

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 août 2006 (24.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/087476 A2

- (51) Classification internationale des brevets : Non classée
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2006/000356
- (22) Date de dépôt international : 16 février 2006 (16.02.2006)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 0501660 17 février 2005 (17.02.2005) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH, Francis [FR/FR]; 5 allée des Terres Rouges, F-34680 Saint-Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58 allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). HORTALA, Laurent [FR/FR]; 2 rue de l'Hôtel de Ville, Appt. 21, F-34830 Jacou (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2 rue des Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).
- (74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

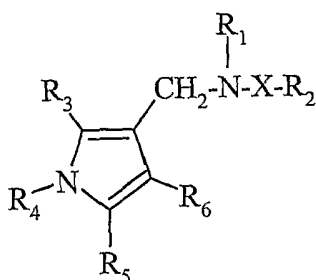
Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: 1,5-DIARYLPYRROLE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND APPLICATION OF SAME IN THERAPEUTICS

(54) Titre : DERIVES DE 1,5-DIARYLPYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), wherein: X represents a group having formula (II). According to the invention, R₁ and R₆ represent a hydrogen atom or an alkyl group. R₂ represents a radical selected from among: a (C₁-C₁₂)alkyl; a non-aromatic carbocyclic radical at (C₃-C₁₂); a (C₃-C₇)cycloalkylmethyl; a phenyl, a benzyl, a benzhydryl, a benzhydrylmethyl, phenethyl, a benzodioxolyl, a dihydrobenzofuranyl, a dihydrobenzodioxinyl; a methyl substituted by a benzodioxolyl, a dihydrobenzofuranyl, a dihydrobenzodioxinyl; a non-substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalenyl; or a heterocyclic radical, an indolyl, a substituted or non-substituted benzothiazolyl, said radicals being substituted or non-substituted. R₃ represents a (C₁-C₅)alkyl or a (C₃-C₇) cycloalkyl. R₄ and R₅ represent a substituted or non-substituted phenyl. The

invention also relates to a method of preparing said derivatives and to the application thereof in therapeutics.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - X représente un groupe : formule (II) ; - R₁ et R₆ représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ; - R₂ représente un radical choisi parmi : un (C₁-C₁₂)alkyle ; un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) ; un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle ; un phényle, un benzyle, un benzhydryle, un benzhydrylméthyle, un phénéthyle ; un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ; un méthyle substitué par un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ; un 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphthalényle non substitué ou ; un radical hétérocyclique, un indolyle, un benzothiazolyle non substitué ou substitué ; les dits radicaux étant non substitués ou substitués ; - R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ; - R₄ et R₅ représentent un phényle non substitué ou substitué ; Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2006/087476 A2

DERIVES DE 1,5-DIARYLPYRROLE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

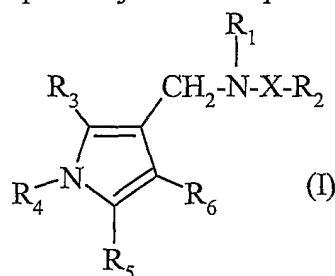
La présente invention a pour objet des dérivés de 1,5-diarylpyrrole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Des dérivés de diphenylpyrazole présentant une affinité pour les récepteurs CB₁ des cannabinoïdes ont été décrits notamment dans les brevets US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354 et EP 1 150 961.

La demande de brevet WO 2005/058 249 décrit des dérivés de diarylpyrrole en tant que modulateurs des récepteurs aux cannabinoïdes et la demande de brevet WO 2003/027 069 décrit des dérivés de diarylpyrrole actif sur l'obésité.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés 1,5-diaryl-3-aminométhylpyrrole qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB₁ des cannabinoïdes.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule :



dans laquelle :

- X représente un groupe $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$ -, -SO_2 -, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-N}(\text{R}_7) \end{matrix}$ -, $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C-N}(\text{R}_7) \end{matrix}$ - ; (III)

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ;

- R₂ représente :

. un (C₁-C₁₂)alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un hydroxyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy ;

. un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou un (C₁-C₃)alcoxy ;

. un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ou un (C₁-C₃)alcoxy ;

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un radical di(C₁-C₄)alkylamino, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-

- C₄)alkylcarbonyle, ou parmi un radical phényle, pyrrol-1-yle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 5 . un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ;
- . un méthyle substitué par un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ;
- . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphtalényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- 10 . un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et non substitué en alpha ou substitué en alpha par un radical pyrrolyle ou phénoxy ;
- . un benzhydryle, un benzhydrylméthyle ;
- 15 . un phénéthyle non substitué ou substitué sur le phényle par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un radical trifluorométhyle ;
- . un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle, imidazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy ;
- 20 . un méthyle substitué par un radical hétérocyclique choisi indépendamment parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle, imidazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;
- 25 . un indolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;
- 30 . un benzothiazolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;

. un méthyle substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyle et par un radical phénoxy ou pyrrol-1-yle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle.

- R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;
- 5 - R₄ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;
- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;
- 10 - R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₅)alkyle ;
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- m représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

15 Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

20 Les composés de formule (I) peuvent exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Parmi les composés de formule (I), objet de l'invention, on distingue les composés de formule (I) dans laquelle :

- 25 - X représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $-\text{SO}_2-$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}(\text{R}_7)- \end{array}$;
- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ;
- R₂ représente :
 - . un (C₁-C₇)alkyle ;
 - . un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un
 - 30 groupe (C₁-C₃)alkyle ;
 - . un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-

C₄)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;

un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;

un indolye non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;

- R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;

- R₄ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;

- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₅)alkyle ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;

- m représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

Par (C₁-C₃)alkyle ou respectivement (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₅)alkyle, (C₁-C₇)alkyle, ou (C₁-C₁₂)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à trois atomes de carbone ou respectivement de un à quatre atomes de carbone, de un à cinq atomes de carbone, de un à sept atomes de carbone, ou de un à douze atomes de carbone, tel que par exemple, le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, heptyle, 2-propylbutyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle.

Par (C₁-C₄)alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy.

Par (C₃-C₇)cycloalkyle on entend un groupe alkyle cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle.

Par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ on entend : un radical monocyclique ou un radical di- ou tricyclique condensé ou ponté ; par radical

monocyclique on entend un cycloalkyle, par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, les radicaux cyclopentyle, cyclohexyle et cycloheptyle étant préférés ; par radical di- ou tricyclique condensé ou ponté, on entend par exemple le bicyclo[2.2.1]heptyle, le bicyclo[2.2.2]octyle, le bicyclo[3.2.1]octyle, l'adamantyle.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on distingue :

- les composés de formule (IA) dans laquelle -X- représente un radical -CO- et les substituants R_1 à R_6 sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (IB) dans laquelle -X- représente un radical -SO₂- et les substituants R_1 à R_6 sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un radical -CON(R_7)- et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (ID) dans laquelle -X- représente un radical -CSN(R_7)- et les substituants R_1 à R_7 sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Parmi les composés objets de l'invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ;
 - et / ou R_3 représente un méthyle ;
 - et / ou R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-méthoxyphényle ;
 - et / ou R_6 représente un atome d'hydrogène ;
 - R_2 et X ont l'une des valeurs définies pour (I) ;
 - et / ou R_7 représente un atome d'hydrogène ;
- ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

On préfère tout particulièrement les composés de formule (I) dans laquelle :

- X est tel que défini pour (I) ;
- R_1 représente un atome d'hydrogène ;
- R_3 représente un méthyle ;
- R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-méthoxyphényle ;
- R_6 et R_7 représentent un atome d'hydrogène ;
- R_2 représente :
- un phénéthyle ;

- un tétrahydronaphtyle,
- un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un cyano ;
- 5 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un méthoxy, un cyano, un phényle ;
- un alkyle ramifié en C₃-C₈ ;
- un cycloalkyle en C₆-C₇ non substitué ou substitué par un méthyle ;
- 10 - un hydroxy (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes de fluor ;
- un indol-2-yle ;
- un radical hétérocyclique choisi parmi pyrazolyle ou furyle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment
- 15 parmi un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle ;
- un méthyle substitué par un (C₁-C₄)alkyle et par un pyrrolyle ;
- un méthyle substitué par un phényle et par un pyrrolyle.

Plus particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
 - 20 - R₃ représente un méthyle ;
 - R₄ représente un 4-méthoxyphényle, un 4-chlorophényle, un 4-méthoxyphényle, ou un 2,4-dichlorophényle ;
 - R₅ représente un 4-chlorophényle, un 4-méthoxyphényle, ou un 2,4-dichlorophényle ;
 - 25 - R₆ représente un atome d'hydrogène ;
 - X représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CONH- ou -CSNH- ;
 - R₂ représente un groupe choisi parmi un chlorophényle, un trifluorométhylphényle, un méthoxyphényle, un cyanophényle, un 2-phénylphényle, un trifluorométhylbenzyle, un hept-4-yle, un cycloheptyle, un 3,3,3-trifluoro-2-
 - 30 hydroxy-2-méthylpropyle, un 2,2-diméthyl-1(1*H*-pyrrol-1-yl) propyle, un indol-2-yle, un 5-méthyl-2-trifluorométhyl fur-3-yl, un 1-éthyl-3-*tert*butylpyrrol-5-yl, un phénéthyle, un 1, 2, 3, 4 tétrahydronapht-2-yle, un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-1-yle ;
- ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

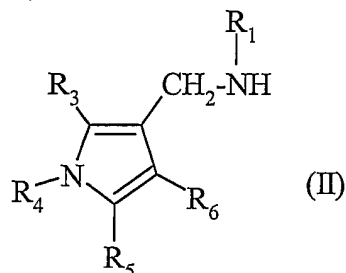
Les composés suivants sont tout particulièrement préférés :

- 35 - le N-{{[5-(2,4-dichlorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]methyl}-5-méthyl-2-(trifluorométhyl)furan-3-sulfonamide ;

- le N-{{1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl}méthyl}-3-cyanobenzènesulfonamide ;
- le N-{{1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl}méthyl}-3-méthoxybenzènesulfonamide.

5 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :



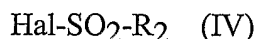
10 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis pour un composé de formule (I) :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- 15 - soit par un halogénure de sulfonyle de formule :

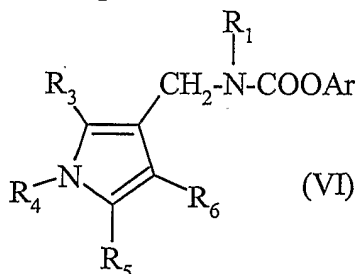


dans laquelle R_2 est tel que défini pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -SO₂- ;

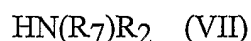
- 20 - soit par un halogénoformiate de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



- 25 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis pour un composé de formule (I), que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



dans laquelle R₂ et R₇ sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₇)- ;

5 - soit par un isothiocyanate de formule R₂N=C=S (VIII), lorsque l'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH-.

