



(51) Classification internationale des brevets :

<i>C07D 413/14</i> (2006.01)	<i>C07D 277/24</i> (2006.01)
<i>C07D 417/14</i> (2006.01)	<i>C07D 261/12</i> (2006.01)
<i>A61K 31/438</i> (2006.01)	<i>C07D 221/20</i> (2006.01)
<i>A61P 37/00</i> (2006.01)	<i>C07D 215/38</i> (2006.01)
<i>A61P 29/00</i> (2006.01)	<i>C07D 213/74</i> (2006.01)
<i>A61P 1/00</i> (2006.01)	<i>C07D 209/54</i> (2006.01)
<i>A61P 25/00</i> (2006.01)	<i>C07D 205/12</i> (2006.01)
<i>A61P 9/00</i> (2006.01)	<i>A61K 31/4709</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)	<i>A61K 31/444</i> (2006.01)
<i>A61P 31/00</i> (2006.01)	<i>A61P 31/12</i> (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2010/050183

(22) Date de dépôt international :

4 février 2010 (04.02.2010)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0900493 5 février 2009 (05.02.2009) 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) :
ABOUABDELLAH, Ahmed [FR/FR]; C/O SANOFI-

AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CHEREZE, Nathalie** [FR/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **FAYOL, Aude** [FR/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LOCHEAD, Alistair** [GB/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **SAADY, Mourad** [FR/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VACHE, Julien** [FR/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). **YAICHE, Philippe** [FR/FR]; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

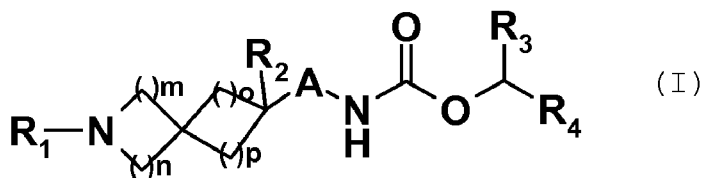
(74) Mandataire : **MERLIER, Josiane**; C/O SANOFI-AVENTIS, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : DERIVATIVES OF AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES OF 5-MEMBER HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS D'AZASPIRANYL-ALKYLCARBAMATES D'HÉTÉROCYCLES À 5 CHAÎNONS, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to a compound of the general formula (I) in which R₂ is a hydrogen or fluorine atom or a hydroxyl, cyano, trifluoromethyl, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, NR₈R₉ group; m, n, o and p are independently an integer equal to 0, 1, 2 or 3; A is a covalent bond or a C₁₋₈-alkylene group; R₁ is an optionally substituted aryl or heteroaryl group; R₃ is a hydrogen or fluorine atom or a C₁₋₆-alkyl group or a trifluoromethyl group; R₄ is an optionally substituted 5-member heterocyclic compound; the compound being in the form of a base or acid addition salt. The invention also relates to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : Composé répondant à la formule générale (I) : dans laquelle R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alkoxy, NR₈R₉; m, n, o et p représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3; A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₈-alkylène; R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué; R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle; R₄ représente un hétérocycle à cinq chaînons éventuellement substitué; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Application en thérapeutique.



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (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), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

Dérivés d'azaspiranyl-alkylcarbamates d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application en thérapeutique

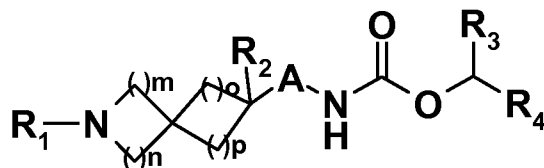
5 L'invention a pour objet des dérivés d'azaspiranyl-alkylcarbamates d'hétérocycles à 5 chaînons, leur préparation et leur application en thérapeutique.

10 Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits inhibiteurs de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase). Les composés de l'invention répondent à ce but. Ces composés doivent présenter des propriétés métaboliques, pharmacocinétiques et un index de sécurité permettant leur utilisation comme médicaments.

15

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :

20



(I)

25 dans laquelle

R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₈R₉ ;

30

m, n, o et p représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

A représente une liaison covalente ou un groupe

35 C₁₋₈-alkylène ;

R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

5 R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtalènyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle ;

10

R₆ représente un atome d'halogène, un groupe cyano, -CH₂CN, nitro, hydroxyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₁₋₆-haloalcoxy, C₁₋₆-halothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ ou -O-(C₁₋₃-alkylène)-O- ;

15

R₇ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazole, thiadiazole, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazine, naphtalènyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, imidazopyrimidinyle, thiènoprimidinyle, benzofuranyle, benzothiènyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoprimidinyle, imidazopyridinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, phényloxy, benzyloxy, pyrimidinoxy ;

20

25

le ou les groupes R₇ pouvant être substitués par un ou
35 plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de

l'autre ;

R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle ;

5

R₄ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle;

10 ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₁₋₆-haloalcoxy, cyano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, CON(R₈)(C₁₋₃-alkylène-
15 NR₁₀R₁₁), SO₂R₈, SO₂NR₈R₉, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, phényle, phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazinyle ou pyrimidinyle; les groupes phényle, phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazinyle et pyrimidinyle pouvant être substitués par un ou plusieurs
20 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₁₋₆-haloalcoxy, C₁₋₆-halothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène ;

25 R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, ou forment avec le ou les atomes qui les portent, dans le cas de NR₈R₉, un cycle choisi parmi les cycles azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine,
30 thiomorpholine, azépine, oxazépine ou pipérazine, ce cycle étant éventuellement substitué par un groupe C₁₋₆-alkyle ou benzyle ;

dans le cas de NR₈COR₉, un cycle lactame ; dans le cas de NR₈CO₂R₉, un cycle oxazolidinone, oxazinone ou oxazépinone;

35 dans le cas de NR₈SO₂R₉, un cycle sultame ; dans le cas de

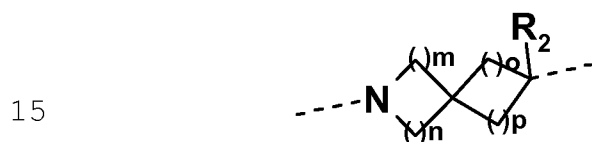
NR₈SO₂NR₈R₉, un cycle dioxyde de thiazolidine ou dioxyde de thiadiazinane ;

R₁₀ et R₁₁ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle.

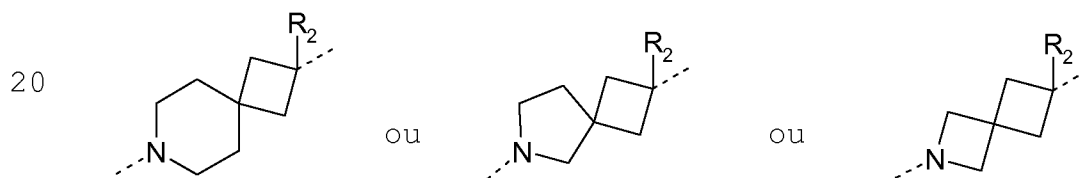
5

Parmi les composés de formule générale (I), un premier sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels R₂ représente un atome d'hydrogène.

10 Parmi les composés de formule générale (I), un second sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels le
groupe



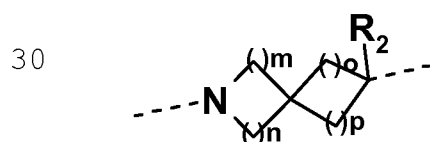
représente



R_2 étant tel que défini dans la formule générale (I).

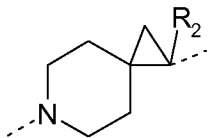
25

Parmi les composés de formule générale (I), un troisième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels le groupe



35

représente



5 R₂ étant tel que défini dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I), un quatrième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels A
représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₈-alkylène,
10 plus particulièrement un groupe méthylène.

