses sels ou un de ses solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable en association avec un solvant ou un support pharmaceutiquement acceptable.

25 Un troisième objet selon l'invention concerne un composé ou une composition pharmaceutique tel que décrit ci-dessus pour son utilisation en tant que médicament.

Un quatrième objet selon l'invention concerne un composé ou une composition pharmaceutique tel que décrit ci-dessus pour son utilisation dans le traitement de maladies médiées par les chimiokines.

5

Un cinquième objet selon l'invention concerne un composé ou composition pharmaceutique tel que décrit ci-dessus pour son utilisation dans le traitement de maladies du groupe comprenant les dermatoses neutrophiliques, et notamment le psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné, la rosacée, l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les 10 maladies respiratoires des adultes, l'arthrite, les maladies intestinales inflammatoires, la maladie de Crohn, le rejet de greffe, la mucoviscidose et les cancers cutanés.

Description détaillée de l'invention :

15

A moins qu'il en soit indiqué autrement, les définitions suivantes s'appliquent à l'ensemble de la description et des revendications.

Ces définitions s'appliquent indépendamment de savoir si un terme est utilisé seul ou en combinaison avec d'autres termes. Ainsi, par exemple, la définition du terme « aryle » 20 s'applique aussi bien à « aryle » en tant que tel qu'à la partie « aryle » du terme « aryloxy ».

"Alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée saturée linéaire ou ramifiée dont le nombre d'atomes de carbone est précisé.

Lorsque le nombre d'atomes de carbone n'est pas précisé, cela signifie que la chaîne alkyle 25 contient de 1 à 20 atomes de carbone.

Les radicaux alkyles préférés contiennent de 1 à 12 atomes de carbone, et ceux encore plus préférés contiennent de 1 à 6 atomes de carbone dans la chaîne.

«Alkoxy» désigne un oxygène substitué par un radical alkyle tel que défini précédemment.

30 Des exemples de radicaux alkoxy comprennent les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy et n-butoxy.

«Aryle» désigne un système cyclique aromatique monocyclique ou polycyclique (2 à 3 cycles) comprenant de 6 à 14 atomes de carbone, et de préférence de 6 à 10 atomes de

carbone.

A titre d'exemples de radical aryle, on peut citer les radicaux phényle, naphtyle, indényle, tétrahydronaphtyle, indanyle, anthracényle et fluorényle.

- 5 « Hétéroaryle » désigne un système aromatique monocyclique ou polycyclique (2 à 3 cycles) comprenant de 5 à 14 atomes cycliques, de préférence de 5 à 10 atomes cycliques, dans lequel un ou plusieurs des atomes cycliques représente(nt) un ou plusieurs (de 1 à 5) hétéroatome(s) choisi(s) dans le groupe comprenant l'azote, l'oxygène et le soufre.

Les hétéroaryles préférés contiennent 5 ou 6 atomes cycliques et 1 à 3 hétéroatomes.

- 10 Le préfixe aza, oxa ou thia avant le nom de la racine hétéroaryle signifie qu'au moins un azote, un oxygène ou un soufre est respectivement présent dans le cycle.

Un atome d'azote d'un hétéroaryle peut être éventuellement oxydé en N-oxyde.

A titre d'exemples d'heteroaryles appropriés, on peut citer les hétéroaryles suivants :

- 15 pyridyle, pyrazinyle, furanyle, thiényle, pyrimidinyle, isoxazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, thiazolyle, pyrazolyle, furazanyle, pyrrolyle, pyrazolyle, triazolyle, le 1,2,4-thiadiazolyle, pyrazinyle, pyridazinyle, quinoxalinyle, phtalazinyle, imidazo [1,2-a] pyridinyle, imidazo [2,1-b] thiazolyle, benzofurazanyl, indolyte, azaindolyl, benzimidazolyle, benzothiényle, quinolinyle, imidazolyle, thienopyridyle, quinazolinyle, thienopyrimidyle, pyrrolopyridyle, imidazopyridyle, isoquinolinyle, benzoazaindolyle, 1,2,4 triazinyle et benzothiazolyle.

20

« Arylalkyle » désigne un radical dont les parties aryle et alkyle sont telles que définies ci-dessus.

A titre d'exemples d'arylalkyle, on peut citer les radicaux benzyle, phénéthyle et naphthalényméthyle.

- 25 La liaison à la structure à laquelle il est rattaché se fait par le radical alkyle.

« Hétéroarylalkyle » désigne un radical dont les parties heteroaryle et alkyle sont telles que définies ci-dessus.

A titre d'exemples d'hétéroarylalkyle, on peut citer les radicaux pyridylméthyle, pyridyléthyle,

- 30 imidazolyméthyle, imidazolyléthyle, pyrazolyméthyle et pyrazolyléthyle.

La liaison à la structure à laquelle il est rattaché se fait par le radical alkyle.

« Cycloalkyle » désigne un système cyclique hydrocarboné non aromatique, ayant de 3 à 10 atomes de carbone, de préférence de 5 à 10 atomes de carbone, et de un à trois cycles.

Les radicaux cycloalkyles préférés contiennent de 5 à 7 atomes cycliques.

A titre d'exemples de radicaux cycloalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, norbornyle et adamantyle.

- 5 «Cycloalkylalkyle» désigne un radical dont les parties cycloalkyle et alkyle sont telles que définies ci-dessus.

A titre d'exemples de cycloalkylalkyle, on peut citer les radicaux cyclopropylméthyle, cyclopropyléthyle, cyclobutylméthyle, cyclobutyléthyle, cyclopentylméthyle,

- 10 cyclopentyléthyle, cyclohexylméthyle, cyclohexyléthyle, norbornylméthyle et adamantlylméthyle.

La liaison à la structure à laquelle il est rattaché se fait par le radical alkyle.

- 15 «Hétérocycloalkyle » désigne un système cyclique hydrocarboné non aromatique, ayant de 4 à 10 atomes de carbone, de préférence de 5 à 10 atomes de carbone, et de un à trois cycles, et comprenant de un à trois hétéroatomes choisi dans le groupe constitué par l'azote, l'oxygène et le soufre.

Les radicaux hétérocycloalkyles préférés contiennent de 5 à 7 atomes cycliques.

- 20 A titre d'exemples de radicaux hétérocycloalkyle, on peut citer les groupes tétrahydrofuranyl, tétrahydrothiophényl, tétrahydropyrannyl et 7-oxa-bicyclo-[2.2.1]-heptanyl.

« Alkyle fluoré » désigne un radical alkyle tel que défini précédemment substitué par un ou plusieurs atomes de fluor.

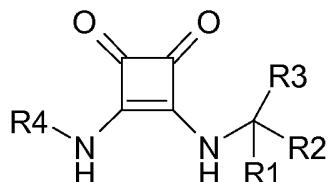
- 25 A titre d'exemples de radicaux alkyle fluoré, on peut citer les radicaux fluorométhyle, difluorométhyle, 2-fluoroéthyle, 2,2-difluoroéthyle et 2,2,2-trifluoroéthyle.

- 30 « Alkyle perfluoré » désigne un radical alkyle tel que défini précédemment dans lequel chaque atome d'hydrogène a été substitué par un atome de fluor.

A titre d'exemples de radicaux perfluoré, on peut citer les radicaux trifluorométhyle, et pentafluoroéthyle.

Ainsi, un premier objet selon l'invention concerne de nouveaux composés di-substitués de la diamino-3,4- cyclobutène-3-dione-1,2 répondant à la formule générale (I) suivante ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptable:

5



(I)

dans laquelle,

10 R1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle,

R2 représente un cycle à quatre atomes choisi parmi les structures (1) et (2) suivantes:



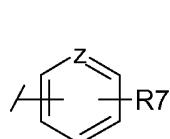
(1)

(2)

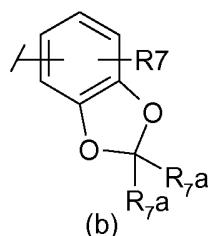
dans lesquelles R5 et X ont la signification donnée ci-après,

15

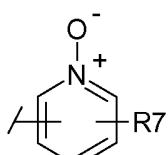
R3 représente un cycle aromatique ou heteroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (a) à (o) suivantes :



(a)



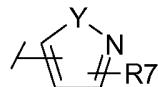
(b)



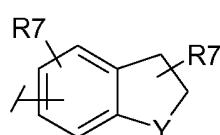
(c)



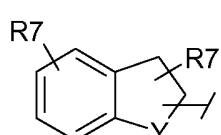
(d)



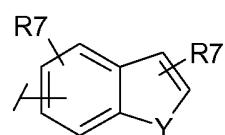
(e)



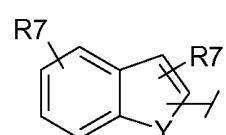
(f)



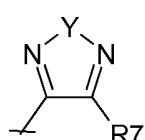
(g)



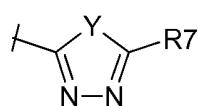
(h)



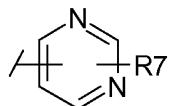
(i)



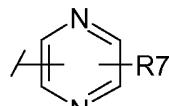
(j)



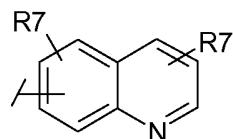
(k)



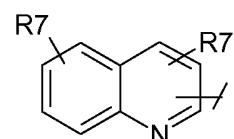
(l)



(m)



(n)

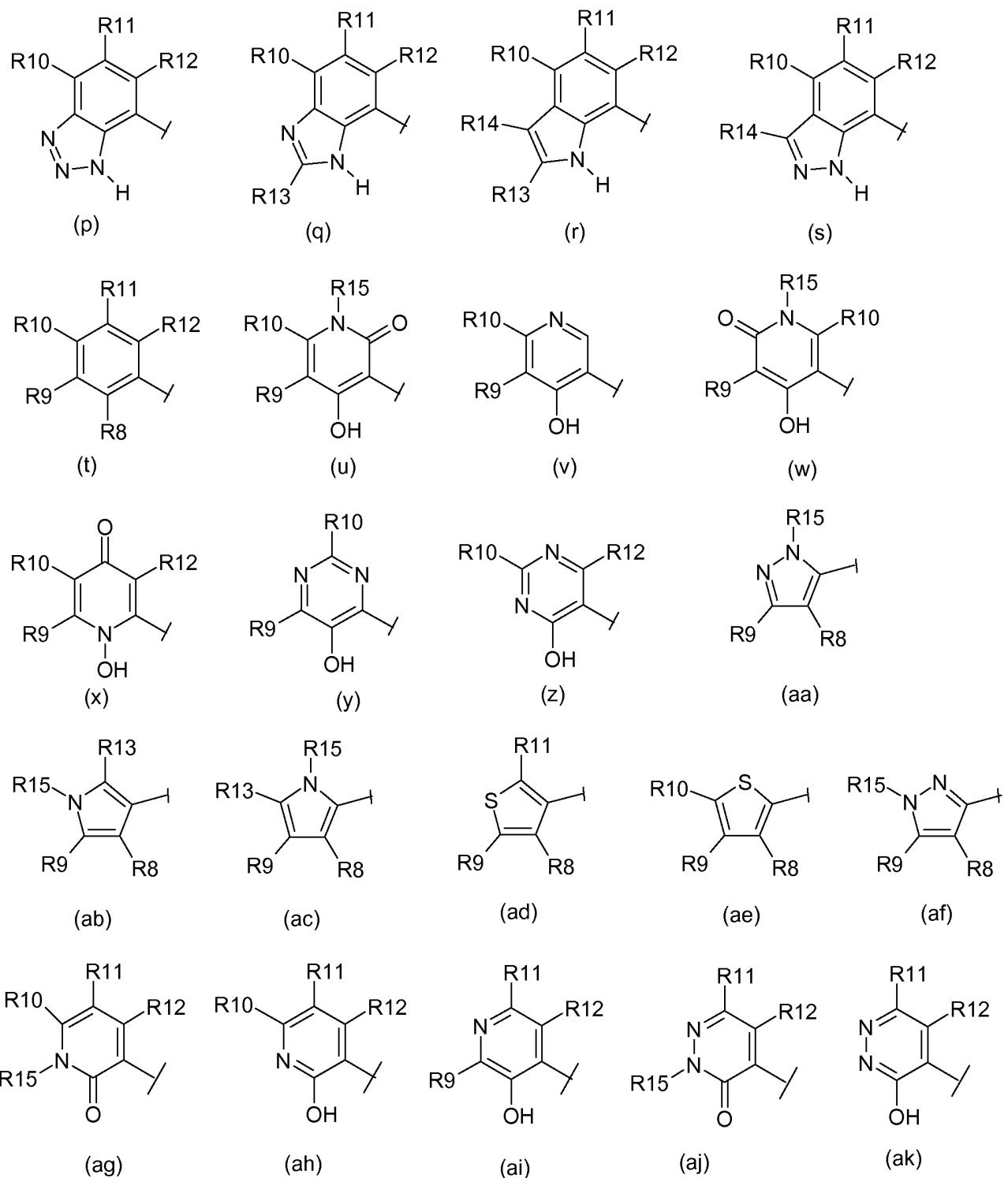


(o)

dans lesquelles R7, R7a, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que les cycles (a) à (o) peuvent éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents,

le nombre total de tels groupes R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p) à (z) et (aa) à (ak) suivantes :



dans lesquelles R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 et R15 ont la signification donnée ci-après,

R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

5 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

R7 représente un radical R16, un halogène, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 ou -CO₂R16,

10 R7a représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones,

R8 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tetrazolyle,

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p) à (z) et (aa) à (ak) ci-dessus, alors ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

R13 et R14 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

R15 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

- R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe
5 constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR18 dans lequel R18 représente
15 un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R6,

- 20 Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R15, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

25

- Dans un mode de réalisation préféré selon l'invention, les composés ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables, répondent à la formule (I) précitée
30 dans laquelle:

R1 représente un atome d'hydrogène,

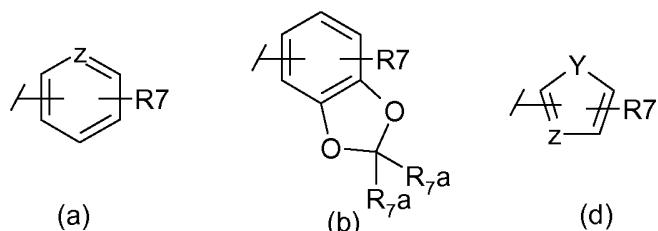
R2 représente un cycle à quatre chainons répondant à la structure (2) suivante:



(2)

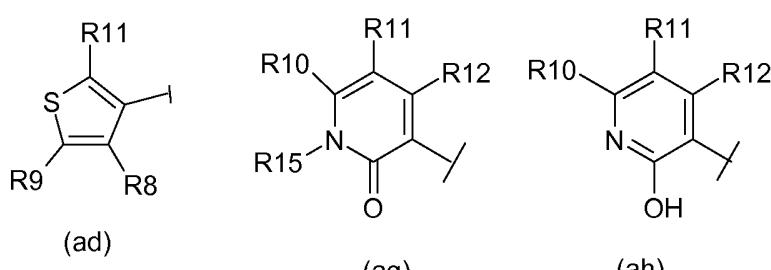
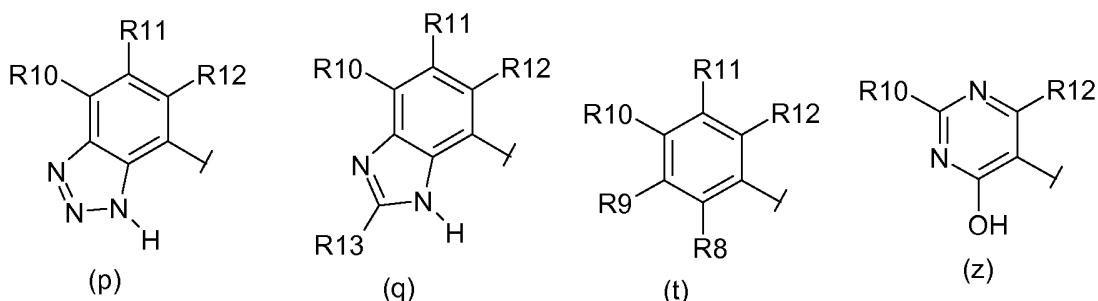
dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

- 5 R3 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (a), (b) et (d) suivantes :



10 dans lesquelles R7, R_{7a}, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que les cycles (a), (b) et (d) peuvent éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents, le nombre total de tels groupes R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) suivantes :



dans lesquelles R8, R9, R10, R11, R12, R13 et R15 ont la signification donnée ci-après,

R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

R7 représente un halogène, un radical R16, -CF₃, -COR₁₆, -OR₁₆, -NR₁₆R₁₇, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇ ou -CO₂R₁₆,

R7a représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones,

R8 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR₁₆, -CONR₁₆OH, -NR₁₆R₁₇, -SO₃H, -OCOR₁₆, -NHSO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NHCOR₁₆, -CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -NHSO₂NR₁₆R₁₇, -CO₂R₁₆, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tétrazolyle,

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ ou -CO₂R₁₆,

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) ci-dessus, alors ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

R13 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NHSO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆R₁₇, -NR₁₆CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ ou -CO₂R₁₆,

R15 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

- 5 R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, hétéroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

10

ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote, ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote
15 commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

- 20 X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R6,

Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R15, et

25

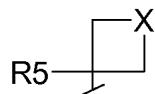
Z représente un atome de carbone ou d'azote.

30

Dans un mode de réalisation plus particulièrement préféré selon l'invention, les composés ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, répondent à la formule (I) précitée dans laquelle:

5 R1 représente un atome d'hydrogène,

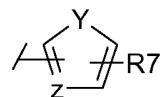
R2 représente un cycle à quatre atomes répondant à la structure (2) suivante:



(2)

10 dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

R3 représente un cycle hétéroaromatique répondant à la formule (d) suivante :

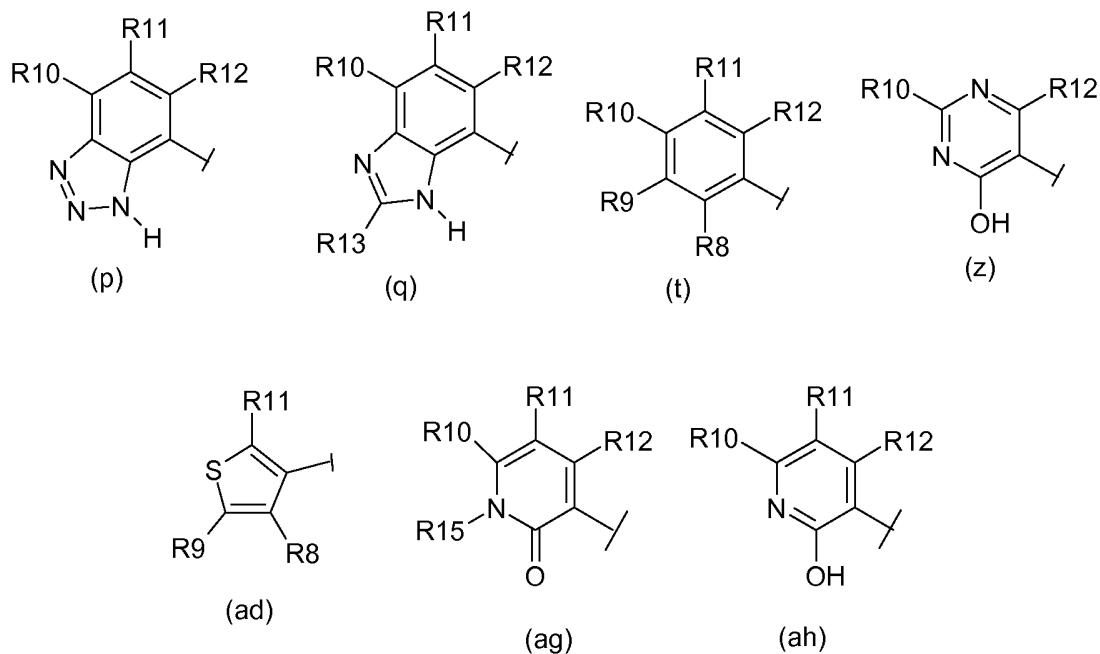


(d)

15

dans laquelle R7, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que le cycle (d) peut éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents, le nombre total de tels groupe R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

20 R4 représente un cycle aromatique ou heteroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) suivantes :



dans lesquelles R8, R9, R10, R11, R12, R13 et R15 ont la signification donnée ci-après,

- 5 R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,
- 10 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical $-COOtBu$ ou un radical $-COOBn$,
- R7 représente un atome d'halogène, un radical R16, $-CF_3$, $-COR_{16}$, $-OR_{16}$, $-NR_{16}R_{17}$, $-NO_2$, $-CN$, $-SO_2R_{16}$, $-SO_2NR_{16}R_{17}$, $-NR_{16}COR_{17}$, $-CONR_{16}R_{17}$, $-NR_{16}CO_2R_{17}$ ou $-CO_2R_{16}$,
- 15 R8 représente un atome d'hydrogène, un radical $-OH$, $-SH$, $-CONHOR_{16}$, $-CONR_{16}OH$, $-NR_{16}R_{17}$, $-SO_3H$, $-OCOR_{16}$, $-NHSO_2R_{16}$, $-SO_2NR_{16}R_{17}$, $-NHCOR_{16}$, $-CONR_{16}R_{17}$, $-NR_{16}CO_2R_{17}$, $-NHSO_2NR_{16}R_{17}$, $-CO_2R_{16}$, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tétrazolyle,
- 20 R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -

CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ ou -CO₂R₁₆,

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ se trouvent en position ortho

5 sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) ci-dessus, ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

10 R₁₃ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NHSO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆R₁₇, -NR₁₆CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ ou -CO₂R₁₆,

15 R₁₅ représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO₂R₁₆, -COR₁₆, -CO₂R₁₆, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

R₁₆ et R₁₇ sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, heteroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, 20 alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

ou bien encore lorsque R₁₆ et R₁₇ sont portés par un même atome d'azote ils forment un 25 hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

30

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₆,

Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R15, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

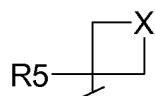
5

Dans un mode de réalisation encore plus particulièrement préféré selon l'invention, les composés ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable, répondent à la formule (I) précitée dans laquelle:

10

R1 représente un atome d'hydrogène,

R2 représente un cycle à quatre atomes répondant à la structure (2) suivante:

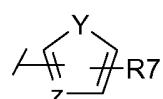


15

(2)

dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

R3 représente un cycle hétéroaromatique répondant à la formule (d) suivante :



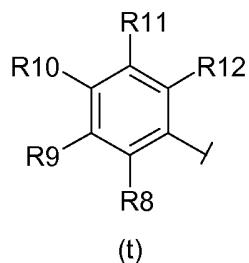
20

(d)

dans laquelle R7, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que le cycle (d) peut éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents, le nombre total de tels groupe R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

25

R4 représente un cycle aromatique répondant à la formule (t) suivante :



dans lesquelles R8, R9, R10, R11 et R12 ont la signification donnée ci-après,

5 R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

10

R7 représente un radical R16, un halogène, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 ou -CO₂R16,

15

R8 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tetrazolyle,

20

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

25

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur le cycle aromatique (t), ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

30

R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, heteroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un

groupe $-CH_2COOR_{18}$ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

ou bien encore lorsque R₁₆ et R₁₇ sont portés par un même atome d'azote ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe $-COOR_{18}$ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

10

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₆,

Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₁₅, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

Parmi les composés plus particulièrement préférés, on peut citer par exemple ceux choisis dans la liste comprenant:

- 1/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(R)-5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 2/ 3-(2-{{[3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 3/ 3-(2-{{[(3-Ethyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enyl-amino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 4/ acide 2-hydroxy-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoïque
- 5/ 3-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 6/ 3-[2-hydroxy-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

- 7/ (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester
- 8/ (R)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 5 9/ (S)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 10/ acide (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique
- 11/ 3-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 10 12/ 3-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phenylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 13/ 3-(4-hydroxy-2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 15 14/ 3-[2-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 15/ 3-[2-hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 21/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide 22/ 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide
- 20 24/ 3-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 25 26/ 3-[[2-(3-Diméthylcarbamoyl-2-hydroxy-phenylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]- (5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle
- 27/ 3-(2-{[(4,5-diméthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 31/ 3-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 30 32/ 1-[3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-piperidine-2-carboxylate de méthyle
- 33/ 1-[3-(2-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

- 34/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 35/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 5 36/ 3-(2-{[furan-2-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 37a/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(4-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 37b/ 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(3-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 10 38/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(4-isopropyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 42/ 2-hydroxy-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzonitrile
- 15 43/ (R)-1-[3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 44/ (S)-1-[4-chloro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 49/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 20 51/ {[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle
- 52/ 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 25 53/ 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ene-1,2-dione

Un second objet selon l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I) ou d'un sel

pharmaceutiquement acceptable dudit composé tel que décrit ci-dessus en association avec un solvant ou un support pharmaceutiquement acceptable.

Un troisième objet selon l'invention concerne les composés répondant à la formule générale

5 (I), ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable ou encore une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I), d'un de ses sels ou un de ses solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable pour leur utilisation en tant que médicament.

10 Un quatrième objet selon l'invention concerne les composés répondant à la formule générale (I), ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable ou encore une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I), d'un de ses sels ou un de ses solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable pour leur utilisation dans le traitement de maladies médiées par les α -chimiokines.

15 Un cinquième objet selon l'invention concerne une méthode de traitement des maladies médiées par les α -chimiokines à l'aide d'un composé répondant à la formule générale (I) ainsi que ses sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables ou encore une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I), d'un de ses sels ou un de ses solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptables.

20 A titre d'exemples de maladies médiées par les α - chimiokines, on peut citer les dermatoses neutrophiliques, notamment le psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné, la rosacée, l'asthme, les maladies pulmonaires obstructives chroniques, les maladies respiratoires des adultes, l'arthrite, les maladies intestinales inflammatoires, la maladie de Crohn, le rejet de greffe, la mucoviscidose et les cancers cutanés.

25 Par dermatoses neutrophiliques, on entend dans son sens le plus large, le syndrome de Sweet, « eccrines hydranite », le syndrome SAPHO, le syndrome de Sneddon Wilkinson, le pyoderma gangrenosum, l'érythème elevatum diutinum, le psoriasis, le psoriasis vulgaire, le psoriasis pustuleux, la pustulose palmo-plantaire, la pustulose exanthématische (PEAG) , la pustulose vascularite, l'acro-pustulose de l'enfant, la maladie de Behcet, ainsi que certains maladies bulleuses comme l'herpès dérivés sous forme de dermatite, la dermatose

neutrophilique à IgA, IgA intra-épiderme pustulosis, la pemphigoïde bulleuse, le pemphigus à IgA, la vascularite, le syndrome de Leroy Reiter Fiellinger, la pustulose du cuir chevelu, l'acrodermatite continue d' Hallopeau et les dermatoses liées à l'angio-immunoblastique lymphadenopathie, avec dysmielopoésis induite par le cyclophosphamide, avec des p-ANCA

5 anticorps.

Dans un mode de réalisation préféré selon l'invention, le composé ou la composition pharmaceutique précitée est utilisé dans le traitement de maladies dermatologiques telles que
10 les dermatoses neutrophiliques, notamment le psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné et la rosacée.

Un autre aspect de l'invention concerne l'utilisation d'un composé répondant à la formule
15 générale (I), ainsi que leurs sels, solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable ou encore l'utilisation d'une composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé répondant à la formule générale (I), d'un de ses sels ou un de ses solvates ou hydrates pharmaceutiquement acceptable pour la préparation d'un médicament pour le traitement des maladies du groupe comprenant les dermatoses neutrophiliques, notamment le
20 psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné, la rosacée, l'asthme, les maladies pulmonaire obstructives chroniques, les maladies respiratoires des adultes, l'arthrite, les maladies intestinales inflammatoires, la maladie de Crohn et les cancers cutanés.

25 Les composés de formule générale (I) de la présente invention sont préparés suivant une ou plusieurs des voies de synthèse telles que décrites ci-dessous ou telles qu'elles ressortent des différents exemples de préparation donnés ci-après de façon non limitative.

La voie de synthèse générale pour la préparation des composés de formule (III) est illustrée
30 sur le **schéma 1**. Le traitement séquentiel des intermédiaires alkyles squarates (A) avec les amines R'2-NH₂ et R'3-NH₂ donne les composés de formule (III). Dans la formule (A), R'1 est un alkyle C1-C6, de préférence méthyle ou éthyle. La réaction est effectuée dans un solvant inert et polaire (ou dans un mélange de solvants) comme l'éthanol, le méthanol, le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide ou l'acetonitrile. Les amines R'2-NH₂ et R'3-NH₂

peuvent être utilisées comme bases libres ou sous forme de sels. Les réactions peuvent être conduites en présence d'une base convenable comme la triéthylamine, le diisopropyléthylamine, le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium et à 25 °C ou de préférence à des températures élevées de 50-80 °C. Le temps de réaction est généralement compris entre 1 heure et 72 heures pour avoir une conversion complète.

Les amines R'3-NH₂ de formule (IX) sont préparées selon le **schéma 2** à partir de réactifs commerciaux en utilisant des méthodes bien connues de l'homme du métier décrites dans les manuels de synthèse organique comme par exemple « Comprehensive Organic Functional Group Transformation » Vol. 1-7 A.R.Katritzky, O. Meth-Cohn, C.W.Rees, Pergamon Press, 1998.