Le cas échéant, on peut préparer un composé de formule (IC) ou (ID) dans lequel R₇ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle par une réaction d'alkylation sur le composé correspondant de formule (I) dans laquelle R₇ représente un atome d'hydrogène.

10 Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP) ou le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthyl amine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N,N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

20 Comme dérivé fonctionnel de l'acide (III) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylé en C₁-C₄ dans lequel l'alkylé est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle.

25 Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut aussi faire réagir le chlorure de l'acide obtenu par réaction du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle sur l'acide de formule (III), avec le composé de formule (II), dans un solvant, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

30 Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (III) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (III), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec le composé de formule (II),

dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un halogénure de sulfonyle de formule (IV), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un halogénoformiate de formule (V), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Puis on fait réagir le composé intermédiaire de formule (VI) ainsi obtenu avec une amine de formule (VII), dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon une variante du procédé on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₇)- dans lequel R₇ = H par réaction d'un composé de formule (II) avec un isocyanate de formule R₂-N=C=O (IX), en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

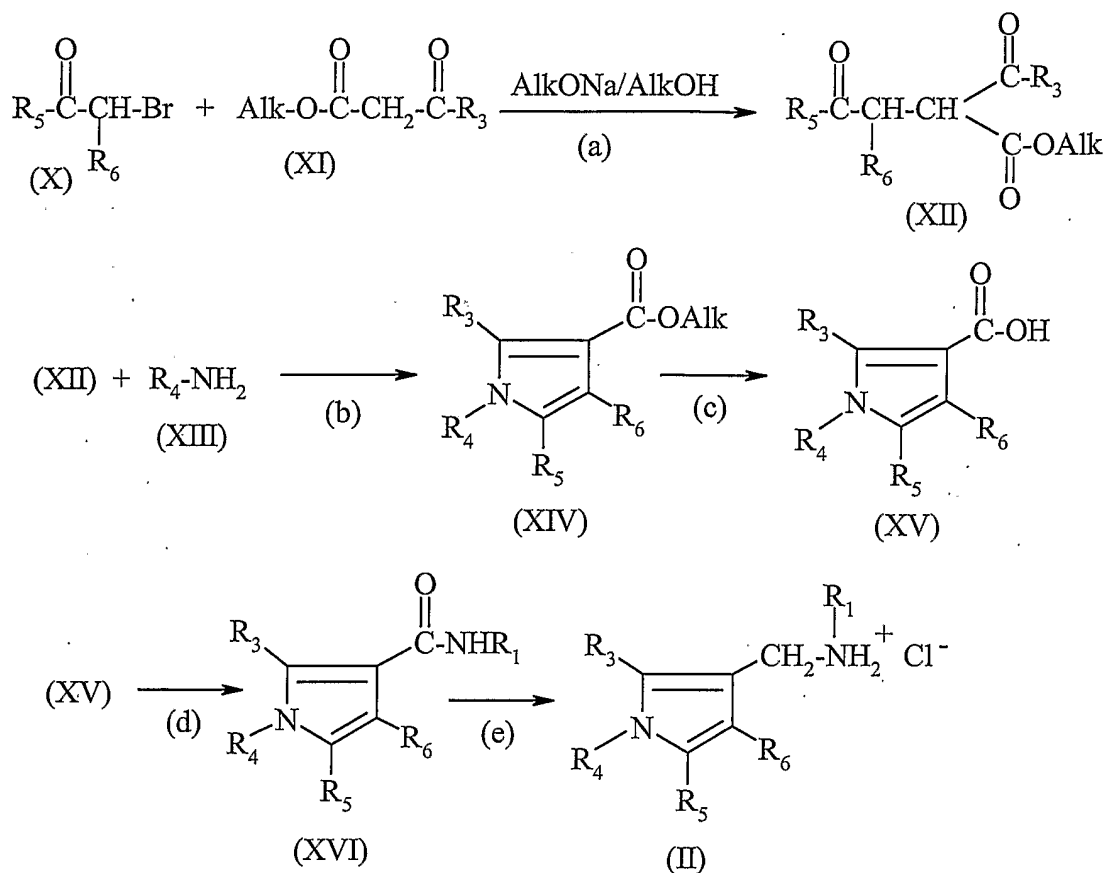
Selon une autre variante du procédé on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₇)- par réaction d'un composé de formule (II) avec un composé de formule ClCON(R₇)R₂ (IX) en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Selon une autre variante du procédé on peut également préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₁ représente un (C₁-C₃)alkyle par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R₁ = H avec un halogénure de (C₁-C₃)alkyle, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composé de formule (II) peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 1



L'étape (a) est effectuée en présence d'un alcoolate métallique dans un alcool par exemple en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol ou dans l'éthanol mélangé à du toluène à 0°C.

5

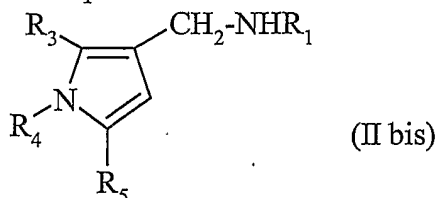
A l'étape (b), l'addition de l'amine de formule (XIII) est réalisée dans un solvant protique par exemple un solvant alcoolique, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant. L'ester obtenu, de formule (XIV) est hydrolysé en milieu basique, à l'étape (c) ; puis à l'étape (d), l'acide ainsi obtenu de formule (XV) est traité par une amine NH_2R_1 ou par de l'ammoniac gazeux lorsque $R_1 = H$, dans un solvant polaire aprotique, tel que le DMF ou l'acétonitrile, en présence d'un agent de couplage tel que le CDI (1,1'-carbonyl bis(1*H*-imidazole)), ou le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino) phosphonium (BOP) ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium (PyBOP). A l'étape (e), la réduction de la fonction carboxamide du composé de formule (XVI) est effectuée au moyen d'un agent réducteur tel que le borane ou l'hydrure de lithium et d'aluminium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou

10

15

l'éther iso, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivi d'une hydrolyse acide.

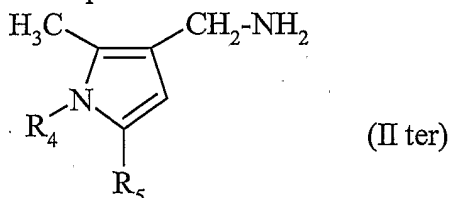
Les composés de formule (II) dans laquelle R_6 et l'hydrogène, sont nouveaux et constituent un aspect ultérieur de la présente invention. Ainsi la présente invention a également pour objet les composés de formule :



dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ;
- R_3 représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;
- 10 - R_4 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;
- R_5 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;
- 15 - m représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle.

Tout particulièrement la présente invention est relative aux composés de formule :



20 dans laquelle :

- R_4 et R_5 représente chacun indépendamment l'un de l'autre un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-méthoxyphényle.

Les composés de formule (III) sont connus.

25 Les composés de formule (IV) sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites telles que dans J. Org. Chem. USSR, 1970, 6, 2454-2458 ; J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008 ; J. Med.Chem., 1977, 20(10), 1235-1239 ; EP0469 984 ; WO95/18105.

Par exemple les composés de formule (IV) peuvent être préparés par halogénéation des acides sulfoniques correspondants ou de leurs sels, par exemple de leur sels de sodium ou de potassium. La réaction s'effectue en présence d'un agent halogénant tel que l'oxychlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le trichlorure de phosphore, le tribromure de phosphore ou le pentachlorure de phosphore, sans solvant ou dans un solvant tel qu'un hydrocarbure halogéné ou le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre -10°C et 200°C.

Les composés de formule (V), (VII), (VIII) et (IX) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU I ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

TBTU : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

LAH : hydrure de lithium et d'aluminium

DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène

TFA : acide trifluoroacétique

Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO- d_6 . Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire (MH^+) et le temps de rétention (tr) en minutes.

Conditions A :

On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 μm , à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

La détection UV est effectuée à $\lambda = 210 \text{ nm}$ et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Conditions MS 5

On utilise une colonne XTERRA MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm , débit 1 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

Solvant A : 0,025 % de TFA dans l'eau,

Solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

La détection UV est effectuée par un détecteur à barette de diodes entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ESI positif.

Conditions MS 2

On utilise une colonne XTerra MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 μ m, à 30°C, débit 0,8 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau ;
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

Temps (mn)	% A	% B
0	100	0
2	0	100
2,7	0	100
2,75	100	0

La détection UV est effectuée par un détecteur à barette d'iode entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

PREPARATIONS

Préparation 1

Chlorure de [1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthanaminium.

A) 2-Acétyl-4-oxo-4-(2,4-dichlorophényl)butyrate d'éthyle.

A une solution de 3,26 ml d'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol (20 ml) est ajouté, goutte à goutte, 0,5 ml d'une solution d'éthanolate de sodium (21 % dans EtOH) à 0°C. Le mélange est agité 15 minutes puis on additionne 5,82 g de 2-bromo-1-(2,4-dichlorophényl) éthanone préalablement solubilisé dans 30 ml d'un mélange éthanol/toluène (2/1 ; v/v). Le mélange est agité 4 heures à TA puis concentré à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour obtenir 3,8 g de liquide correspondant au produit attendu.

B) 1-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylate d'éthyle.

10 g du composé obtenu à l'étape A) sont solubilisés dans 45 ml d'éthanol anhydre en présence de 4,1 g de 4-chloroaniline. Le mélange est chauffé au reflux de l'éthanol pendant 3 jours. Après évaporation du solvant, le produit attendu est cristallisé dans un mélange isopropanol/éthanol. On obtient 12,5 g de cristaux blancs.

C) Acide 1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-carboxylique.

3,7 g de l'ester obtenu à l'étape précédente sont solubilisés dans 180 ml d'éthanol. 5 g de soude en pastille sont ajoutés en portions, suivis de 3 ml d'eau. Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, le brut est concentré, puis solubilisé dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est traitée par une solution saturée de K_2CO_3 puis acidifiée par une solution d'HCl aqueuse à 10 %. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et concentration, on obtient 2,9 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

D) 1-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamide.

20 g d'acide obtenu à l'étape précédente et 9,7 g de 1,1'-carbonyl bis(1*H*-imidazole) sont solubilisés dans 250 ml de DMF anhydre. Le mélange est agité pendant 1 heure à TA puis on fait barboter de l'ammoniac gazeux dans la solution pendant 2 heures 30 minutes. Après concentration le brut est purifié par chromatographié sur gel d'alumine. On obtient 16,9 g d'un solide blanc correspondant à l'amide attendu.

LC/MS : MH^+ = 379, tr = 9,82 (Conditions A).

E) Chlorure de [1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthanaminium.