Parmi les composés de formule générale (I), un cinquième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels
R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un
15 ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

R₅ représente un groupe pyrimidinyle, pyrazinyle,
pyridinyle ou quinolinyle ;

R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement
un atome de brome, de fluor ou de chlore, un groupe
20 C₁₋₆-haloalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle ou
un groupe C₁₋₆-alkyle plus particulièrement un isobutyle ;
R₇ représente un phényle pouvant être substitué par un ou
plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de
l'autre.

25

Parmi les composés de formule générale (I), un sixième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels
R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un
ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

30 R₅ représente un groupe pyridinyle ou quinolinyle ;

R₆ représente un atome d'halogène, plus particulièrement
un atome de brome, de fluor ou de chlore, ou un groupe
C₁₋₆-haloalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle ;

R₇ représente un phényle pouvant être substitué par un ou
35 plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de

l'autre.

Parmi les composés de formule générale (I), un septième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels
5 R₃ représente un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule générale (I), un huitième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels
R₄ représente un groupe choisi parmi un thiazolyle, un
10 oxazolyle, un oxadiazolyle, un isoxazolyle;
ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
substituants choisis parmi un groupe C₁₋₆-alkyle, CONR₈R₉,
CON(R₈) (C₁₋₃-alkylène-NR₁₀R₁₁) ou un phényle ; le groupe phényle
étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
15 substituants choisis parmi un atome d'halogène ;
R₈, R₉, R₁₀ et R₁₁ représentent indépendamment l'un de l'autre un
atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus
particulièrement méthyle.

20 Parmi les composés de formule générale (I), un neuvième sous-
groupe de composés est constitué des composés pour lesquels
R₄ représente un groupe choisi parmi un thiazolyle, un
oxazolyle, un isoxazolyle;
ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
25 groupes CONR₈R₉ ;
R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome
d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement
méthyle.

30 Parmi les composés de formule générale (I), un dixième sous-
groupe de composés est constitué par les composés de formule
générale (I) dans laquelle à la fois R₁ et/ou R₂ et/ou R₃ et/ou
R₄ et/ou n et/ou m et/ou o et/ou p et/ou A sont tels que
définis dans les groupes ci-dessus.

35

Parmi les composés de formule générale (I), les composés suivants peuvent être cités (nomenclature IUPAC générée par le logiciel AutoNom) :

1. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
5 carbamate de thiazol-4-ylméthyle
2. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
3. [7-(5-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-
2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
- 10 4. [7-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
5. {7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-
spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-
ylméthyle
- 15 6. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
méthylcarbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
7. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
méthylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
8. {7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-
20 spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-
isoxazol-5-ylméthyle
9. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
10. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-
25 spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-
ylméthyle
11. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-
spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-
isoxazol-5-ylméthyle
- 30 12. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-
spiro[3.4]oct-2-ylméthyl}carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-
isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)

13. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl}carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère II)
14. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 4-carbamoyl-oxazol-2-ylméthyle
15. [2-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-yl]-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
16. [6-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl]-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (un isomère)
17. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)
18. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère II)
19. [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
20. {2-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-2-aza-spiro[3.3]hept-6-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
21. [6-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle (un isomère)
22. [6-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle (un isomère)
23. {2-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-2-aza-spiro[3.3]hept-6-yl}-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
24. [7-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

25. {7-[6-(4-Fluoro-phényl)-pyrazin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
26. [7-(4-trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(2-diméthylamino-éthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle et son chlorhydrate ;
27. {7-[4-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
28. [7-(4-Chloro-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
- 10 29. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
30. {7-[5-(3-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
31. [7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
- 15 32. [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
33. [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylméthyl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
- 20 34. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle
35. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(4-fluoro-phényl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylméthyle
- 25 36. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 4-carbamoyl-oxazol-2-ylméthyle
37. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 5-méthyl-3-phényl-isoxazol-4-ylméthyle
38. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-éthyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylméthyle
- 30 39. [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-

yl]-carbamate de 5-méthyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylméthyle

40. [6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

41. [6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme de stéréoisomères *cis* ou *trans*. Ces stéréoisomères, énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels d'addition à des acides. De tels sels d'addition font partie de l'invention.

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

Dans le cadre de l'invention, on entend par :

- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 8, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe C_{1-6} -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, hexyle ;

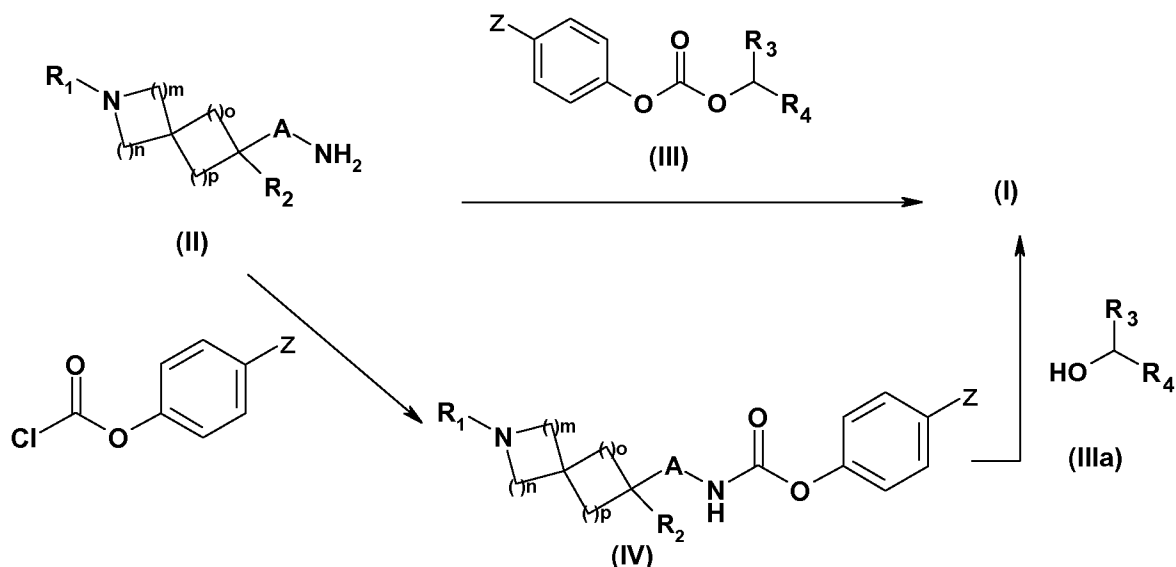
- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C₁₋₃-alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C₃₋₇-cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle ;
- alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- haloalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ;
- haloalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ;
- halothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent.

Ainsi une première méthode (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, avec un carbonate de formule générale (III) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaminopyridine ou la

diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Schéma 1



5

Une variante d'obtention des composés de formule générale (I) (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), telle que définie ci-dessus, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitro-phényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pour conduire au dérivé carbamate de formule générale (IV), dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro. Le dérivé carbamate de formule générale (IV) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par action d'un alcool de formule générale HOCH(R₃)R₄ (IIIa), dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la N,N-diméthylaminopyridine ou la diisopropyléthylamine, dans