Les alcools primaires (IV) [dans lesquels X et R ont la même signification que X et R5 respectivement définis ci-dessus pour les composés de formule générale (I)] sont oxydés en aldéhydes de formule (V) dans les conditions de Swern (Mancuso, A. J.; Huang, S.-L.; Swern, D. (1978). "Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride" *J. Org. Chem.* **43** (12), 2480–2482) ou avec du chlorochromate de pyridinium.

L'aldéhyde de formule (V) est successivement traité avec un réactif de Grignard aryle ou hétéroaryle ou avec un dérivé lithié pour donner un alcool secondaire de formule (VI). Les azotures correspondants (VII) sont préparés à partir des alcools (VI) soit en les transformant en mésylates (VIII) qui sont ensuite traités avec les azotures métalliques (par exemple azoture de sodium), soit en les transformant directement en azoture après traitement avec l'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA). L'azoture (VII) est finalement réduit en amine (IX) correspondante par de l'hydrogène en présence de différents catalyseurs (par exemple, palladium sur charbon actif) ou par traitement avec la triphénylphosphine suivi par hydrolyse des intermédiaires imidophosphoranes (Gololobov, Y. G. (1981), "Sixty years of staudinger reaction", *Tetrahedron* **37** (3), 437).

Alternativement, les amines primaires R'3-NH₂ de formule (IX) peuvent être préparées selon le **schéma 3** à partir d'acides commerciaux (X) [dans lesquels X et R ont la même signification que X et R5 respectivement définis ci-dessus pour les composés de formule générale (I)], en les convertissant en amides de Weinreb (XI) (Nahm, S.; Weinreb, S. M. (1981), "N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents", *Tetrahedron Letters* **22**,

3815), qui après réaction avec les réactifs de Grignard aryle ou hétéroaryle ou avec des dérivés lithiés aryle ou hétéroaryle donnent les cétones (XII) qui peuvent être réduites en alcools secondaires (VI).

En suivant les étapes décrites dans le schéma 2, l'alcool (VI) est éventuellement transformé en 5 amine R'3-NH2 de formule (IX).

L'amine primaire chirale R'3-NH2 de structure (XV) peut également être préparée selon le schéma 4 par condensation du 2-méthyl-2-propanesulfinamide énantiomériquement pur (*tert*-butanesulfinamide, Elman's sulfinamide: Liu, G. et al. *J. Am. Soc. Chem.* **1997**, *119*, 9913) 10 avec l'aldéhyde (IV) dans des conditions douces. Cette réaction fournit les *tert*-butanesulfinyl imines (XIII). Le groupement *tert*-butanesulfinyle active les imines pour l'addition des réactifs de Grignard et sert de groupement directeur chiral important pour donner les produits (XIV) avec une diastéréosélectivité élevée. La déprotection du groupement *tert*-butanesulfinyle dans des conditions acides douces donne l'amine chirale (XV).

15

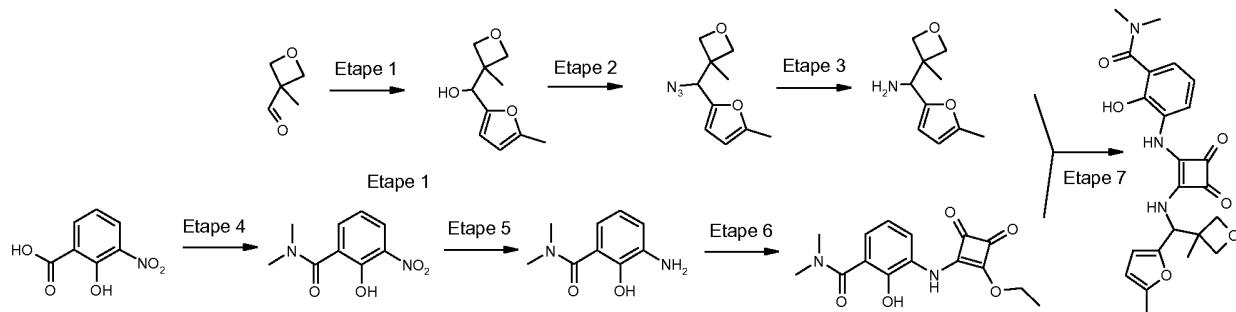
Les dérivés amide de l'acide 3-aminosalicylique de formule (XVIII) sont préparés selon le schéma 5a/ à partir de l'acide 3-nitrosalicylique (XVI) en utilisant des conditions de couplage peptidique standard (*Recent development of peptide coupling reagents in organic synthesis Tetrahedron, Volume 60(11), 2447-2467, Han, S.-Y.; Kim, Y.-A.*), suivi d'une 20 réduction du groupement nitro en groupement amino par de l'hydrogène en présence d'un catalyseur approprié (par exemple palladium sur charbon actif). Le dérivé (XVIII) réagit ensuite avec le diméthoxysquarate ou diéthoxysquarate commercial pour donner l'intermédiaire (XIX), lequel est transformé en composé (XX) après réaction avec l'amine primaire R'3-NH2.

Alternativement, le couplage de l'acide 3-aminosalicylique (XXI) avec le diméthoxysquarate ou diéthoxysquarate commercial donne, selon le schéma 5b/, le dérivé acide intermédiaire (XXII) qui, après réaction avec l'amine primaire R'3-NH2, peut donner le composé (XXIII). Ce dernier peut enfin être engagé dans une réaction de couplage peptidique avec une amine de 30 formule RaRbNH pour conduire au composé de formule (XX).

A titre d'illustration, les composés suivants répondant à la formule générale (I) de la présente invention ont été préparés en suivant l'un des schémas présentés ci-dessus.

35 **EXEMPLE 1**

Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyll-amino]-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide



5

Etape 1:

(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthanol

12.0 mL (30 mmol, 1.7 éq) d'une solution de n-butyllithium 2.5 M dans l'hexane ont été ajoutés goutte à goutte sur une solution de 2.46 g (30 mmol, 1.7 éq) de 2-méthylfurane dans 50 mL de tétrahydrofurane refroidie à -70°C. Le milieu réactionnel a été agité et laissé remonter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel a été refroidi à -70°C puis 2.17 g (18 mmol, 1 éq) de 3-méthyl-oxétane-3-carbaldéhyde à 83% ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel a été traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et évaporées.

3.02 g de (5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-methanol ont été obtenus sous forme d'une huile orange. Rendement = 92%.

20

Etape 2:

2-[Azido-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyll]-5-méthyl-furane

5.30 g (19 mmol, 1.1 éq) de diphenylphosphoryl azide ont été ajoutés goutte à goutte sur une solution de 3.02 g (17 mmol, 1 éq) de (5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthanol dans 50 mL de toluène. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0°C puis 2.9 mL (19 mmol, 1.1 éq) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene ont été ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 23 heures. Le milieu réactionnel a été décanté et la phase organique a été lavée à l'eau puis à l'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice

(colonne Analogix SF40-150g, Spot II) élué à l'heptane/acétate d'éthyle (95/5). 1.68 g de 2-[azido-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-5-méthyl-furane ont été obtenus sous forme d'une huile orange. Rendement = 48%.

5 Etape 3:

C-(5-Méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine

Une solution de 1.68 g (8 mmol, 1 éq) de 2-[azido-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-5-méthyl-furane dans 30 mL d'éthanol en présence de 252 mg (15% en masse) de palladium sur charbon à 10% a été agitée sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 3 heures. Le 10 milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été évaporé. 1.42 g de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été obtenus sous forme d'une huile verdâtre. Rendement = 98%.

Etape 4:

15 ***2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide***

42.9 mL (0.50 mol, 3 éq) de chlorure d'oxalyle ont été ajoutés goutte à goutte sur une suspension de 30 g (0.16 mol, 1 éq) d'acide 3-nitrosalicylique dans 1200 mL de dichlorométhane. 30 gouttes de N,N-diméthylformamide ont été ajoutées (fort dégagement de gaz, adaptation d'un système de piégeage de vapeurs de monoxide de carbone toxique). Le 20 milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0-5°C puis 246 mL (0.49 mol, 3 éq) d'une solution de diméthylamine dans tétrahydrofurane 2N ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 Jours. Le milieu réactionnel a été concentré à sec et le résidu a été mis en solution dans 300 mL de soude 1N. La solution aqueuse (rouge) a été extraite 3 fois avec 300 mL de dichlorométhane. La phase aqueuse a été refroidie dans un bain d'eau-glace, et le pH a été ajusté à 2 avec environ 50 mL d'acide hydrochlorique 6N. Le mélange (devenu jaune) a été extrait 3 fois avec 300 mL de dichlorométhane. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées 2 fois avec 250 mL d'eau puis une fois avec 250 mL d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées. 33.5 g de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide coton jaune. Rendement = 97%.

Etape 5:

3-Amino-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide

Une solution de 33.5 g de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide dans 600 mL d'éthanol ont été ajoutés sur une suspension de 3.35 g de Pd/C 10% dans 70 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel a été agité sous 2 bars d'hydrogène pendant la nuit. Contrôle CCM et HPLC ($t=0.66$ M+181). Le milieu réactionnel a été filtré sur célite et le filtrat a été évaporé.

5 29 g de 3-amino-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide marron huileux. Rendement = 100%.

Etape 6:

3-(2-Éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide

10 Sous azote et à température ambiante, 39.7 g de diéthoxysquareate ont été ajoutés (en 15 minutes) sur une solution de 28 g de 3-amino-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide dans 840 mL d'éthanol refroidie à 0°C. Le milieu réactionnel a été agité pendant 2 heures à 0°C et 48 heures à température ambiante. 700 mL d'éthanol ont été rajoutés (ce qui augmente la précipitation du produit attendu). Le solide a été filtré, lavé à l'éthanol ambiant et séché. 36.9

15 15 g de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide vert kaki clair. Rendement = 78%.

Etape 7:

2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide

20 1.42 g (7.8 mmol, 2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été ajoutés sur 1.19 g (3.9 mmol, 1 éq) de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide solubilisés à chaud dans 100 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 22 heures (75% de produit formé au bout de 6 heures). Le méthanol a été évaporé et le résidu (huile verte) a été chromatographié sur gel de silice (colonne Analogix SF40-150g, Spot II) élué au dichlorométhane/méthanol 98/2. Le solide amorphe a été repris avec de l'éther diéthylique, filtré et séché sous vide à 45°C.

25 1.51 g de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 88%. ($T_f = 196-198^\circ\text{C}$); LC/MS: 98.69% [439].

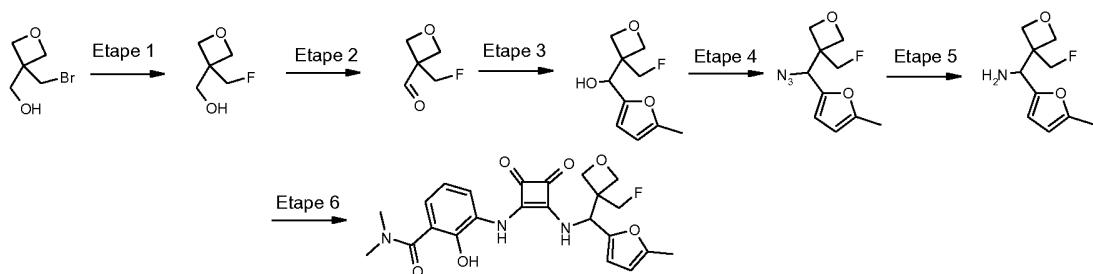
RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H) ; 4.6 (dd, $J=28.8$ Hz, 2H) ; 5.6 (d, $J=9.7$ Hz, 1H) ; 6.06 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.25 (d,

J=3.1 Hz, 1H) ; 6.88 (dd, *J*=11.2 Hz, 2H) ; 7.76 (q, *J*=9.3 Hz, 1H) ; 8.83 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) ; 9.45 (s, 1H).

5

EXAMPLE 2

10 3-(2-{|(3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl|-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide



Etape 1:

(3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-methanol

15 Un mélange de 21.5 g (0.119 mol, 1 éq) de 3-bromométhyl-3-hydroxyméthyloxetane et de 27.7 g (0.476 mol, 4 éq) de fluorure de potassium dans 60 mL de diéthylène glycol a été chauffé à 150°C pendant 3 heures. Le milieu réactionnel a été dilué avec 120 mL d'eau et extrait à l'éther diéthylique (18 x 30 mL) puis à l'acétate d'éthyle (8 x 50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne SuperFlash SF40-240g) élué à l'heptane/acétate d'éthyle 30/70 (élimination du diéthylène glycol). 10.55 g de (3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-methanol ont été récupérés sous forme d'une huile incolore. Rendement = 74%. CCM SiO₂/Heptane:AcOEt (20/80), révélation au KMnO₄.

25 Etape 2:

3-Fluorométhyl-oxetane-3-carbaldéhyde

Une solution de 5.3 g (44 mmol, 1 éq) de (3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthanol dans 50 mL de dichlorométhane a été ajoutée goutte à goutte sur un mélange de 15.2 g (70 mmol, 1.6 éq) de pyridinium chlorochromate dans 220 mL de dichlorométhane. 5.3 g de celite ont été

ajoutés et le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 7 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur 75 g de silice et élué au dichlorométhane. 2.16 g de 3-fluorométhyl-oxetane-3-carbaldéhyde ont été obtenus sous forme d'un liquide Jaunâtre. Rendement = 42% (présence de ~9% de dichlorométhane). CCM SiO₂/CH₂Cl₂:MeOH (96/4), révélation au

5 KMnO₄

Etape 3:

(3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthanol

11.0 mL (27 mmol, 1.5 éq) d'une solution de n-butyllithium 2.5 M dans l'hexane ont été ajoutés goutte à goutte sur une solution de 2.25 g (27 mmol, 1.5 éq) de 2-méthylfurane dans 40 mL de tétrahydrofurane refroidie à -70°C. Le milieu réactionnel a été agité et laissé remonter à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu réactionnel a été refroidi à -70°C puis 2.16 g (18 mmol, 1 éq) de 3-fluorométhyl-oxetane-3-carbaldehyde ont été ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 heures et demie. Le milieu réactionnel a été traité avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et évaporées. 3.83 g de (3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-methanol ont été obtenus sous forme d'une huile orange foncé. Rendement = 71%. CCM SiO₂/CH₂Cl₂:MeOH (96/4), révélation au KMnO₄

20

Etape 4:

2-[Azido-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-5-méthyl-furane

5.80 g (21 mmol, 1.1 éq) de diphenylphosphoryl azide ont été ajoutés goutte à goutte sur une solution de 3.83 g (19 mmol, 1 éq) de (3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthanol dans 50 mL de toluène. Le milieu réactionnel a été refroidi à 0°C puis 3.15 mL (21 mmol, 1.1 éq) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene ont été ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 15 heures. Le milieu réactionnel (hétérogène) a été traité à l'eau et à l'acétate d'éthyle puis décanté. La phase organique a été lavée à l'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/200G, Spot II) élué à l'heptane / acétate d'éthyle (91/9). 2.25 g de 2-[azido-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-5-méthyl-furan ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement = 53%. CCM SiO₂/Heptane:AcOEt (80/20), révélation au KMnO₄

Etape 5:**C-(5-Méthyl-furan-2-yl)-C-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthylamine**

Une solution de 2.25 g (10 mmol, 1 éq) de 2-[azido-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-5-méthyl-furane dans 40 mL d'éthanol en présence de 378 mg (17% en masse) de palladium sur charbon à 10% a été agitée sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 2 heures et demie. Le milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été évaporé. 2.0 g de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été obtenus sous forme d'une huile grisâtre. Rendement = 100%. CCM SiO₂/Heptane:AcOEt (70/30), révélation au KMnO₄

10 Etape 6:**3-(2-{[(3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide**

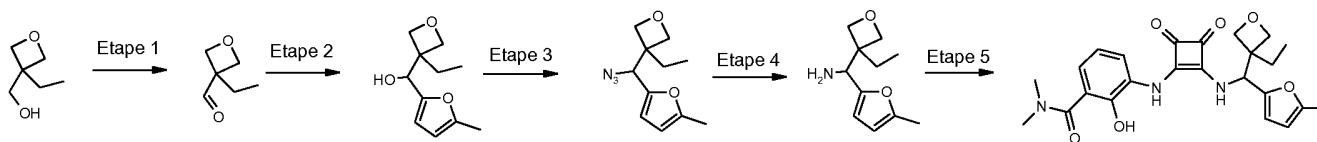
15 1.50 g (7.5 mmol, 1.5 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été ajoutés sur 1.52 g (5.0 mmol, 1 éq) de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide solubilisés à chaud dans 100 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 16 heures puis à 60°C pendant 6 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu (huile verte) a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR50SI-120G, Spot II) élué au dichlorométhane / méthanol 98/2. Le solide amorphe a été repris avec de l'éther diéthylique, filtré et séché sous vide à 45°C.

20 1.85 g de 3-(2-{[(3-fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide beige. (T_f = 186-188°C). Rendement = 81%. LC/MS: 100% [457]

25 RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz): 2.26 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.47 (t, 2H) ; 4.59-4.81 (m, 4H) ; 5.7 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 6.08 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.3 (d, J=3.0 Hz, 1H) ; 6.88 (m, 2H) ; 7.75 (q, J=9.5 Hz, 1H) ; 8.95 (d, J=12.6 Hz, 1H) ; 9.48 (s, 1H).

EXEMPLE 3**Préparation du 3-(2-{[(3-Ethyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-**

30 **dioxo-cyclobut-1-enyl-amino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide**

Etape 1:**3-Ethyl-oxetane-3-carbaldéhyde**

- 5 Une solution de (3-éthyloxetan-3-yl)méthanol (5.0 g, 43.0 mmol) dans 60 mL de dichlorométhane a été ajoutée goutte à goutte sur un mélange de chlorochromate de pyridinium (14.85 g, 68.9 mmol) et de celite (4.30 g) dans 200 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur 70 g de silice et élué au dichlorométhane. Les phases organiques ont été rassemblées et concentrées. 4.0 g du produit attendu ont été obtenus sous forme d'une huile vert pâle. Rendement = 82.3 %.
- 10
- 15

Etape 2:

- De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 1), (3-ethyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-methanol a été préparé. Rendement = 82%.

Etape 3:

- De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 2), 2-[azido-(3-éthyl-oxetan-3-yl)-methyl]-5-méthyl-furane a été préparé. Rendement = 53%.

20

Etape 4:

- De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 3), C-(3-éthyl-oxetan-3-yl)-C-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthylamine a été préparé. Rendement = 94%.
- .

25

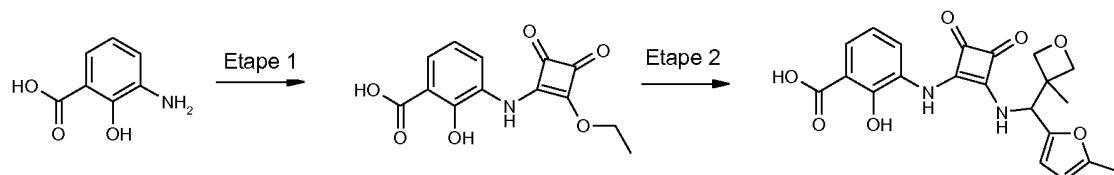
Etape 5:

- De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 7), 3-(2-{[(3-éthyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-methyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enyl-amino)-2-hydroxy-N,N-diméthylbenzamide a été préparé. Rendement = 66%, LC / MS: 97.0% ES+ [454].

- RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H) ; 1.43 (m, 1H) ; 1.79 (m, 1H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.34-4.40 (m, 2H) ; 4.55 (d, 1H) ; 4.74 (d, 1H) ; 5.55 (d, 1H) ; 6.06 (m, 1H) ; 6.27 (d, 1H) ; 6.87-6.92 (m, 2H) ; 7.75-7.78 (dm, 1H) ; 8.95 (d, 1H) ; 9.46 (s, 1H) ; 10.00 (s, 1H).

EXEMPLE 4

- 5 **Préparation de l'acide 2-hydroxy-3-(2-{|[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoïque**

**Etape 1:**

- 10 ***Acide 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzoïque***

Un mélange de 1.68 g (11 mmol, 1.1 éq) d'acide 3-aminosalicylique et de 1.70 g (10 mmol, 1 éq) de 3,4-diéthoxy-3-cyclobutene-1,2-dione dans 15 mL d'éthanol a été chauffé à 50°C pendant 3 heures et demie puis à 60°C pendant 20 heures (66% produit formé) et à 70°C pendant 4 heures (55% produit formé). Le milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/120G, Spot II) élué au dichlorométhane/méthanol (gradient). Le solide a été repris avec un peu d'acétate d'éthyle, filtré et séché sous vide à 55°C. 1.04 g de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzoic acid ont été obtenus sous forme d'un solide jaune-beige. Rendement = 38%.

Etape 2:

- Acide 2-hydroxy-3-(2-{|[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoïque***

453 mg (2.5 mmol, 1.5 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été ajoutés sur 471 mg (1.7 mmol, 1 éq) de d'acide 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzoïque solubilisés à chaud dans 50 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 18 heures puis à 60°C pendant 7 Jours. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR50SI-80G, Spot II) élué au dichlorométhane / méthanol (gradient). Le solide a été repris avec un peu d'acétate d'éthyle, filtré et séché sous vide à 55°C. 310 mg d'acide 2-hydroxy-3-(2-{|[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-

enylamino)-benzoïque ont été obtenus sous forme d'un solide marron. ($T_f = 180\text{--}185^\circ\text{C}$).

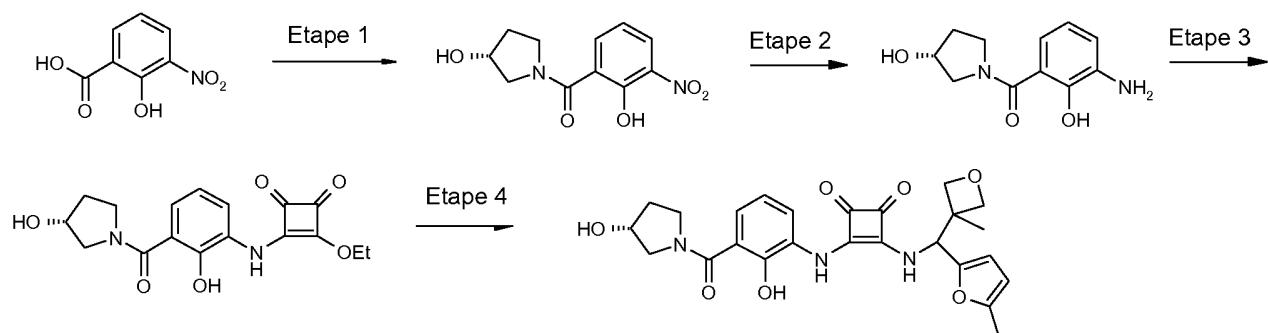
Rendement = 44%. LC/MS: 97.08% [412]

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.32 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 4.29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H) ; 4.6 (dd, $J=28.8$ Hz, 2H) ; 5.66 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) ; 6.06 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=3.1$ Hz, 1H) ; 5 6.46 (t, $J=7.8$ Hz, 1H) ; 7.33 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) ; 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H) ; 8.90 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) ; 9.46 (s, 1H).

EXEMPLE 5

10

Préparation du 3-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



15

Etape 1:

(2-Hydroxy-3-nitro-phenyl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone

Un mélange de 4.86 g (26 mmol, 1 éq) d'acide 3-nitrosalicylique et de 12.16 g (26 mmol, 1 éq) de bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate dans 65 mL de dichlorométhane et en présence de 13.7 mL (78 mmol, 3 éq) de N,N-diisopropyléthylamine a été agité à température ambiante pendant 30 minutes. 4.52 g (4.10 mmol, 2 éq) de (R)-(+)-3-pyrrolidinol en solution dans 10 mL de dichlorométhane ont été ajoutés goutte à goutte et le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant la nuit. Le milieu réactionnel a été extrait avec une solution de soude 1N et décanté. La phase aqueuse a été acidifiée avec 20 une solution d'acide chlorhydrique 1 N et extraite à l'acétate d'éthyle (5x150 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. 7.83 g de (2-hydroxy-3-nitro-phenyl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanone ont été obtenus sous forme d'un solide amorphe Jaune d'or. Rendement brut > 100%. HPLC : 93% [252].

Etape 2:**(3-Amino-2-hydroxy-phenyl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone**

Une solution de 7.83 g (26 mmol, 1 éq) de (2-hydroxy-3-nitro-phényl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone à 84% dans 100 mL de méthanol a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène en présence de 728 mg (10% en masse) de palladium sur charbon à 10% pendant 16 heures. Le milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été évaporé. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/300G, spot II) élué au dichlorométhane / méthanol (96/4). 3.63 g de (3-amino-2-hydroxy-phenyl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methanone ont été obtenus sous forme d'un solide amorphe Jaune.

Rendement = 63%. SiO₂ / CH₂Cl₂ 90 : MeOH 10, révélation au KMnO₄.

Etape 3:**3-Éthoxy-4-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

Un mélange de 3.63 g (16 mmol, 1 éq) de (3-amino-2-hydroxy-phényl)-((R)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone et de 3.40 g (20 mmol, 1.2 éq) de 3,4-diéthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione dans 70 mL d'éthanol a été chauffé à 60°C pendant 16 heures. Le milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/300G, Spot II avec dépôt solide) élué au dichlorométhane/méthanol (gradient). 3.67 g de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide beige. Rendement = 66%.

Etape 4:**3-[2-Hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

544 mg (3 mmol, 1.5 éq) de C-(5-Méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été ajoutés sur 693 mg (2 mmol, 1 éq) de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione solubilisés à chaud dans 30 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 3 Jours puis à 60°C pendant 5 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/80G, Spot II) puis ensuite sur gel de silice (colonne puriFlash PF-15SIHP/25Gx2, Spot II) élué au dichlorométhane/méthanol (gradient). 694 mg de 3-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-

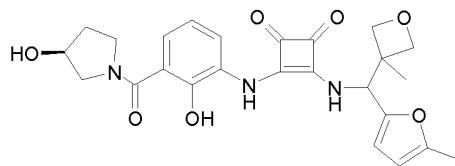
furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide amorphe orange. Rendement = 72%. LC/MS: 99.6% [481]

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H); 1.83-1.94 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 3.38 (m, 2H); 3.57 (m, 1H); 3.68 (m, 2H); 4.29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H); 4.6 (dd, $J=29.2$ Hz, 2H); 5.02 (s, 1H); 5.64 (d, $J=9.7$ Hz, 1H); 6.06 (dd, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=3.1$ Hz, 1H); 6.90 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J=6.9$ Hz, 1H); 7.85 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 8.85 (dd, $J=9.7$ Hz, 1H); 9.50 (s, 1H).

EXAMPLE 6

10

Préparation du 3-[2-hydroxy-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



15

De manière analogue à l'EXAMPLE 5 (étapes 1 à 4), 3-[2-hydroxy-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparé. HPLC = 98.87 % (mélange de deux diastéréoisomères 53.84 % + 45.03 %).

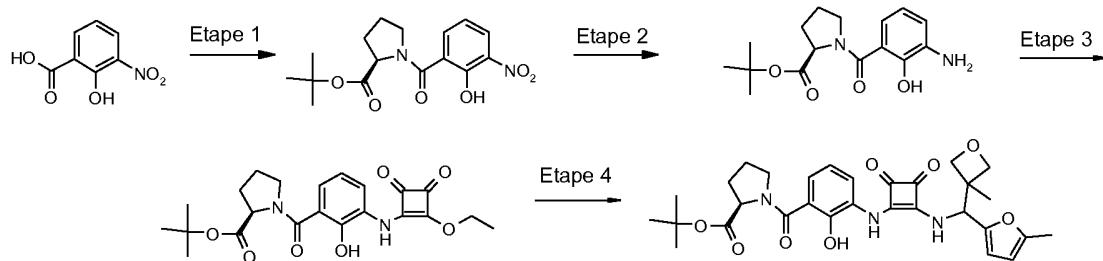
20 RMN ^1H (méthanol-d4, 400 MHz): = 1.40 (s, 3H); 1.90-2.15 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 3.47-3.65 (m, 1H); 3.66-3.90 (m, 3H); 4.35-4.55 (m, 3H); 4.79 (d, $J=6.3$ Hz, 1H); 4.82-5.00 (m, 1H); 5.67 (s, 1H); 6.00 (dd, $J=2.8$ Hz, $J=0.7$ Hz, 1H); 6.23 (d, $J=3.0$ Hz, 1H); 6.92 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); 7.15-7.25 (m, 1H); 8.05 (dl, $J=7.9$ Hz, 1H).

25

EXAMPLE 7

Préparation du (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid

30 tert-butyl ester

Etape 1:

De manière analogue à l'EXEMPLE 5 (étape 1), (R)-1-(2-hydroxy-3-nitro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 68%.

5

Etape 2:

De manière analogue à l'EXEMPLE 5 (étape 2), (R)-1-(3-amino-2-hydroxy-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 87%.

10 Etape 3:

De manière analogue à l'EXEMPLE 5 (étape 3), (R)-1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 66%.