A 0°C, 200 ml d'une solution de 14 g du composé obtenu à l'étape précédente dans le THF est ajoutée, goutte à goutte à une suspension de LAH dans 200 ml de THF anhydre. Puis, le mélange est porté à 60-70°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on ajoute 10 ml d'eau. La solution est filtrée et le filtrat est acidifié à l'éther chlorhydrique. Après concentration et séchage à l'étuve, on obtient 9,7 g du composé attendu sous forme d'un solide blanc.

RMN(1H) : 2,1 ppm : s : 3H ; 3,9 ppm : s : 2H ; 6,55 ppm : s : 1H ; 7,05-7,55 ppm : m : 7H ; 8,35 ppm : s : 3H.

LC/MS : MH^+ = 364, tr = 9,04 (Conditions A).

Préparation 2

Chlorure de [1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthanaminium. MH^+ = 364, tr = 7,23 (Conditions A).

Préparation 3

Chlorhydrate de [1-(4-méthoxyphényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthanaminium.

Ces composés sont obtenus en utilisant un mode opératoire semblable à celui décrit à la Préparation 1.

On peut également utiliser le mode opératoire ci-après :

Préparation 4

Chlorhydrate de 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)méthanaminium.

5 Ce composé est préparé en suivant le mode opératoire décrit ci-dessus pour les étapes A, B, C et D. La dernière étape est réalisée comme suit :

10 Une solution de 6,5g de 1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamide dans 20ml de THF est portée à reflux puis l'on additionne goutte à goutte 5,3 ml de complexe de borohydrure-diméthylsulfure et on maintient le chauffage à reflux pendant 48 heures. On refroidit le milieu réactionnel à température ambiante, et l'on ajoute 50 ml du méthanol goutte à goutte. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis on ajoute goutte à goutte 34 ml d'une solution d'ether chlorhydrique (1N) et on laisse 30 minutes sous agitation à température ambiante. Le composé obtenu est filtré et lavé à l'éther. On obtient 4,4 g du composé attendu.

EXEMPLE 1 : Composé N° 1

15 N-((5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-4-(trifluorométhyl)benzamide.

20 On solubilise 0,9 g du composé de la Préparation 1 dans 28 ml de DCM, en présence de 0,94 ml de triéthylamine. On ajoute 0,51 ml de chlorure d'acide 4-trifluorométhylbenzoïque et on laisse 24 heures sous agitation à TA. On évapore à sec puis on purifie par chromatographie pour obtenir 0,6 g du composé attendu sous forme solide.

EXEMPLE 2 : Composé N° 5

25 3-Chloro-N-((1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)méthyl)benzènesulfonamide.

On solubilise 0,9 g du composé de la Préparation 2 dans 20 ml de DCM en présence de 0,74 ml de triéthylamine ; on ajoute 0,58 mg de 3-chlorobenzènesulfonyle et on laisse sous agitation à TA pendant 20 heures. On verse le milieu réactionnel dans du pentane. Le composé attendu précipite.

EXEMPLE 3 : Composé N° 8

30 N-((1-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl)méthyl)-N'-(3-(trifluorométhyl)phényl)urée.

35 On solubilise 0,9 g du composé de la Préparation 2 dans 40 ml de DCM en présence de 0,51 ml de triéthylamine ; on ajoute 0,42 ml de 3-trifluorométhylbenzène isocyanate et on laisse sous agitation à TA pendant 20 heures. On purifie par chromatographie pour obtenir 0,9 g du composé attendu sous forme solide.

EXEMPLE 4 :

Certains composés de formule (IA) dans laquelle -X- = -CO- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

5 On dissout les acides carboxyliques de formule (III) dans le DMF à la concentration de 0,25 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puits de 2 ml on place 120 μ l de ces solutions et ajoute 120 μ l d'une solution de TBTU dans le DMF à la concentration de 0,25 M. On ajoute dans chaque puits 300 μ l d'une solution contenant la méthylamine de formule (II) dans le DMF à la concentration de
10 0,1 M et 3 équivalents de DIPEA. On agite les plaques à TA pendant 16 heures puis évapore. On dissout les produits formés dans chaque puits par 500 μ l d'AcOEt, puis on ajoute 400 μ l de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les plaques. Après décantation, on écarte 430 μ l de phase aqueuse, puis on ajoute 300 μ l de NaCl à 5 % et on agite les plaques. On écarte ensuite 350 μ l de phase aqueuse, prélève 20 μ l pour analyse par LC/UV/MS
15 et évapore le reste sous vide pour obtenir le composé attendu.

EXEMPLE 5 :

Certains composés de formule (IB) dans laquelle -X- = -SO₂- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

20 On dissout les composés de formule (II) dans le DMF à la concentration de 0,1 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puits de 2 ml on place 300 μ l de ces solutions et ajoute 120 μ l d'une solution contenant le chlorure de sulfonyle de formule (IV) correspondant dans le THF à la concentration de 0,25 M. On agite les plaques à TA pendant 16 heures puis évapore. On dissout les produits formés dans chaque puits par ajout de 500 μ l d'AcOEt, ajoute 400 μ l de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les
25 plaques. Après décantation on écarte 430 μ l de phase aqueuse, ajoute 300 μ l de NaCl à 5 % et agite les plaques. Après décantation, on écarte 350 μ l de phase aqueuse, prélève 20 μ l pour analyse par LC/UV/MS et évapore le reste sous vide pour obtenir le composé attendu.

EXEMPLE 6 :

30 Certains composés de formule (IC) dans laquelle -X- = -CONH- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

On dissout les composés de formule (II) dans le DMF à la concentration de 0,1 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puit de 2 ml on place 300 μ l de ces solutions et ajoute 120 μ l d'une solution contenant le composé isocyanate de
35 formule (IX) correspondant dans le THF à la concentration de 0,25 M. On agite les plaques à TA pendant 16 heures. On dissout les produits formés dans chaque puit par

ajout de 500 μ l d'AcOEt, ajoute 400 μ l de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les plaques. Après décantation on écarte 430 μ l de phase aqueuse, ajoute 300 μ l de NaCl à 5 % et agite les plaques. Après décantation, on écarte 350 μ l de phase aqueuse, prélève 20 μ l pour analyse par LC/UV/MS et évapore le reste sous vide pour obtenir le composé attendu.

5 EXEMPLE 7 :

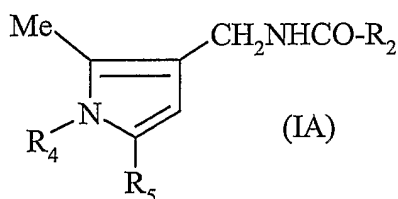
Les composés de formule (ID) dans laquelle -X- = -CSNH- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

10 On dissout les composés de formule (II) dans le DMF à la concentration de 0,1 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puit de 2 ml on place 300 μ l de ces solutions et ajoute 120 μ l d'une solution contenant le composé isothiocyanate de formule (VIII) correspondant dans le THF à la concentration de 0,25 M. On agite les plaques à TA pendant 16 heures. On dissout les produits formés dans chaque puit par ajout de 500 μ l d'AcOEt, ajoute 400 μ l de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les plaques. Après décantation on écarte 430 μ l de phase aqueuse, ajoute 300 μ l de NaCl à 5 % et agite les plaques. Après décantation, on écarte 350 μ l de phase aqueuse, prélève 20 μ l pour analyse par LC/UV/MS et évapore le reste sous vide pour obtenir le composé attendu.

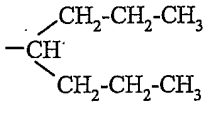
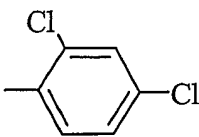
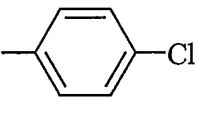
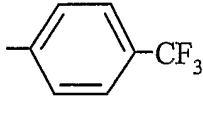
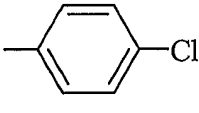
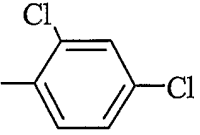
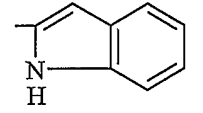
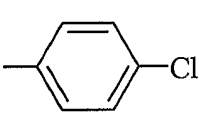
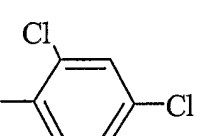
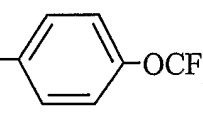
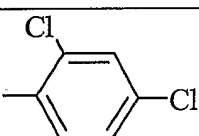
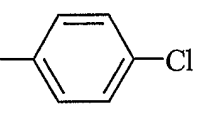
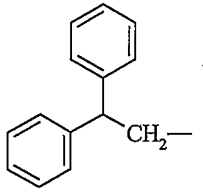
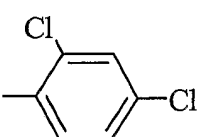
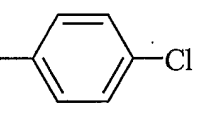
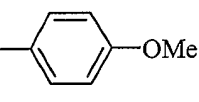
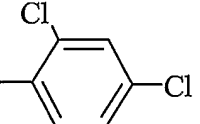
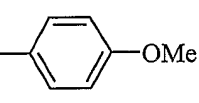
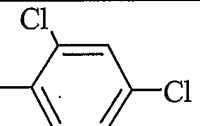
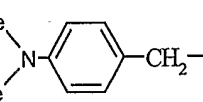
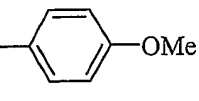
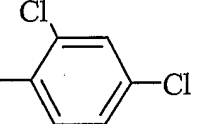
15 En procédant selon les exemples ci-dessus, on prépare les composés selon l'invention de formule IA, IB, IC, ID, rassemblés dans les tableaux I, II, III, et IV ci-après.