20

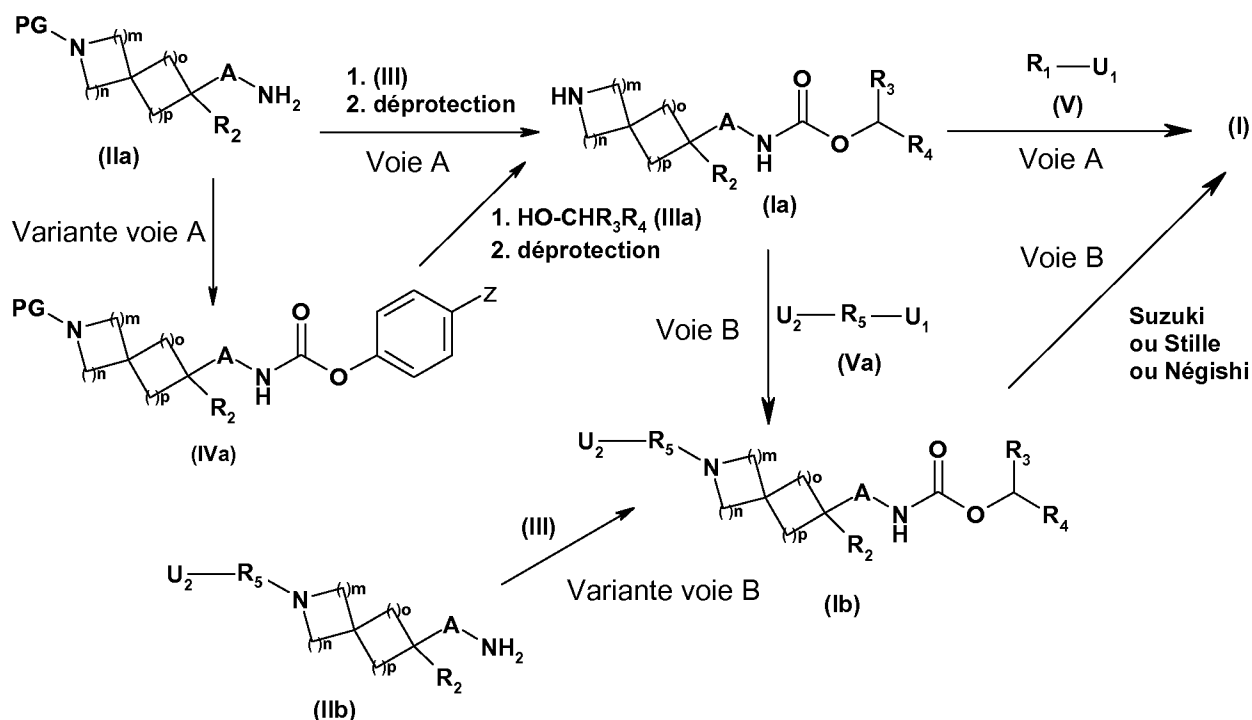
un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

- 5 Une seconde méthode (schéma 2 - voie A) consiste à faire réagir dans un premier temps une amine de formule générale (IIa), dans laquelle A, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et PG représente un groupe protecteur tel qu'un Boc (*tert*-
10 butyloxycarbonyl), un Cbz (benzyloxycarbonyl), un benzyle ou un benzhydryle, avec un carbonate de formule générale (III) telle que définie ci-dessus, dans les conditions décrites ci-dessus lors de la réaction de l'amine de formule générale (II) avec le carbonate de formule générale (III), pour
15 obtenir un composé de formule générale (Ic) correspondant au composé de formule (Ia) où l'atome d'azote spiranique est protégée par un groupe protecteur PG, puis suivie d'une réaction de déprotection, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol ou le
20 dioxane, pour obtenir l'intermédiaire de formule générale (Ia), dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I).

- Une variante d'obtention (schéma 2 - variante voie A) des
25 intermédiaires de formule générale (Ia) consiste à faire réagir une amine de formule générale (IIa), telle que définie ci-dessus, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitro-phényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le
30 dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, pour conduire au dérivé carbamate de formule générale (IVa), dans laquelle A, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, PG est tel que défini ci-
35 dessus et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe

nitro. Le dérivé carbamate de formule générale (IVa) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (Ia), par action d'un alcool de formule générale HOCHR_3R_4 (IIIa), telle que définie ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine, la *N,N*-diméthylaminopyridine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivie par une réaction de déprotection, par exemple en présence d'une solution d'acide chlorhydrique (5N) dans l'isopropanol ou le dioxane.

Schéma 2



15

Ensuite, selon le schéma 2 voie A, le composé de formule générale (I) est ensuite obtenu par réaction du composé de formule générale (Ia) avec un dérivé de formule générale $\text{R}_1\text{—U}_1$ (V), dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule générale (I) et U_1 représente un atome d'halogène ou un groupe O-triflate, en utilisant les conditions de réactions de

20

substitution nucléophile aromatique ou hétéroaromatique, par exemple au moyen d'une base telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine ou la *N,N*-diméthylaminopyridine dans un solvant tel que le
5 dichlorométhane, le dichloroéthane, l'acétonitrile, la *N,N*-diméthylformamide, le dioxane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Cette transformation peut être également réalisée en utilisant les conditions de *N*-arylation ou *N*-hétéroarylation
10 de Buchwald, par exemple au moyen d'un catalyseur au Palladium ou au Cuivre.

Selon le schéma 2 voie B, les composés de formule générale (I), dans laquelle R_1 représente un groupe R_5 substitué
15 notamment par un groupe R_6 de type C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, ou par un groupe R_7 tel que défini dans la formule générale (I) définie ci-dessus, peuvent être également préparés selon une réaction de couplage, catalysée au moyen d'un métal de transition, par exemple le
20 Palladium (0), réalisée sur le composé de formule générale (Ib), dans laquelle A, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) et U_2 représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un groupement triflate, U_2 étant dans la position où l'on souhaite introduire le
25 groupe R_6 ou R_7 :

soit par une réaction de type Suzuki, par exemple au moyen d'un acide boronique d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle,
soit selon une réaction de type Stille, par exemple en
30 utilisant un dérivé *tri*-alkylstanneux d'aryle ou d'hétéroaryle
soit par une réaction de type Négishi, par exemple en utilisant un dérivé zincate d'halogénure d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle.

35 Ensuite, selon le schéma 2 voie B, l'intermédiaire de

formule générale (Ib) telle que définie ci-dessus est
préalablement obtenu en faisant réagir une amine de formule
générale (Ia) telle que définie ci-dessus avec un dérivé de
formule générale $U_2-R_5-U_1$ (Va), dans laquelle R_5 , U_1 et U_2
5 sont tels que définis ci-dessus en utilisant les réactions
de substitution nucléophile aromatique, hétéroaromatique ou
de *N*-arylation, *N*-hétéroarylation de Buchwald, par exemple
au moyen d'un catalyseur au Palladium ou au Cuivre.

- 10 Une variante d'obtention des intermédiaires de formule
générale (Ib) (schéma 2 - variante voie B) consiste à faire
réagir dans un premier temps une amine de formule générale
(IIb), dans laquelle A , R_5 , R_2 , m , n , o et p sont tels que
définis dans la formule générale (I) définie ci-dessus, et
15 U_2 est tel que défini ci-dessus, avec un carbonate de
formule générale (III) telle que définie ci-dessus, dans les
conditions décrites ci-dessus lors de la réaction de l'amine
de formule générale (II) avec le carbonate de formule
générale (III), pour obtenir l'intermédiaire de formule
20 générale (Ib), dans laquelle A , R_5 , R_2 , R_3 , R_4 , m , n , o et p
sont tels que définis dans la formule générale (I), et U_2
est tel que défini ci-dessus.

Un autre objet de la présente invention se rapporte à un
composé de formule (Ia) tel que décrit ci-dessus.

- 25 Un autre objet de la présente invention se rapporte à un
composé de formule (Ic) tel que décrit ci-dessus.

Un autre objet de la présente invention se rapporte à un
composé de formule (II) tel que décrit ci-dessus.

- Un autre objet de la présente invention se rapporte à un
30 composé de formule (IV) tel que décrit ci-dessus.