15 Etape 4:

(R)-1-[2-Hydroxy-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle

Un mélange de 253 mg (1.44 mmol, 1.2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine et de 516 g (1.2 mmol, 1 éq) de (R)-1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester dans 10 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 4 Jours. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice HP (colonne RediSep Rf Gold 40g, Spot II) élue dichlorométhane/méthanol (gradient). Le solide amorphe a été repris avec un peu d'éther diéthylique, filtré et séché sous vide à 50°C.

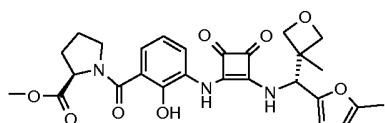
20 476 mg de (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle ont été obtenus. (T_f = 162-164°C). Rendement = 70%. LC/MS: 98.7% [565] : présence de 2 diastéréoisomères.

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.20 (s, 3H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.42 (s, 6H) ; 1.89 (m, 3H) ; 2.24 (m, 1H) ; 2.26 (s, 3H) ; 3.61 (m, 2H) ; 4.29 (dd, J=6.0 Hz, 2H) ; 4.40 (s, 1H) ; 4.6 (dd, J=28.9 Hz, 2H) ; 5.64 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.06 (dd, J=3.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J=3.0 Hz, 1H) ; 6.91-7.15 (m, 2H) ; 7.75-7.87 (m, 1H) ; 8.83 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 9.48 (s, 1H).

5

EXAMPLE 8

Préparation du (R)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

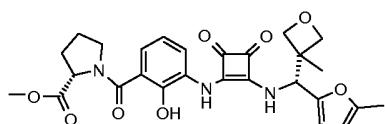


15 De manière analogue à l'EXAMPLE 7 (étape 1 à 4), (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé.

Présence de deux conformères, description du conformère majoritaire à environ 80 % :

16 RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) 1.32 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.15-2.35 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 5H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 3.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dl, J = 7.52 Hz, 1H), 7.86 (dl, J = 7.8 Hz, 1H), 8.84 (dl, J = 9.72 Hz, 1H), 9.49 (sl, 1H).

25 EXAMPLE 9



Préparation du (S)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

30

De manière analogue à l'EXEMPLE 7 (étape 1 à 4), (S)-1-[2-hydroxy-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé.

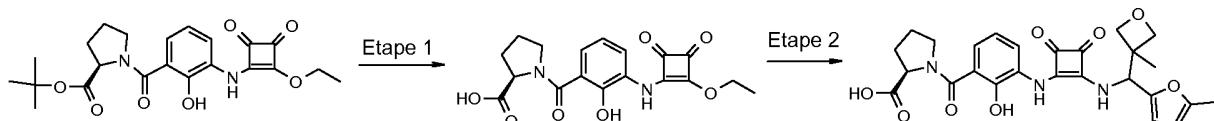
5

RMN ^1H /DMSO-d6, 400 MHz 1.33 (s, 3H) ; 1.88-1.92 (m, 3H) ; 2.26-2.33 (m, 4H) ; 3.36-3.41 (m, 1H) ; 3.62-3.68 (m, 4H) ; 4.28-4.36 (m, 2H) ; 4.55-4.60 (m, 2H) ; 4.65 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H) ; 5.65 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H) ; 6.06 (m, 1H) ; 6.25 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H) ; 6.94 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H) ; 7.15 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) ; 7.86 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) ; 8.83 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H) ; 9.49 (s, 1H) ; 10.00-11.20 (m, 1H)

10

EXAMPLE 10

15 **Préparation de l'acide (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique**



20

Etape 1:

Acide (R)-1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique

25 1.00 g (2.32 mmol) de (R)-1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxybenzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de tert-butyle ont été mis en solution dans 5 mL d'acide trifluoroacétique. 25 minutes plus tard, le milieu réactionnel a été concentré à sec et a été repris dans du toluène avant d'être à nouveau concentré. Une meringue rose a été obtenue. Cette meringue a été reprise avec de l'éther diéthylique sous agitation puis filtrée. 0.75 g a été obtenu sous forme d'un solide beige. Rendement = 86%.

30

Etape 2:

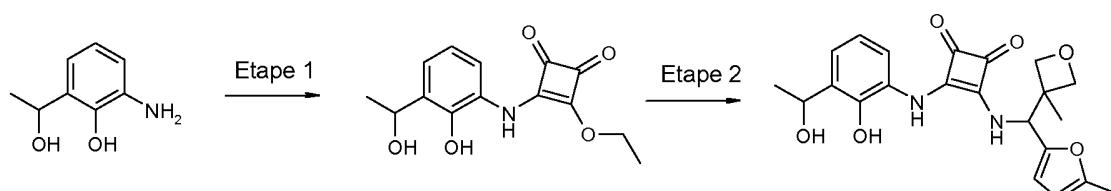
Acide (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique

A une solution de 500 mg (1.34 mmol) de (R)-1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid dans 47 mL de méthanol à 5 50 °C ont été rajoutés 494 mg (2.73 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 3 mL de méthanol. Au bout de 3 Jours, 248 mg (1.37 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été rajoutés. Au bout de 4 Jours, le milieu réactionnel a été concentré à sec. Le milieu réactionnel a été repris dans de l'acétate d'éthyle et a été lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium 10 puis avec une solution aqueuse à 1M de dihydrogénophosphate de sodium. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le solide obtenu a été repris sous agitation dans de l'éther diéthylique et un peu d'acétate d'éthyle et a été filtrée. 400 mg d'un solide beige ont été obtenus. Ce solide a été chromatographié sur gel de silice (acétate d'éthyle/acétone/eau : 50/50/2 puis 50/50/5). 240 mg ont été obtenus sous forme d'un 15 solide beige. Rendement = 35%, HPLC = 52.43% + 45.15% (mélange des deux diastéréoisomères), Tf = 198-205 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1.32 (s, 3H); 1.75-1.95 (m, 3H); 2.18-2.26 (m, 4H); 3.40-3.51 (m, 2H); 4.27-4.44 (m, 1H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.1 Hz, 1H); 5.66 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.05-6.06 (m, 1H); 6.25 (d, J=3.1 Hz, 1H); 6.80-6.88 (m, 1H); 7.01 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.80-7.85 (m, 1H); 8.92 (dl, J=9.4 Hz, 1H); 9.57 (s, 1H).

EXAMPLE 11

25 **Préparation du 3-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione**



Etape 1:

30 **3-Ethoxy-4-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

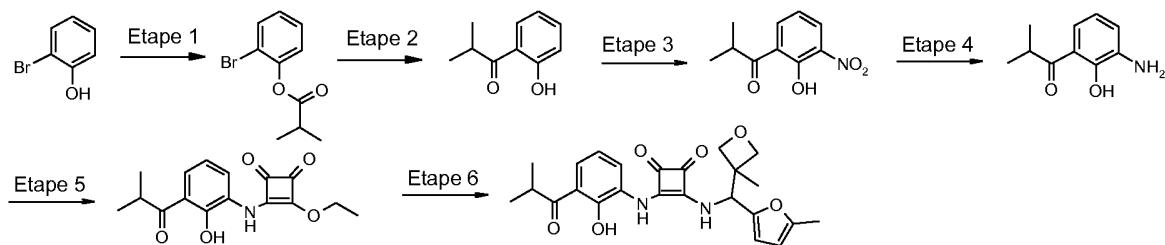
Un mélange de 1.16 g (7.6 mmol, 1 éq) de 2-amino-6-(1-hydroxy-éthyl)-phénol et de 5.15 g (30.3 mmol, 4 éq) de 3,4-diéthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione dans 50 mL d'éthanol a été chauffé à 60°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/300G, Spot II) élué à l'heptane/acétate d'éthyle (gradient). 800 mg de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide orange. Rendement = 38%.

Etape2:

- 10 **3-[2-Hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phénylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**
Un mélange de 314 mg (1.73 mmol, 1.2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine et de 400 g (1.44 mmol, 1 éq) de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 15 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 2 Jours. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice HP (colonne RediSep Rf Gold 40g, Spot II) élué dichlorométhane/méthanol (gradient). Le solide amorphe a été repris avec un peu d'éther diéthylique, filtré et séché sous vide à 50°C. 151 mg de 3-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide orange. (T_f = 129-131°C). Rendement = 25%. LC/MS: 96.1% [412] : 2 diastéréoisomères.
- 20 RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H) ; 1.35 (d, *J*=6.4 Hz, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 4.29 (dd, *J*=6.1 Hz, 2H) ; 4.6 (dd, *J*=29.9 Hz, 2H) ; 5.06 (q, *J*=6.3 Hz, 1H) ; 5.64 (d, *J*=9.7 Hz, 1H) ; 6.06 (d, *J*=2.0 Hz, 1H) ; 6.25 (d, *J*=3.0 Hz, 1H) ; 6.82 (t, *J*=7.9 Hz, 1H) ; 6.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H) ; 7.58 (d, *J*=7.8 Hz, 1H) ; 8.76 (d, *J*=9.8 Hz, 1H) ; 9.39 (s, 2H).
- 25

EXEMPLE 12

- 30 **Préparation du 3-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phenylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

Etape 1:***Isobutyrate de 2-bromo-phényle***

- 5 A une suspension de 6.40 g (160 mmol) d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile) dans 150 mL de tétrahydrofurane à 0°C sous azote ont été rajoutés goutte à goutte 25 g (145 mmol) de 2-bromophénol dans 100 mL de tétrahydrofurane. 15 minutes plus tard, 26.5 mL (160 mmol) ont été rajoutés goutte à goutte, le milieu réactionnel prend en masse, 100 mL de tétrahydrofurane ont été alors rajoutés. Une heure plus tard, le milieu réactionnel a été hydrolysé avec de l'eau et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été rajouté ainsi que de l'acétate d'éthyle (présence d'un précipité dans la phase aqueuse, sûrement des sels). La phase organique a été ensuite lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. 34.75 g d'une huile incolore ont été obtenus et filtrés sur silice (heptane 100 % puis environ 90/10 heptane/acétate d'éthyle). 31.59 g ont été obtenus sous forme d'une huile incolore. Rendement = 90% (présence d'anhydride d'isobutyrique en RMN ¹H).

Etape 2:***1-(2-Hydroxy-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one***

- 20 A une solution de 31.59 g (130 mmol) d'isobutyrate de 2-bromo-phényle dans 300 mL de tétrahydrofurane à -85 °C sous azote ont été rajoutés goutte à goutte 100 mL de sec-butyllithium à 1.4 M dans le cyclohexane. Le milieu réactionnel a été maintenu 30 minutes à environ -75°C et a été ensuite laissé revenir en douceur à température ambiante. Après 2 heures, un peu d'acétate d'éthyle a été rajouté suivi d'environ 400 mL d'une solution aqueuse de dihydrogénocarbonate de sodium 1M. La phase organique a été recueillie, lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et concentrée. 23.97 g d'une huile orange ont été obtenus et purifiés sur gâteau de silice. Le résidu obtenu a été chromatographié sur colonne de silice prépackée (éluant heptane/acétate d'éthyle). 4.3 g de produit ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement = 20%.

Etape 3:***1-(2-Hydroxy-3-nitro-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one***

A une solution de 4.1 g de 1-(2-hydroxy-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one dans 25 mL d'acide acétique refroidie à 5°C ont été ajoutés 1.6 mL d'acide nitrique fumant en 20 minutes. Le 5 milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 heures (suivi par CCM heptane/acétate d'éthyle 10/1). La réaction a été arrêtée avant que la totalité de 1-(2-hydroxy-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one soit consommée. Le milieu réactionnel a été dilué avec 70 mL d'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle (4:1, 3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, lavées à l'eau (20 mL) puis avec une solution saturée de chlorure de sodium (25 10 mL) et séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur silice. 1.40 g de 1-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one and 1.2 g of 1-(2-hydroxy-3-nitro-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one ont été obtenus.

Etape 4:***1-(3-Amino-2-hydroxy-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one***

Une solution de 1.04 g de 1-(2-hydroxy-5-nitro-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one dans 20 mL 15 d'éthanol et en présence de 200 mg (20% en masse) de palladium sur charbon activé à 10% a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant la nuit. A la fin de la réaction, le dérivé alcool **IV** a également été formé. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par 20 chromatographie sur gel de silice élué à l'heptane/acétate d'éthyle (10/1). 390 mg de 1-(3-amino-2-hydroxy-phényl)-2-méthyl-propan-1-one ont été obtenus sous forme d'une huile jaune (Rendement = 44%). 220 mg de 2-amino-6-(1-hydroxy-2-méthyl-propyl)-phénol ont été obtenus sous forme d'un solide beige (Rendement = 25%).

Etape 5:***3-Ethoxy-4-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phénylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione***

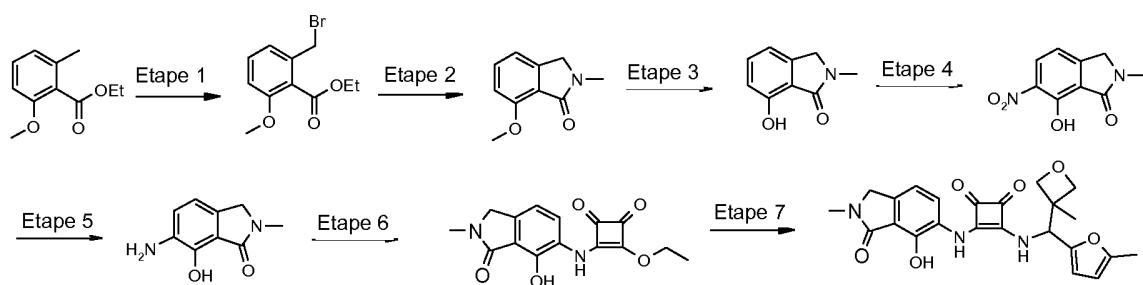
Une solution de 0.39 g (2.18 mmol, 1 éq) de 1-(3-amino-2-hydroxy-phenyl)-2-méthyl-propan-1-one et de 1.51 g (8.87 mmol, 4 éq) de 3,4-diéthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 4 mL d'éthanol a été chauffée à 60°C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel a été concentré. Le 30 résidu (1.80 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 120 g, éluant heptane/acétate d'éthyle de 10% à 50 % en acétate d'éthyle). 0.46 g de produit ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement = 70%.

Etape 6:

3-Ethoxy-4-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phenylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

A une solution de 0.46 g (1.52 mmol, 1 éq) de 3-éthoxy-4-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phenylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 10 mL de méthanol à 50°C ont été rajoutés 551 mg (3.04 mmol, 2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine en solution dans 3 mL de méthanol. Au bout de 15 heures, un précipité a été formé et a été filtré. 0.49 g de produit a été obtenu sous forme d'un solide jaune. Rendement = 73%, pureté HPLC = 96.75%, Tf = 216-217°C.

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : δ = 1.17 (d, J=6.8 Hz, 6H); 2.26 (s, 3H); 3.77 (sext, J=6.8 Hz, 1H); 4.28-4.31 (m, 2H); 4.57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.64 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H); 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.72 (dd, J =8.3 Hz, J=1.0 Hz, 1H); 8.06 (dd, J=7.9 Hz, J=0.9 Hz, 1H); 8.86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.57 (s, 1H); 13.00-13.20 (m, 1H).

15 **EXEMPLE 13****Préparation du 3-(4-hydroxy-2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**20 **Etape 1:****2-Bromométhyl-6-méthoxy-benzoate d'éthyle**

A une solution de 19.40 g de 2-méthoxy-6-méthyl-benzoate d'éthyle dans 150 mL de tétrachlorure de carbone ont été additionnés 19.56 g de N-bromosuccinimide et 4.84 g de peroxyde de benzoyle. Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 6 heures (plus d'évolution). Le milieu réactionnel a été refroidi à 5°C et le succinimide a été filtré. La phase organique a été lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2x150 mL), séchée sur sulphate de magnésium et évaporée. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (colonne puriFlash, IR-50SI/800G, Spot II) élué à l'heptane/acétate d'éthyle

(gradient). 15.5 g de 2-bromométhyl-6-méthoxy-benzoate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une huile jaune qui cristallise plus tard. Rendement = 56%

Etape 2:

5 ***7-Méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one***

A une solution de 14.82 g de 2-bromométhyl-6-méthoxy-benzoate d'éthyle dans le méthanol a été ajoutée goutte à goutte une solution de méthylamine (2M dans méthanol) à 0°C et le milieu réactionnel a été agité 5 heures à 0°C laissé agité à température ambiante pendant 2 Jours. Le solvant a été évaporé et 30 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ont été ajoutés sur le résidu. Le produit a été extrait à l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice. 4.52 g de 7-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one ont été obtenus. Rendement = 47%.

15 Etape 3:

7-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

A une solution de 3.7 g de 7-méthoxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one dans 50 mL de dichlorométhane ont été ajoutés goutte à goutte 100 mL d'une solution de tribromure de bore 1M dans dichlorométhane à -78°C. Le milieu réactionnel a été agité à -78°C pendant 1 heure puis laissé remonter à 0°C pendant 1 heure. Le milieu réactionnel a été refroidi à -78°C puis hydrolyse lentement par addition goutte à goutte de 20 mL de méthanol (température inférieure à -60°C). Le milieu réactionnel a été lavé avec 30 mL d'une solution de dihydrogénophosphate de sodium 1M et la phase aqueuse a été extraite avec l'acétate d'éthyle (2x50 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu a été trituré avec de l'éther diéthylique. 2.6 g de 7-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one ont été obtenus.

Etape 4:

7-Hydroxy-2-méthyl-6-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one

30 2.49 g (91.5 mmol) de 7-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one ont été mis en solution à 0°C dans 6 mL d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel a été refroidi à -20°C et 1.8 mL d'un mélange 4/5 d'acide sulfurique concentré / acide nitrique à 70% ont été rajoutés. Au bout de 10 minutes, le milieu réactionnel a été hydrolysé à l'eau. Du chlorure de sodium a été rajouté et le milieu a été extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases

organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et concentrées. Le résidu a été chromatographié sur colonne C18 en 2 fois (colonne prépackée de 40 g, gradient eau/acétonitrile). 350 mg de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 11%.

5

Etape 5:

6-Amino-7-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one

A une solution de 0.35 g (1.68 mmol) de 7-hydroxy-2-méthyl-6-nitro-2,3-dihydro-isoindol-1-one dans 20 mL de méthanol sous azote, ont été rajoutés 38 mg de palladium sur charbon à 10%. Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 18 heures. Le milieu réactionnel a été filtré et concentré. Le résidu a été chromatographié sur colonne C18 prépackée (colonne de 12 g, 30 mL/min, eau/acétonitrile 95/5). 0.19 g de produit ont été obtenus sous forme d'une huile marron. Rendement = 64%.

15 Etape 6:

3-Ethoxy-4-(4-hydroxy-2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 0.19 g (1.07 mmol) de 6-amino-7-hydroxy-2-méthyl-2,3-dihydro-isoindol-1-one et de 0.80 g (4.70 mmol) de 3,4-diéthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 10 mL d'éthanol 20 a été chauffé à 60 °C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel a été concentré et a été repris avec de l'éther diéthylique sous agitation (formation d'un précipité). Le solide obtenu a été filtré, lavé deux fois à l'éther diéthylique et séché. 235 mg de produit ont été obtenus. Rendement = 73%.

25 Etape 7:

3-(4-hydroxy-2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

A une suspension de 235 mg (0.78 mmol) de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide dans 20 mL de méthanol à 55°C ont été rajoutés 287 mg 30 (1.58 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 3 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 55°C pendant 24 heures puis concentré à sec. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 40 g, 30 mL/min, 100% dichlorométhane puis 4% de méthanol). Un résidu de 130 mg a été obtenu et a été purifié par CCM préparative (éluant : acétate d'éthyle/acétone/eau 50/50/1). 52 mg ont été

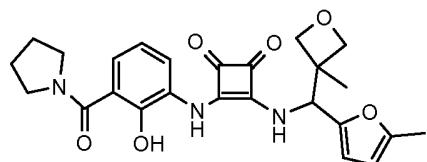
obtenus puis précipités dans le diméthylsulfoxyde et filtrés. 15 mg de produit ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. Rendement = 4%, HPLC = 98.56%

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.04 (s, 3H); 4.28-4.31 (m, 2H); 4.40 (s, 2H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.64 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.26 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7.01 (d, J=8.1 Hz, 1H); 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H); 8.84 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.50 (s, 1H); 9.76 (s, 1H).

EXEMPLE 14

10

Préparation du 3-[2-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



15 Etape 1:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 4), (2-hydroxy-3-nitro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-méthanone a été préparée.

Etape 2:

20 De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 5), (3-amino-2-hydroxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-méthanone a été préparée.

Etape 3:

Une solution de 0.99 g (4.8 mmol) de (3-amino-2-hydroxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl-méthanone et de 2.73 g (19.2 mmol) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 100 mL de méthanol a été chauffée à 50°C pendant 5 heures et demie. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris avec de l'acétate d'éthyle et a été lavé deux fois avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le résidu a été chromatographié sur gel 25 de silice (colonne prépackée de 300 g, éluant heptane/acétate d'éthyle de 60% à 100% de silice (colonne prépackée de 300 g, éluant heptane/acétate d'éthyle de 60% à 100%

d'acétate d'éthyle). 0.85 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 56%.

Etape 4:

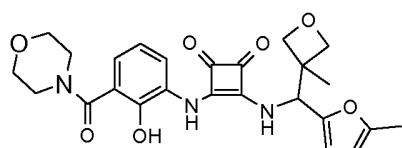
5 **3-[2-Hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

A une solution de 443 mg (1.40 mmol) de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 42 mL de méthanol ont été rajoutés 385 mg (2.12 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine en 10 solution dans 3 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 13 heures. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris avec de l'acétate d'éthyle et a été lavée deux fois avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 0.62 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide beige. Rendement = 95%, HPLC = 94.06%, Tf 15 = 210°C.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.33 (s, 3H); 1.86 (m, 4H); 2.26 (s, 3H); 3.53 (m, 4H); 4.28-4.31 (m, 2H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.66 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.66 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H); 6.89 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.16 (dd, J=7.9 Hz, J=1.4 Hz, 1H); 7.86 (dd, J=8.0 Hz, J=1.2 Hz, 1H); 8.86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.50 (s, 1H); 11.56 (s, 20 1H).

EXAMPLE 15

25 **Préparation du 3-[2-hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**



Etape 1:

30 De manière analogue à l'EXAMPLE 5 (étape 1), (2-hydroxy-3-nitro-phenyl)-morpholin-4-yl-méthanone a été préparée.

Etape 2:

De manière analogue à l'EXEMPLE 5 (étape 2), (3-amino-2-hydroxy-phenyl)-morpholin-4-yl-méthanone a été préparée.

5

Etape 3:***3-[2-Hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione***

Une solution de 1.00 g (4.5 mmol) de (3-amino-2-hydroxy-phenyl)-morpholin-4-yl-méthanone et de 2.56 g (18.0 mmol) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 100 mL de méthanol a été chauffée à 50°C pendant 5 heures et demie. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris dans de l'acétate d'éthyle et a été lavé deux fois avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le solvant a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 200 g, éluant dichlorométhane/méthanol de 0 à 5% en méthanol). 0.81 g d'un solide jaune a été obtenu (fraction sale). Ce solide a été repris dans du méthanol sous agitation, filtré et rincé au méthanol. 0.50 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 33%.

20

Etape 4:***3-[2-hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione***

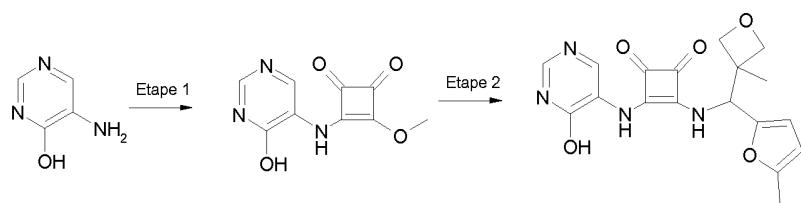
A une suspension de 249 mg (0.75 mmol) de 3-[2-hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 22 mL de méthanol ont été rajoutés 205 mg (1.13 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine en solution dans 3 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été ensuite chauffé à 50°C pendant deux heures et agité à température ambiante pendant 3 Jours. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris avec de l'acétate d'éthyle et a été lavée deux fois avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium à 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 25 g, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 80% à 100% d'acétate d'éthyle). 0.23 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 64%, pureté HPLC = 98.01%

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.20-3.70 (m, 8H); 4.29 (dd, J=6.2 Hz, J=2.4 Hz, 2H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.65 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H); 6.82-6.93 (m, 2H); 7.79 (dd, J=7.7 Hz, J=1.7 Hz, 1H); 8.86 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.40-9.55 (m, 1H); 9.85-10.20 (m, 1H).

5

EXEMPLE 16

10 Préparation du 3-(4-hydroxy-pyrimidin-5-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



Etape 1:

3-(4-Hydroxy-pyrimidin-5-ylamino)-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione

A une suspension de 3.86 g (27.16 mmol, 4 éq) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 20 mL de méthanol ont été rajoutés 1.00 g (6.78 mmol, 1 éq) de chlorhydrate de 5-amino-pyrimidin-4-ol et 0.95 mL (6.78 mmol, 1 éq) de triéthylamine. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel a été laissé à température ambiante. Le précipité a été filtré et lavé au méthanol. 1.19 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 79%.

20

Etape 2:

3-(4-Hydroxy-pyrimidin-5-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

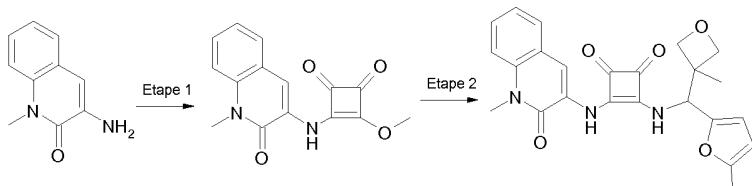
Un mélange de 300 mg (1.36 mmol, 1 éq) de 3-(4-hydroxy-pyrimidin-5-ylamino)-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione et de 504 mg (2.78 mmol, 2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 25 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 22 heures. Le milieu réactionnel a été filtré et l'insoluble a été lavé au méthanol et à l'éther diéthylique. 0.36 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. Rendement = 72%, pureté HPLC = 97.81%, Tf = 281°C (dégradation).

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H); 2.25 (s, 3H); 4.27-4.29 (m, 2H); 4.57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.62 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.60 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.05-6.06 (m, 1H); 6.25 (d, J=3.1 Hz, 1H); 7.99 (s, 1H); 8.52 (s, 1H); 8.98 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.58 (s, 1H); 12.88 (s, 1H).

5

EXEMPLE 17

Préparation du 3-{|(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione



10

Etape 1:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 6), 3-méthoxy-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. Rendement = 67%.

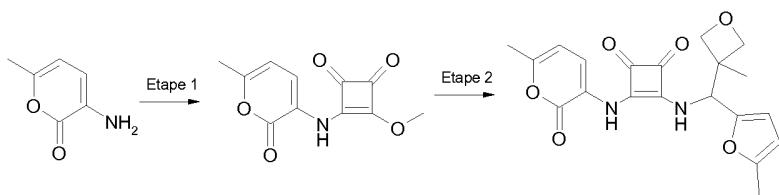
Etape 2:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 7), (3-{|(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. Rendement = 31%, Tf = 155-161°C.

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.33 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 3.76 (s, 3H); 4.30 (t, J=4.2-5.6 Hz, 2H); 4.58 (d, J=6.1 Hz, 1H); 4.65 (d, J=9.3 Hz, 1H); 5.65 (d, J=9.3 Hz, 1H); 6.07 (s, 1H); 7.27 (d, J=2.7 Hz, 1H); 7.30 (t, J=6.1-6.4 Hz, 1H); 7.45-7.65 (m, 3H); 8.38 (s, 1H); 9.16 (d, J=9.4 Hz, 1H); 9.88 (s, 1H).

EXEMPLE 18

Préparation du 3-{|(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Etape 1:

De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 6), 3-méthoxy-4-(6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée.

5

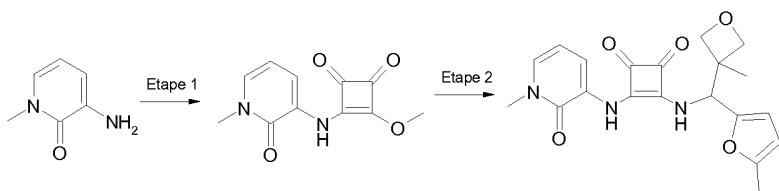
Etape 2:

De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 7), 3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée.

10

EXAMPLE 19

Préparation du 3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Etape 1:

De manière analogue à l'EXEMPLE 1, (étape 6), 3-méthoxy-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. Rendement = 50%.

20

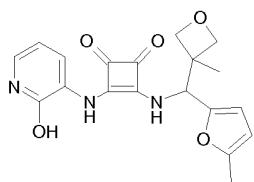
Etape 2:

De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 7), (3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. Rendement = 86%.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.31 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 3.53 (s, 3H); 4.27-4.29 (m, 2H); 4.57 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.63 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.62 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.05-6.06 (m, 1H); 6.24 (d, J=3.1 Hz, 1H); 6.29 (t, J=7.1 Hz, 1H); 7.41 (dd, J=6.7 Hz, J=1.6 Hz, 1H); 8.00 (dd, J=7.4 Hz, J=1.5 Hz, 1H); 9.08 (dl, J=9.8 Hz, 1H); 9.70 (s, 1H).