20 Dans ces tableaux Me, Et, Pr, iPr, tBu représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, et *tert*-butyle.

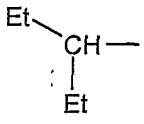
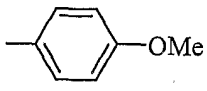
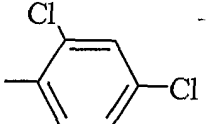
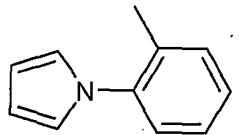
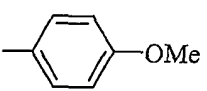
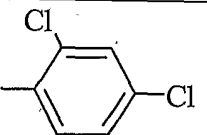
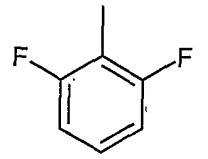
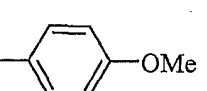
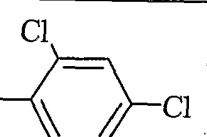
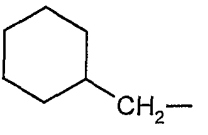
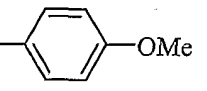
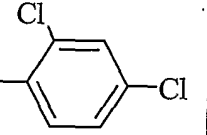
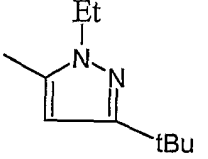
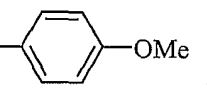
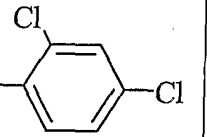
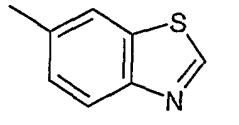
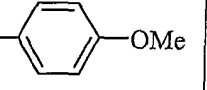
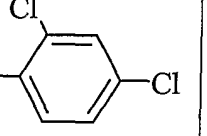
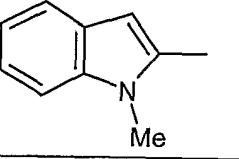
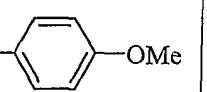
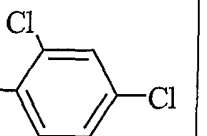
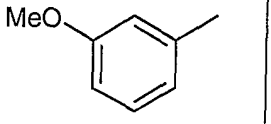
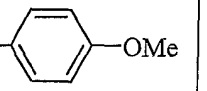
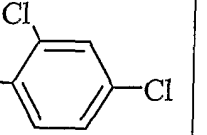
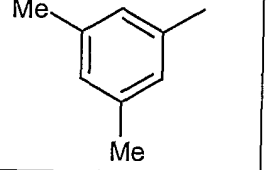
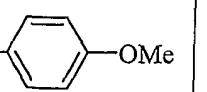
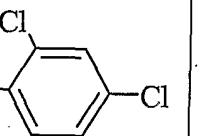
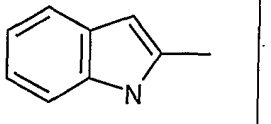
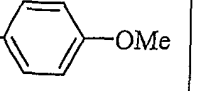
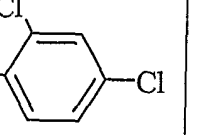
TABLEAU I

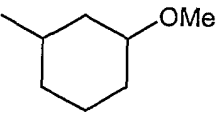
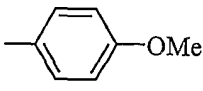
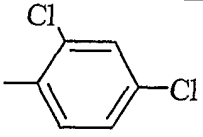
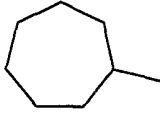
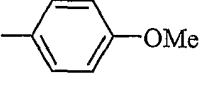
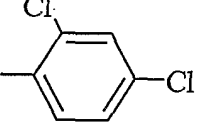
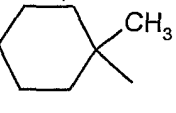
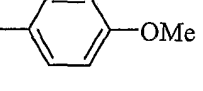
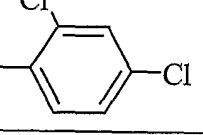
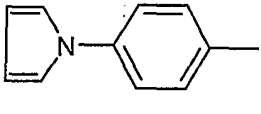
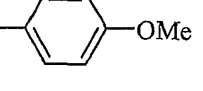
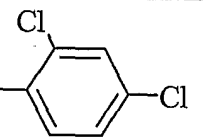
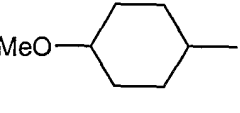
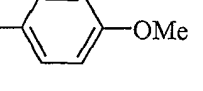
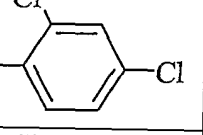
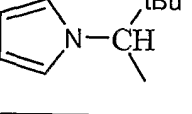
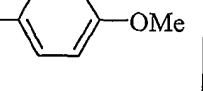
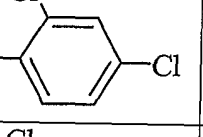
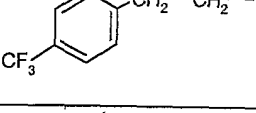
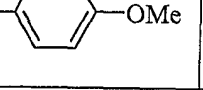
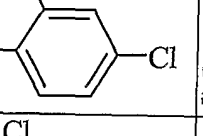
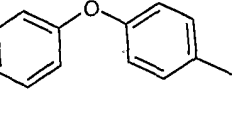
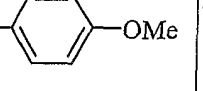
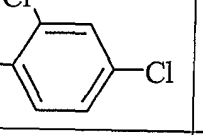
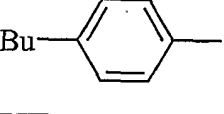
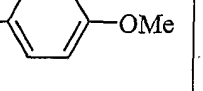
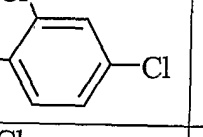
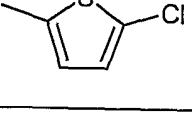
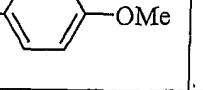
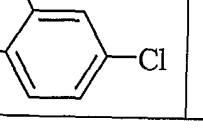


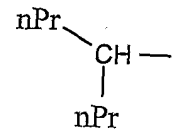
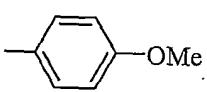
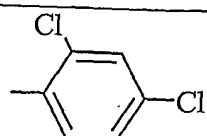
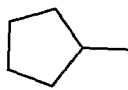
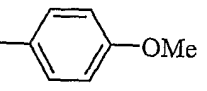
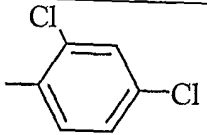
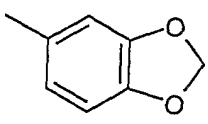
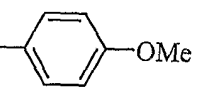
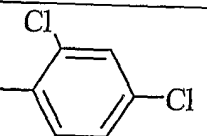
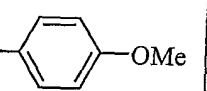
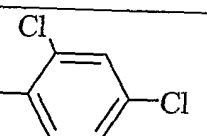
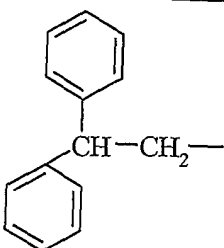
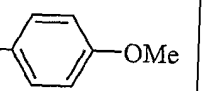
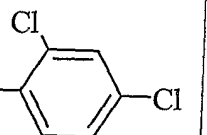
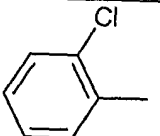
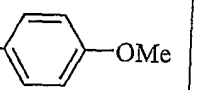
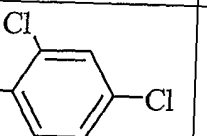
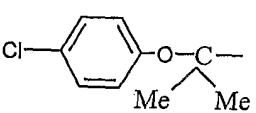
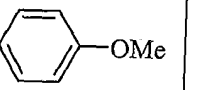
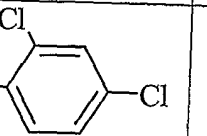
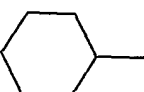
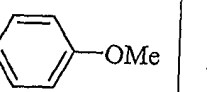
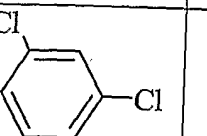
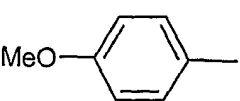
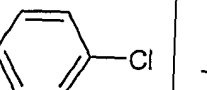
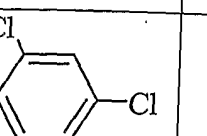
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
1				F = 75°C MH ⁺ = 537 tr = 12,05 A

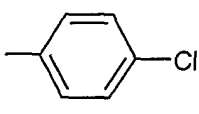
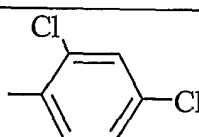
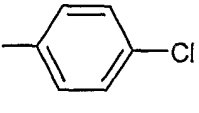
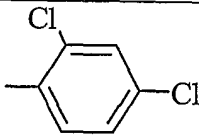
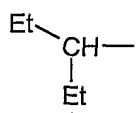
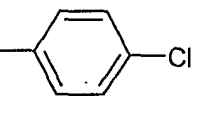
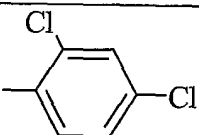
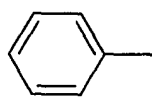
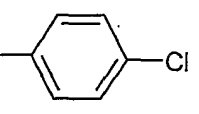
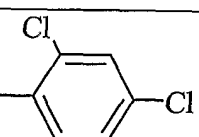
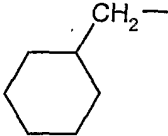
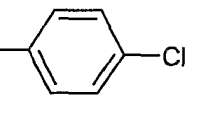
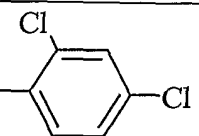
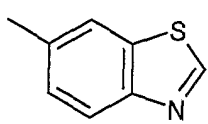
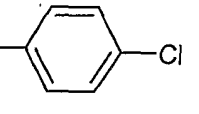
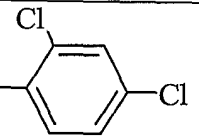
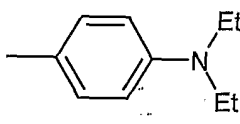
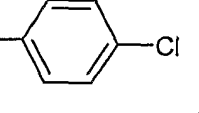
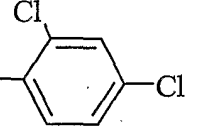
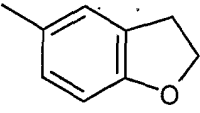
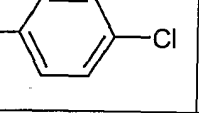
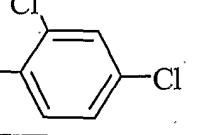
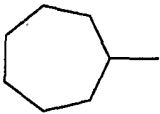
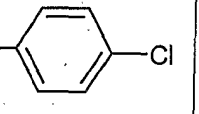
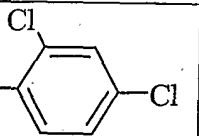
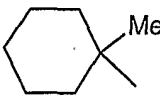
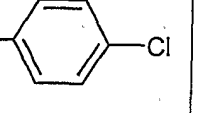
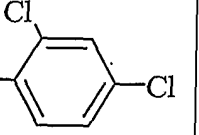
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
2				F = 155°C MH ⁺ = 491 tr = 12,32 A
3				F = 75°C MH ⁺ = 537 tr = 12,05 A
4 *				F = 105°C MH ⁺ = 508 tr = 11,38 A
9				MH ⁺ = 553 tr = 2,11 MS 2
10				MH ⁺ = 573 tr = 2,12 MS 2
11	iPr—			MH ⁺ = 431 tr = 2,27 MS 5
12	tBu—			MH ⁺ = 445 tr = 2,29 MS 5
13				MH ⁺ = 522 tr = 2,01 MS 5

* Les composés numérotés 5 à 8 sont décrits dans les tableaux II et III ci-après.