- Les composés de formules générales (IIa), (IIb), (III),
(IIIa), (V) et (Va) ainsi que les autres réactifs sont
disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature,
35 ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont

décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Notamment, le carbonate de formule générale (III) peut être préparé selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale HOCHR₃R₄ (IIIa), dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) telle que définie ci-dessus, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

Méthode LC-MS (M+H) :

UPLC / TOF - Gradient 3 min - H₂O / ACN / TFA T₀ : 98%A - T_{1,6} à T_{2,1}min : 100%B - T_{2,5} à T₃min : 98%A Voie A : H₂O + 0,05%TFA ; Voie B : ACN + 0,035%TFA Débit : 1.0mL/min - T°=40°C - Injection 2µL Colonne Acquity BEH C18 (50*2,1mm ; 1,7µm)"; 220 nm

PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius.

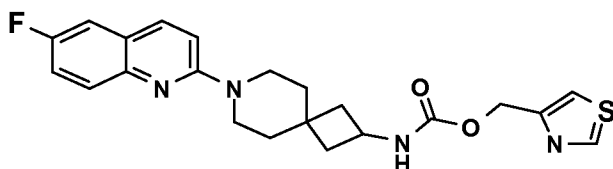
R_f indique le temps de rétention obtenu par analyse CCM (Chromatographie sur Couche Mince).

Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne des tableaux ci-après.

La nomenclature UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée - IUPAC en anglais) a été utilisée pour la dénomination des composés dans les exemples ci-dessous.

Exemple 1 (Composé N°1)

**[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de thiazol-4-ylméthyle**



5

1.1. (Thiazol-4-ylméthoxycarbonylamino)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de benzyle

On chauffe à 50°C pendant 2 heures, une solution contenant
10 0,32 g (1,15 mmole) de 2-amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de benzyle (WO92/22550), 0,36 g (1,26 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de thiazol-4-ylméthyle (WO2008/013834), 0,45 g (3,44 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,014 g (0,11 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine dans 5 mL de
15 dichlorométhane.

On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extraît plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse de soude (1N) puis avec une solution aqueuse saturée
20 en chlorure d'ammonium. On les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite.

Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

25 On obtient ainsi 0,345 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

LC-MS : M+H = 416

PF(°C) : 91-93°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 7,50-7.30 (m, 6H) ; 5,30
30 (s, 2H) ; 5,15 (s, 2H) ; 4,90 (large s, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,30 (m, 2H) ; 2,30 (t, 2H) ; 1,70-1.40 (m,

6H).

1.2. (7-Aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de thiazol-4-ylméthyle

5 A une solution de 0,29 g (0,70 mmole) de (thiazol-4-ylméthoxycarbonylamino)-7-aza-spiro [3.5]nonane-7-carboxylate de benzyle, obtenu à l'étape 1.1., dans 1 mL d'acide acétique, refroidie par un bain de glace/eau, on ajoute lentement 1,22 mL (6,98 mmoles) d'une solution d'acide bromhydrique 5,7N dans
10 l'acide acétique. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 1 heure.

Après évaporation sous pression réduite, on reprend le résidu dans l'eau que l'on basifie avec une solution aqueuse de soude (30%). On extrait plusieurs fois au dichlorométhane puis on
15 sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,138 g de produit sous forme d'une huile incolore utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4.80 (m, 1H) ; 4.50 (large s, 1H) ; 4,00 (m, 1H) ; 2.90-2.70 (m, 3H) ; 2.40-2.10 (m, 3H) ; 1,70-1.40 (m, 6H).

20

1.3. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de thiazol-4-ylméthyle

25 Dans un tube scellé, on introduit 0,135g (0,48 mmole) de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de thiazol-4-ylméthyle, obtenu à l'étape 1.2., 0,141g (0,62 mmole) de 2-bromo-6-fluoro-quinoline et 0,186 g (1,44 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine dans 1,5 mL d'acétonitrile. On chauffe
30 ensuite à 100°C pendant 12 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le milieu réactionnel avec de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en
35 chlorure d'ammonium et on les sèche sur sulfate de sodium.

Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%.

- 5 On obtient ainsi 0,100 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

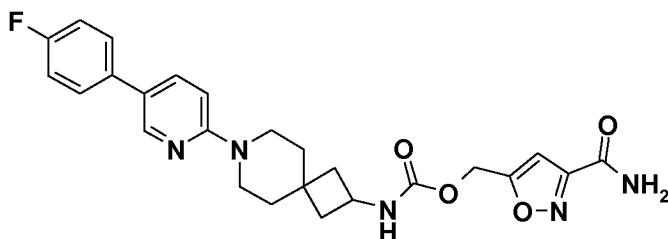
LC-MS : M+H = 427

PF(°C) : 107-109°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,30-7,15 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 4,90 (large s, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80-1,60 (m, 6H).

Exemple 2 (Composé N°5)

15 {7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle



2.1. 2-Azido-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

- 20 On porte au reflux pendant 12 heures, sous atmosphère inerte, une solution de 5,90 g (18,47 mmoles) de 2-méthanesulfonyloxy-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle (WO2003084948) et de 3,60 g (55,41 mmoles) d'azoture de sodium dans 27 mL de *N,N*-diméthylformamide.

- 25 On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le milieu réactionnel par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les
30 sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on

obtient 4,78 g de produit sous forme d'huile orange utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,80 (m, 1H) ; 3,20 (m, 4H) ; 2,30-2,10 (m, 2H); 1,90-1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H); 1,35 (s, 9H).

5

2.2. 2-Amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 4,78 g (17,95 mmoles) de 2-azido-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 2.1., dans 70 mL d'éthanol, on ajoute 1,85g (8,97 mmoles) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO_3). Le milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène (20 Psi) à température ambiante pendant 5 heures. On filtre sur célite puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On ajoute de l'eau et du dichlorométhane. On sépare la phase aqueuse puis on l'extraît trois fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 3,62 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,40 (m, 1H) ; 3,30-3,10 (m, 4H) ; 2,25-2,15 (m, 2H); 1.70 (large s, 2H) ; 1,50-1,35 (m, 6H); 1,30 (m, 9H).

25

2.3. 2-(4-Nitro-phénoxy-carbonylamino)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 1,00 g (4,16 mmoles) de 2-amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 2.2., de 1,34 g (10,40 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,05 g (0,42 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine dans 40 mL de dichlorométhane, refroidie à environ 0°C, on ajoute par petites portions 0,922 g (4,58 mmoles) de chloroformiate de 4-nitrophényle. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 3 heures puis à température ambiante

35

pendant 3 heures. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis avec
5 une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient ainsi 1,8 g de produit sous forme de solide beige amorphe utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 8,20(d, 2H) ; 7,30(d, 2H) ; 5,30 (large S, 1H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,25 (m, 4H) ; 2,30-2,10 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H) ; 1,40 (s, 9H).

2.4. 2-(3-Carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle
15

On chauffe dans un tube scellé à 90°C pendant 12 heures, une solution de 1,70 g (4,19 mmoles) de 2-(4-nitrophénoxy-carbonylamino)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 2.3., de 1,08 g (8,39 mmoles)
20 de *N,N*-diisopropyléthylamine, de 0,033 g (0,27 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine et de 0,05 g (0,42 mmole) de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthanol dans 20 mL de 1,2-dichloroéthane. On laisse revenir à température ambiante, on ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase
25 aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse de soude (1N) puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. L'huile obtenue
30 est cristallisée dans l'éther et le solide ainsi obtenu est filtré puis rincé abondamment à l'éther. Après séchage sous vide à environ 40°C, on obtient 0,910 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

LC-MS : M+H = 409

35 PF(°C) : 123-125°C

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (large s, 1H) ; 7,80 (large s, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,30-3,10 (m, 4H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (m, 2H).

5

2.5. Chlorhydrate de (7-Aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

A une solution de 0,87 g (2,13 mmoles) de 2-(3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 2.4., dans 2 mL de dioxane, refroidie par un bain de glace/eau, on ajoute lentement 8 mL (32 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 12 heures.