EXEMPLE 20

- 5 **Préparation du 3-(2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione**



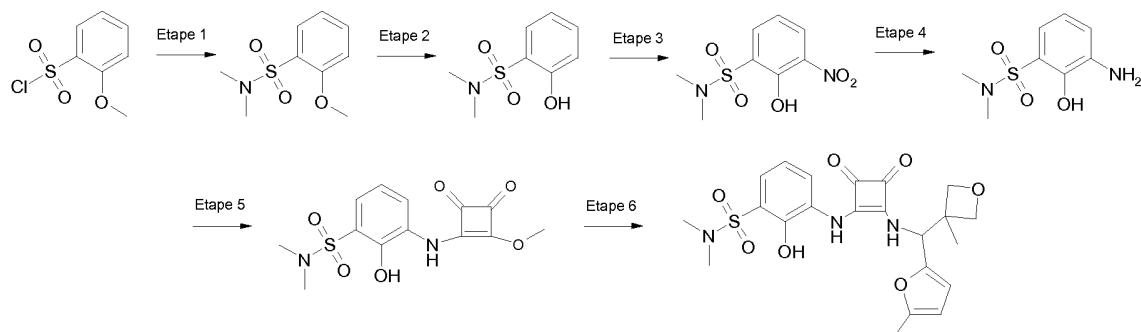
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 6 et 7), 3-(2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée à partir du 3-amino-pyridine-2-ol. HPLC 94.84%, ES- [369].

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.31 (s, 3H) ; 2.25 (s, 3H) ; 4.27 (d, J=6.2 Hz, 2H) ; 4.57-4.65 (m, 2H) ; 5.63 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.02 (s, 1H) ; 6.20-6.25 (m, 2H) ; 7.05-7.06 (m, 2H) ; 8.03-8.05 (m, 1H) ; 9.05 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 9.64 (s, 1H)

15

EXEMPLE 21

- 20 **Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide**



Etape 1:

2-Méthoxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide

25

A une solution de 9.90 g (47.9 mmol, 1 éq) de chlorure de 2-méthoxy-benzènesulfonyle dans 300 mL de tétrahydrofurane à 0°C sous azote ont été rajoutés goutte à goutte 72 mL (144 mmol, 3 éq) de solution de diméthylamine 2M dans le tétrahydrofurane. Après 30 minutes, le milieu réactionnel a été hydrolysé avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle a été rajouté. La 5 phase organique a été à nouveau lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 8.78 g de produit ont été obtenus sous forme d'une huile marron. Rendement = 85%.

Etape 2:

10 **2-Hydroxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide**

A une solution de 8.78 g (40.8 mmol, 1 éq) de 2-méthoxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide dans 250 mL de dichlorométhane à -70 °C sous azote ont été rajoutés goutte à goutte 200 mL (200 mmol, 4.9 éq) d'une solution de tribromoboranne 1M dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel a été laissé une heure à -70°C puis a été laissé revenir Jusqu'à 10 °C 15 pendant 1 heure et demie. Le milieu réactionnel a été ensuite refroidi à -70°C et environ 100 mL de méthanol ont été rajoutés goutte à goutte (environ une heure d'addition). Le milieu réactionnel a été ensuite laissé revenir à température ambiante et a été concentré. Le résidu obtenu a été filtré sur silice avec l'éluant heptane/acétate d'éthyle 6/4. 7.81 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide beige. Rendement = 95%.

20

Etape 3:

2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzènesulfonamide

A un mélange de 7.17 g (35.6 mmol, 1 éq) de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide 25 dans 35.5 mL d'acide acétique dans un bain à 5°C ont été rajoutés en 15 minutes 2.24 mL (47.4 mmol, 1.3 éq) d'acide nitrique fumant à 90%. Le milieu réactionnel a été ensuite agité à température ambiante. Après 1 heure et demie, le milieu réactionnel a été hydrolysé avec de l'eau et de la saumure. Le milieu réactionnel a été ensuite extrait avec un mélange d'acétate 30 d'éthyle/heptane 4/1 (2 x 100 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées. Le solide obtenu (8.66 g) a été réuni avec GUL1537-178 et a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée, éluant heptane/(acétate d'éthyle + 1% méthanol), de 20% à 65% en (acétate d'éthyle + 1% méthanol)). Une fraction enrichie en isomère ortho a été isolé soit 3.7 g d'un solide jaune. Ce

solide a été recristallisé dans 40 mL d'éthanol. 1.93 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 20%.

Etape 4:

5 *3-Amino-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide*

A une solution de 1.01 g (4.10 mmol) de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitrobenzènesulfonamide dans 20 mL de méthanol et 20 mL de tétrahydrofurane ont été rajouté 104 mg (10% en masse) de palladium sur charbon à 10%. Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 17 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur célite et 10 a été concentré. 0.94 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide marron. Rendement quantitatif.

Etape 5:

15 *2-Hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide*

Un mélange de 0.94 g (4.10 mmol) de 3-amino-2-hydroxy-N,N-diméthylbenzènesulfonamide et de 2.47 g (17.40 mmol) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 20 mL de méthanol a été agité à température ambiante pendant 4 Jours. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu (3.29 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 200 g, 100 mL/min, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 50% à 85% en acétate d'éthyle). 0.86 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 64%.

Etape 6:

25 *2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[C(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide*

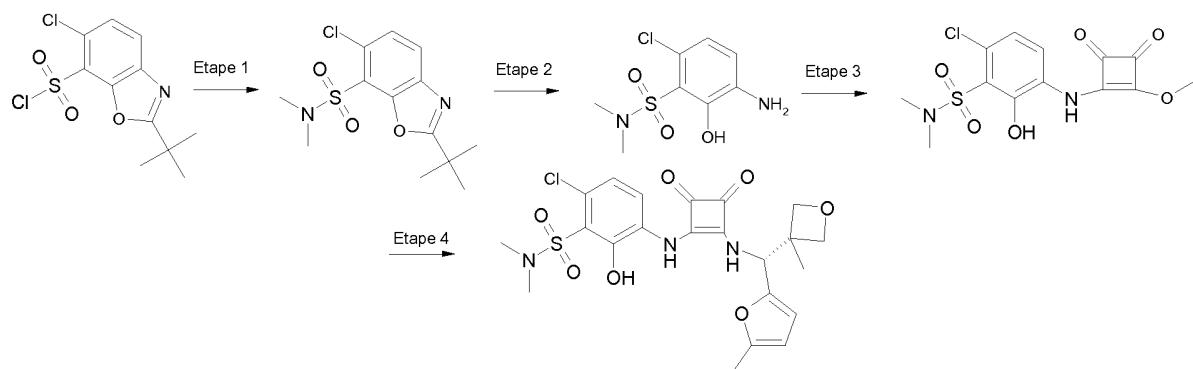
Un mélange de 284 mg (0.87 mmol) de 2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide et de 318 mg (1.75 mmol) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 20 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 3 Jours. Le milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris dans de l'acétate d'éthyle et a été lavé deux fois avec une solution aqueuse à 1M de dihydrogénophosphate de sodium. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 0.29 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide ocre. Rendement = 70%, HPLC = 98.68 %, Tf = 123°C.

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H); 2.26 (s, 3H); 2.73 (s, 6H); 4.28-4.30 (m, 2H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.62 (d, J=9.8 Hz, 1H); 6.06-6.07 (m, 1H); 6.27 (d, J=3.1 Hz, 1H); 7.08 (t, J=8.0 Hz, 1H); 7.32 (dd, J=8.0 Hz, J=1.3 Hz, 1H); 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1H); 8.80 (d, J=9.8 Hz, 1H); 9.54 (s, 1H); 9.66 (s, H).

5

EXEMPLE 22

10 Préparation du 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide



Etape 1:

15 **2-tert-Butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonic acid diméthylamide**

A une solution de 3.0 g de 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonyl chloride (9.73 mmol; 1.0 éq) dans 90 mL de tétrahydrofurane sous azote à 0°C ont été rajoutés 4.05 mL de triéthylamine (29.20 mmol; 3.0 éq) et 29.2 mL de diméthylamine 2M (58.41 mmol; 6.0 éq) dans le tétrahydrofurane. Après 2 heures et demie, le milieu réactionnel a été hydrolysé avec 20 de l'eau et extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées.

2.96 g d'acide 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonique diméthylamide ont été obtenus. Rendement = 95.98%.

25 Etape 2:

3-Amino-6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthylbenzenesulfonamide

A une solution de 2.93 g d'acide 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonique diméthylamide (9.25 mmol; 1.0 eq) dans 13 mL de 1,4-dioxane ont été rajoutés 3.4 mL

d'acide sulfurique (63.59 mmol; 1.16 V) et 3.4 mL d'eau. Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 4 heures et demie. Le milieu réactionnel a été concentré. 130 mL de soude 1M ont été rajoutés dans le résidu (pH = 10) suivis de 400 mL d'eau. La solution a été extraite à l'acétate d'éthyle (2 x 250 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de sodium anhydre, filtrées et concentrées. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 250 g, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 20% à 40% en acétate d'éthyle, débit 100 mL/min). 1.66 g de 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide ont été obtenus. Rendement = 72%).

10 Etape 3:

6-Chloro-2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-dimethbenzènesulfonamide

A une solution de 3,4-cyclobutane-1,2-dione (1.80 g; 12.68 mmol; 2.0 eq) dans 80 mL de méthanol a été rajouté du 3-amino-6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide (1.59 g; 6.34 mmol; 1.0 eq). Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 5 heures. Le précipité formé a été filtré. Le filtrat a été concentré et le résidu obtenu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 240 g, éluant heptane/acétate d'éthyle de 40% à 70% en acétate d'éthyle, 100 mL/min). 1.04 g de 6-chloro-2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-diméthyl benzène-sulfonamide ont été obtenus. Rendement = 45%.

Etape 4:

2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide

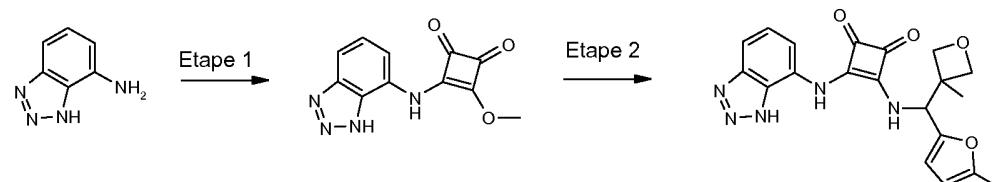
25 Un mélange de 6-chloro-2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-diméthyl-benzènesulfonamide (0.25 g; 0.69 mmol; 1.0 eq) et de C-[*(R)*-C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)]-méthylamine (0.19 g; 1.04 mmol; 1.5 eq) dans 20 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 23 heures. Le milieu réactionnel a été concentré en laissant quelques millilitres de solvant et a été filtré sous vide. Le solide obtenu a été lavé au méthanol. 210.00 mg de 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(1-méthyl-cyclobutyl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide ont été obtenus. Rendement = 59.43%, Tf = 152°C.

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.88 (s, 6H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.57 (d, J=6.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.07 (dd, J=3.1 Hz,

J=1.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.90 (d, J=9.8 Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 10.58 (s, 1H)

5 **EXEMPLE 23**

Préparation du 3-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



10

Etape 1:

3-(3H-Benzotriazol-4-ylamino)-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 2.045 g (15.2 mmol, 1 éq) de 1H-1,2,3-benzotriazol-4-amine et de 1.80 g (12.7 mmol, 1 éq) de 3,4-diméthoxy-3-cyclobutene-1,2-dione dans 30 mL de méthanol a été agité à température ambiante pendant 2 Jours. Le milieu réactionnel (pris en masse) a été filtré. 2.04 g de mélange de 3-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione et de 3,4-bis-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Mélange de produits (29% bon produit). Rendement = 19%

20 Etape 2:

3-(3H-Benzotriazol-4-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 263 mg (1.45 mmol, 1.2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine et de 1.02 g (1.21 mmol, 1 éq) de 3-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-4-méthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione à 29% dans 25 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 24 heures. L'insoluble (dimère) a été filtré et le filtrat a été évaporé. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash PF-30SIHP/40G, Spot II) élué dichlorométhane/méthanol (gradient). Le solide a été repris avec de l'acétate d'éthyle et cette phase organique a été lavée plusieurs fois avec une solution de dihydrogénophosphate de sodium 1N, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée. 205 mg de 3-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus (29% bon produit). Rendement = 19%

cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. ($T_f = 178\text{-}180^\circ\text{C}$).

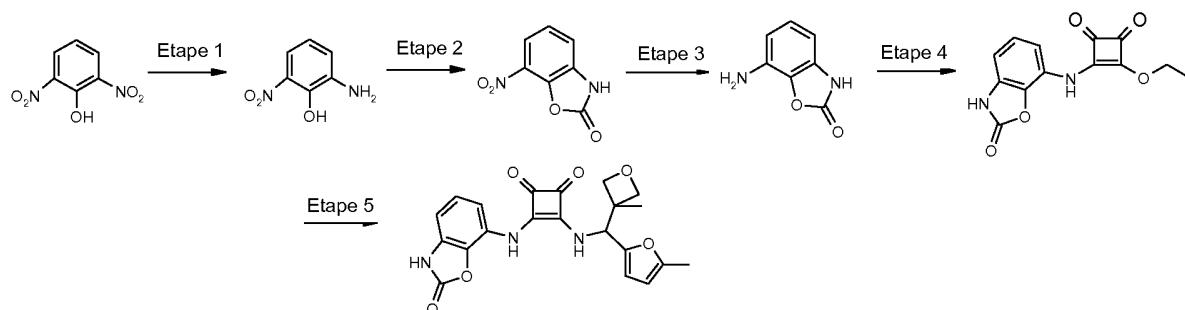
Rendement = 43% ; LC/MS: 95.97% [393].

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.35 (s, 3H) ; 2.27 (s, 3H) ; 4.31 (t, $J=5.8$ Hz, 1H) ; 4.6 (dd, $J=24.4$ Hz, 2H) ; 5.67 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) ; 6.08 (dd, $J=3.1$ Hz, 1H) ; 6.30 (d, $J=3.1$ Hz, 1H) ; 5 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H) ; 7.45-7.49 (t, $J=8.0$ Hz, 1H) ; 7.85 (d, $J=7.5$ Hz, 1H) ; 8.93 (d, $J=9.2$ Hz, 1H) ; 10.6 (s, 1H) ; 15.87 (s, 1H).

EXEMPLE 24

10

3-{{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione



15

Etape 1 :

2-Amino-6-nitro-phenol

8.6 g de 2,6-dinitro-phenol (46.71 mmol) ont été solubilisés dans 95 mL d'acétate d'éthyle.

La solution a été dégazée puis 0.86 g (10% en masse) de palladium sur charbon à 10% ont été

20 ajoutés. Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 6 Jours à température ambiante. Le milieu réactionnel a été filtré sur cellite et concentré à sec. Le résidu obtenu a été chromatographié sur une cartouche de gel de silice élué au dichlorométhane 100% à dichlorométhane/acétate d'éthyle 80/20. 3.43 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide cuivre foncé. Rendement = 48%.

25

Etape 2:

7-Nitro-3H-benzooxazol-2-one.

2.27 g de N,N'-carbonyldiimidazole (14 mmol/1.4 éq) en suspension homogène dans 6 mL d'acétate d'éthyle a été additionné sur 1.54 g de 2-amino-6-nitro-phenol (10 mmol, 1 éq) en

solution dans 10 mL d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel a été agité vivement pendant 3 heures, puis 10 mL d'eau ont été ajoutés. L'agitation a été poursuivie pendant 15 minutes avant d'évaporer environ ¾ d'acétate d'éthyle. Le milieu réactionnel a été amené à 0°C puis 2 mL d'acide chlorhydrique à 37% ont été ajoutés. L'agitation a été de nouveau poursuivie 5 pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel a été filtré. Le solide obtenu a été lavé avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, de l'eau et avec un mélange eau-éthanol (4:1) puis séché à l'étuve. 1.3 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 73%.

Etape 3:

10 **7-Amino-3H-benzooxazol-2-one.**

Une solution de 0.3 g de 7-nitro-3H-benzooxazol-2-one (1.67 mmol) dans 5 mL d'éthanol a été dégazée puis additionnée de 0.03 g (10% en masse) de palladium sur charbon (5%-50%wet). Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel a été filtré sur célite et concentré à sec. 0.25 g de 15 produit a été obtenu sous forme d'une huile incolore. Rendement = 99%.

Etape 4:

3-Ethoxy-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 0.247 g de 7-amino-3H-benzooxazol-2-one (1.6 mmol, 1 éq) et de 0.36 mL de 20 3,4-diéthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione (2.5 mmol, 1.5 éq) dans 9 mL d'éthanol a été agité à température ambiante pendant 2 jours (formation d'un précipité). De l'éthanol a été additionné pour favoriser la chute du précipité qui a été filtré, lavé à l'éther diéthylique et séché sous vide à 45°C. 0.35 g de produit ont été obtenus sous forme d'un solide kaki clair. Rendement = 78%.

25

Etape 5:

3-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 0.35 g (1.28 mmol, 1 éq) de 3-éthoxy-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-30 ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione et de 0.278 g (1.53 mmol, 1.2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 6 mL de méthanol a été chauffé à 65°C pendant 5 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice, élué au dichlorométhane/méthanol 95/5. La pâte obtenue a été cristallisée dans l'éther

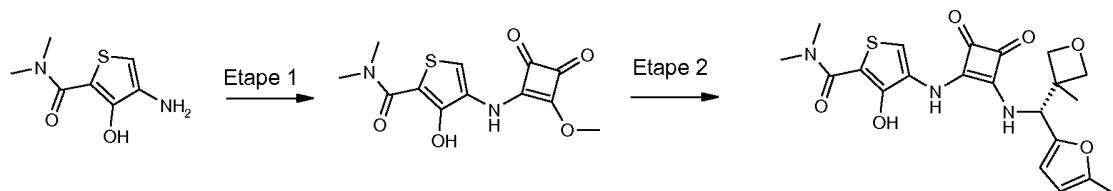
éthylique, filtrée et séchée sous vide à 40°C. 0.24 g de produit a été obtenu sous forme d'un solide beige. Rendement = 46%. HPLC 96.4%, ES+ [410].

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.33 (s, 3H) ; 2.27 (s, 3H) ; 4.29-4.31 (m, 2H) ; 4.58 (d, J=6.3 Hz, 2H) ; 4.64 (d, J=6.2 Hz, 2H) ; 5.62 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.07 (m, 1H) ; 6.28 (m, 1H) ; 6.78-6.80 (m, 1H) ; 7.13 (t, J=8.0 Hz, 1H) ; 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H) ; 8.62 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 9.84 (s, 1H) ; 11.79 (s, 1H).

EXEMPLE 25

10

Préparation du 3-hydroxy-4-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxycyclobut-1-enylamino)-thiophene-2-carboxylate de diméthylamide



15

Etape 1:

3-Hydroxy-4-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-thiophene-2-carboxylate de diméthylamide

Un mélange de 5.20 g (27.92 mmol, 1.0 éq) de 4-amino-3-hydroxy-thiophène-2-carboxylate de diméthylamide et de 5.95 g (41.88 mmol, 1.5 éq) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 52 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 16 heures. L'insoluble a été filtré et séché à l'étuve sous vide à 45°C. 7.38 g de 3-hydroxy-4-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-thiophène-2-carboxylate de diméthylamide ont été obtenus. Rendement = 89%.

25 Etape 2:

3-hydroxy-4-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxycyclobut-1-enylamino)-thiophene-2-carboxylate de diméthylamide

Un mélange de 300 mg (1.01 mmol, 1.0 éq) de 3-hydroxy-4-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-thiophène-2-carboxylate de diméthylamide et de 220 mg (1.21 mmol, 1.2 éq) de C-[(R)-C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)]-méthylamine dans 15 mL de méthanol a été agité à température ambiante pendant 2 Jours et demi puis a été chauffé à 50°C

pendant 21 heures. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash IR-50SI/40G, spot II) élué au dichlorométhane/acétate d'éthyle (75/25). 350 mg de 3-hydroxy-4-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-énylamino)-thiophène-2-carboxylate de diméthylamide ont été obtenus. Rendement = 78%.

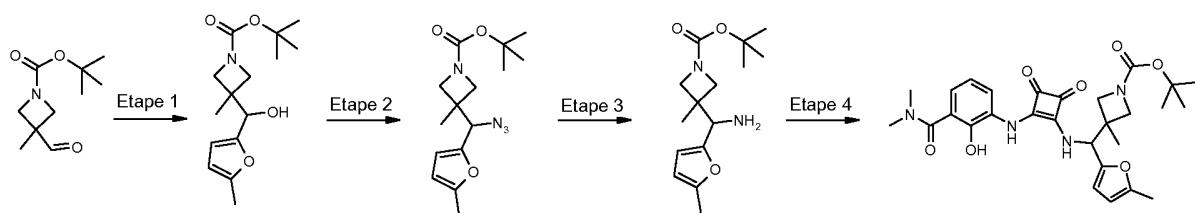
RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.15 (s, 6H), 4.29 (dd, $J=2.9-6.2$ Hz, 2H), 4.60 (dd, $J=6.2-20.4$ Hz, 2H), 5.60 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=1.0-3.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.67 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 9.66 (s, 1H), 13.01 (s, 1H).

10

EXEMPLE 26

Préparation du 3-[2-(3-Diméthylcarbamoyl-2-hydroxy-phenylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-énylamino]-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle

15



Etape 1:

20 De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 1), 3-[hydroxy-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 100%.

Etape 2:

25 De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 2), 3-[azido-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 48%.

Etape 3:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 3), 3-[amino-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 75%.

30

Etape 4:

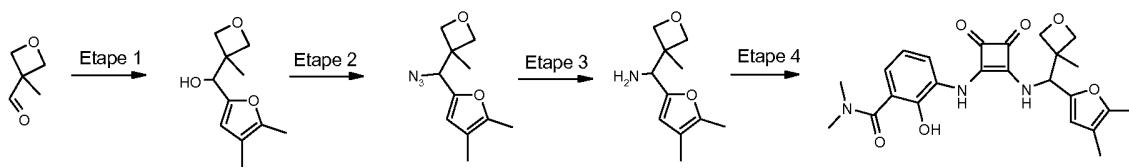
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 7), 3-[[2-(3-Diméthylcarbamoyl-2-hydroxy-phenylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl azetidine-1-carboxylate de tert-butyle a été préparé. Rendement = 88%, Tf = 162-165°C, LC/MS : 99.56% [538].

- 5 RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.27 (s, 3H) ; 1.36 (s, 9H) ; 2.27 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 3.55 (s, 2H) ; 3.9 (m, 2H) ; 5.45 (d, 1H) ; 6.07 (dd, J=3.0 Hz, 1H) ; 6.29 (d, J=3.1 Hz, 1H) ; 6.88 (m, 2H) ; 7.75 (d, J=2.9 Hz, 1H) ; 8.8 (d, 1H) ; 9.42 (s, 1H) ; 10.1 (s, 1H).

10 **EXEMPLE 27**

Préparation du 3-(2-{{(4,5-diméthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl}-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide

15



Etape 1:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 1) et à partir de 2,3-diméthylfurane, (4,5-diméthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthanol a été préparé. Rendement = 65%.

20 Etape 2:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 2), 5-[azido-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-2,3-diméthyl-furan a été préparé. Rendement = 60%.

Etape 3:

- 25 De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 3), C-(4,5-diméthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ester a été préparé. Rendement = 96%.

Etape 4:

- De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 7), 3-(2-{{(4,5-diméthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl}-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthylbenzamide a été préparé. Rendement = 75%, Tf = 207-209°C, LC/MS: 97.42% [453].

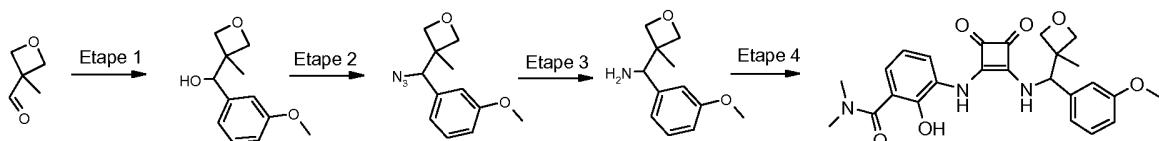
RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H) ; 1.88 (s, 3H) ; 2.17 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.28 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H) ; 4.6 (dd, $J=29.6$ Hz, 2H) ; 5.59 (d, $J=9.7$ Hz, 1H) ; 6.15 (s, 1H) ; 6.88 (m, 2H) ; 7.76 (dd, $J=6.6$ Hz, 1H) ; 8.80 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) ; 9.45 (s, 1H) ; 10.0 (s, 1H).

5

EXEMPLE 28

Préparation du 3-(2-{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(3-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide

10



Etape 1:

(3-Méthoxy-phenyl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthanol.

A une solution de 3-méthyl-oxetane-3-carbaldehyde (0.5 g, 5.0 mmol) dans 8 mL de tétrahydrofurane refroidie à -70°C a été ajoutée goutte à goutte le bromure de m-méthoxybenzène magnésium 1.0 M dans le tétrahydrofurane (25 mL, 25.0 mmol). Le milieu réactionnel a été agité pendant 4 heures à -70°C puis laissé remonter à 0°C, hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et évaporées. Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur une cartouche de gel de silice (élué à l/heptane/acétate d'éthyle, gradient de 90/10 à 60/40). 0.45 g de produit a été obtenu sous forme d'une huile épaisse incolore. Rendement = 43%.

Etape 2:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 2), 3-[azido-(3-méthoxy-phenyl)-methyl]-3-méthyl-oxetane a été préparé. Rendement = 28%.

Etape 3:

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 3), C-(3-méthoxy-phenyl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine a été préparée. Rendement = 64%.

30

Etape 4:

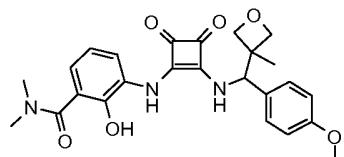
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étape 7), 3-(2-{(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(3-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide a été préparé. Rendement = 76%, HPLC 94.3%, ES+ [466].

5 RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.09 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 3.77 (s, 3H) ; 4.18 (d, 1H) ;
4.29 (d, 1H) ; 4.74 (t, 2H) ; 5.58 (d, 1H) ; 6.82-6.93 (m, 5H) ; 7.34 (t, 1H) ; 8.74 (d, 1H) ; 9.40
(s, 1H) ; 10.05 (s, 1H).

EXAMPLE 29

10

Préparation du 3-(2-{(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(4-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide

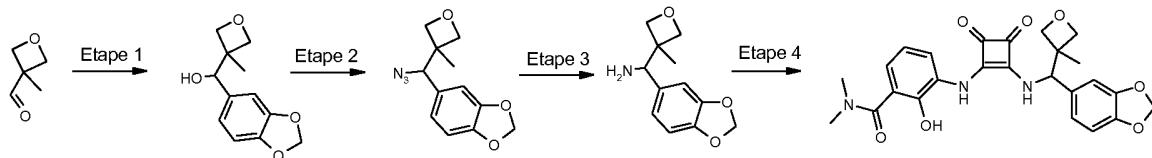


15 De manière analogue à l'EXAMPLE 28, (étapes 1 à 4), 3-(2-{(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(4-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide a été préparé. HPLC 98.97%, ES+[465].

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.28 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 3.75 (s, 3H) ; 4.18 (d, 1H) ;
4.29 (d, 1H) ; 4.67 (d, 1H) ; 4.72 (d, 1H) ; 5.56 (d, 1H) ; 6.88 (d, 2H) ; 6.97 (d, 2H) ; 7.21 (d,
2H) ; 7.72-7.74 (m, 1H) ; 8.74 (d, 1H) ; 9.40 (s, 1H)

EXAMPLE 30

Préparation du 3-(2-{|benzo[1,3]dioxol-5-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut -1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide



Etape 1:

De manière analogue à l'EXEMPLE 28, (étape 1), benzo[1,3]dioxol-5-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthanol a été préparé. Rendement = 62%.

Etape 2:

- 5 De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 2), C-benzo[1,3]dioxol-5-yl-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-methylazide a été préparé. Rendement = 33%.

Etape 3:

- 10 De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 3), C-benzo[1,3]dioxol-5-yl-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-methylamine a été préparée. Rendement = 99%.