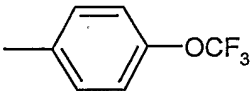
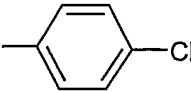
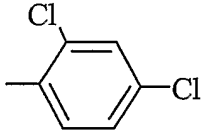
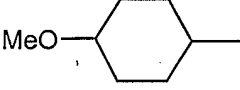
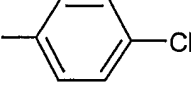
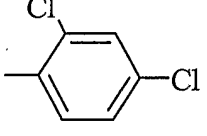
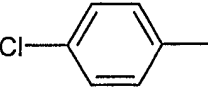
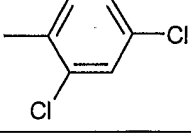
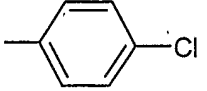
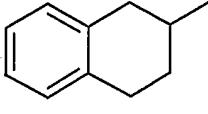
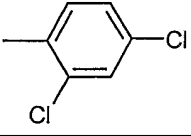
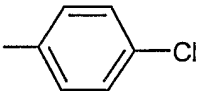
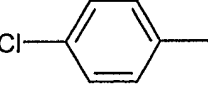
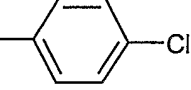
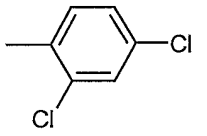
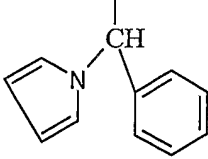
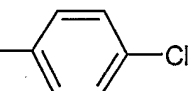
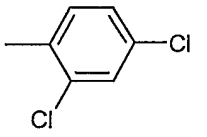
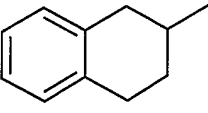
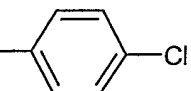
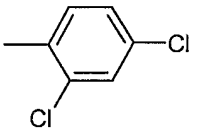
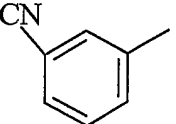
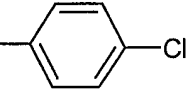
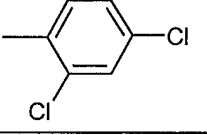
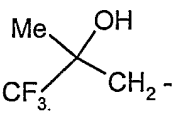
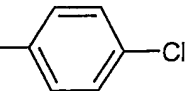
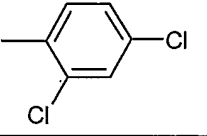
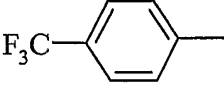
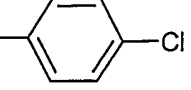
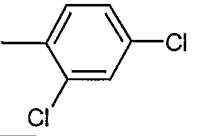
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
14				MH ⁺ = 459 tr = 2,34 MS 5
15				MH ⁺ = 530 tr = 2,41 MS 5
16				MH ⁺ = 501 tr = 2,32 MS 5
17				MH ⁺ = 485 tr = 2,42 MS 5
18				MH ⁺ = 539 tr = 2,5 MS 5
19				MH ⁺ = 522 tr = 2,29 MS 5
20				MH ⁺ = 518 tr = 2,47 MS 5
21				MH ⁺ = 495 tr = 2,33 MS 5
22				MH ⁺ = 493 tr = 2,46 MS 5
23				MH ⁺ = 504 tr = 2,4 MS 5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
24				MH ⁺ = 501 tr = 2,31 MS 5
25				MH ⁺ = 485 tr = 2,42 MS 5
26				MH ⁺ = 485 tr = 2,43 MS 5
27				MH ⁺ = 530 tr = 2,42 MS 5
28				MH ⁺ = 501 tr = 2,3 MS 5
29				MH ⁺ = 524 tr = 2,47 MS 5
30				MH ⁺ = 561 tr = 2,44 MS 5
31				MH ⁺ = 557 tr = 2,5 MS 5
32				MH ⁺ = 521 tr = 2,49 MS 5
33				MH ⁺ = 505 tr = 2,42 MS 5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
34				MH ⁺ = 487 tr = 2,45 MS 5
35				MH ⁺ = 457 tr = 2,33 MS 5
36				MH ⁺ = 509 tr = 2,35 MS 5
37	nBu—			MH ⁺ = 445 tr = 2,31 MS 5
38				MH ⁺ = 569 tr = 2,45 MS 5
39				MH ⁺ = 499 tr = 2,34 MS 5
40				MH ⁺ = 557 tr = 2,55 MS 5
41				MH ⁺ = 471 tr = 2,4 MS 5
42				MH ⁺ = 499 tr = 7,84 MS 2

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
43	iPr—			MH ⁺ = 435 tr = 7,53 MS 2
44	tBu—			MH ⁺ = 449 tr = 1,95 MS 2
45				MH ⁺ = 463 tr = 2,05 MS 2
46				MH ⁺ = 469 tr = 7,88 MS 2
47				MH ⁺ = 489 tr = 2,13 MS 2
48				MH ⁺ = 526 tr = 7,66 MS 2
49				MH ⁺ = 540 tr = 1,89 MS 2
50				MH ⁺ = 511 tr = 7,85 MS 2
51				MH ⁺ = 489 tr = 8,41 MS 2
52				MH ⁺ = 489 tr = 2,14 MS 2

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
53				MH ⁺ = 534 tr = 8,27 MS 2
54				MH ⁺ = 487 tr = 2,11 MS 2
55				MH ⁺ = 491 tr = 2,15 MS 2
56				MH ⁺ = 530 tr = 2,15 MS 2
57				MH ⁺ = 513 tr = 7,81 MS 2
58				MH ⁺ = 475 tr = 2,08 MS 2
59				MH ⁺ = 573 tr = 2,12 MS 2
60				MH ⁺ = 543 tr = 2,16 MS 2
61				MH ⁺ = 522 tr = 2,13 MS 2

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
62				MH ⁺ = 553 tr = 2,13 MS 2
63				MH ⁺ = 505 tr = 1,97 MS 2
64				MH ⁺ = 503 tr = 2,09 MS 2
65				MH ⁺ = 523 tr = 2,09 MS 2
66				MH ⁺ = 503 tr = 2,56 MS 5
67				MH ⁺ = 548 tr = 2,52 MS 2
68				MH ⁺ = 523 tr = 2,57 MS 5
69				MH ⁺ = 494 tr = 2,47 MS 5
70				MH ⁺ = 519 tr = 2,45 MS 5
71				

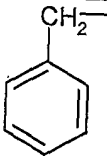
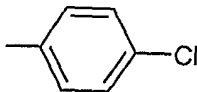
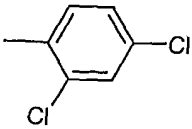
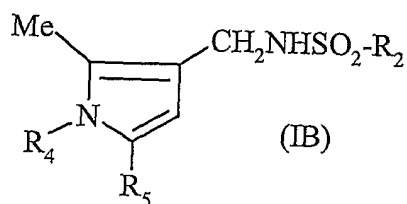
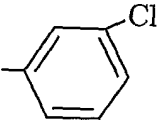
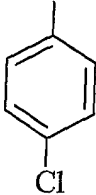
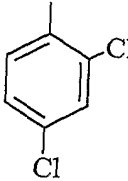
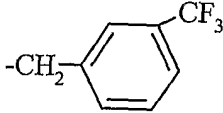
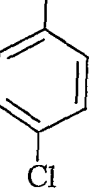
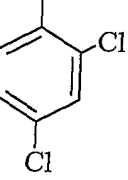
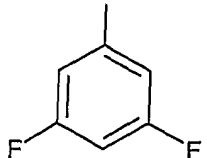
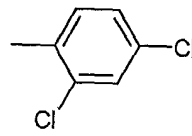
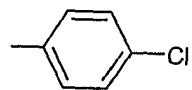
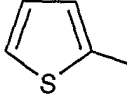
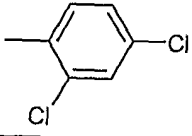
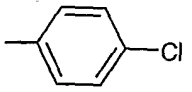
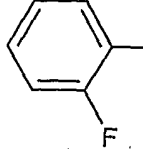
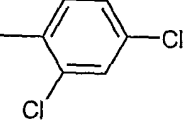
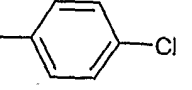
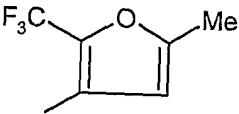
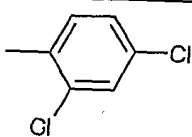
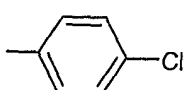
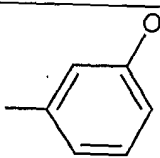
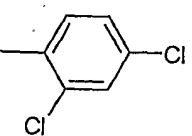
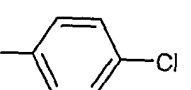
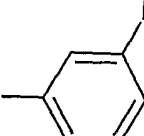
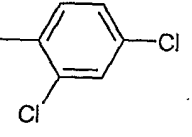
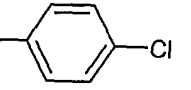
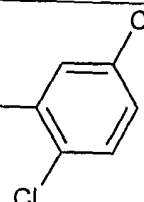
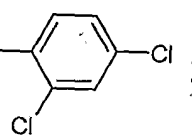
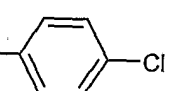
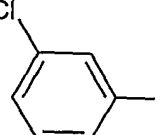
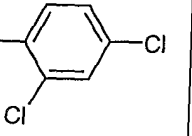
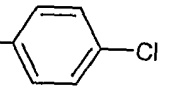
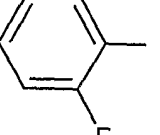
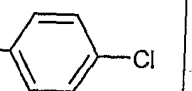
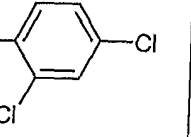
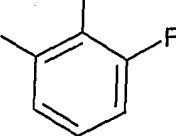
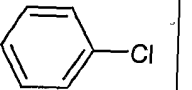
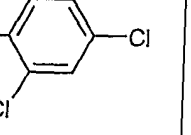
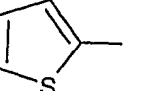
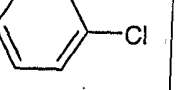
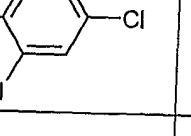
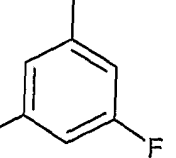
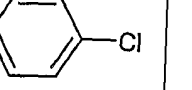
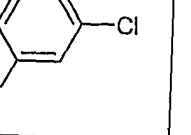
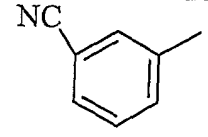
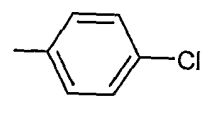
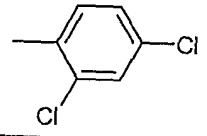
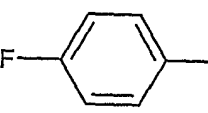
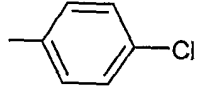
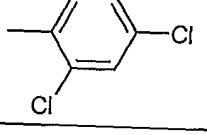
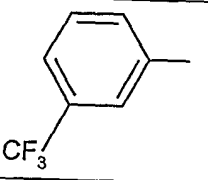
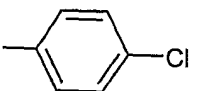
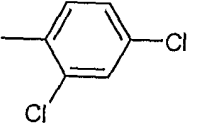
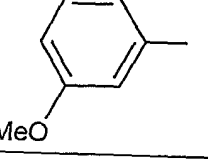
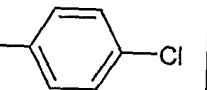
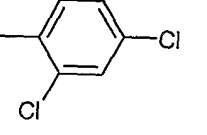
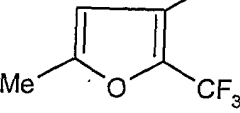
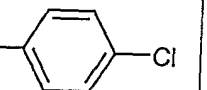
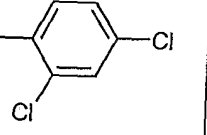
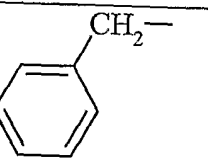
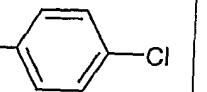
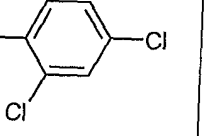
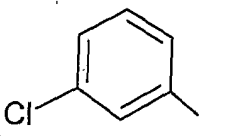
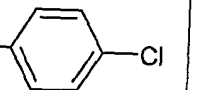
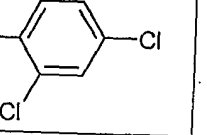
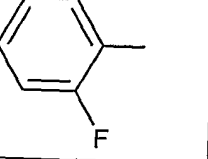
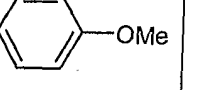
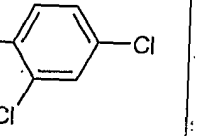
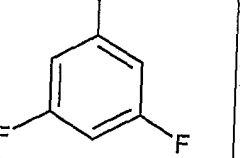
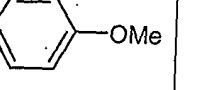
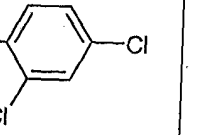
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
72				MH ⁺ = 483 tr = 2,43 MS 5