Après évaporation sous pression réduite, on obtient 0,77 g de produit sous forme de chlorhydrate utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ^1H (D_2O) δ (ppm) : 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,10 (m, 4H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,80 (m, 6H).

20

2.6. [7-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

Dans un tube scellé, on introduit 0,265 g (1,51 mmole) de 5-bromo-2-fluoro-pyridine, 0,40 g (1,16 mmole) de chlorhydrate de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, préparé à l'étape 2.5., et 0,60 g (4,64 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 3,5 mL d'acétonitrile. On ajoute 2 mL de DMF puis on chauffe à 100°C pendant 12 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le mélange réactionnel par du dichlorométhane et de l'eau. On sépare la phase aqueuse, on l'extraie deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre

le filtrat sous pression réduite. L'huile obtenue est triturée dans le diisopropyléther. Le solide ainsi obtenu est filtré puis rincé abondamment à l'éther. Après séchage sous vide à environ 40°C, on obtient 0,195 g de produit pur sous forme de

5 poudre beige.

LC-MS : M+H = 465

PF(°C) : 165-167°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (s, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ;

10 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,65-1,45 (m, 4H).

2.7. {7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

15

Sous atmosphère inerte, on introduit 0,160 g (0,34 mmole) de [7-(5-bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 2.6., 0,058 g (0,41 mmole) d'acide 4-fluorophénylboronique, 0,349 g

20 (1,03 mmole) de carbonate de césium en suspension dans 3 mL d'un mélange 9/1 de tétrahydrofurane et d'eau. On ajoute ensuite 0,028 g (0,03 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂. On chauffe ensuite à environ 75°C pendant 12 heures. On laisse revenir à température ambiante, on sépare les sels par filtration sur

25 célite, puis on reprend le filtrat avec du dichlorométhane et de l'eau. On sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant,

30 on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%.

On obtient ainsi 0,084 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

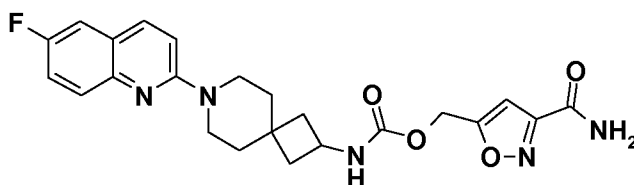
35 LC-MS : M+H = 480

PF(°C) : 216-218°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ;
7,90-7,70 (m, 3H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H);
6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ;
5 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H); 1,65-1,45 (m,
4H) .

Exemple 3 (Composé N°2)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
10 carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle



On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2
15 (étape 2.6.). A partir de 0,20 g (0,58 mmole) de chlorhydrate
de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de 3-carbamoyl-
isoxazol-5-ylméthyle, décrit dans l'exemple 2 (étape 2.5.), de
0,170g (0,75 mmole) de 2-bromo-6-fluoro-quinoline et de 0,30g
(2,32 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine et après
20 chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un
mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et
d'ammoniaque à 28%, on obtient 0,05 g de produit pur sous
forme de poudre blanche.

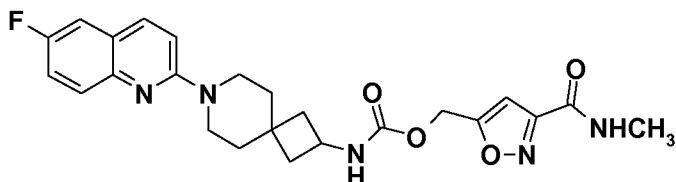
LC-MS : M+H = 455

25 PF(°C) : 226-228°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ;
7,85 (large s, 1H); 7,70 (d, 1H); 7,60 (m, 1H); 7,50 (m, 1H);
7,40 (m, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 4,10
(m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ;
30 1,70-1,40 (m, 4H) .

Exemple 4 (Composé N°9)

**[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle**



5

4.1. 4-Nitro-phényl-carbonate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

A une solution de 2,00 g (12,81 mmoles) de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthanol, de 1,52 g (19,21 mmoles) de pyridine et de 0,157 g (1,28 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine, dans 15 mL de dichlorométhane, refroidie à environ 0°C, on ajoute par petites portions 2,58 g (12,81 mmoles) de chloroformiate de 4-nitrophényle. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 1 heure. Le précipité ainsi formé filtré puis rincé abondamment avec le diisopropyléther. Après séchage sous vide à environ 60°C, on obtient 2.60 g de produit sous forme de poudre blanche utilisée tel quel dans l'étape suivante.

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,40 (d, 2H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7,0 (s, 1H) ; 6,90 (large s, 1H) ; 5,50 (s, 2H) ; 3,10 (d, 3H).

4.2. 2-[3-(Méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino]-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,3 g (1,25 mmole) de 2-amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, décrit dans l'exemple 2 (étape 2.2.), de 0,481 g (1,50 mmole) de 4-nitrophényl-carbonate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.1., de 0,403 g (3,12 mmoles) de *N,N*-

30

diisopropyléthylamine et de 0,076 g (0,62 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine, et après précipitation à l'éther et filtration, on obtient 0,364 g de produit sous forme de solide beige amorphe utilisé tel quel dans l'étape suivante.

5 LC-MS : M+H = 423

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (large s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 6,80 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,30-3,10 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (m, 2H).

10

4.3. Chlorhydrate de(7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 à l'étape 2.5. A partir de 0,364 g (0,86 mmole) de 2-[3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino]-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 4.2., et de 3,25mL (12,92 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane, on obtient 0,32 g de produit sous forme de chlorhydrate utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20

LC-MS : M+H = 359

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (large s, 2H) ; 7,80 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,0 (m, 1H) ; 3,00-2,85 (m, 4H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,70 (m, 4H) ; 1,60 (m, 2H).

25

4.4. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 0,163 g (0,45 mmole) de chlorhydrate de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.3., de 0,133g (0,59 mmole) de 2-bromo-6-fluoro-quinoline et de 0,234g (1,82 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine et après purification par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange 92,5/7,5/0,75 de dichlorométhane , de

35

méthanol et d'ammoniaque à 28%, on obtient 0,068g de produit pur sous forme de poudre blanche.

LC-MS : M+H = 468

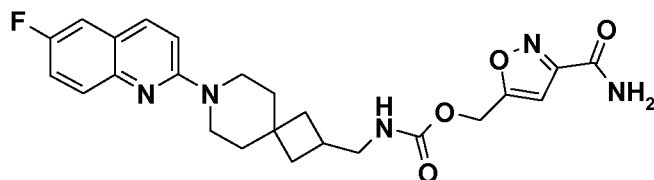
PF(°C) : 193-195°C

5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (t, 2H) ; 1,70 (t, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H).

10

Exemple 5 (Composé N°6)

[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-méthylcarbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle



15

5.1. 2-(Aminométhyl)-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 1,40 g (5,59 mmoles) de 2-cyano-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle (*Chem. Pharm. Bull.*; 52(6), 675-687, 2004), dans 10 mL d'une solution de soude 1N dans l'éthanol. On ajoute ensuite 0,164g (2,80 mmoles) de Nickel de Raney. Le milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène (60 psi) à température ambiante pendant 2 heures. On filtre sur büchner puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On ajoute du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait trois fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 1,212 g de produit sous

forme d'une huile incolore utilisé tel quel dans l'étape suivante.

LC-MS : M+H = 255

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,30-3,10 (m, 4H) ; 2,50 (d, 2H) ;
5 2,10 (m, 1H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,40 (m, 2H) ; 1,30 (m, 13H).