Etape 4:

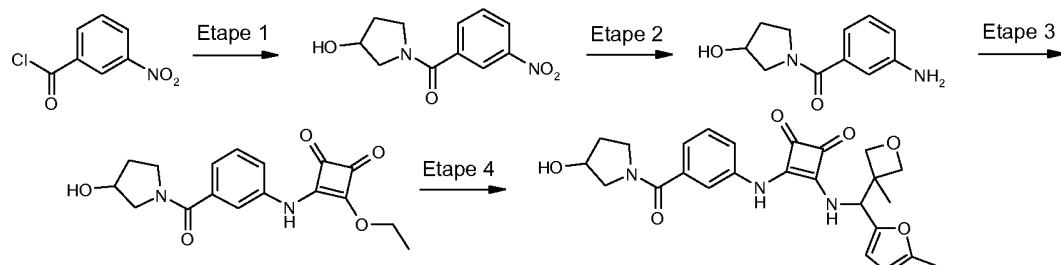
- De manière analogue à l'EXEMPLE 1 (étape 7), 3-(2-{{[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthylbenzamide a été préparé. Rendement = 57%, HPLC 98.0%, ES+ [480].
RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.29 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 4.17 (d, J=6.0Hz, 2H) ; 4.28 (d, J=6.1Hz, 2H) ; 4.68-4.73 (m, 2H) ; 5.51 (d, J=9.8Hz, 2H) ; 6.03 (s, 2H) ; 6.74-6.77 (m, 1H) ; 6.84-6.95 (m, 4H) ; 7.71-7.73 (m, 1H) ; 8.70 (d, , 1H) 9.40 (s, 1H) ; 10.05 (s, 1H).

20

EXAMPLE 31

Préparation du 3-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

25



Etape 1:

(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(3-nitro-phényl)-méthanone

A une solution de 3.71 g de chlorure de 3-nitro-benzoyle (20 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane refroidie à 0°C ont été ajoutés 2.22 g de triéthylamine (20 mmol) suivis de 1.74 g de pyrrolidin-3-ol (20 mmol). Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 heures puis a été dilué avec 50 mL de dichlorométhane. La phase organique a été 5 lavée avec 50 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N puis avec 50 mL d'une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur sulphate de magnésium et évaporée. 3.78 g de (3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(3-nitro-phenyl)-méthanone ont été obtenus et utilisés sans purification dans l'étape suivante. Rendement = 80%.

10 Etape 2:

(3-Amino-phényl)-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone

Un mélange de 2.36 g de (3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(3-nitro-phenyl)-méthanone dans 40 mL d'éthanol et en présence de 300 mg de palladium sur charbon à 10% a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 2 Jours. Le milieu réactionnel a été filtré sur 15 célite et lavé avec 50 mL d'éthanol. Le solvant a été concentré Jusqu'à 30 mL. Cette solution de (3-amino-phényl)-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone a été utilisée dans l'étape suivante. Rendement supposé = 100%.

Etape 3

3-Ethoxy-4-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione:

20 Un mélange des 30 mL de la solution de (3-amino-phényl)-(3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-méthanone dans l'éthanol et de 6.81 g de 3,4-diéthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione (40.0 mmol, 2.5 éq) a été chauffé à 60°C pendant la nuit. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice élué à l'heptane/acétate d'éthyle 4/1, 2:1 puis dichlorométhane/méthanol (6%). 3.03 g de 3-éthoxy-4-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus. Rendement = 63%.

Etape 4

3-[3-(3-Hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

30 Un mélange de 314 mg (1.73 mmol, 1.2 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine et de 500 g (1.44 mmol, 1 éq) de 3-éthoxy-4-[2-hydroxy-3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 15 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 6 Jours. Le milieu réactionnel a été évaporé et le résidu a été

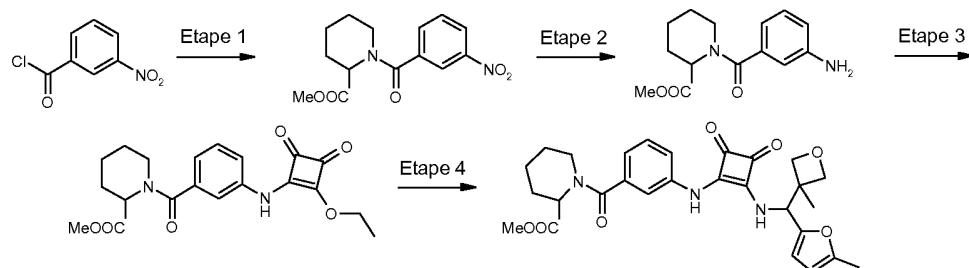
chromatographié sur gel de silice HP (colonne RediSep Rf Gold 40g, Spot II) élué dichlorométhane/méthanol (gradient).

388 mg de 3-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme
5 d'un solide jaune. Rendement = 58%, Tf = 242-245°C, LC/MS: 98.24% [465]

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz): 1.32 (s, 3H) ; 1.79-1.94 (m, 2H) ; 2.26 (s, 3H) ; 3.35-3.43 (m, 2H) ; 3.50-3.62 (m, 2H) ; 4.23 & 4.32 (d, J=37.7 Hz, 1H) ; 4.29 (dd, J=6.2 Hz, 2H) ; 4.6 (dd, J=24.9 Hz, 2H) ; 4.95 (d, 1H) ; 5.59 (d, J=9.6 Hz, 1H) ; 6.06 (dd, J=3.0 Hz, 1H) ; 6.28 (d, J=3.1 Hz, 1H) ; 7.16 (dd, J=7.3 Hz, 1H) ; 7.40-7.47 (m, 2H) ; 7.64 (s, 1H) ; 8.27 (d, J=6.6 Hz,
10 1H) ; 9.80 (s, 1H).

EXAMPLE 32

15 **Préparation du 1-[3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-piperidine-2-carboxylate de méthyle**



Etape 1:

20 De manière analogue à l'EXAMPLE 31, (étape 1), 1-(3-nitro-benzoyl)-piperidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 84%.

Etape 2:

De manière analogue à l'EXAMPLE 31, (étape 2), 1-(3-amino-benzoyl)-piperidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 99%.

Etape 3:

De manière analogue à l'EXAMPLE 31, (étape 3), 1-[3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-piperidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 81%.

Etape 4:

De manière analogue à l'EXEMPLE 31, (étape 4), 1-[3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-piperidine-2-

5 carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 52%, Tf = 130-132°C, LC/MS: 97.12% [521]

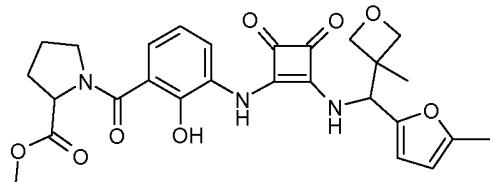
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.27 (m, 1H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.41-1.52 (m, 2H) ; 1.70 (m, 2H) ; 2.26 (s, 3H) ; 3.66-3.73 (d, 3H) ; 4.30 (dd, J=6.2 Hz, 1H) ; 4.6 (dd, J=24.6 Hz, 2H) ;

5.58 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 6.06 (dd, J=3.0 Hz, 1H) ; 6.28 (d, J=3.1 Hz, 1H) ; 7.03 (m, 1H) ;

10 7.42-7.51 (m, 3H) ; 7.64 (s, 1H) ; 8.27 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 9.80 (s, 1H).

EXAMPLE 33

15 **Préparation du 1-[3-(2-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

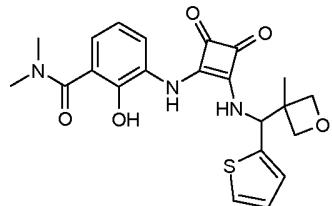


De manière analogue à l'EXEMPLE 31, (étapes 1 à 4), 1-[3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.33 (s, 3H) ; 1.86-1.92 (m, 3H) ; 2.20-2.30 (m, 1H) ; 2.26 (s, 3H) ; 3.54-3.59 (m, 2H) ; 367 (s, 3H) ; 4.29-4.30 (dd, 2H) ; 4.47-4.51 (1H) ; 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 4.64 (d, J=6.3 Hz, 1H) ; 5.58 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.06 (m, 1H) ; 6.28 (d, 1H) ; 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H) ; 7.42-7.44 (m, 1H) ; 7.52-7.54 (m, 1H) ; 7.64 (s, 1H) ; 7.09-7.11 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 9.81(s, 1H).

EXAMPLE 34

Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{(3-méthyl-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide



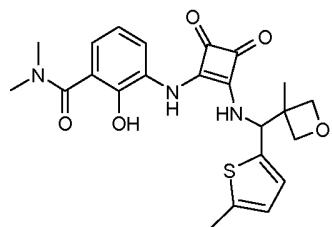
De manière analogue à l'EXAMPLE 28, (étapes 1 à 4), 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{(3-méthyl-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide a été préparé. HPLC 96.6% ES+ [441]

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.35 (s, 3H) ; 2.89 (s, 6H) ; 4.31-4.34 (m, 2H) ; 4.65-4.69 (m, 2H) ; 5.95 (d, 1H) ; 6.88-6.92 (m, 2H) ; 7.02-7.07 (m, 2H) ; 7.53-7.55 (d, 1H) ; 7.74-7.76 (m, 1H) ; 8.82 (d 1H) ; 9.45 (s, 1H).

10

EXAMPLE 35

Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide.



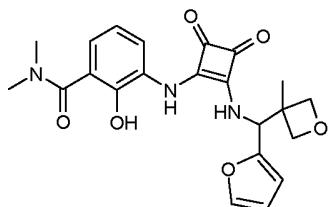
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 7) et à partir du 2-bromo-5-méthylthiophène, 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide a été préparé. HPLC 98.7%, ES+ [457].

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.35 (s, 3H) ; 2.42 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.29-4.33 (m, 2H) ; 4.62-4.67 (m, 2H) ; 5.84 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 6.71-6.72 (m, 1H) ; 6.79 (m, 1H) ; 6.87-6.90 (d, 2H) ; 7.73-7.75 (m, 1H) ; 8.75 (d 1H) ; 9.43 (s, 1H) ; 10.00 (s, 1H) ;

25

EXAMPLE 36

Préparation du 3-(2-{[furan-2-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1 enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide.



5 De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 7), 3-(2-{[furan-2-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1 enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide a été préparé.

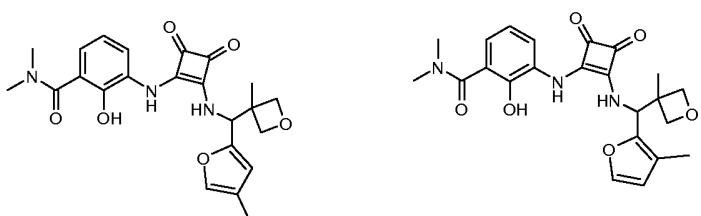
HPLC 96.8%, ES- [424].

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.31 (d, J=6.2 Hz, 2H) ; 4.62 (d, J=6.3Hz, 1H) ; 4.67 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 5.71 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 6.41 (d, J=3.2 Hz, 1H) ; 6.48 (m, 1H) ; 6.87-6.92 (m, 2H) ; 7.71(m, 1H) ; 7.75-7.78 (m, 1H) ; 8.85 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 9.46 (s, 1H) ; 10.00 (s, 1H) ;

15 **EXAMPLE 37a et 37b**

Préparation du (a) 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(4-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide et du (b) 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(3-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide.

20



De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 7), et à partir de la lithiation du 3-méthylfurane qui n'a pas été régiosélective et qui se fait aux positions 5- et 2-, 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(4-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-

25 dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide et 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(3-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide

ont été préparés. Sachant que la séparation des régioisomères a été faite à l'étape de l'azide par chromatographie sur gel de silice élué à l'heptane/acétate d'éthyle 95/5.

2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(4-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-

5 amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide:

HPLC 93.8%, ES+ [440]

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H) ; 1.97 (s, 3H) ; 2.95 (s, 6H) ; 4.30 (d, J=6.1 Hz, 1H) ; 4.60 (d, J=6.1 Hz, 1H) ; 4.66 (d, J=6.0 Hz, 1H) ; 5.65 (d, J=12.2 Hz, 1H) ; 6.29 (s, 1H) ; 6.89-6.92 (m, 2H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.77 (m, 1H) ; 8.82 (d, J=9.6 Hz, 1H) ; 10.05 (s, 1H).

10

2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(3-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-

amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide:

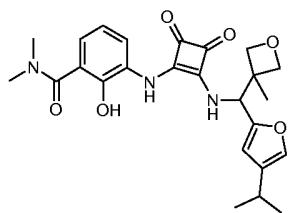
HPLC 88.00% +12%, ES+ [440]

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.27 (d, J=6.1 Hz, 1H) ; 4.31 (d, J=6.3 Hz, 1H) ; 4.48 (d, J=6.1 Hz, 1H) ; 4.76 (d, J=6.1 Hz, 1H) ; 5.63 (d, J=9.7Hz, 1H) ; 6.36 (s, 1H) ; 6.87-6.91 (m, 2H) ; 7.61 (s, 1H) ; 7.75 (m, 1H) ; 9.00(d, J=9.6 Hz, 1H) ; 9.49 (s, 1H).

20 **EXAMPLE 38**

Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(4-isopropyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-

oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide



25

De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 7), et à partir de 3-isopropylfurane, 2-hydroxy-3-(2-{{[(4-isopropyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N,N-diméthyl-benzamide a été préparé. HPLC 97.2%, ES- [466].

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H) ; 1.30 (s, 3H) ; 6.68-2.73 (m, 1H) ;

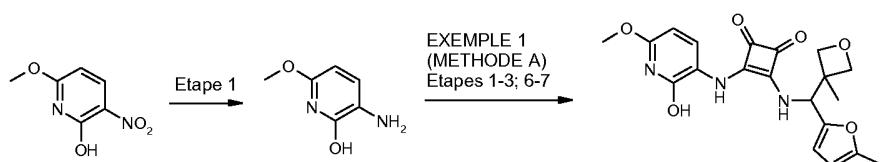
30 2.94 (s, 6H) ; 4.29-4.31 (m, 2H) ; 4.60 (d, J=6.3 Hz, 1H) ; 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 5.67 (d,

J=9.7 Hz, 1H) ; 6.37 (s, 1H) ; 6.87-6.90 (m, 2H) ; 7.44 (s, 1H) ; 7.76-7.79 (m, 1H) ; 8.84 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 9.46 (se, 1H) ; 10.00 (s, 1H).

5 EXEMPLE 39

Préparation du 3-(2-hydroxy-6-méthoxy-pyridin-3-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

10



Etape 1:

3-Amino-6-méthoxy-1*H*-pyridin-2-one.

1.0 g de 6-méthoxy-3-nitro-1*H*-pyridin-2-one (5.88 mmol) a été solubilisé dans 16 mL de méthanol. La solution a été dégazée puis additionnée de palladium sur charbon 10% (0.10 g, 10% en masse). Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène à 40°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur célite et concentré à sec. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice, élué au dichlorométhane/méthanol 95/5. 0.30 g du composé a été isolé. Rendement = 36%.

20

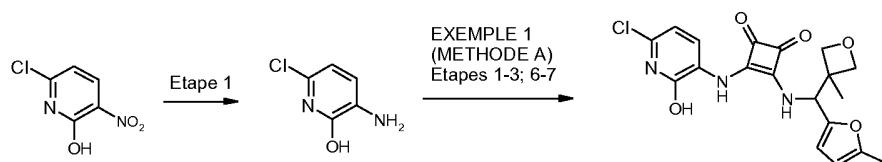
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 3, 6 et 7), 3-(2-hydroxy-6-méthoxy-pyridin-3-ylamino)-4-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. HPLC 98.8%, ES- [399].

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.30 (s, 3H) ; 2.25 (s, 3H) ; 3.80 (s, 3H) ; 4.26-4.29 (m, 2H) ; 4.56 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 4.63 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 5.62 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.05-6.06 (m, 1H) ; 6.23-6.24 (m, 12H) ; 8.00 (d, J=8.2 Hz, 1H) ; 9.40 (s, 1H).

EXEMPLE 40

30

Préparation du 3-(6-chloro-2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-{|(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione



5 Etape 1:

3-Amino-6-chloro-1H-pyridin-2-one

A une solution de 1.0 g de 6-chloro-3-nitro-1H-pyridin-2-one (5.73 mmol) dans 15 mL d'acétate d'éthyle a été ajouté par portions 9.2 g de chlorure d'étain dihydrate (40.7 mmol, 7 éq). Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 3 heures, refroidit puis dilué avec 60 mL d'acétate d'éthyle et neutralisé avec 14 g de bicarbonate de sodium (poudre). Le milieu réactionnel a été filtré. Le solide a été lavé à l'acétate d'éthyle (2 x 15 mL) et le filtrat a été concentré à sec. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice, élué au dichlorométhane/méthanol 95/5. 0.60 g de produit a été obtenu sous forme d'un solide beige. Rendement = 72%.

15

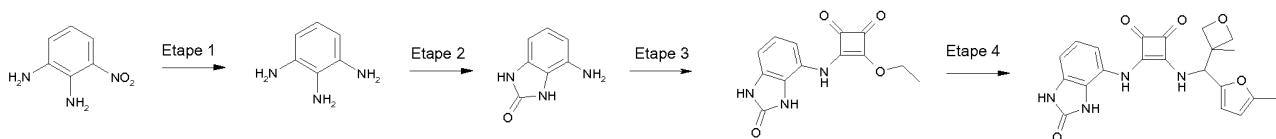
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 3, 6 et 7), et à partir de 6-chloro-3-nitro-1H-pyridin-2-one, 3-(6-chloro-2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-{|(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été préparée. HPLC 94.8%, ES- [402].

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.37 (s, 3H) ; 2.32 (s, 3H) ; 4.33-4.35 (m, 2H) ; 4.62 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 4.68 (d, J=62 Hz, 1H) ; 5.68 (d, J=9.7 Hz, 1H) ; 6.12 (s, 1H) ; 6.31 (s, 1H) ; 8.18 (s, 2H) ; 9.00 (s, 1H) ; 9.59 (s, 1H) ; 12.70-13.00 (s, 1H).

25 EXAMPLE 41

Préparation du 3-{|(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

30

Etape 1 :**Benzène-1,2,3-triamine**

- 5 Une solution de 3-nitro-benzene-1,2-diamine à 0.05 mol/L dans le méthanol a été passée dans le H-Cube sur une cartouche de palladium sur charbon avec un débit de 1mL/mn. Au bout d'une heure et demie, le produit a été complètement hydrogéné. Le solvant a été concentré. 450.7 g de benzène-1,2,3-triamine ont été obtenus sous forme d'une huile verte. Rendement >100%.

10

Etape 2:**4-Amino-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one**

- 0.53 g (6.5 mmol, 2 éq) de N-N'-carbonyliimidazole ont été additionnés par portions sur 450.7 mg (3.24 mmol, 1 éq) de benzène-1,2,3-triamine en solution dans 30 mL d'acetonitrile
15 Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 6 heures puis chauffé à 70°C pendant la nuit. La réaction a été arrêtée par l'ajout de 50 mL d'eau puis extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées et séchées sur sulfate de sodium. Les solvants ont été évaporés puis le résidu a été purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque : 95/5/2). 229.9 mg de 4-amino-1,3-dihydro-
20 benzoimidazol-2-one ont été obtenus. Rendement = 42%.

Etape 3:**3-Ethoxy-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione**

- A une solution de 0.59 g de 4-amino-1,3-dihydro-benzoimidazol-2-one (4.0 mmol, 1 éq) dans
25 21 mL d'éthanol a été ajoutée 0.86 mL de 3,4-diéthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione (5.9 mmol, 1.5 éq). Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 jours (formation d'un précipité). De l'éthanol a été additionnée pour favoriser la chute du précipité qui a été filtré, lavé à l'éther diéthylique et séché sous vide à 45°C. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice, élut au dichlorométhane/méthanol 90/10. 0.42 de produit a été obtenu sous
30 forme d'un solide blanc. Rendement = 38.6%.

Etape 4:

3-{{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione.

A une solution de 0.41 g de 3-éthoxy-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione (1.50 mmol, 1 éq) dans 8 mL de méthanol a été ajoutée 0.33 g de C-5 (5-Méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine (1.80 mmol, 1.2 éq). Le milieu réactionnel a été chauffé à 65°C pendant 18 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/méthanol 95/5 avec 0.1% de triéthylamine. Le produit reste scotché sur la silice. La pâte obtenue a été cristallisée dans l'éther diéthylique, filtrée et séchée sous vide à 40°C. 0.11 g de 3-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzoimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione a été obtenu. Rendement = 18%. HPLC 94.8%, ES- [407].

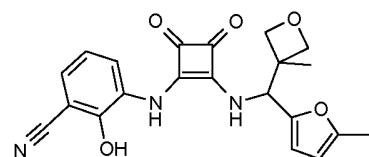
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 4.28-4.30 (m, 2H) ; 4.59 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 4.66 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 5.59 (d, J=8.0 Hz, 1H) ; 6.07 (m, 1H) ; 6.27 (m, 1H) ; 6.75-6.77 (m, 1H) ; 6.88-6.94 (m, 2H) ; 8.16 (s, 1H) ; 9.28 (s, 1H) ; 10.72-10.75 (m, 2H).

15

EXAMPLE 42

Préparation du 2-hydroxy-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzonitrile

20



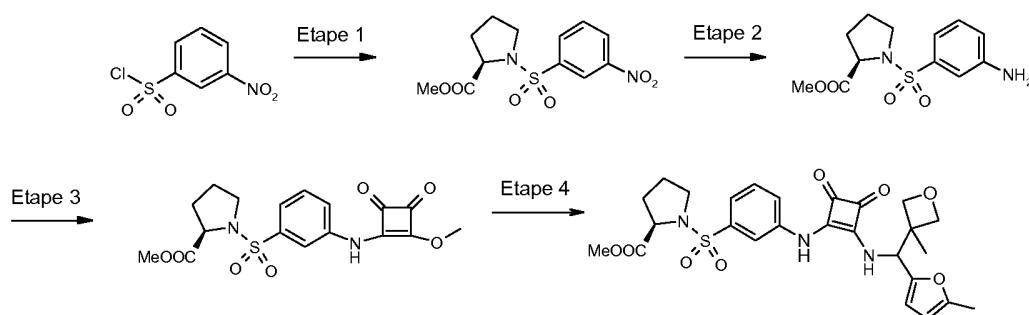
De manière analogue à l'EXAMPLE 1 (étapes 1 à 7), et à partir de 3-amino-2-hydroxybenzonitrile, 2-hydroxy-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzonitrile a été préparé. HPLC 96.13% ES- [393].

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 4.28-4.30 (m, 1H) ; 4.57 (d, J=6.3 Hz, 1H) ; 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H) ; 5.63 (d, J=9.8 Hz, 1H) ; 6.02 (m, 1H) ; 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H) ; 7.00 (s, 1H) ; 7.30 (s, 1H) ; 8.03 (d, 1H) ; 9.85 (d, 1H) ; 9.50 (s, 1H).

30

EXEMPLE 43

5 **Préparation du (R)-1-[3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

**Etape 1:****10 (R)-1-(3-Nitro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

A une solution de 2.56 g de chlorure de 3-nitrobenzène sulfonyle et de 1.91 g d'hydrochorure de (R)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle dans 30 mL de dichlorométhane (30 mL) refroidie à 0°C ont été ajoutés goutte à goutte 3.38 mL de triéthylamine pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel a été laissé à température ambiante et agité pendant 1 heure. Le milieu réactionnel a été dilué avec 50 mL de dichlorométhane, lavé avec une solution hydrogénophosphate de sodium 1M (2 x 50 mL) et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (50 mL). La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. 3.00 g de (R)-1-(3-nitro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle ont été obtenus et utilisés dans l'étape suivante sans purification.

20

Etape 2:**(R)-1-(3-Amino-4-chloro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

Un mélange de 3.0 g de (R)-1-(3-nitro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle dans 40 mL de méthanol et en présence de 300 mg de palladium sur charbon à 10% (10% en masse) a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant la nuit. Le milieu réactionnel a été filtré sur céléite et lavé au méthanol. Le solvant a été évaporé. 2.80 g de (R)-1-(3-amino-4-chloro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle ont été obtenus et utilisés dans l'étape suivante sans purification. Rendement = 100%.

Etape 3:**(R)-1-[3-(2-Méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

- 5 Un mélange de 2.54 g de (R)-1-(3-amino-4-chloro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle et de 5.68 g de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 50 mL de méthanol a été chauffé à 60°C pendant la nuit. Le solvent a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice élué à l'heptane/acétate d'éthyle (4:1, 2:1 et acétate d'éthyle pur). 0.92 g de (R)-1-[3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été obtenu. Rendement = 23%.
- 10

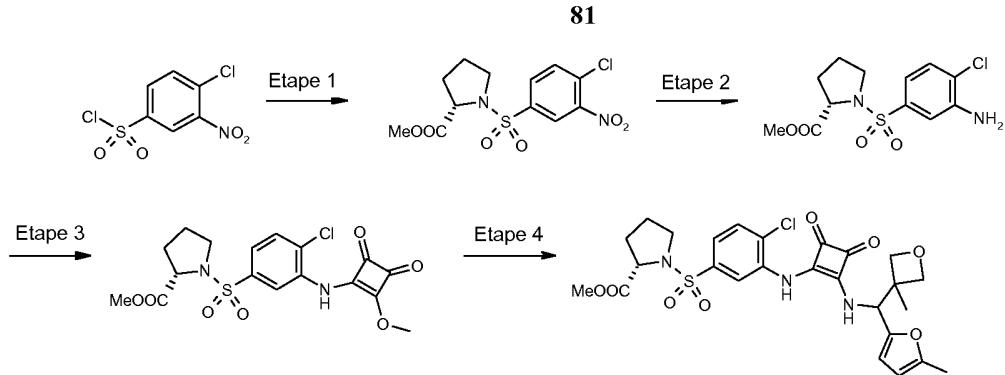
Etape 4:**(R)-1-[3-(2-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

- 15 Un mélange de 408.4 mg de (R)-1-[3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle et de 350 mg de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 30 mL d'éthanol a été chauffé à 60°C pendant la nuit.. Le solvent a été évaporé et le résidu a été repris avec 50 mL d'acétate d'éthyle et lavé 2 fois avec une solution hydrogénophosphate de sodium 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. 432 mg de (R)-1-[3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle ont été obtenus.
- 20 Rendement = 79%

25

EXAMPLE 44

- 30 **Préparation du (S)-1-[4-chloro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

Etape 1:**(S)-1-(4-Chloro-3-nitro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

A 0°C, une solution de 0.647 g (3.9 mmol) de chlorhydrate de (S)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle dans 6 mL d'eau a été ajouté 0.83 g de carbonate de sodium (7.8 mmol, 2 éq) puis par portions 1.0 g (3.9 mmol) de 4-chloro-3-nitrobenzenesulfonyle chloride. Le milieu a été agité à 0°C pendant 4 heures. Le milieu réactionnel a été dilué avec de l'acétate d'éthyle et amené à pH5-6 avec HCl 2N. Après extraction, la phase aqueuse a été basifiée avec du bicarbonate de soude et extraite 2 fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. 1.22 g (90%) de produit ont été obtenus. Rendement = 90%.

Etape 2:**(S)-1-(3-Amino-4-chloro-benzènesulfonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

A une solution de 1.21 g de 4-chloro-N,N-diméthyl-3-nitro-benzènesulfonamide (3.47 mmol) dans 9 mL d'acétate d'éthyle ont été ajoutés par portions 5.56 g de chlorure d'étain dihydrate (24.63 mmol, 7 éq). Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 3 heures, refroidit puis dilué avec 12 mL d'acétate d'éthyle et neutralisé avec 2.50 g de bicarbonate de sodium. Le milieu réactionnel a été filtré. Le solide a été lavé à l'acétate d'éthyle (2 x 15 mL) et le filtrat a été concentré à sec. Le résidu a été chromatographié sur gel de silice, élut au dichlorométhane/méthanol 50/50. 0.622 g de produit a été obtenu sous forme d'un solide beige. Rendement = 56%.

Etape 3:

De manière analogue à l'EXEMPLE 44 (étape 3), (S)-1-[3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 32%.

Etape 4:

De manière analogue à l'EXEMPLE 44 (étape 4), (S)-1-[4-chloro-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 87%.

5 HPLC 95.3%, ES- [576].

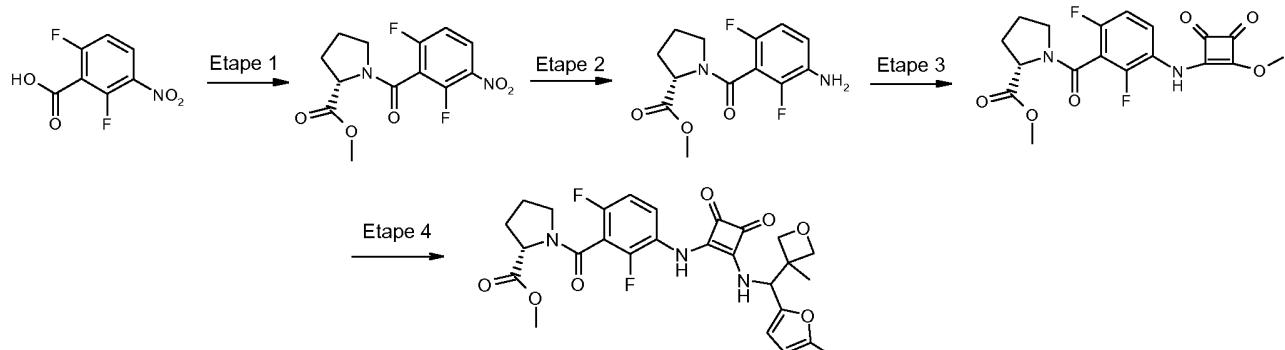
RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.34 (s, 3H) ; 1.55-1.70 (m, 1H) ; 1.75-1.93 (m, 2H) ; 1.95-2.10 (m, 1H) ; 2.27 (s, 3H) ; 3.20-3.33 (m, 1H) ; 3.35-3.50 (m, 1H) ; 3.67 (s, 1H) ; 4.29-4.32 (m, 2H) ; 4.45-4.55 (m, 1H) ; 4.59 (d, $J=6.0$ Hz, 1H) ; 4.65 (d, $J=6.0$ Hz, 1H) ; 5.65 (d, $J=9.7$ Hz, 1H) ; 6.09 (s, 1H) ; 6.30 (d, $J=3.0$ Hz, 1H) ; 7.50 (d, 1H) ; 7.75 (d, $J=8.3$ Hz, 1H) ; 8.00(d, 1H) ; 8.80 (d, 1H) ; 9.57 (s, 1H).