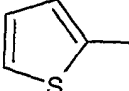
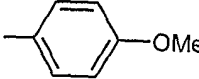
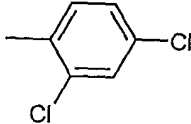
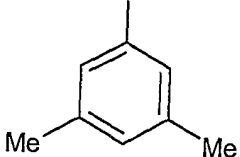
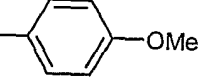
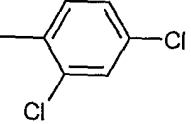
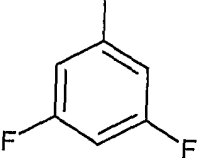
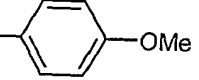
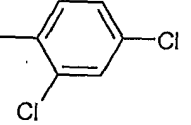
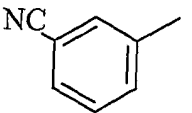
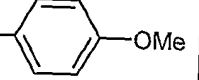
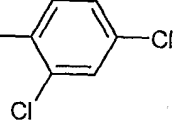
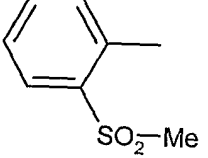
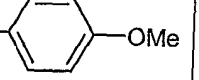
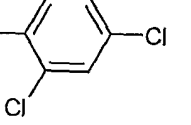
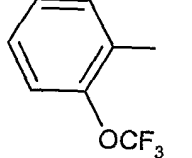
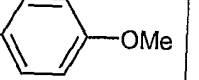
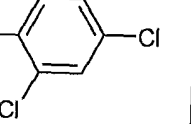
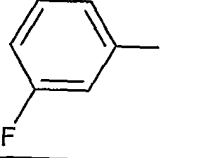
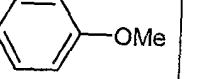
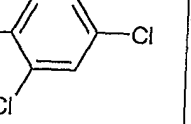
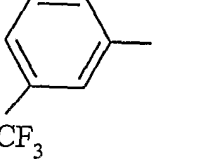
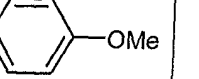
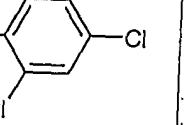
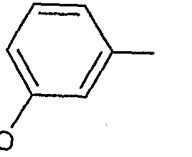
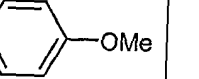
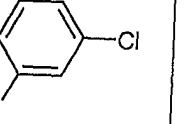
TABLEAU II



Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
5				F = 128°C MH ⁺ = 539 tr = 12,07 A
6				F = 63°C MH ⁺ = 587 tr = 12,15 A
73				MH ⁺ = 541 tr = 2,47 MS 5
74				MH ⁺ = 511 tr = 2,41 MS 5
75				MH ⁺ = 523 tr = 2,43 MS 5

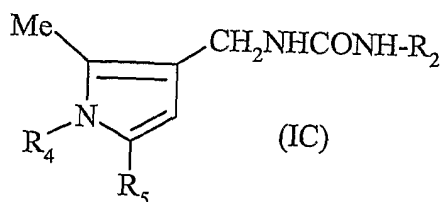
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
76				MH ⁺ = 577 tr = 2,52 MS 5
77				MH ⁺ = 535 tr = 2,49 MS 5
78				MH ⁺ = 523 tr = 2,47 MS 5
79				MH ⁺ = 573 tr = 2,55 MS 5
80				MH ⁺ = 538 tr = 2,54 MS 5
81				MH ⁺ = 523 tr = 2,04 MS 2
82				MH ⁺ = 541 tr = 2,16 MS 2
83				
84				

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
85				MH ⁺ = 530 tr = 11,57 A
86				
87				
88				MH ⁺ = 536 tr = 11,93 A
89				
90				MH ⁺ = 519 tr = 2,05 MS 2
91				
92				MH ⁺ = 519 tr = 2,08 MS 5
93				MH ⁺ = 537 tr = 2,1 MS 5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
94				MH ⁺ = 507 tr = 2,06 MS 5
95				MH ⁺ = 529 tr = 2,22 MS 5
96				MH ⁺ = 537 tr = 2,13 MS 5
97				MH ⁺ = 526 tr = 2,08 MS 5
98				MH ⁺ = 579 tr = 2,08 MS 5
99				MH ⁺ = 585 tr = 2,18 MS 5
100				MH ⁺ = 519 tr = 2,12 MS 5
101				MH ⁺ = 569 tr = 2,18 MS 5
102				MH ⁺ = 531 tr = 2,11 MS 5

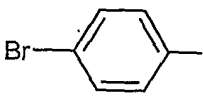
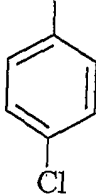
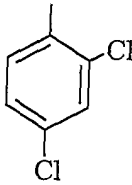
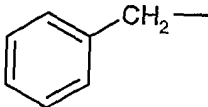
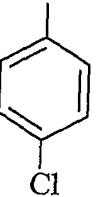
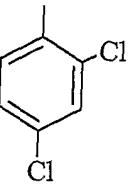
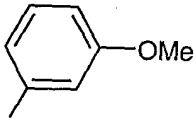
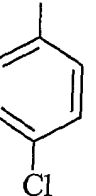
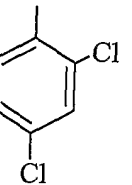
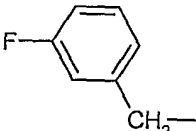
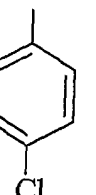
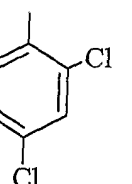
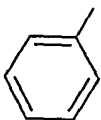
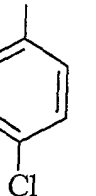
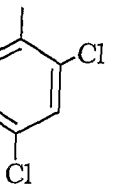
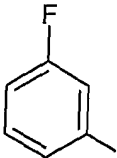
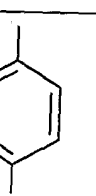
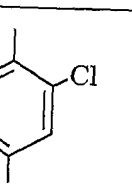
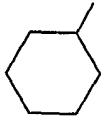
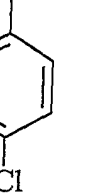
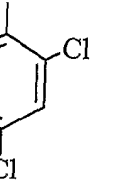
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
103				MH ⁺ = 574 Tr = 11,92 A
104				MH ⁺ = 543 tr = 2,06 MS 5
105				MH ⁺ = 569 tr = 2,18 MS 5
106				MH ⁺ = 559 tr = 2,04 MS 5
107				MH ⁺ = 515 tr = 2,14 MS 5
108				MH ⁺ = 535 tr = 2,18 MS 5
109				MH ⁺ = 569 tr = 2,15 MS 5
110				
111				

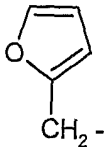
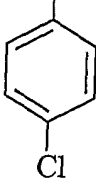
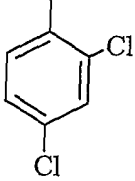
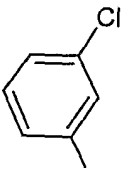
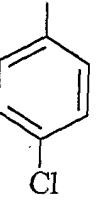
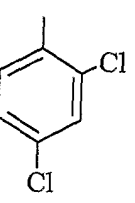
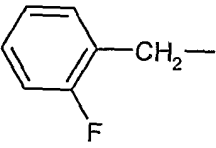
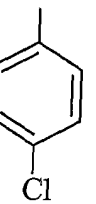
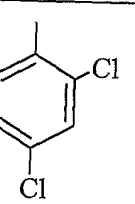
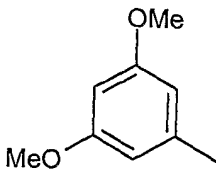
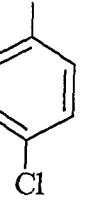
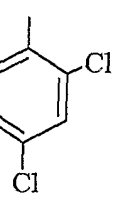
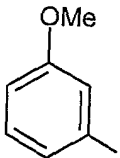
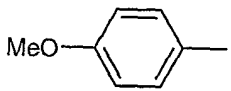
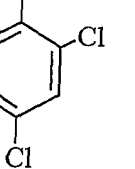
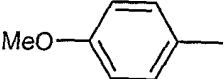
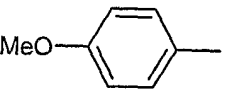
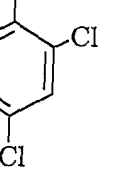
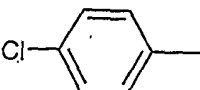
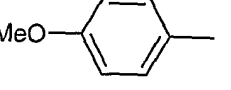
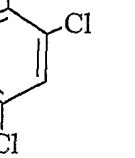
TABLEAU III