5.2. 2-[(4-Nitro-phénoxy-carbonylamino)-méthyl]-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2
10 (étape 2.3.). A partir de 1,10 g (4,32 mmoles) de 2-aminométhyl-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 5.1., de 1,40g (10,81 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine, de 0,053 g (0,43 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine et de 0,959 g (4,76 mmoles) de
15 chloroformiate de 4-nitrophényle, on obtient 1,8g de produit sous forme d'une huile de couleur jaune utilisé tel quel dans l'étape suivante.

5.3. 2-[(3-Carbamoyl-isoxazol-5-yl)méthoxy-carbonylamino)-méthyl]-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle
20 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.4.). A partir de 0,50 g (1,19 mmole) de 2-[(4-nitro-phénoxy-carbonylamino)-méthyl]-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 5.2., de 0,337g
25 (2,38 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine, de 0,073 g (0,60 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine et de 0,169 g (1,19 mmole) de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthanol, on obtient 0,50g de produit sous forme d'une huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

30

5.4. Chlorhydrate de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)méthyle-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 à l'étape 2.5. A partir de 0,50g (1,18 mmole) de 2-[(3-carbamoyl-isoxazol-5-yl)méthoxy-carbonylamino)-méthyl]-7-aza-
35

spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 5.3., et de 2,96mL (11,83 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane, on obtient 0,309g de produit sous forme de chlorhydrate utilisé tel quel dans l'étape suivante.

LC-MS : M+H = 359

PF(°C) : 120-122

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,10 (large s, 1H); 7,80 (large s, 1H); 7,50 (large s, 1H) ; 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,10 (m, 2H) ; 2,90 (m, 2H) ; 2,80 (m, 2H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,50 (t, 3H).

5.5. [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-méthylcarbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 0,167g (0,47 mmole) de chlorhydrate de (7-aza-spiro[3.5]non-2-ylméthyl)-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, décrit dans l'étape 5.4., de 0,137g (0,60 mmole) de 2-bromo-6-fluoro-quinoline et de 0,180g (1,40 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine et après purification par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane , de méthanol et d'ammoniaque à 28%, on obtient 0,05g de produit pur sous forme de poudre blanche.

LC-MS : M+H = 468

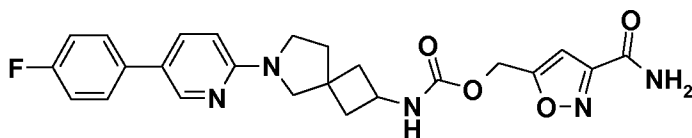
PF(°C) : 190-192°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (large s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (large s, 1H); 7,60-7,35 (m, 4H); 7,25 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H) ; 3,70 (t, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,60 (m, 4H).

Exemple 6 (Composé N°10)

{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle (Mélange

d'isomères)



5 6.1. 2-Hydroxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 3,54g (15,71 mmoles) de 2-oxo-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (W098/06720) dilué dans 40 mL de méthanol, est ajouté 0,89g (23,57 mmoles)

10 de borohydrure de sodium par portion à 0 °C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure et 30 minutes. Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec de l'éther diéthylique, on lave

15 les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on obtient 3,10g de produit sous forme d'une huile marron utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 4,7 (t, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 3,2 (m, 4H), ; 2,2 (m, 2H) ; 1,8 (m, 4H); 1,4 (s, 9H).

6.2. 2-Méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

25 A une solution de 1,52g (4,99 mmoles) de 2-hydroxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 6.1., dans 45mL de dichlorométhane, sont ajoutés 0,76mL (5,49 mmoles) de triéthylamine puis 0,43mL (5,49 mmoles) de chlorure de mésyle. Le milieu réactionnel est agité

30 à température ambiante pendant 1 heure et 30 minutes. Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases

organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on obtient 1,90 g de produit sous forme d'une
5 huile marron utilisé tel quel dans l'étape suivante.

6.3. 2-Azido-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

On porte au reflux pendant 12 heures, sous atmosphère inerte,
10 une solution de 0,46 g (1,51 mmole) de 2-méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 6.2., et de 0,19 g (3,01 mmoles) d'azoture de sodium dans 5 mL de *N,N*-diméthylformamide. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le milieu réactionnel
15 par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare la phase aqueuse, on l'extraît deux fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium et on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 0,380 g de
20 produit sous forme d'huile orange utilisé tel quel dans l'étape suivante.

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 4,0 (m, 1H) ; 3,4 (m, 4H) ; 2,4 (m, 2H) ; 2,2 (m, 2H) ; 1,9 (m, 2H) ; 1,5 (s, 9H).

25 6.4. 2-Amino-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

A une solution de 3,67 g (14,54 mmoles) de 2-azido-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 6.3., dans 60 mL d'éthanol, on ajoute 1,50 g
30 (7,27 mmoles) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO₃). Le milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène à 20 Psi, à température ambiante, pendant 5 heures. On filtre sur célite puis on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on
35 purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice

en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%.

On obtient ainsi 1,57 g de produit pur sous forme d'une huile de couleur marron.

5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 3,35 (m, 1H) ; 3,25-3,10 (m, 4H) ; 2,2 (m, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

6.5. 2-(3-Carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

10 A une solution contenant 0,284 g (1,66 mmole) de 5-hydroxyméthyl-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle et 0,39 g (3,02 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 10 mL de 1,2-dichloroéthane, refroidie à environ 0°C, on ajoute au goutte à goutte une solution de 0,304 g (1,51 mmole) de chloroformiate
15 de 4-nitrophényle dissout dans 5 mL de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 1 heure. On ajoute ensuite 0,39 g (3,02 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine puis 0,34 g (1,51 mmole) de
20 2-amino-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, préparé à l'étape 6.4. Le milieu réactionnel est agité à 70°C pendant 4 heures. On laisse revenir à température ambiante. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec du
25 dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse de soude (1N) puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient ainsi 0,44 g de produit pur sous forme
30 d'une huile de couleur orange utilisé tel quel dans l'étape suivante.

LC-MS : M+H = 424

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,80 (large s, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ;
5,20 (s, 2H) ; 4,40 (q, 2H) 4,00 (m, 1H) ; 3,40 -3,10 (m, 4H)
; 2,30 (m, 2H) ; 2,00-1,70 (m, 4H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,30 (t,
35 3H) .

6.6. Trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,44 g (1,04 mmole) de 2-(3-carbamoyl-
5 isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, obtenu à l'étape 6.5., dans 10 mL de dichlorométhane, refroidie par un bain de glace/eau, on ajoute lentement 0,88 mL (10,39 mmoles) d'une solution d'acide trifluoroacétique. On poursuit l'agitation à température
10 ambiante pendant 4 heures.

Après évaporation sous pression réduite, on obtient 0,45 g de produit sous forme de trifluoroacétate utilisé tel quel dans l'étape 6.8. ci-dessous.

15 6.7. 2-Fluoro-5-(4-fluoro-phényl)-pyridine

A une solution de 2,0 g (14,29 mmoles) de 5-bromo-2-fluoropyridine dans 140 mL d'un mélange 4 /1 de toluène et d'éthanol, est ajoutée 2,51 g (14,29 mmoles) d'acide 4-fluorophénylboronique, 0,825 g (0,71 mmole) de Pd(PPh₃)₄ et 50
20 mL d'une solution 1M de carbonate de sodium. Le mélange est agité à 90 °C pendant 2 heures.

On laisse revenir à température ambiante. On extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec. On
25 obtient 2,3 g de produit pur sous forme d'une poudre blanche.
PF(°C) : 98-100

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,55 (m, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,28 (dd, 1H).

30 6.8. 5-{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 0,45 g (1,04 mmole) de
35 trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-

ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, décrit dans l'étape 6.6., de 0,198 g (1,04 mmole) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-phényl)-pyridine, préparé à l'étape 6.7. et 0,40 g (3,12 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine, et après
5 purification par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,10 g de produit pur sous forme de cire utilisé tel que dans l'étape suivante.