10

EXAMPLE 45

15

Préparation du (S)-1-[2,6-Difluoro-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle



20

Etape 1:

(S)-1-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

Une solution de 1.82 g (8.94 mmol) d'acide 2,6-difluoro-3-nitro-benzoïque dans 36 mL de chlorure de thionyle a été chauffée au reflux pendant 3 heures et demie. Le milieu réactionnel a été concentré et a été coévaporé deux fois avec du toluène. Le résidu obtenu a été mis en solution dans 50 mL de dichlorométhane sous azote. 1.48 g (8.94 mmol) de chlorhydrate de (S)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été rajouté et le milieu réactionnel a été refroidi à

0°C. 2.75 mL (19.67 mmol, 2.2 éq) de triéthylamine ont été alors rajoutés goutte à goutte. Après 22 heures, une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium a été ajouté. La phase organique a été à nouveau lavée avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis deux autres fois avec une solution aqueuse à 1 M d'acide chlorhydrique. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 2.52 g ont été obtenus. Rendement = 83%.

Etape 2:

(S)-1-(3-Amino-2,6-difluoro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

10 A une solution de 2.52 g de (S)-1-(2,6-difluoro-3-nitro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle sous azote a été rajouté 0.71 g (28% en masse) de palladium sur charbon à 10%. Le milieu réactionnel a été agité sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur cellite et concentré. Le résidu a été utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15

Etape 3:

(S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

Un mélange de (S)-1-(3-amino-2,6-difluoro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle (préparé ci-dessus) et de 4.20 g (29.55 mmol) de 3,4-diméthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione en solution dans 50 mL de méthanol a été chauffé à 60°C pendant une heure puis agité à température ambiante pendant 4 jours. Le milieu réactionnel a été concentré et le résidu (6.29 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 300 g, élué à l'heptane/acétate d'éthyle de 70% à 100% d'acétate d'éthyle). 2.30 g de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle ont été obtenus. Rendement = 79 %.

Etape 4 :

(S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-

30 **dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle**

Un mélange de 500 mg (1.27 mmol) de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle et de 344 mg (1.90 mmol, 1.5 éq) de C-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine dans 25 mL de méthanol a été chauffé à 60°C puis a été agité à température ambiante pendant la nuit. Le

milieu réactionnel a été concentré. Le résidu a été repris avec l'acétate d'éthyle et a été lavé deux fois avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 0.64 g de (S)-1-[2,6-difluoro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-5-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été obtenu. Rendement = 93%, Tf = 122°C.

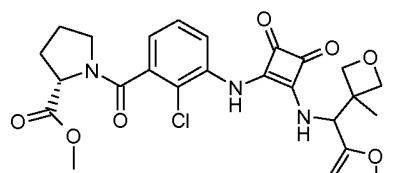
RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : (présence de deux conformères, description du conformère principal) : 1.33 (s, 3H); 1.80-2.10 (m, 3H); 2.15-2.35 (m, 4H); 3.30-3.50 (m, 2H); 3.68 (s, 3H); 4.28-4.31 (m, 2H); 4.53-4.58 (m, 2H); 4.64 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.61 (d, J=9.7 Hz, 1H); 6.07 (d, J=2.0 Hz, 1H); 6.28 (d, J=2.9 Hz, 1H); 7.28 (t, J=8.4 Hz, 1H); 7.95-8.15 (m, 1H); 8.55-8.65 (m, 1H); 9.68 (m, 1H).

EXAMPLE 46

15

Préparation du (S)-1-[2-chloro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

20



Etape 1:

De manière analogue à l'EXAMPLE 46 (étape 1), (S)-1-(2-chloro-3-nitro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé.

25

Etape 2:

Une solution de 2.64 g de (S)-1-(2-chloro-3-nitro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle et de 10.0 g de chlorure d'étain dans 60 mL de méthanol a été chauffé à reflux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel a été filtré et le filtrat a été concentré de la moitié de son volume et extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 50 mL). Les phases organiques ont été

rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées. 2.20 g de (S)-1-(3-amino-2-chloro-benzoyl)-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle ont été obtenus. Rendement = 92%.

Etapes 3:

- 5 De manière analogue à l'EXEMPLE 46 (étape 3), (S)-1-[2-chloro-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé.

Etapes 4:

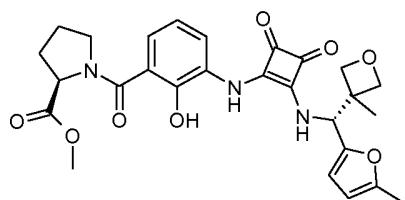
- De manière analogue à l'EXEMPLE 46 (étape 4), (S)-1-[2-chloro-3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Rendement = 83%. Tf = 148-158°C, LC/MS: 99.47% [541].

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : (présence de deux conformères, description du conformère principal) : 1.35 (s, 3H); 1.80-2.05 (m, 3H); 2.15-2.35 (m, 4H); 3.20-3.30 (m, 2H); 3.70 (s, 3H); 4.30 (t, J=6.2 Hz, 2H); 4.49-4.52 (m, 1H); 4.58 (d, J=6.2 Hz, 1H); 4.65 (d, J=6.2 Hz, 1H); 5.65 (d, J= .7 Hz, 1H); 6.08 (dd, J=3.0-0.9 Hz, 1H); 6.29 (d, J=3.0 Hz, 1H); 7.06 (d, J=7.4 Hz, 1H); 7.43 (t, J=7.9 Hz, 1H); 7.67 (d, J=8.2 Hz, 1H); 8.77 (d, J=9.9 Hz, 1H); 9.46 (s, 1H).

20 **EXAMPLE 47**

Préparation du (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle :

25



De manière analogue à l'EXEMPLE 7 (étape 1 à 4), (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-

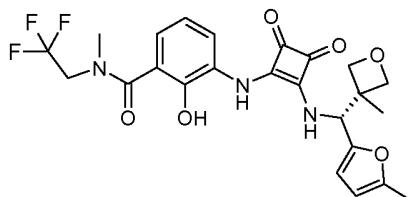
benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle a été préparé. Tf = 140°C, HPLC : 99.31%, ES+ [524]

5 RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : présence de deux conformères, description du conformère majoritaire à environ 80 % : 1.32 (s, 3H), 1.80-2.00 (m, 3H), 2.15-2.35 (m, 4H), 3.55-3.75 (m, 5H), 4.27-4.30 (m, 2H), 4.50-4.60 (m, 2H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 3.1 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dl, J = 7.52 Hz, 1H), 7.86 (dl, J = 7.8 Hz, 1H), 8.84 (dl, J = 9.72 Hz, 1H), 9.49 (s1, 1H).

10 EXAMPLE 48

Préparation du 2-hydroxy-N-méthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-énylamino)-N-(2,2,2-trifluoro-éthyl)-benzamide :

15



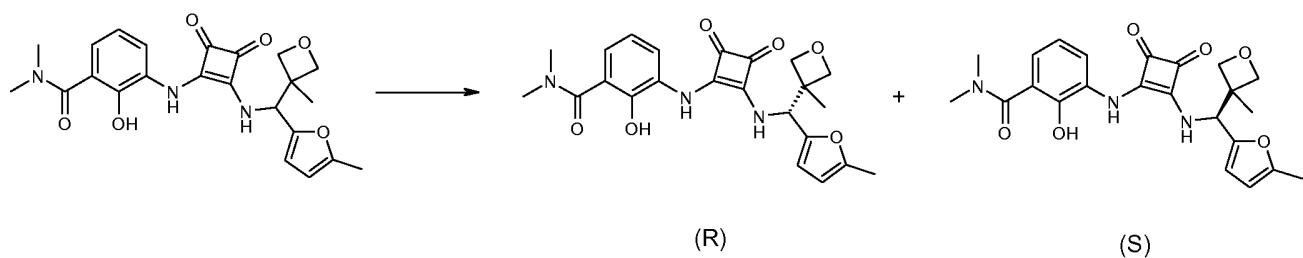
De manière analogue à l'EXAMPLE 7 (étape 1 à 4), 2-hydroxy-N-méthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-énylamino)-N-(2,2,2-trifluoro-éthyl)-benzamide_a été préparé. Tf = 123°C, HPLC : 99.53%,

20 ES+ [508]

RMN ^1H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.85-3.15 (m, 3H), 3.90-4.45 (m, 4H), 4.58 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 3.0, J = 3.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 9.45-9.55 (m, 1H), 9.75-10.00 (m, 1H).

EXAMPLE 49

Préparation du 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide



5 A partir du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide obtenu à l'exemple 1, une séparation chirale a été effectuée sur 130 mg de solubilisés dans 4 mL d'éthanol.

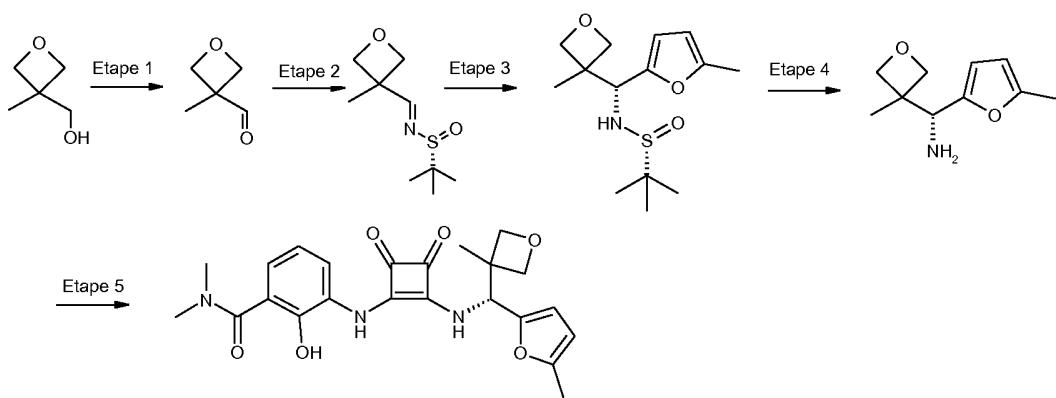
La séparation s'effectue sur la colonne Chiralpack IA éluée avec heptane/éthanol (90/10) sur 80 minutes avec un débit de 12 mL/min. Les injections ont été de 800 µL (15-20 mg). Deux fractions de 23 mg de chaque énantiomère ont été obtenues :

- 10 - énantiomère (R)- : 27.1 min , LC/MS: 99.8% [439],
 - énantiomère (S)- : 33.7 min , LC/MS: 99.5% [439].

RMN ^1H (DMSO-d₆, 400 MHz) énantiomère (R)- ou (S)- : 1.32 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.94 (s, 6H) ; 4.29 (dd, $J=6.2$ Hz, 2H) ; 4.6 (dd, $J=28.8$ Hz, 2H) ; 5.6 (d, $J=9.7$ Hz, 1H) ; 6.06 (d, 15 $J=2.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H) ; 6.88 (m, 2H) ; 7.76 (q, $J=9.5$ Hz, 1H) ; 8.83 (d, $J=9.8$ Hz, 1H) ; 9.46 (s, 1H).

EXAMPLE 50

- 20 Préparation du 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{|((R)-5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)méthyl|amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide**



Etape 1 (Méthode a)**3-Méthyl-oxetane-3-carbaldéhyde**

6.8 mL (80 mmol, 1.6 éq) de chlorure d'oxalyle ont été ajoutés goutte à goutte sur une
5 solution de 135 mL de dichlorométhane refroidie à -78 °C (bain acétone/carboglace) suivi de
12 mL de diméthylsulfoxyde (0.17 mol, 3.3 éq) goutte à goutte (attention, fort dégagement de
gaz toxique de monoxide de carbone). Le milieu réactionnel a été agité 15 minutes à -78°C.
Une solution de 5.0 mL (50 mmol, 1 éq) de (3-méthyloxetan-3-yl)-méthanol dans 110 mL de
10 dichlorométhane a été ajoutée goutte à goutte en 30 minutes à -78 °C (la température du
milieu réactionnel atteint -55°C) et le milieu réactionnel a été agité à -70°C pendant 1 heure et
demie. 44 mL de *N,N*-diisopropyléthylamine (0.25 mol, 5.0 éq) ont été ajoutés goutte à goutte
(la température du milieu réactionnel atteint -25°C). Le bain refroidissant a été enlevé et le
milieu réactionnel a été doucement ramené à température ambiante et agité pendant 30
minutes (rendement similaire en laissant agiter toute la nuit). La réaction a été arrêtée par
15 addition de 150 mL d'une solution de bisulfate de sodium à 10% sous une forte agitation et en
s'assurant que le pH de la phase aqueuse soit inférieur à 5. Le milieu réactionnel a été versé
dans 200 mL de dichlorométhane et décanté. 100 mL d'une solution saturée de chlorure de
sodium ont été ajoutés à la phase aqueuse puis celle-ci a été extraite au dichlorométhane (3 x
100 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium,
20 filtrées et évaporées (260 mm Hg, bain marie à 40°C). 41.5 g de produit brut ont été obtenus.
(Il a été important de ne pas trop concentrer car l'aldéhyde formé a été très volatile.

Etape 1 (Méthode b)**3-Méthyl-oxetane-3-carbaldéhyde**

25 Une solution de (3-méthyloxetan-3-yl)-méthanol (20.4 g, 0.2 mol) dans 200 mL de
dichlorométhane a été ajoutée goutte à goutte sur un mélange de pyridinium chlorochromate
(68.9 g, 0.32 mol) et de cérite (20.4 g) dans 700 mL de dichlorométhane. Le milieu
réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 heures. Le milieu réactionnel a été
filtré sur 250 g de silice et élués au dichlorométhane. Les phases organiques ont été
30 rassemblées et évaporées à 30°C sous ~500 mBar puis 3 fois 30 secondes 10°C sous ~30
mBar. 12.42 g de 3-méthyl-oxetane-3-carbaldéhyde ont été obtenus sous forme d'une huile
volatile vert pâle. Rendement = 62%.

Etape 2:

(R)-2-Méthyl-propane-2-sulfinic acid 1-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-meth-(E)-ylideneamide

18 mL d'éthoxide de Titanium (IV) (86 mmol, 2 éq) ont été ajoutés sur 46 g de 3-méthyl-oxetane-3-carbaldéhyde à 9.7% (45 mmol, 1éq) refroidis à 5°C. Le milieu réactionnel a été agité pendant 10 minutes. 5.73 g de (R)-(+)-2-méthyl-2-propanesulfinamide (47.3 mmol, 1.1 éq) ont été ajoutés et le milieu réactionnel a été agité pendant 16 heures. 5.54 g de sulfate de sodium décahydrate (17.2 mmol) ont été broyés en poudre et ajoutés au milieu réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité vigoureusement pendant 20 minutes et 400 mL d'acétate d'éthyle ont été ajoutés et l'agitation a été maintenue pendant 30 minutes. 100 mL de celite et 20 g de sulphate de sodium ont été ajoutés et le milieu réactionnel a été agité pendant 10 minutes. La suspension a été filtrée sur 100 mL de celite et le gateau a été lave avec de l'acétate d'éthyle (2 x 100 mL). Le filtrat a été évaporé sous pression réduite pour donner 19.2 g d'une huile brune qui a été purifiée sur colonne de silice éluée à l/heptane / acétate d'éthyle. 8.38 g de (R)-2-Méthyl-propane-2-sulfinic acid 1-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-meth-(E)-ylideneamide ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 90%, 81% sur 2 étapes).

Etape 3:**(R)- 2-Méthyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amide**

20 23 mL de butyllithium à 2.7 M dans l'hexane (62 mmol, 1.4 éq) ont été ajoutés goutte à goutte en 5 minutes sur une solution de 6.8 mL de 2-méthylfurane (75 mmol, 1.7 éq) dans 38 mL d'éther diéthylique refroidie à 5°C. Le bain de glace a été enlevé et la solution orange a été agitée pendant 1 heure et demie à température ambiante. Le milieu réactionnel a été refroidi à 5°C et 16.0 g de magnesium bromide ethyl etherate solide (62.1 mmol, 1.4 éq) ont été ajoutés. Le bain de glace a été enlevé et la suspension obtenue a été agitée à température ambiante pendant 45 minutes et séparée en 2 phases une fois l'agitation arrêtée (phase supérieure Jaune pâle et phase inférieure marron avec quelques cristaux blancs insolubles). Dans un tricol de 1 L équipé d'un système d'agitation mécanique ont été introduits 9.0 g de sulfinylimine (44.3 mmol, 1 éq) et 240 mL de toluène. Le mélange a été refroidi à -70°C (bain acétone-carboglace) et le réactif de Grignard a été transféré sur la sulfinylimine via une canule en 30 minutes.

Le milieu réactionnel a été laissé remonter à température ambiante lentement et agité pendant 16 heures. Le milieu réactionnel a été refroidi à 5°C et 100 mL d'une solution saturée de chlorure d'ammonium ont été ajoutés pour hydrolyser le réactif de Grignard. Le milieu

réactionnel a été laissé remonter à température ambiante et 10 mL d'eau ont été ajoutés pour dissoudre les sels présents. Le milieu réactionnel a été décanté et la phase aqueuse a été extraite avec *t*-Butyl méthyléther (100 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulphate de sodium, filtrées et évaporées. 13.5 g ont été obtenus sous forme 5 d'huile orange. L'analyse du produit brut par RMN ¹H montre qu'il y a moins de 5% de diastéréoisomère non désiré. La purification sur colonne de silice éluée à l'heptane / acétate d'éthyle permet d'obtenir 11.5 g de (R)-2-méthyl-propane-2-sulfinic acid [(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amide sous forme d'une huile orange qui cristallise plus tard. Rendement = 91%).

10

Etape 4:

C-[*(R*)-C-(5-Méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)]-méthylamine

Dans un tricol de 1 L équipé d'un système d'agitation mécanique ont été introduits 14.5 g 15 d'amine protégée (51.0 mmol, 1 éq) et 255 mL de cyclopentyl méthyl ether (CPME). Le mélange a été refroidi à -40°C (bain acétone-carboglace) et 78 mL d'une solution de chlorure d'hydrogène à 1.2M dans CPME (94 mmol, 1.85 éq) ont été ajoutés goutte à goutte via une canule en 30 minutes.

Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure et demie (température montée à 10°C). Un contrôle CCM (acetate d'éthyle / heptane 2/1) a montré qu'il restait de la matière première. Le 20 milieu réactionnel a été filtré sur célite (300 mL) et le gâteau a été lavé avec CPME (4 x 50 mL). Le réceptacle a été changé et le gâteau a été lavé au méthanol (5 x 100 mL). Le filtrat a été évaporé pour donner 15 g d'une pâte marron clair. L'analyse du produit brut par RMN ¹H (CD₃OD) montre qu'il y a 10-15% de produit secondaire provenant de l'ouverture de l'oxétane (2 diastéréoisomères). 200 mL d'isopropanol ont été ajoutés, le solide a été cassé en 25 petits morceaux et la suspension a été partiellement concentrée pour enlever 75 mL de solvant. La suspension a été alors agitée à température ambiante pendant 3 heures et filtrée. Le gâteau a été lavé à l' isopropanol (2 x 20 mL). 8.9 g de solide humide blanc ont été obtenus sous forme de sel d'hydrochlorure, déterminé par analyse RMN ¹H (CD₃OD). L'amine libre a été obtenue en agitant le sel d'hydrochlorure dans une solution de soude 2M (80 mL) et de *t*-butyl 30 méthyléther (100 mL) pendant 30 minutes. Le milieu hétérogène a été décanté et la phase aqueuse a été extraite au *t*-butyl méthyléther (3 x 100 mL). Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulphate de sodium, filtrées et évaporées. Le résidu a été séché sous vide (ca. 1 mm Hg) pendant 1 heure. 5.22 g de produit ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement = 56%). [α]_D -12.8 (c = 1.9, CHCl₃).

Etape 5:**2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide**

5 471 mg (2.6 mmol, 1.3 éq) de C-(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine ont été ajoutés sur 609 mg (2.0 mmol, 1 éq) de 3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide solubilisés à chaud dans 40 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 17 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu (huile verte) a été chromatographié sur gel de silice (colonne puriFlash 10 IR-50SI/80G, Spot II) élué au dichlorométhane/méthanol (97/3). Le solide amorphe a été repris avec de l'éther diéthylique pour donner une poudre jaune qui a été recristallisée dans le n-propanol. 519 mg de 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide ont été obtenus.

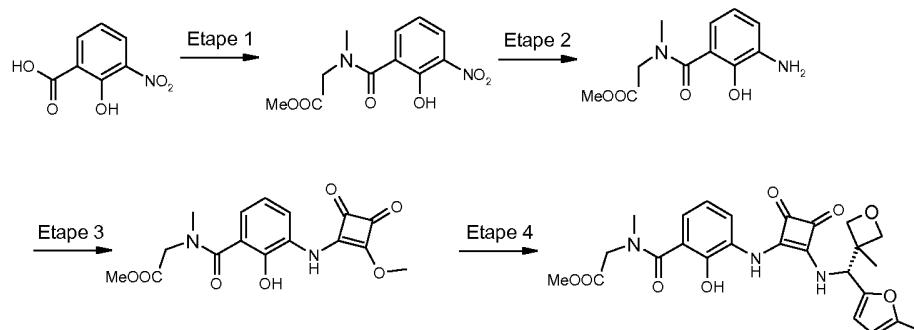
Rendement = 70%.

15

EXEMPLE 51 :

Préparation du {[2-hydroxy-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle

20

Etape 1:**[2-Hydroxy-3-nitro-benzoyl]-méthyl-amino]-acétate de méthyle**

A un mélange de 25.46 g (54.6 mmol, 2 éq) de bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate et de 5.0 g (27.30 mmol, 1 éq) d'acide 3-nitrosalicylique dans 75.00 ml de dichlorométhane sous azote ont été rajoutés 18.8 ml (109.2 mmol, 4 éq) de N,N-diisopropylamine puis 7.62 g (54.6 mmol, 2 éq) de chlorhydrate de méthylamino-acétate de méthyle. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 22 heures. Le

milieu réactionnel a été lavé trois fois avec une solution aqueuse à 1 M d'acide chlorhydrique. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le résidu (30 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 800 g, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 40 à 100% d'acétate d'éthyle, 200 ml/min).

- 5 5.85 g de [(2-hydroxy-3-nitro-benzoyl)-méthyl-amino]-acétate de méthyle ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement = 79.88 %.

Etape 2:

[(3-Amino-2-hydroxy-benzoyl)-méthyl-amino]-acétate de méthyle

- 10 Une solution de 5.78 g (21.5 mmol, 1éq) de [(2-hydroxy-3-nitro-benzoyl)-méthyl-amino]-acétate de méthyle dans 75 mL de méthanol en présence de 0.52 g (10% en masse) de Pd/C 10% a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 2 heures et demie. Le milieu réactionnel a été filtré sur célite et le filtrat a été évaporé. Le résidu (4.78 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 300 g, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 40 à 90% en acétate d'éthyle, 120 ml/min). 3.92 g de [(3-amino-2-hydroxy-benzoyl)-méthyl-amino]-acétate de méthyle ont été obtenus sous forme d'un huile jaune. Rendement = 76%.

Etape 3:

20 *{[2-Hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle*

- Un mélange de 3.92 g (16.4 mmol, 1éq) de [(3-amino-2-hydroxy-benzoyl)-méthyl-amino]-acétate de méthyle et de 4.68 g (32.9 mmol, 1éq) de 3,4-diméthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione a été agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 200 g, éluant heptane/acétate d'éthyle 20/80 puis 0/100). 3.49 g de {[2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. Rendement = 61%.

30 Etape 4:

{[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle

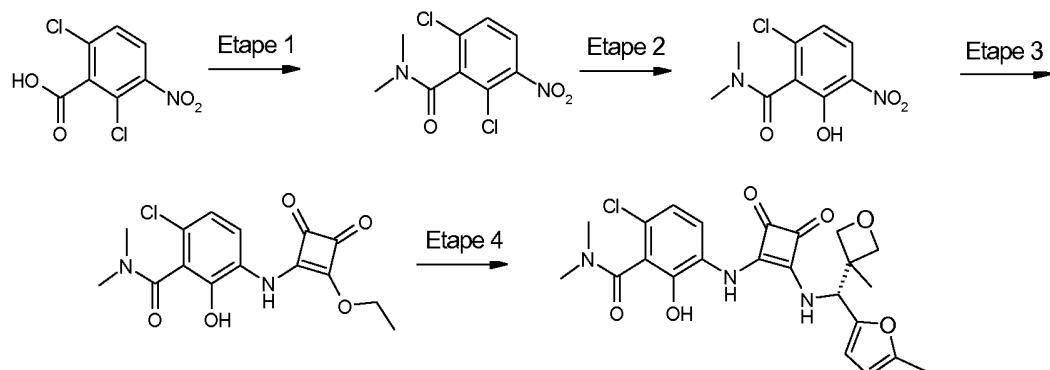
Un mélange de 371 mg (2.07 mmol, 1.2 éq) de C-(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine (préparée dans l'EXAMPLE 50, étapes 1 à 4) et de 600 mg (1.7

mmol, 1 éq) de {[2-hydroxy-3-(2-méthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle dans 24 mL de méthanol a été chauffé à 60°C pendant 16 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice, éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle (75/25). La pâte obtenue a été cristallisée dans l'éther diéthylique et l'heptane et séchée sous vide à 40°C. 660 mg de {[2-hydroxy-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. Rendement = 76%.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) : 1.33 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.96 (se, 3H) ; 3.67 (s, 3H) ; 4.80 (se, 1H) ; 4.28 (d, *j*=6.2Hz, 2H) ; 4.29 (d, *j*=6.2Hz, 1H) ; 4.88 (d, *j*=6.2Hz, 1H) ; 4.65 (d, *j*=6.2Hz, 1H) ; 5.65 (d, *j*=9.8Hz, 1H) ; 6.06 (m, 1H) ; 6.26 (m, 1H) ; 6.85 (se, 1H) ; 6.88-6.93 (m, 1H) ; 7.78 (d, *j*=7.7Hz, 1H) ; 8.83 (d, *j*=9.8Hz, 1H) ; 9.46 (s, 1H) ; 9.87 (se, 1H).

15 EXEMPLE 52 :

Préparation du 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide



20

Etape 1:

2,6-Dichloro-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide

Une solution de 10.0 g (42.4 mmol, 1éq) d'acide 2,6-dichloro-3-nitrobenzoïque dans 50 ml de chlorure de thionyle a été chauffée à reflux pendant 2 heures. Le milieu réactionnel a été concentré et coévaporé avec du toluène. Le résidu a été repris dans 35 ml de tétrahydrofurane puis 48 ml d'une solution de diméthylamine dans le tétrahydrofurane a été ajoutée goutte à goutte. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, de l'eau a

étée rajoutée ainsi que de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. 11.36 g de 2,6-dichloro-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide ont été obtenus sous forme d'une huile jaune. Rendement quantitatif.