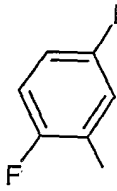
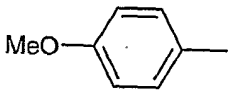
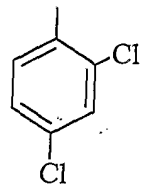
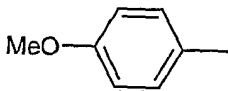
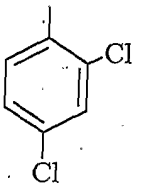
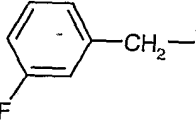
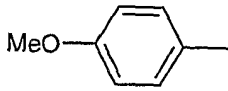
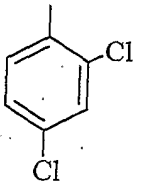
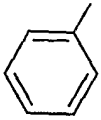
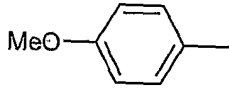
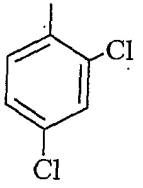
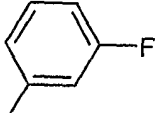
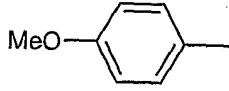
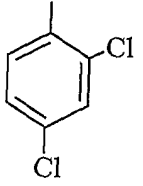
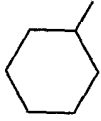
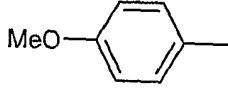
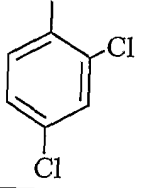
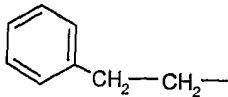
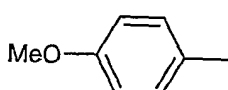
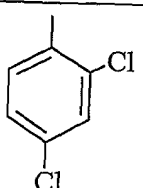
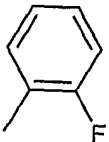
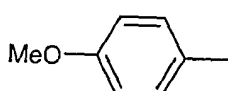
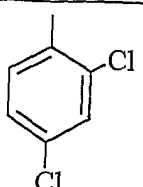


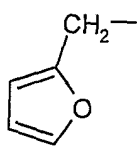
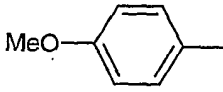
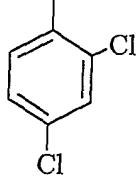
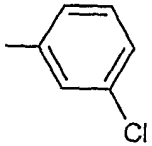
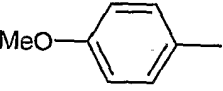
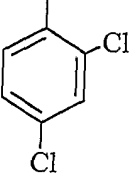
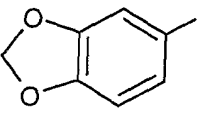
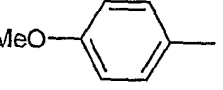
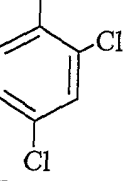
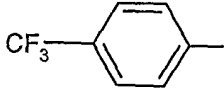
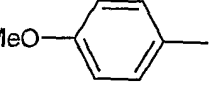
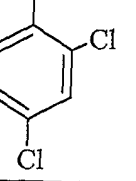
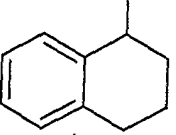
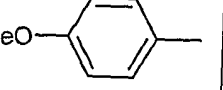
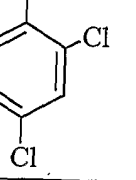
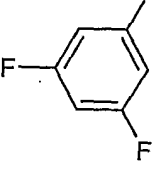
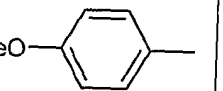
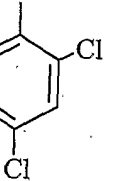
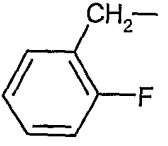
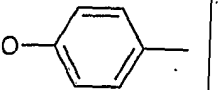
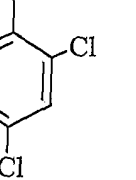
5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
7				F = 90°C MH ⁺ = 560 tr = 11,52 A
8				F = 92°C MH ⁺ = 552 tr = 12,12 A
112				MH ⁺ = 518 tr = 2,44 MS 5
113				MH ⁺ = 502 tr = 2,03 MS 2
114				MH ⁺ = 514 tr = 2,04 MS 2

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
115				MH ⁺ = 562 tr = 2,11 MS 2
116				MH ⁺ = 498 tr = 1,99 MS 2
117				MH ⁺ = 514 tr = 2,01 MS 2
118				MH ⁺ = 516 tr = 2,00 MS 2
119				MH ⁺ = 484 tr = 2,01 MS 2
120				MH ⁺ = 502 tr = 2,05 MS 2
121				MH ⁺ = 490 tr = 2,04 MS 2

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
122				MH ⁺ = 488 tr = 1,93 MS 2
123				MH ⁺ = 518 tr = 2,1 MS 2
124				MH ⁺ = 516 tr = 2,00 MS 2
125				MH ⁺ = 544 tr = 2,02 MS 2
126				MH ⁺ = 510 tr = 2,09 MS 5
127				MH ⁺ = 510 tr = 2,05 MS 5
128				MH ⁺ = 514 tr = 2,12 MS 5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
129				MH ⁺ = 516 tr = 2,13 MS 5
130	tBu—			MH ⁺ = 460 tr = 2,03 MS 5
131				MH ⁺ = 512 tr = 2,02 MS 5
132				MH ⁺ = 480 tr = 2,09 MS 5
133				MH ⁺ = 498 tr = 2,08 MS 5
134				MH ⁺ = 486 tr = 2,10 MS 5
135				MH ⁺ = 508 tr = 2,07 MS 5
136				MH ⁺ = 498 tr = 2,11 MS 5

Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
137				MH ⁺ = 484 tr = 1,99 MS 5
138				MH ⁺ = 514 tr = 2,14 MS 5
139				MH ⁺ = 524 tr = 2,06 MS 5
140				MH ⁺ = 548 tr = 2,2 MS 5
141				MH ⁺ = 534 tr = 2,14 MS 5
142				MH ⁺ = 516 tr = 2,17 MS 5
143				MH ⁺ = 512 tr = 2,02 MS 5

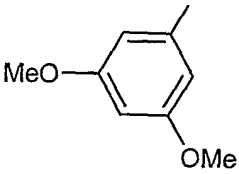
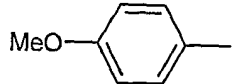
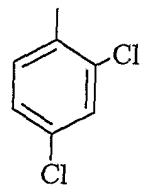
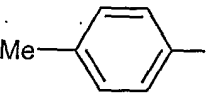
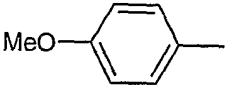
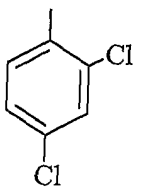
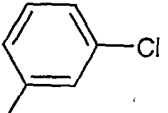
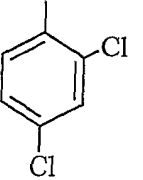
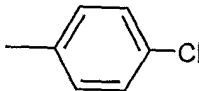
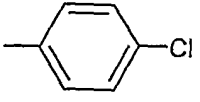
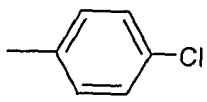
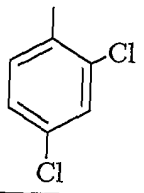
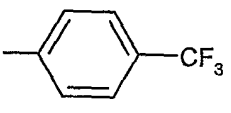
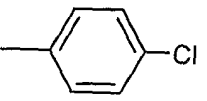
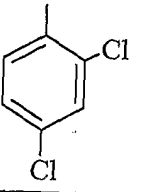
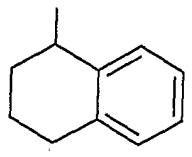
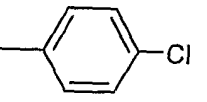
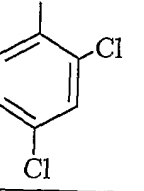
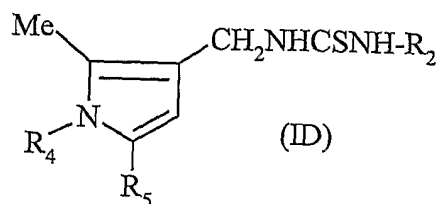
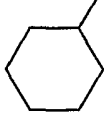
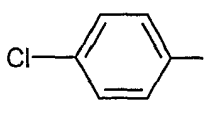
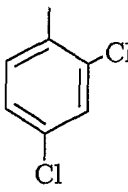
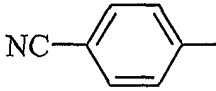
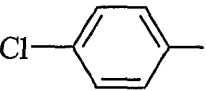
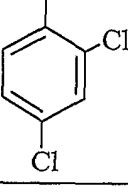
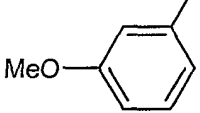
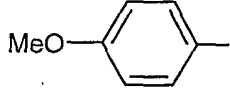
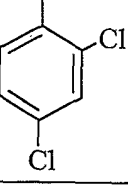
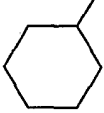
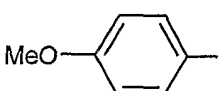
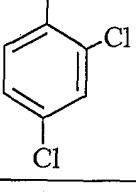
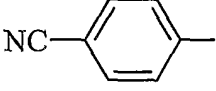
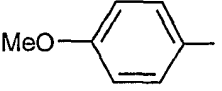
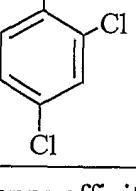
Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
144				MH ⁺ = 540 tr = 2,07 MS 5
145				MH ⁺ = 494 tr = 2,10 MS 5
146				MH ⁺ = 518 tr = 2,09 MS 2
147				MH ⁺ = 518 tr = 2,09 MS 2
148				MH ⁺ = 552 tr = 2,11 MS 2
149				MH ⁺ = 538 tr = 2,09 MS 2