10 6.9. {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

Dans un tube scellé, une solution de 0,045 g (0,09 mmole) de 5-{6-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle,
15 préparé à l'étape 6.8., dans 1,3 mL (9,10 mmoles) d'une solution d'ammoniaque (7M) dans le méthanol, est agitée à 70°C pendant 2 heures.

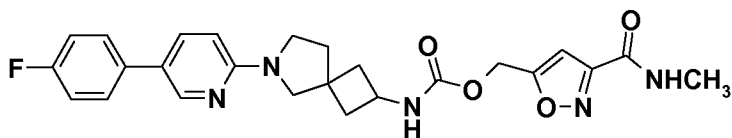
On laisse revenir à température ambiante puis on évapore à
20 sec. Le résidu obtenu cristallise dans le méthanol à chaud. Le précipité ainsi formé est filtré puis rincé abondamment à l'éther. Après séchage sous vide à environ 40°C, on obtient 0,01 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

PF(°C) : 216-218°C

25 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,80 (large s, 3H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,30 (s, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50 -3,30 (m, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).

30 **Exemple 7 (Composé N°11)**

{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (Mélange d'isomères)



On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.9.). A partir de 0,045 g (0,09 mmole) de 5-{6-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, décrit dans l'exemple 6 (étape 6.8.) et de 1,14 mL d'une solution de méthylamine (8M) dans l'éthanol, et après purification par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec de l'acétate d'éthyle, on obtient 0,009 g de produit pur sous

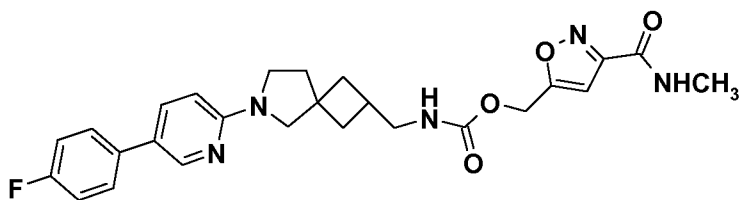
forme de poudre blanche.

PF(°C) : 184-186°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50-3,30 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).

Exemple 8 (Composé N°12)

6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylmethylcarbamate de 3-(methylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)



8.1. 2-Cyano-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle : isomères 1a et 1b

A une solution de 1,90 g (6,22 mmoles) de 2-méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, préparé dans l'exemple 6 (étape 6.2.), dans 20 mL de diméthylsulfoxyde anhydre, sont ajoutés 3,05 g (62,21 mmoles) de cyanure de sodium. Le mélange réactionnel est ensuite agité à 130 °C pendant 12 heures.

On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le milieu réactionnel avec de l'éther, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec de l'éther puis on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 5/95 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On obtient ainsi 0,27 g de l'isomère 1a sous forme de cristaux blancs et 0,20 g de l'isomère 1b sous forme d'une huile jaune.

10

Isomère 1a

PF (°C) : 62-64°C

R_f = 0,49 (Acétate d'éthyle / cyclohexane : 50 / 50)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,4 (m, 1H) ; 3,1 (m, 4H) ; 2,5 (m, 4H) ; 2,3 (t, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

15

Isomère 1b

R_f = 0,42 (Acétate d'éthyle / cyclohexane : 50 / 50)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,4 (m, 1H) ; 3,3 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 2,5 (s, 4H) ; 1,9 (m, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

20

8.2. 2-Aminométhyl-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle : isomère 2a

A une solution de 0,27 g (1,14 mmole) de 2-cyano-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 1a), obtenu à l'étape 8.1., dans 10 mL d'une solution de soude 1N dans l'éthanol, on ajoute le Nickel de Raney en quantité catalytique. Le milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène (4 bars), à température ambiante, pendant 5 heures.

30

On filtre sur célite puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On ajoute du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait trois fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les

35

sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient 0,24 g de produit sous forme d'une huile jaune utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Isomère 2a

5 LC-MS : M+H = 241

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,2 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,5 (m, 2H) ; 2,2 (m, 1H) ; 1,9 (m, 2H) ; 1,7 (m, 2H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

10 8.3. 2-{{[3-(Méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino]-méthyl}-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de tert-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,22 g (0,92 mmole) de 2-aminométhyl-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de tert-butyle (isomère 2a), décrit dans l'exemple 8 (étape 8.2.), de 15 0,294 g (0,92 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.1., de 0,236 g (1,83 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine et de 20 0,011g (0,09 mmole) de N,N-diméthylaminopyridine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient ainsi 0,310 g de produit pur sous forme d'un solide amorphe.

25 LC-MS : M+H = 423

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (large s, 1H) ; 7,50 (large s, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,25 (m, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,00-1,80 (m, 4H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) 3,15 (m, 2H).

30

8.4. Trifluoroacétate de(6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl)-carbamate 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 à l'étape 6.6. A partir de 0,31g (0,73 mmole) de 2-{{[3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylmethoxycarbonylamino]-méthyl}-

35

6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 8.3. et de 0,62 mL (7,34 mmoles) d'une solution d'acide trifluoroacétique, on obtient 0,32 g de produit sous forme de trifluoroacétate utilisé tel quel dans l'étape 8.5.
5 ci-dessous.

8.5. 6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)

10 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 0,32 g (0,73 mmole) de trifluoroacétate de (6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl)-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, décrit dans l'étape 8.4., de 0,16 g (0,88 mmole) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-
15 phényl)-pyridine, préparé à l'étape 6.7. et 0,38 g (2,92 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de dichlorométhane et de méthanol et d'ammoniaque, on obtient ainsi 0,07 g de produit pur sous
20 forme d'un solide blanc.

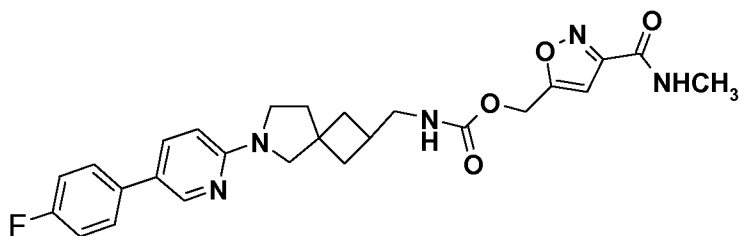
Pf(°C) : 171-173°C

LC-MS : M+H = 494

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ;
7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H)
25 ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H).

Exemple 9 (Composé N°13)

6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
30 (isomère II)



9.1. 2-Aminométhyl-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle : isomère 2b

5 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 8 (étape 8.2.). A partir de 0,20 g (0,85 mmole) de 2-cyano-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, (isomère 1b), décrit dans l'exemple 8 (étape 8.1.) et de Nickel de Raney en quantité catalytique, on obtient 0,22 g de produit
10 sous forme d'une huile jaune utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Isomère 2b

LC-MS : M+H = 241

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,2 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 2,5 (m,
15 2H) ; 2,2 (m, 1H) ; 1,9 (m, 4H) ; 1,7 (m, 2H) ; 1,4 (s, 9H) .

9.2. 2-[(3-(Méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-yl)méthoxycarbonylamino)-méthyl]-6-aza-spiro[3.4]octane-6-
20 carboxylate de *tert*-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,24 g (1,00 mmole) de 2-aminométhyl-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 2b), décrit dans l'exemple 9 (étape 9.1.), de
25 0,321 g (1,00 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.1., de 0,258 g (2,00 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,012g (0,10 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant
30 avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient ainsi 0,320 g de produit pur sous forme d'un solide

amorphe.

LC-MS : M+H = 423

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (large s, 1H) ; 7,50 (large s, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,25 (m, 2H) ; 3,15 (m, 2H) ; 3,10 (m, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,00-1,80 (m, 4H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) 3,15 (m, 2H).