5 Etape 2:

6-Chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide A une suspension de 7.16 g (179.01 mmol; 4.3 éq) d'hydrure de sodium dans 250 ml de tétrahydrofurane refroidie à 0°C ont été rajoutés 3.2 ml (177.6 mmol, 4.2 éq) d'eau et 11.04 g (41.96 mmol; 1.0 éq) de 2,6-dichloro-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide (41.96 mmol; 1.00 eq.) en solution dans 130.00 ml de tétrahydrofurane. Après 10 minutes, le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 19 heures. Le milieu réactionnel a été hydrolysé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le résidu (11.82 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 300 g, éluant heptane/acétate d'éthyle, de 40 à 80% en acétate d'éthyle, 150 ml/min). 6.10 g de 6-chloro-2-hydroxy-N,N-dimethyl-3-nitro-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 59%

Etape 3:

20 **6-Chloro-3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide**

Une solution de 5.96 g (24.4 mmol, 1éq) de 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-nitro-benzamide dans 100 mL de méthanol en présence de 0.58 g d'oxyde de platinium hydraté a été agité sous pression atmosphérique d'hydrogène pendant 3 heures. Le milieu réactionnel a été filtré sur céléite et le filtrat a été concentré. La solution obtenue a été ajoutée goutte à goutte sur 8.0 g (48.8 mmol, 2 éq) de 3,4-diéthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione en solution dans 50 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 18 heures. Le solvant a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 300 g, éluant heptane/acétone, de 50 à 100% d'acétone). 4.42 g de 6-chloro-3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide beige. Rendement = 54%

Etape 4:

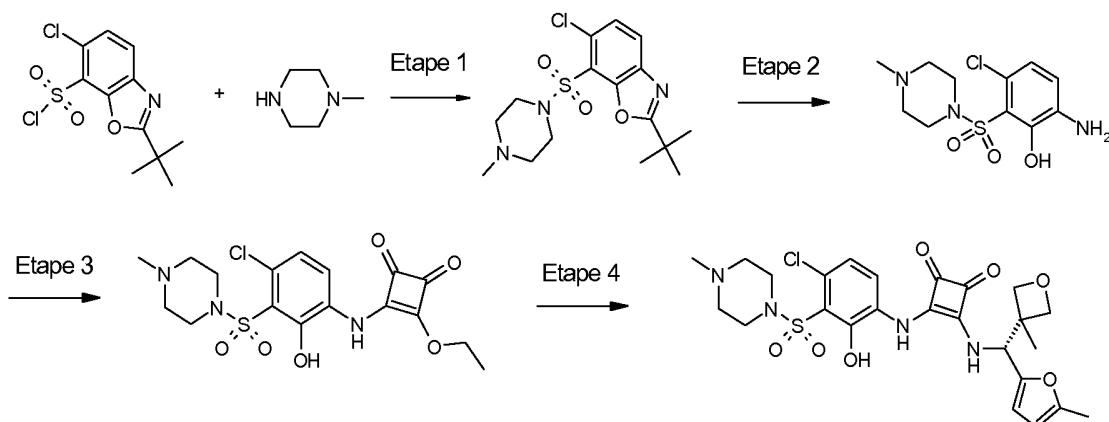
6-Chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide

Un mélange de 412 mg (2.27 mmol, 1.1 éq) de C-(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine (préparée dans l'EXEMPLE 50, étapes 1 à 4) et de 700 mg (2.07 mmol, 1 éq) de 6-chloro-3-(2-éthoxy-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide dans 45 mL de méthanol a été agité à température ambiante pendant 3 jours. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été repris avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et concentrée. Le résidu (0.90 g) a été chromatographié sur gel de silice (colonne prépackée de 80 g, éluant dichlorométhane/méthanol, de 0 à 10% en méthanol. 520 mg de 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide ont été obtenus sous forme d'un solide ocre. Rendement = 53%. Tf = 165-167°C.

15 RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.55-4.58 (m, 1H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 6.85-7.05 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.75-8.90 (m, 1H), 9.35-9.60 (m, 1H), 9.90-10.30 (m, 1H)

20 EXEMPLE 53 :

Préparation du 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ene-1,2-dione



25

Etape 1 :

2-tert-Butyl-6-chloro-7-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-benzooxazole

1.62 ml (11.68 mmol; 1.2 éq) de triéthylamine suivis de 1.20 ml (10.71 mmol; 1.1 éq) de 1-méthylpipérazine ont été ajoutés sur une solution de 3.0 g (9.73 mmol; 1.0 éq) de chlorure de 2-tert-butyl-6-chloro-benzooxazole-7-sulfonyle dans 45 ml de tétrahydrofurane.

- 5 Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 2 heures. De l'eau a été rajoutée et le milieu réactionnel a été extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques ont été réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. 3.57 g de 2-tert-butyl-6-chloro-7-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-benzooxazole ont été obtenus sous forme d'une mousse collante brune. Rendement = 98%

10

Etape 2 :

6-Amino-3-chloro-2-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénol

- 4.27 ml (0.08 mol; 1.20 V) d'acide sulfurique dilué dans 4.3 ml d'eau ont été ajoutés goutte à goutte sur 3.56 g de 2-tert-butyl-6-chloro-7-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-benzooxazole (0.01 mol; 1.0 éq) en solution dans 15 ml de 1,4-dioxane. Le milieu réactionnel a été chauffé à reflux pendant 6 heures et demie. Le milieu réactionnel a été concentré et de la soude 1N a été ajoutés (jusqu'à pH 7). La solution a été extraite au dichlorométhane. Les phases organiques ont été rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées. Le résidu obtenu a été chromatographié sur gel de silice, éluant acétate d'éthyle/dichlorométhane 95/5. 2.0 g de 6-amino-3-chloro-2-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénol ont été obtenus sous forme d'une épaisse huile brune. Rendement = 68%.

Etape 3 :

3-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-éthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione

- Un mélange de 1.98 g (6.5 mmol, 1 éq) de 6-amino-3-chloro-2-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénol et de 2.20 g (48.8 mmol, 2 éq) de 3.4-diéthoxy-3-cyclobutène-1,2-dione en solution dans 20 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel a été chauffé à 50°C pendant 16 heures. L'insoluble a été filtré, lavé à l'éthanol et séché sous vide à 45°C. 2.05 g de 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-éthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide jaune. Rendement = 74%

Etape 4 :

3-[4-Chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione

Un mélange de 250 mg (1.4 mmol, 1.2 éq) de C-(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-C-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthylamine (préparée dans l'EXAMPLE 50, étapes 1 à 4) et de 500 mg (1.16 mmol, 1 éq) de 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-éthoxy-cyclobut-3-ène-1,2-dione dans 20 mL de méthanol a été chauffé à 50°C pendant 16 heures. Le méthanol a été évaporé et le résidu a été chromatographié sur gel de silice élué au dichlorométhane/méthanol (98/2). Le résidu a été lavé avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium 1M. La phase organique a été séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et évaporée. 450 mg de 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione ont été obtenus sous forme d'un solide jaune sombre. Rendement = 68%.

RMN ¹H (DMSO-d6, 400 MHz) : 1.31 (s, 3H) ; 2.26 (s, 3H) ; 2.42 (se, 3H) ; 2.70 (se, 4H) ; 3.37 (se, 4H) ; 4.28 (d, j=6.1Hz, 1H) ; 4.29 (d, j=6.1Hz, 1H) ; 4.57 (d, j=6.2Hz, 1H) ; 4.65 (d, j=6.2Hz, 1H) ; 5.62 (d, j=9.7Hz, 1H) ; 6.06 (m, 1H) ; 6.24 (m, 1H) ; 6.70 (se, 1H) ; 7.85 (d, j=8.5Hz, 1H) ; 8.97 (d, j=9.8Hz, 1H) ; 9.60 (s, 1H) ; 10.00 (se, 1H).

20 TESTS BIOLOGIQUES

EXAMPLE 54 : Affinité *in vitro*

L'affinité *In Vitro* des composés de la présente invention pour les récepteurs CXCR1 et CXCR2 a été déterminée sur un test fonctionnel de type recrutement de la β-arrestine après activation du récepteur.

Il a été démontré que l'activation par CXCL8 du récepteur CXCR2 dans les cellules de la lignée PathHunter HEK293-CXCR2 ou du récepteur CXCR1 dans les cellules de la lignée U2OS h CXCR1 β-arrestine conduit au recrutement de la β-arrestine (Richardson et al. 2003 Role of the cytoplasmic tails of CXCR1 and CXCR2 in mediating leukocyte migration, activation, and regulation. J. Immunol. 170 : 2904.- 2911.)

Pour évaluer l'interaction directe du récepteur CXCR2 ou CXCR1 avec la β-arrestine 2, un test de recrutement β-arrestine 2 pour CXCR2 ou CXCR1 basée sur la complémentation de l'enzyme β-galactosidase (Olson KR, Eglen RM. Beta galactosidase complementation: a cell-

based luminescent assay platform for drug discovery. Assay Drug Dev Technol. 2007 Feb; 5(1) ; 137-44), tel qu'établi par DiscoveRx Corporation a été utilisé. La stimulation de ces deux lignées cellulaires avec CXCL8 (10 nM) induit le recrutement de la β -arrestine 2, comme indiqué par une augmentation significative du facteur d'induction. Tous les 5 antagonistes CXCR2 ont été testés de manière dose-dépendante et la concentration correspondant à 50% d'inhibition de la réponse a été déterminée (IC_{50} = concentration de demi inhibition).

Assay Recrutement β -arrestines :

- 10 Les cellules « PathHunter HEK293-CXCR2 » ou « U2OS hCXCR1 b-arrestine » (DiscoveRx Corporation) ont été ensemencées une nuit à 10 000 cellules / puits (384 puits format) dans 20 μ l de milieu Opti MEM I. Une préincubation avec l'antagoniste ou le véhicule de 30 min à 37 ° C et 5% de CO₂ a été suivie par 60 minutes de stimulation par CXCL8 à 37 ° C et 5% de CO₂. Les cellules ont ensuite été placées à température ambiante pendant 30 minutes. Le 15 réactif de détection PathHunter (DiscoveRx Corporation) a été ajouté. Après une incubation de 60 min à température ambiante, la β -galactosidase induite par la luminescence lors de l'interaction β -arrestine-CXCR2 a été mesurée pour 0,3 s dans un Envision 2102 Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Les données ont été analysées par une procédure de courbe non linéaire utilisant le logiciel d'exploitation XLFit4 (IDBS) et les IC₅₀ 20 ont été déterminées.

Composé (Exemple n°)	CXCR1 (nM)	CXCR2 (nM)
38	322	25

48	566	26
22	117	31
37a	827	32
8	604	37
9	666	60
50	312	72

100

25	3899	96
7	2412	100
12	9999	100
34	1611	106
3	1150	106
35	3031	146

36	1706	198
37b	7685	207
27	1541	244
21	1442	257
14	1300	262
2	1595	272

42	9999	311
20	6621	335
5	2620	341
30	2245	349
19	4957	394
29	9999	433

28	5541	475
40	5225	502
11	6510	549
15	3171	626
31	3533	716
49 (énanthiomère S)	7386	733

33	9999	962
39	9999	1035
6	2841	1088
51	650	72
52	897	373
53	115	30

EXEMPLE 55 : Polypharmacologie : « profiling récepteuriel »

5 **Mesure du flux calcique sur cellules** : Les expériences ont été réalisées sur la plateforme FLIPR TETRA® de Molecular Devices. Après une lecture du niveau basal, les composés ont été ajoutés aux cellules exprimant le récepteur aux chimiokines d'intérêt et l'activité agoniste a été lue à 10 secondes. Après une incubation supplémentaire de 10 minutes, les cellules ont été activées, avec une concentration équivalente à l'AC80, par un agoniste de référence afin de
10 détecter si ce composé présente une activité antagoniste.

Chaque lignée cellulaire exprimant un récepteur aux chimiokines a été établie sur la base de cellule Chem-1 exprimant de manière stable la forme recombinante du récepteur aux chimiokines ainsi qu'une protéine G associée, dans le but de coupler le récepteur à la voie de signalisation du calcium.

15

21 récepteurs appartenant à la famille des récepteurs aux chémokines (CCRs et CXCRs) ont été analysés. Tous les antagonistes CXCR2 ont été testés de manière dose-dépendante et la concentration correspondant à 50% d'inhibition de la réponse a été déterminée (IC₅₀).

Antagoniste	IC50 (nM)		
	CCR4	CCR6	CXCR3
Exemple 50	IA	1.4	700
Exemple 22	1500	3.4	3300
Example 53	450	1.9	920
Exemple 8	IA	5.8	240

20 IA : Inactif

EXEMPLE 56 : Constante de dissociation

La détermination des constantes de demi-dissociation des antagonistes CXCR2 a été basée sur
25 le modèle *InVitro* de recrutement de la β-Arrestin précédemment décrit : les cellules « PathHunter HEK293-CXCR2 » (DiscoveRx Corporation) ont été ensemencées une nuit à 20 000 cellules/puits (au format 96 puits) dans 100µL/puits de milieu de culture OptiMEM-1% SVF. Une préincubation avec l'antagoniste ou le véhicule a été réalisée pendant 1 heure à 37°C-5% CO₂. Les cellules ont été ensuite lavées 3 fois avec 100µL/puits de milieu

OptiMEM-1% SVF puis une incubation variable (0h-0.5h-6h-12h-24h) des cellules à 37°C-5% CO₂ a été réalisée. Les cellules ont été ensuite stimulées par 4nM de CXCL8 à 37°C-5% CO₂ pendant 1h30. Le réactif de détection PathHunter (DiscoveRx Corporation) a été ajouté à raison de 50µL/puits. Après une incubation de 60 minutes à température ambiante, la 5 luminescence émise, par l'hydrolyse du substrat par la β-galactosidase complémentée lors de l'interaction β-Arrestin-CXCR2, a été mesurée pendant 0,3 secondes/puits avec un Envision Multilabel Reader (PerkinElmer Life and Analytical Sciences). Les données ont été analysées par une procédure de courbe non linéaire utilisant le logiciel d'exploitation XLFit4 (IDBS) et les IC₅₀ ont été déterminées. Le temps de demi-dissociation a été déterminé sur une 10 régression de type $y=(A*(1-exp(((1)*B)*x)))$ (où x=temps et y=luminescence normalisée) à concentration saturante en antagoniste.

Résultats : Les molécules décrites dans la présente invention ont été comparées à la molécule SCH-527123 (décrite pour avoir une dissociation pseudo-irréversible) (Pharmacological 15 Characterization of SCH-527123, a Potent Allosteric CXCR1/CXCR2 Antagonist. JPET 322:477–485, 2007).

Antagoniste	Temps de demi-dissociation (heures)
DMSO (véhicule)	nd
SCH-527123	>96
Exemple 50	11

EXAMPLE 57 : A/ Stabilités métaboliques en microsomes hépatiques

20

Des microsomes hépatiques (Becton Dickinson) ont été incubés à une concentration de protéine de 0.5 mg/mL dans le milieu réactionnel.

Le milieu réactionnel des microsomes a été composé de tampon Phosphate pH : 7.4 à 100 mM, de MgCl₂ à 100 mM. (50/50), d'un système de génération d'ATP composé d'un 25 mélange de Nicotinamide Adénine Di-Phosphate (NADP) et de Glucose-6-Phosphate (G6P) à 1 mg/mL. de Glucose-6-Phosphate Deshydrogénase (G6PDH) à 4 U/mL. Les composés ont été testés à 1 µM (DMSO 0.1%)

Les prélèvements de milieu d'incubation après ajout des microsomes ont été réalisés aux temps 5, 10, 15, 30 et 60 minutes. A chaque temps, la réaction métabolique a été stoppée par 30 ajout de méthanol (1 volume milieu incubation/3 volumes de méthanol). La disparition du

produit parent a été mesurée par analyse LC/MS/MS. Le temps pour lequel 50% de produit parent a disparu (T_{1/2}) a été calculé à partir de la cinétique de disparition du produit parent en fonction du temps.

Antagoniste	Temps de demi-vie (min)
SCH-527123	Stable (>60min)
Exemple 21	7.7
Exemple 22	57
Exemple 53	47

5

B/ Stabilités métaboliques en hépatocytes.

Les Hépatocytes humains ont été fournis par Biopredic en plaque 24 puits. Après 48 h 10 d'adaptation en culture, les hépatocytes ont été placés dans un milieu de traitement contenant 0.1% Sérum Albumine Bovine et les composés ont été testés à 1 µM (DMSO de 0.1%)

Les prélèvements de milieu d'incubation après ajout du composé à tester ont été réalisés aux temps t=0, 1, 2, 4, 6 et 24 heures.

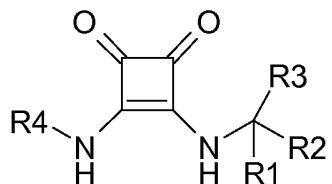
A chaque temps, la réaction métabolique a été stoppée par ajout de méthanol (1 volume 15 milieu incubation/3 volumes de méthanol). La disparition du produit parent a été mesurée par analyse LC/MS/MS. Le temps pour lequel 50% (T_{1/2}) de produit parent a disparu a été calculé à partir de la cinétique de disparition du produit parent en fonction du temps.

Antagoniste	Temps de demi-vie (min)
SCH-527123	900
Exemple 22	445
Exemple 53	186

20

Revendications

1. Composé di-substitués de la diamino-3,4- cyclobutène-3-dione-1,2 répondant à la
 5 formule générale (I) suivante ou un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptable:



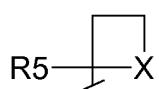
(I)

dans laquelle,

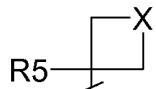
10

R1 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle,

R2 représente un cycle à quatre atomes choisi parmi les structures (1) et (2) suivantes:



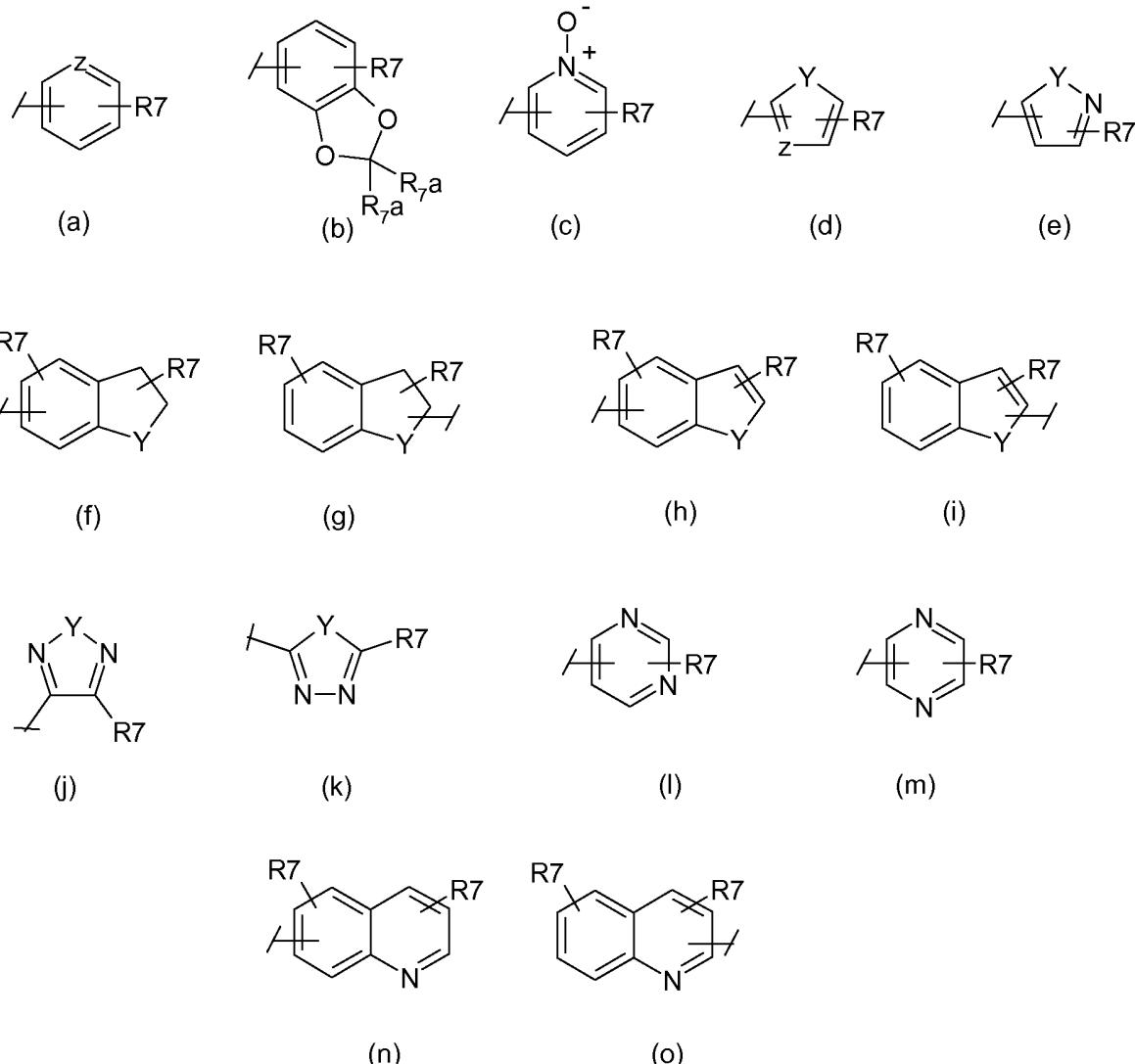
(1)



(2)

15 dans lesquelles R5 et X ont la signification donnée ci-après,

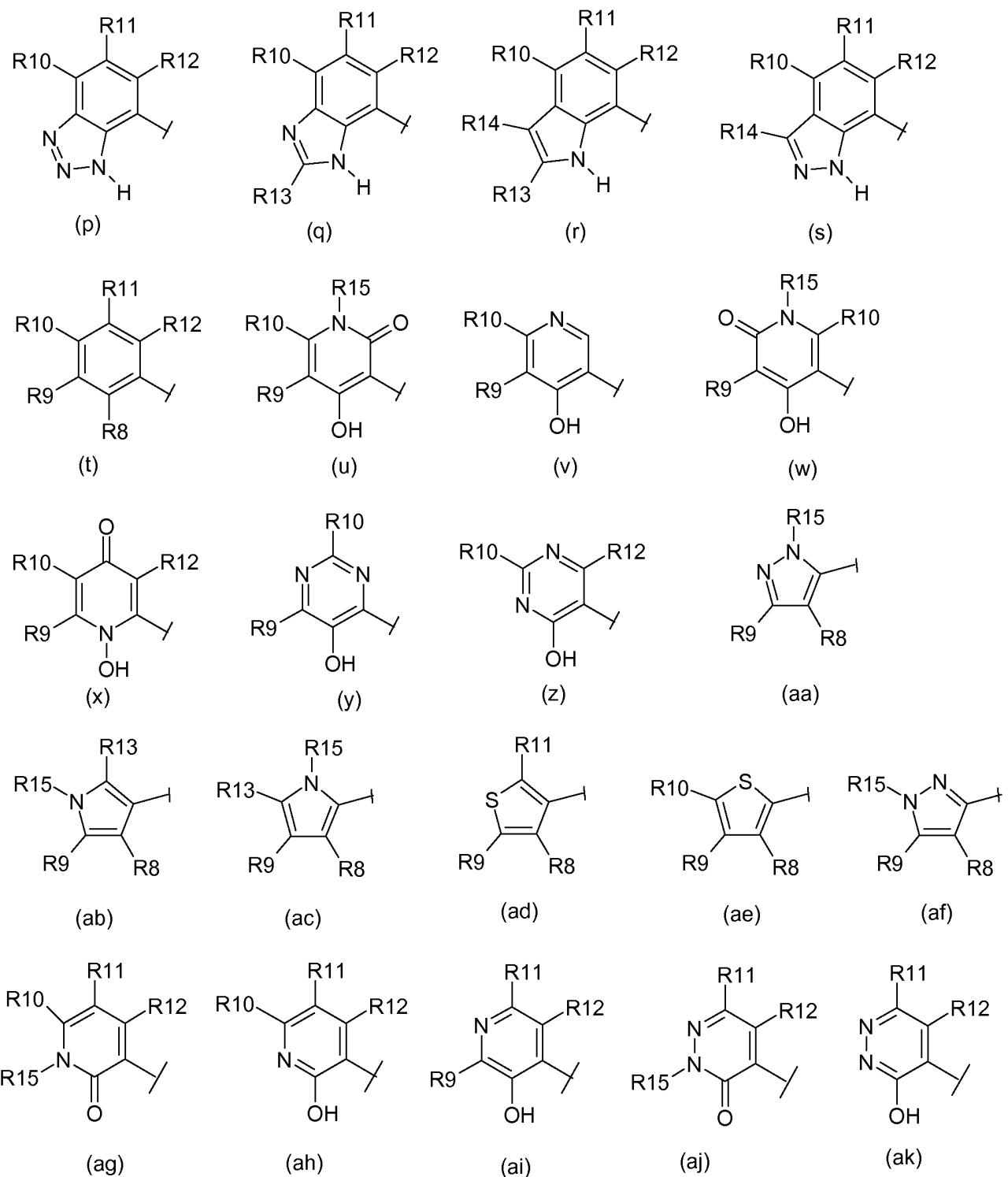
R3 représente un cycle aromatique ou heteroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (a) à (o) suivantes :



dans lesquelles R7, R7a, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que les cycles (a) à (o) peuvent éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents,
5 le nombre total de tels groupes R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p) à (z) et (aa) à (ak) suivantes :

110



5 dans lesquelles R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14 et R15 ont la signification donnée ci-après,

R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

5 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

R7 représente un radical R16, un halogène, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 ou -CO₂R16,

10 R7a représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones,

R8 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tetrazolyle,

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p) à (z) et (aa) à (ak) ci-dessus, alors ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

R13 et R14 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un alkyle, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

R15 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

- R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe
5 constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,
- 10 ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR18 dans lequel R18 représente
15 un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R6,

- 20 Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R15, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

25

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée:

R1 représente un atome d'hydrogène,

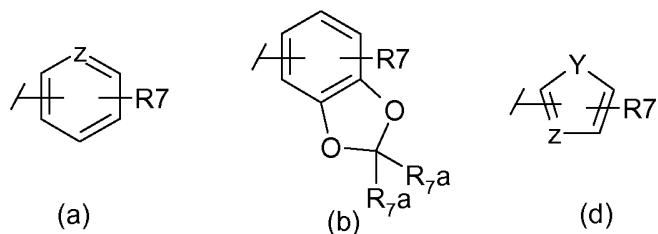
- 30 R2 représente un cycle à quatre chainons répondant à la structure (2) suivante:



(2)

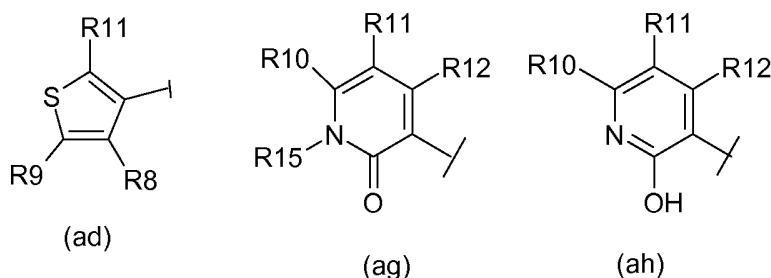
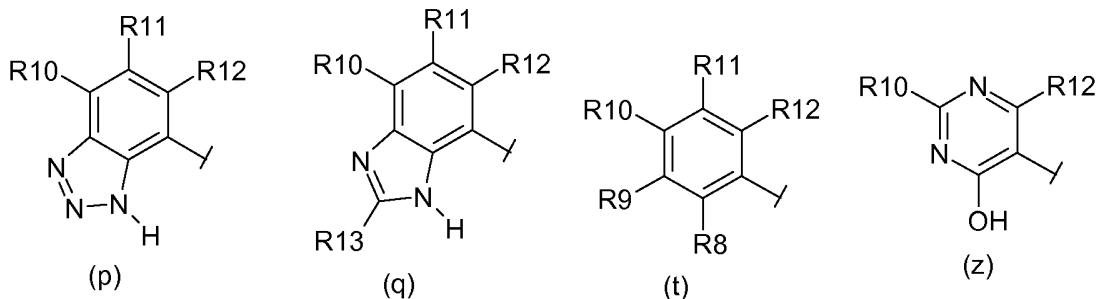
dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

R3 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué
5 par les cycles répondant aux formules (a), (b) et (d) suivantes :



dans lesquelles R7, R7a, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que les
cycles (a), (b) et (d) peuvent éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou
10 différents, le nombre total de tels groupes R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) suivantes :



15

dans lesquelles R8, R9, R10, R11, R12, R13 et R15 ont la signification donnée ci-après,

R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

5

R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

R7 représente un halogène, un radical R16, -CF₃, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO₂R17 ou -CO₂R16,

10

R7a représente un atome d'hydrogène ou bien un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones,

15

R8 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO₃H, -OCOR16, -NHSO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO₂R17, -NHSO₂NR16R17, -CO₂R16, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tétrazolyle,

20

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

25

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) ci-dessus, alors ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

30

R13 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CF₃, -OCF₃, -OH, -SH, -CN, -SO₂R16, -SO₂NR16R17, -NHSO₂NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO₂R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO₂R16,

R15 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO₂R16, -COR16, -CO₂R16, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe
5 constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, hétéroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

10

ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote, ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe
15 alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR18 dans lequel R18 représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un
20 radical R6,

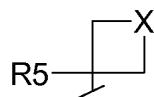
Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R15, et

25 Z représente un atome de carbone ou d'azote.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée:

30 R1 représente un atome d'hydrogène,

R2 représente un cycle à quatre atomes répondant à la structure (2) suivante:

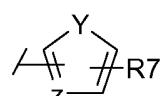


(2)

dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

R3 représente un cycle hétéroaromatique répondant à la formule (d) suivante :

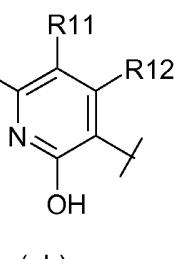
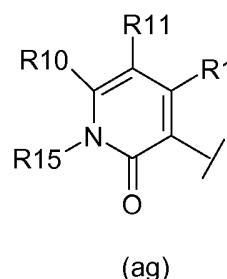
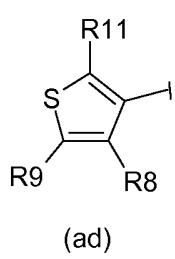
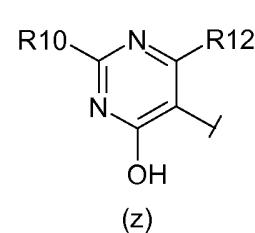
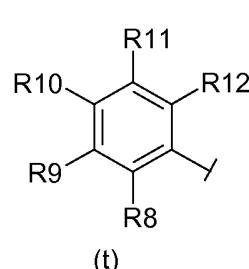
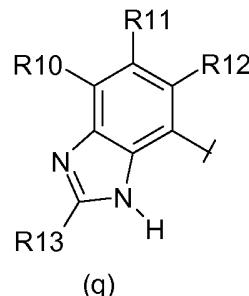
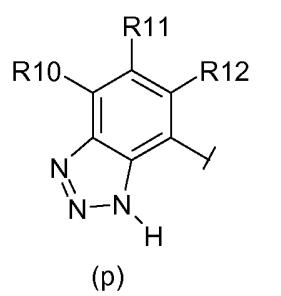
5