TABLEAU IV



Composés N°	R ₂	R ₄	R ₅	Caractérisation Conditions
150				MH ⁺ = 506 tr = 2,11 MS 2
151				MH ⁺ = 525 tr = 2,08 MS 2
152				MH ⁺ = 526 tr = 2,13 MS 5
153				MH ⁺ = 502 tr = 2,19 MS 5
154				MH ⁺ = 521 tr = 2,12 MS 5

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* ($IC_{50} \leq 5.10^{-7}M$) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

5 La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

10 La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide

pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés

de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite, de la stéatohépatite non alcoolique, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, de l'interruption volontaire de grossesse, de l'accouchement prématuré, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement de l'ostéoporose.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité ; pour le traitement du diabète de type II, pour le traitement des déficits mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention sont utiles dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, des troubles métaboliques, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), de ses sels pharmaceutiquement acceptables et de leurs solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat ou

hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5 Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent contenir à côté d'un composé de formule (I) un (ou plusieurs) autre principe actif utile dans le traitement des troubles et maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la présente invention associé à un (ou plusieurs) principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- 10 - un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, seul ou associé à un diurétique ;
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion, seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- un antagoniste calcique ;
- 15 - un bêta-bloquant seul ou associé à un diurétique ou à un antagoniste calcique ;
- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
- un antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité ;
- un agoniste nicotinique, un agoniste nicotinique partiel ;
- 20 - un antidépresseur, un antipsychotique ;
- un anticancéreux ou un agent antiprolifératif ;
- un antagoniste des opioïdes ;
- ainsi que :
- un agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ou des symptômes de sevrage ;
- 25 - un agent utile pour traiter l'ostéoporose ;
- un anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien ;
- un anti-infectieux ;
- un analgésique.

30 Par antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan, cilexetil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olmésartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

35 Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel

que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le félodipine ou le vérapamil.

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, béndipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, térodiline, vérapamil.

Par béta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, atéanolol, bэфunolol, бétaxolol, бévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvédilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, lévopropolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol, nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propanolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

Par antihyperlipémiant ou antihypercholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, бéclobrate, бézaфibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, mégglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, бéta-sitosterin, tiadénol.

Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonylurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les métiglinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxépide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose, ainsi que l'insuline et les analogues de l'insuline.

Par autre agent anti-obésité, on entend un composé tel que amfépramone, benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine, sibutramine, un inhibiteur de lipase (orlistat cetilistat), un PPAR agoniste, un dopamine agoniste, un agoniste des récepteurs de leptine, un inhibiteur du récepteur de la sérotonine, un бéta-3 agoniste, un CCK-A agoniste, un inhibiteur de NPY, un agoniste des récepteurs MC4, un agoniste de la bombésine.

Par antagoniste des opioïdes on entend un composé tel que naltrexone, naloxone ou nalméfène.

Par agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ainsi que des symptômes de sevrage on entend l'acamprosate, les benzodiazepines, les bêta-bloquants, la clonidine, la carbamazépine.

5 Par agent utile, pour traiter l'ostéoporose, on entend par exemple, les biphosphonates tels que étidronate, clodronate, tiludronate, risédronate.

Dans les compositions pharmaceutiques selon la présente invention les excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'Homme du métier.

10 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des

15 troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les

20 formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

25

Composé selon l'invention	:	50,0 mg
Mannitol	:	223,75 mg
Croscarmellose sodique	:	6,0 mg
Amidon de maïs	:	15,0 mg
30 Hydroxypropyl-méthylcellulose	:	2,25 mg
Stéarate de magnésium	:	3,0 mg

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

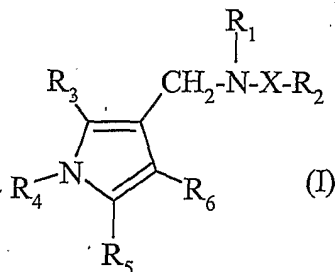
35 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

5 La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un groupe -C(=O)- , $\text{-SO}_2\text{-}$, $\text{-C(=O)-N(R}_7\text{)-}$, $\text{-C(=S)-N(R}_7\text{)-}$;

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ;

- R₂ représente :

. un (C₁-C₁₂)alkyle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un hydroxyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy ;

. un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₃)alkyle ou un (C₁-C₃)alcoxy ;

. un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ou un (C₁-C₃)alcoxy ;

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un radical di(C₁-C₄)alkylamino, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, ou parmi un radical phényle, pyrrol-1-yle, imidazolyle, pyridyle, pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

. un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ;

. un méthyle substitué par un benzodioxolyle, un dihydrobenzofuranyle, un dihydrobenzodioxinyle ;

. un 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphtalényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;

. un benzyle non substitué ou substitué sur le phényle une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-

C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et non substitué en alpha ou substitué en alpha par un radical pyrrolyle ou phénoxy ;

. un benzhydryle, un benzhydrylméthyle ;

. un phénéthyle non substitué ou substitué sur le phényle par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un radical trifluorométhyle ;

. un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle, imidazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy ;

. un méthyle substitué par un radical hétérocyclique choisi indépendamment parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridyle, pyrazolyle, oxazolyle, imidazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;

. un indolye non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;

. un benzothiazolyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_mAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;

. un méthyle substitué par un ou deux (C₁-C₄)alkyle et par un radical phénoxy ou pyrrol-1-yle, ledit radical étant non substitué ou substitué par un halogène, un (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle.

- R₃ représente un (C₁-C₅)alkyle ou un (C₃-C₇) cycloalkyle ;

- R₄ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;

- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_mAlk ;

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₅)alkyle ;
- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- m représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;

5 ainsi que ses hydrates ou ses solvats.

2. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
- et / ou R₃ représente un groupe méthyle ;
- et / ou R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle ou un 2,4-dichlorophényle, et un 4-méthoxyphényle ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène ;
- R₂ et X sont tels que définis à la revendication 1, pour les composés de

10

formule (I) ;

15

- et / ou R₇ représente un atome d'hydrogène ;
- ainsi que ses hydrates ou ses solvats.

3. Composé selon les revendications 1 et 2 de formule (I) dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ;
- R₃ représente un méthyle ;
- R₄ représente un 4-méthoxyphényle, un 4-chlorophényle, un 4-méthoxyphényle, ou un 2,4-dichlorophényle ;
- R₅ représente un 4-chlorophényle, un 4-méthoxyphényle, ou un 2,4-dichlorophényle ;
- R₆ représente un atome d'hydrogène ;
- X représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CONH- ou -CSNH- ;

20

- R₂ représente un groupe choisi parmi un chlorophényle, un trifluorométhylphényle, un méthoxyphényle, un cyanophényle, un 2-phénylphényle, un trifluorométhylbenzyle, un hept-4-yle, un cycloheptyle, un 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-méthylpropyle, un 2,2-diméthyl-1(1*H*-pyrrol-1-yl)propyle, un indol-2-yle, un 5-méthyl-2-trifluorométhyl fur-3-yl, un 1-éthyl-3-*tert*-butylpyrrol-5-yl, un phénéthyle, un 1, 2, 3, 4 tétrahydronapht-2-yle, un 1, 2, 3, 4 tétrahydronapht-1-yle ;

25

30

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

4. Composé selon la revendication 1 choisi parmi :

35

- le N-{{5-(2,4-dichlorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl}methyl}-5-méthyl-2-(trifluorométhyl)furan-3-sulfonamide ;

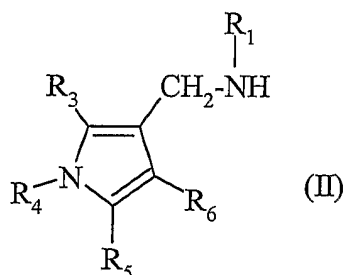
- le N- {[1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthyl}-3-cyanobenzènesulfonamide ;

- le N- {[1-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthyl-1*H*-pyrrol-3-yl]méthyl}-3-méthoxybenzènesulfonamide ;

5 ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

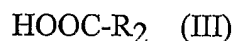
5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :



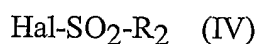
10 dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis pour un composé de formule (I) :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



15 dans laquelle R_2 est tel que défini à la revendication 1, pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un halogénure de sulfonyle de formule :

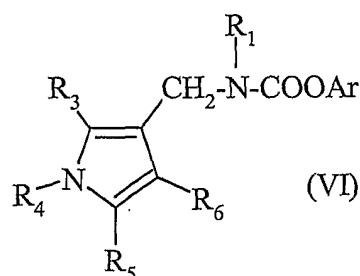


20 dans laquelle R_2 est tel que défini à la revendication 1, pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, préférentiellement le chlore, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -SO₂- ;

- soit par un halogénoformiate de formule :



25 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle R_1 , R_3 , R_4 , R_5 et R_6 sont tels que définis à la revendication 1, pour un composé de formule (I), que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



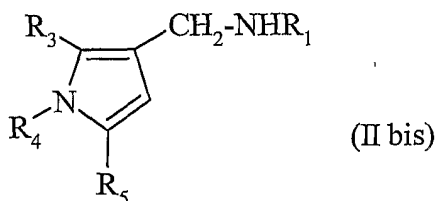
dans laquelle R_2 et R_7 sont tels que définis à la revendication 1, pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe $-\text{CON}(\text{R}_7)-$;

- soit par un isothiocyanate de formule



dans laquelle R_2 est tel que défini à la revendication 1 pour un composé de formule (I), lorsque l'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente $-\text{CSNH}-$;

6. Composé de formule :



15

dans laquelle :

- R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alkyle ;

- R_3 représente un $(\text{C}_1\text{-C}_5)$ alkyle ou un $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ cycloalkyle ;

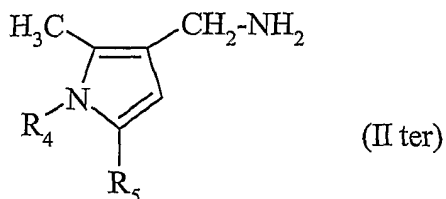
20 - R_4 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe $\text{S}(\text{O})_m\text{Alk}$;

25 - R_5 représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle, un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe $\text{S}(\text{O})_m\text{Alk}$;

- m est 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyle.

7. Composé selon la revendication 6 de formule :



dans laquelle :

- 5 - R₄ et R₅ représente chacun indépendamment l'un de l'autre un 2,4-dichlorophényle et un 4-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-bromophényle ou un 2,4-dichlorophényle et un 4-méthoxyphényle ;
8. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'un quelconque des revendications 1 à 4, ou un hydrate ou un solvat d'un
- 10 composé de formule (I).
9. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 15 10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.