(d)

dans laquelle R7, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que le cycle (d) peut éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents, le nombre total de tels groupe R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique ou heteroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) suivantes :



15 dans lesquelles R8, R9, R10, R11, R12, R13 et R15 ont la signification donnée ci-après,

R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

5 R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

R7 représente un atome d'halogène, un radical R16, -CF3, -COR16, -OR16, -NR16R17, -NO2, -CN, -SO2R16, -SO2NR16R17, -NR16COR17, -CONR16R17, -NR16CO2R17 ou -CO2R16,

10

R8 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR16, -CONR16OH, -NR16R17, -SO3H, -OCOR16, -NHSO2R16, -SO2NR16R17, -NHCOR16, -CONR16R17, -NR16CO2R17, -NHSO2NR16R17, -CO2R16, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tétrazolyle,

15

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF3, -OCF3, -OH, -NO2, -CN, -SO2R16, -SO2NR16R17, -NR16COR17, -NR16CO2R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO2R16,

20

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur un cycle aromatique ou hétéroaromatique sélectionné dans le groupe constitué par les cycles répondant aux formules (p), (q), (t), (z), (ad), (ag) et (ah) ci-dessus, ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou 25 hétérocycloalkyle,

25

R13 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, -CF3, -OCF3, -OH, -SH, -CN, -SO2R16, -SO2NR16R17, -NHSO2NR16R17, -NR16R17, -NR16CONR16R17, -NR16COR17, -NR16CO2R17, -CONR16R17, -COR16 ou -CO2R16,

30

R15 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SO2R16, -COR16, -CO2R16, aryle, hétéroaryle, arylalkyle, hétéroarylalkyle, alkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle,

R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, heteroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe –CH₂COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe –COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₆,

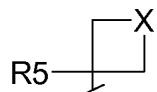
Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₁₅, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

4. Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que dans la formule (I) précitée:

R1 représente un atome d'hydrogène,

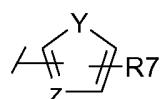
R2 représente un cycle à quatre atomes répondant à la structure (2) suivante:



(2)

dans laquelle R5 et X ont la signification donnée ci-après,

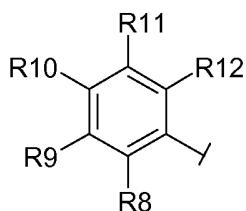
R3 représente un cycle hétéroaromatique répondant à la formule (d) suivante :



(d)

- 5 dans laquelle R7, Y et Z ont la signification donnée ci-après, étant précisé que le cycle (d) peut éventuellement porter plusieurs groupes R7, identiques ou différents, le nombre total de tels groupe R7 étant au maximum égal au nombre d'atomes substituables du cycle ;

R4 représente un cycle aromatique répondant à la formule (t) suivante :



(t)

10

dans lesquelles R8, R9, R10, R11 et R12 ont la signification donnée ci-après,

- 15 R5 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor, un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbones ou un radical alkyle fluoré ou perfluoré comportant de 1 à 5 atomes de carbones,

R6 représente un atome d'hydrogène, un radical -COOtBu ou un radical -COOBn,

- 20 R7 représente un radical R16, un halogène, -CF₃, -COR₁₆, -OR₁₆, -NR₁₆R₁₇, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇ ou -CO₂R₁₆,

- 25 R8 représente un atome d'hydrogène, un radical -OH, -SH, -CONHOR₁₆, -CONR₁₆OH, -NR₁₆R₁₇, -SO₃H, -OCOR₁₆, -NHSO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NHCOR₁₆, -CONR₁₆R₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -NHSO₂NR₁₆R₁₇, -CO₂R₁₆, pyrrolyle, imidazolyle, triazolyle ou tetrazolyle,

R9, R10, R11 et R12 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, alkoxy, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NO₂, -CN, -SO₂R₁₆, -SO₂NR₁₆R₁₇, -NR₁₆COR₁₇, -NR₁₆CO₂R₁₇, -CONR₁₆R₁₇, -COR₁₆ ou -CO₂R₁₆,

5

ou bien encore, lorsque deux des radicaux R9, R10, R11 et R12 se trouvent en position ortho sur le cycle aromatique (t), ils peuvent former ensemble, avec la liaison qui les réunit, un cycle aryle, hétéroaryle, cycloalkyle ou hétérocycloalkyle,

10 R16 et R17 sont identiques ou différents et sont indépendamment choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical aryle, heteroaryle, arylalkyle, heteroarylalkyle, alkyle, alkyle fluoré ayant de 1 à 5 atomes de carbone, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, un groupe -CH₂COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone,

15

ou bien encore lorsque R16 et R17 sont portés par un même atome d'azote ils forment un hétérocycle ayant entre 3 et 7 chainons et comportant éventuellement un ou deux hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre et l'azote en plus de l'atome d'azote commun par lequel ils sont portés, ledit hétérocycle pouvant être substitué par un groupe
20 alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe -COOR₁₈ dans lequel R₁₈ représente un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₆,

25

Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre, ou un atome d'azote substitué par un radical R₁₅, et

Z représente un atome de carbone ou d'azote.

30

5. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'un composé ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit composé selon la revendication 1 en association avec un solvant ou un support pharmaceutiquement acceptable.

6. Composé selon la revendication 1 ou composition pharmaceutique selon la revendication 5 pour son utilisation en tant que médicament.

7. Composé selon la revendication 1 ou composition pharmaceutique selon la revendication 5 pour son utilisation dans le traitement de maladies médiées par les α -chimiokines.

8. Composé ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour son utilisation dans le traitement de maladies du groupe comprenant les dermatoses neutrophiliques, notamment le psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné, la rosacée, l'asthme, les maladies pulmonaire 10 obstructives chroniques, les maladies respiratoires des adultes, l'arthrite, les maladies intestinales inflammatoires, la maladie de Crohn, le rejet de greffe, la mucoviscidose et les cancers cutanés.

9. Composé ou composition pharmaceutique selon la revendication 7 pour son utilisation dans 15 le traitement de maladies dermatologiques telles que les dermatoses neutrophiliques, notamment le psoriasis, les dermatites atopiques, l'acné et la rosacée.

10. Composé selon la revendication 1 choisi dans la liste constituée par:

- 1/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 2/ 3-(2-{{[(3-Fluorométhyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 3/ 3-(2-{{[(3-Ethyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enyl-amino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 4/ acide 2-hydroxy-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoïque
- 5/ 3-[2-hydroxy-3-((R)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 6/ 3-[2-hydroxy-3-((S)-3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 7/ (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylic acid tert-butyl ester
- 8/ (R)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle

- 9/ (S)-1-[2-Hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 10/ acide (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylique
- 5 11/ 3-[2-hydroxy-3-(1-hydroxy-ethyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 12/ 3-(2-hydroxy-3-isobutyryl-phenylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 13/ 3-(4-hydroxy-2-méthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 10 14/ 3-[2-hydroxy-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 15/ 3-[2-hydroxy-3-(morpholine-4-carbonyl)-phenylamino]-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 15 16/ 3-(4-hydroxy-pyrimidin-5-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 17/ 3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 18/ 3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 20 19/ 3-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 20/ 3-(2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 25 21/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide
- 22/ 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonamide
- 23/ 3-(3H-benzotriazol-4-ylamino)-4-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 30 24/ 3-{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-benzooxazol-7-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 25/ 3-hydroxy-4-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxocyclobut-1-enylamino)-thiophene-2-carboxylate de diméthylamide

- 26/ 3-[[2-(3-Diméthylcarbamoyl-2-hydroxy-phenylamino)-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino]-
(5-méthyl-furan-2-yl)-méthyl]-3-méthyl-azetidine-1-carboxylate de tert-butyle
- 27/ 3-(2-{{[(4,5-diméthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-
cyclobut-1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 5 28/ 3-(2-{{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(3-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-
1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 29/ 3-(2-{{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(4-méthoxy-phenyl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-
1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 30/ 3-(2-{{[benzo[1,3]dioxol-5-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-
10 -1-enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 31/ 3-[3-(3-hydroxy-pyrrolidine-1-carbonyl)-phénylamino]-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-
méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 32/ 1-[3-(2-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-
cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-piperidine-2-carboxylate de méthyle
- 15 33/ 1-[3-(2-{{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-
cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 34/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-thiophen-2-yl]-méthyl]-amino}-
3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 35/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(3-méthyl-oxetan-3-yl)-(5-méthyl-thiophen-2-yl)-
20 méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 36/ 3-(2-{{[furan-2-yl-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1
enylamino)-2-hydroxy-N,N-diméthyl-benzamide
- 37a/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(4-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-
amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 25 37b/ 2-Hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(3-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-
amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 38/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{{[(4-isopropyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-
amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 39/ 3-(2-hydroxy-6-méthoxy-pyridin-3-ylamino)-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-
30 3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 40/ 3-(6-chloro-2-hydroxy-pyridin-3-ylamino)-4-{{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-
yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ène-1,2-dione
- 41/ 3-{{[(5-Méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-4-(2-oxo-2,3-dihydro-
1H-benzoimidazol-4-ylamino)-cyclobut-3-ène-1,2-dione

- 42/ 2-hydroxy-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzonitrile
- 43/ (R)-1-[3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 5 44/ (S)-1-[4-chloro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzènesulfonyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 45/ (S)-1-[2,6-Difluoro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 46/ (S)-1-[2-chloro-3-(2-{[(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 10 47/ (R)-1-[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-pyrrolidine-2-carboxylate de méthyle
- 48/ 2-hydroxy-N-méthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-N-(2,2,2-trifluoro-éthyl)-benzamide
- 15 49/ 2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[((R)-5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 51/ {[2-hydroxy-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzoyl]-méthyl-amino}-acétate de méthyle
- 52/ 6-chloro-2-hydroxy-N,N-diméthyl-3-(2-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-3,4-dioxo-cyclobut-1-enylamino)-benzamide
- 20 53/ 3-[4-chloro-2-hydroxy-3-(4-méthyl-pipérazine-1-sulfonyl)-phénylamino]-4-{[(R)-(5-méthyl-furan-2-yl)-(3-méthyl-oxetan-3-yl)-méthyl]-amino}-cyclobut-3-ene-1,2-dione

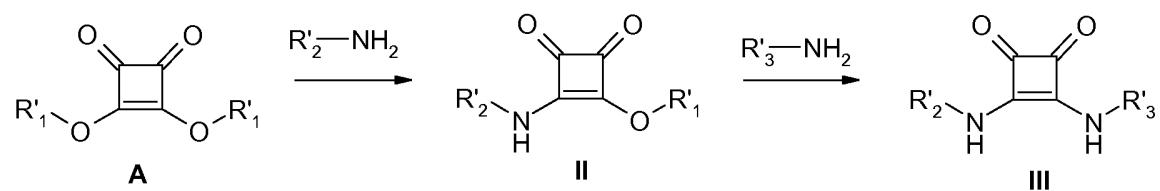
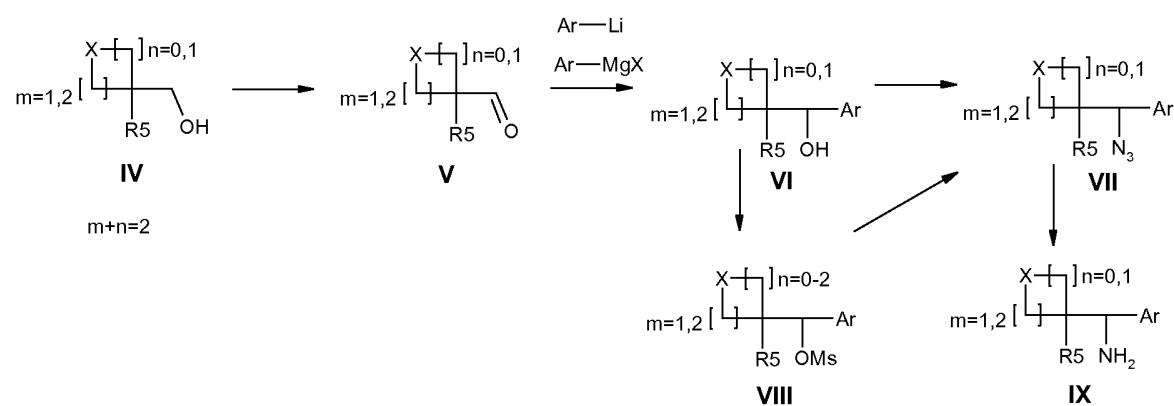
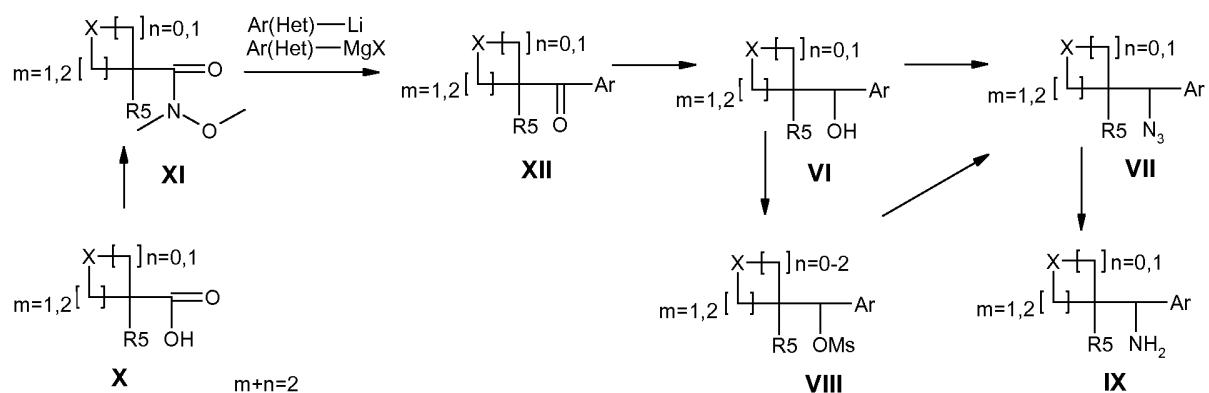
Schéma 1Schéma 2Schéma 3

Schéma 4

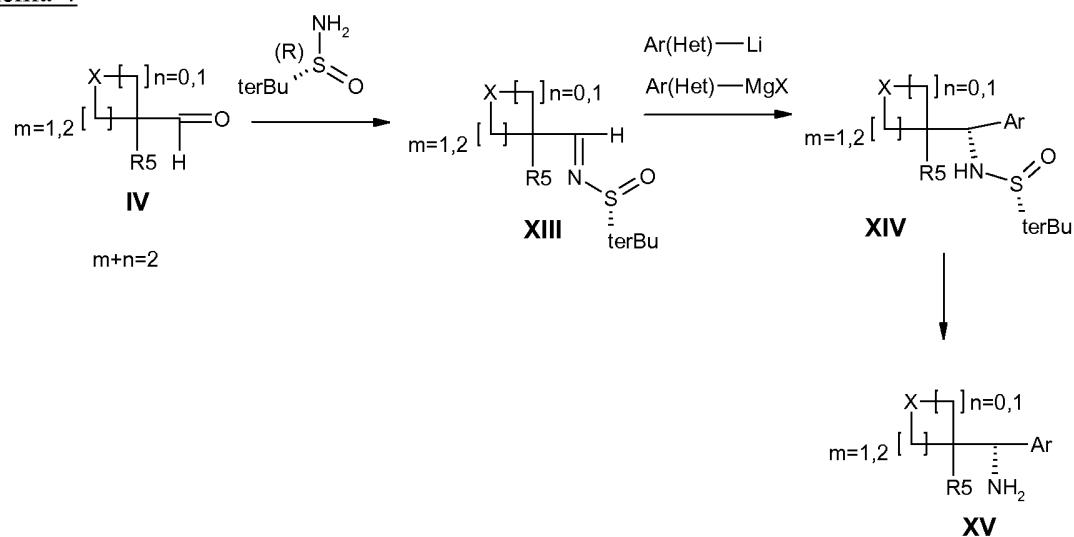
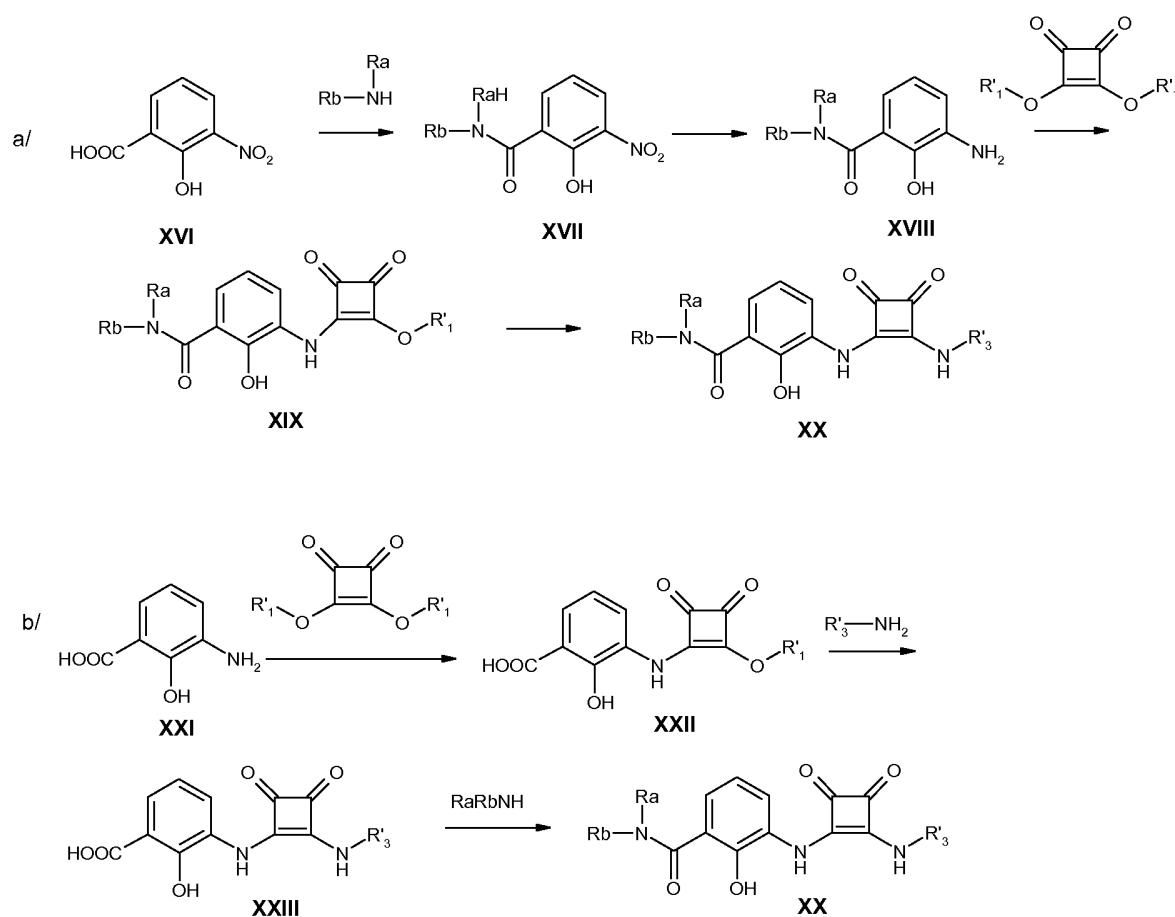


Schéma 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/052479

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/06 C07D405/14 C07D407/06 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14
A61 K31/341 A61 P11/00 A61P11/06 A61K31/4025 A61P17/00 A61P17/06
A61 P17/10 A61 P19/02 A61P29/00 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/083624 A1 (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application page 1, line 13 - line 14; claim 1; examples 260.20,313 -----	1-10
A	WO 2010/063802 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BAETTIG URS [GB]; BRUCE IAN [GB]; PRESS NEIL JOHN [G]) 10 June 2010 (2010-06-10) claims 1,12 ----- -/-	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2012

Date of mailing of the international search report

02/01/2013

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/052479

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	AKI C ET AL: "Diaminocyclobutenediones as potent and orally bioavailable CXCR2 receptor antagonists: SAR in the phenolic amide region", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 15, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 4446-4449, XP026301721, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.05.049 [retrieved on 2009-05-18] tables 1-3 ----- LAI G ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of new disubstituted phenyl-containing 3,4-diamino-3-cyclobutene-1,2-diones as CXCR2 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 6, 15 March 2008 (2008-03-15), pages 1864-1868, XP025694983, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.02.010 [retrieved on 2008-02-10] tables 1-2 ----- WO 2008/005570 A1 (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]; CHAO JIANHUA [US]; CZARNIEC) 10 January 2008 (2008-01-10) page 1, line 9 - line 11; claim 1 ----- CHAO ET AL: "C(4)-alkyl substituted furanyl cyclobutenediones as potent, orally bioavailable CXCR2 and CXCR1 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 13, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 3778-3783, XP022114581, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.04.016 tables 1,2 -----	1-10 1-10 1-10 1-10
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/052479

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YU ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of heteroaryl substituted-3,4-diamino-3-cyclobut-3-ene-1,2-dione CXCR2/CXCR1 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 4, 11 January 2008 (2008-01-11), pages 1318-1322, XP022479324, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.01.024 tables 1-3 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/052479

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02083624	A1	24-10-2002	AR 035825 A1 AT 365154 T AT 458715 T AU 2002311841 B2 AU 2006203679 A1 AU 2010212484 A1 BR 0208957 A CA 2444031 A1 CN 1516687 A CN 1990457 A CZ 20032831 A3 DE 60220778 T2 DK 1381590 T3 DK 1818325 T3 EC SP034809 A EP 1381590 A1 EP 1818325 A2 ES 2287284 T3 ES 2340207 T3 HK 1057538 A1 HK 1107818 A1 HU 0401783 A2 IL 158262 A JP 4499993 B2 JP 2004532846 A JP 2009179641 A JP 2010053151 A KR 20100008794 A MX PA03009441 A MY 138202 A NO 20034612 A NZ 529551 A NZ 543869 A NZ 560453 A PE 10842002 A1 PL 208928 B1 PL 367129 A1 PT 1381590 E PT 1818325 E RU 2344123 C2 SI 1381590 T1 SI 1818325 T1 SK 12882003 A3 TW 1316930 B WO 02083624 A1 ZA 200307905 A	14-07-2004 15-07-2007 15-03-2010 14-09-2006 14-09-2006 09-09-2010 22-06-2004 24-10-2002 28-07-2004 04-07-2007 17-03-2004 06-03-2008 22-10-2007 31-05-2010 26-02-2004 21-01-2004 15-08-2007 16-12-2007 31-05-2010 10-08-2007 23-04-2010 28-01-2005 31-05-2012 14-07-2010 28-10-2004 13-08-2009 11-03-2010 26-01-2010 12-02-2004 29-05-2009 08-12-2003 24-02-2006 28-09-2007 31-03-2009 20-12-2002 30-06-2011 21-02-2005 06-08-2007 12-05-2010 20-01-2009 31-10-2007 30-06-2010 08-06-2004 11-11-2009 24-10-2002 10-01-2005
WO 2010063802	A1	10-06-2010	NONE	
WO 2008005570	A1	10-01-2008	AR 061829 A1 AU 2007269572 A1 BR P10713559 A2 CA 2657051 A1 CN 101511809 A CO 6150138 A2 EC SP099042 A EP 2041107 A1 JP 2009542700 A	24-09-2008 10-01-2008 13-03-2012 10-01-2008 19-08-2009 20-04-2010 27-02-2009 01-04-2009 03-12-2009

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/052479

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20090028811 A	19-03-2009
		PE 05532008 A1	16-05-2008
		RU 2009103999 A	20-08-2010
		TW 200813033 A	16-03-2008
		US 2008045489 A1	21-02-2008
		WO 2008005570 A1	10-01-2008
		ZA 200900110 A	29-09-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052479

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D405/06 C07D405/14 C07D407/06 C07D407/14 C07D409/14 C07D413/14
A61 K31/341 A61 P11/00 A61P11/06 A61K31/4025 A61P17/00 A61P17/06 A61 P17/10
A61 P19/02 A61P29/00 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 02/083624 A1 (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]) 24 octobre 2002 (2002-10-24) cité dans la demande page 1, ligne 13 - ligne 14; revendication 1; exemples 260.20,313 -----	1-10
A	WO 2010/063802 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BAETTIG URS [GB]; BRUCE IAN [GB]; PRESS NEIL JOHN [G]) 10 juin 2010 (2010-06-10) revendications 1,12 ----- -/-	1-10



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



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 décembre 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/01/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Gettins, Marc

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052479

(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	AKI C ET AL: "Diaminocyclobutenediones as potent and orally bioavailable CXCR2 receptor antagonists: SAR in the phenolic amide region", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 19, no. 15, 1 août 2009 (2009-08-01), pages 4446-4449, XP026301721, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2009.05.049 [extrait le 2009-05-18] tableaux 1-3 -----	1-10
A	LAI G ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of new disubstituted phenyl-containing 3,4-diamino-3-cyclobutene-1,2-diones as CXCR2 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 6, 15 mars 2008 (2008-03-15), pages 1864-1868, XP025694983, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.02.010 [extrait le 2008-02-10] tableaux 1-2 -----	1-10
A	WO 2008/005570 A1 (SCHERING CORP [US]; PHARMACOPEIA INC [US]; CHAO JIANHUA [US]; CZARNIEC) 10 janvier 2008 (2008-01-10) page 1, ligne 9 - ligne 11; revendication 1 -----	1-10
A	CHAO ET AL: "C(4)-alkyl substituted furanyl cyclobutenediones as potent, orally bioavailable CXCR2 and CXCR1 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 17, no. 13, 1 juillet 2007 (2007-07-01), pages 3778-3783, XP022114581, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2007.04.016 tableaux 1,2 ----- -/-	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052479

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	YU ET AL: "Synthesis and structure-activity relationships of heteroaryl substituted-3,4-diamino-3-cyclobut-3-ene-1,2-dione CXCR2/CXCR1 receptor antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 4, 11 janvier 2008 (2008-01-11), pages 1318-1322, XP022479324, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.01.024 tableaux 1-3 -----	1-10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052479

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02083624	A1	24-10-2002	AR 035825 A1 AT 365154 T AT 458715 T AU 2002311841 B2 AU 2006203679 A1 AU 2010212484 A1 BR 0208957 A CA 2444031 A1 CN 1516687 A CN 1990457 A CZ 20032831 A3 DE 60220778 T2 DK 1381590 T3 DK 1818325 T3 EC SP034809 A EP 1381590 A1 EP 1818325 A2 ES 2287284 T3 ES 2340207 T3 HK 1057538 A1 HK 1107818 A1 HU 0401783 A2 IL 158262 A JP 4499993 B2 JP 2004532846 A JP 2009179641 A JP 2010053151 A KR 20100008794 A MX PA03009441 A MY 138202 A NO 20034612 A NZ 529551 A NZ 543869 A NZ 560453 A PE 10842002 A1 PL 208928 B1 PL 367129 A1 PT 1381590 E PT 1818325 E RU 2344123 C2 SI 1381590 T1 SI 1818325 T1 SK 12882003 A3 TW 1316930 B WO 02083624 A1 ZA 200307905 A	14-07-2004 15-07-2007 15-03-2010 14-09-2006 14-09-2006 09-09-2010 22-06-2004 24-10-2002 28-07-2004 04-07-2007 17-03-2004 06-03-2008 22-10-2007 31-05-2010 26-02-2004 21-01-2004 15-08-2007 16-12-2007 31-05-2010 10-08-2007 23-04-2010 28-01-2005 31-05-2012 14-07-2010 28-10-2004 13-08-2009 11-03-2010 26-01-2010 12-02-2004 29-05-2009 08-12-2003 24-02-2006 28-09-2007 31-03-2009 20-12-2002 30-06-2011 21-02-2005 06-08-2007 12-05-2010 20-01-2009 31-10-2007 30-06-2010 08-06-2004 11-11-2009 24-10-2002 10-01-2005
WO 2010063802	A1	10-06-2010	AUCUN	
WO 2008005570	A1	10-01-2008	AR 061829 A1 AU 2007269572 A1 BR P10713559 A2 CA 2657051 A1 CN 101511809 A CO 6150138 A2 EC SP099042 A EP 2041107 A1 JP 2009542700 A	24-09-2008 10-01-2008 13-03-2012 10-01-2008 19-08-2009 20-04-2010 27-02-2009 01-04-2009 03-12-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052479

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		KR 20090028811 A	19-03-2009
		PE 05532008 A1	16-05-2008
		RU 2009103999 A	20-08-2010
		TW 200813033 A	16-03-2008
		US 2008045489 A1	21-02-2008
		WO 2008005570 A1	10-01-2008
		ZA 200900110 A	29-09-2010