9.3. Trifluoroacétate de(6-Aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl)-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 à l'étape 6.6. A partir de 0,32g (0,76 mmole) de 2-[(3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-méthyl]-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 9.2. et de 0,64 mL (7,57 mmoles) d'une solution d'acide trifluoroacétique, on obtient 0,33 g de produit sous forme de trifluoroacétate utilisé tel quel dans l'étape 9.4. ci-dessous.

9.4. 6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère II)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 0,33 g (0,76 mmole) de trifluoroacétate de(6-Aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl)-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, décrit dans l'étape 9.3., de 0,174 g (0,91 mmole) de 2-fluoro-5-(4-fluoro-phényl)-pyridine, préparé à l'étape 6.7. et 0,393 g (3,04 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient ainsi 0,10 g de produit pur sous forme d'un solide blanc.

Pf(°C) : 180-182°C

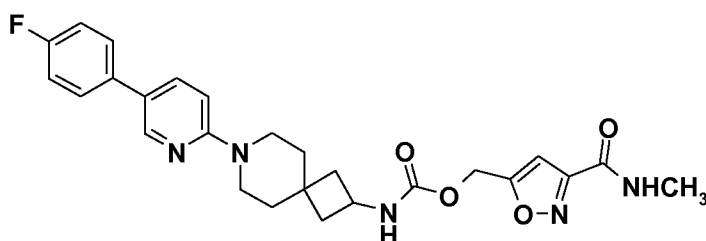
LC-MS : M+H = 494

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H)

; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,10 (t, 2H) ; 1,90 (t, 2H) 1,80 (t, 2H).

5 Exemple 10 (Composé N°8)

7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle



10

10.1. 7-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]nonan-2-ol

Dans un tube scellé, on introduit 0,24 g (1,35 mmole) de 5-bromo-2-fluoro-pyridine, 0,20 g (1,13 mmole) de chlorhydrate de 7-aza-spiro[3.5]nonan-2-ol (JP 2003246780) et 0,51 g (3,94 mmole) de *N,N*-diisopropyléthylamine dans 3 mL d'acétonitrile. On ajoute 1 mL de DMF puis on chauffe à 95°C pendant 12 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le mélange réactionnel par de l'acétate d'éthyle et de l'eau. On sépare la phase aqueuse puis on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5/0,5 de dichlorométhane et de méthanol et d'ammoniaque à 28%, on obtient ainsi 0,138 g de produit pur sous forme d'une gomme incolore.

15

20

25

LC-MS : M+H = 298

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,10 (s, 1H) ; 7,50 (d, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 4,30 (m, 1H) ; 3,30 (m, 4H) ; 2,25 (m, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H).

30

10.2. 7-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]nonan-2-ol

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.7.). A partir de 0,138 g (0,46 mmole) de 7-(5-bromopyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]nonan-2-ol, obtenu à l'étape 10.1., 0,078 g (0,56 mmole) d'acide 4-fluorophénylboronique, 0,454 g (1,39 mmole) de carbonate de césium en suspension dans 3 mL d'un mélange 9/1 de tétrahydrofurane et d'eau. On ajoute ensuite 0,038 g (0,05 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂. On obtient ainsi 0,101g de produit pur sous forme de poudre grise.

Pf(°C) : 139-141°C

LC-MS : M+H = 313

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,30 (s, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 7,40 (m, 2H) ; 7,10 (m, 2H) ; 6,60 (d, 1H) ; 4,30 (m, 1H) ; 3,30 (m, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 1,65 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H).

10.3. Méthanesulfonate de 7-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.2.). A une solution de 2,43 g (7,78 mmoles) de 7-[5-(4-fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]nonan-2-ol, obtenu à l'étape 10.2., dans 25 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 3.25 mL (23,34 mmoles) de triéthylamine puis 0,91 mL (11,67 mmoles) de chlorure de mésyle. On obtient 3,03 g de produit sous forme d'une huile jaune utilisée tel quel dans l'étape suivante.

10.4. 2-Azido-7-[5-(4-fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]nonane

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.3.). A partir de 7,66 g (19,62 mmoles) de méthanesulfonate de 7-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yle, préparé à l'étape 10.3., et de 3,83 g (58,85 mmoles) d'azoture de sodium dans 28 mL de N,N-

diméthylformamide. Après évaporation du solvant, on obtient 6,60 g de produit sous forme d'une huile marron.

10.5. 7-[5-(4-Fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-
5 2-ylamine

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.4.). A partir de 6,60 g (19,56 mmoles) de 2-azido-7-[5-(4-fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]nonane, obtenu à l'étape 10.4., dans 28 mL d'éthanol, on ajoute 0,81 g
10 (3,91 mmoles) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO_3). On obtient ainsi 3,89 g de produit pur sous forme d'une poudre de couleur jaune.

PF(°C) : 120-122°C

LC-MS : M+H = 312

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 8,45 (s, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,50 (m, 2H); 7,20 (m, 2H); 6,80 (d, 1H); 3,70-3,40 (m, 5H) ; 2,35 (m, 4H); 1,80-1,50 (m, 6H).

10.6. 7-[5-(4-Fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-
20 2-ylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 1,08 g (3,47 mmole) de 7-[5-(4-fluorophényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylamine, décrit dans l'étape précédente (étape 10.5.), de 1,34 g (4,16
25 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.1., de 1,12 g (8,67 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,212g (1,73 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine, et après purification par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange
30 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient ainsi 0,847g de produit pur sous forme d'un solide blanc.

PF(°C) : 219-221°C

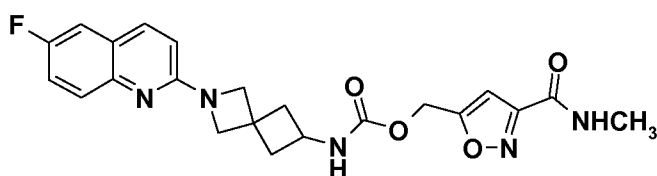
LC-MS : M+H = 493

35 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,90-7,70 (m, 2H); 7,65 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,90 (d, 1H);

6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ;
3,45 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ;
1,65-1,45 (m, 4H).

Exemple 11 (Composé N°15)

5 **2-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamate
de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle**



10

11.1. 5,5-Dichloro-6-oxo-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate
de *tert*-butyle

A un mélange contenant 7,98 g (47,16 moles) de 3-méthylène-
azétidine-1-carboxylate de *tert*-butyle (WO2008124085) et 36,48
15 g (282,94 mmoles) d'amalgame Zinc-Cuivre en suspension dans
200 mL d'éther, sont ajoutés, à 0°C et au goutte à goutte,
28,42 mL (254,65 mmoles) de chlorure de trichloro-acétyle
dissout dans 70 mL de diméthoxyéthane. Le milieu réactionnel
est agité à température ambiante pendant 12 heures. On verse
20 ensuite le mélange, par petite portion, dans une solution de
carbonate de sodium à 0°C. La solution obtenue est filtrée sur
célite et rincée abondamment à l'eau et à l'éther. On sépare
ensuite la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec de
l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur
25 sulfate de sodium et le filtrat est concentré sous pression
réduite. Après évaporation du solvant, le produit obtenu sous
forme d'une huile marron est utilisé tel quel dans l'étape
suivante.

30 11.2. 6-Oxo-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de *tert*-
butyle

A une solution contenant 13,21 g (47,15 mmoles) de 5,5-dichloro-6-oxo-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenue à l'étape précédente, dans 250 mL de méthanol, on ajoute 15,13 g (0,283 mmoles) de chlorure d'ammonium. Le milieu réactionnel est refroidi par un bain de glace/eau et on ajoute 30,83 g (0,471 mmoles) de Zinc. Après agitation à température ambiante pendant 12 heures, on filtre sur célite et on rince au méthanol. On évapore à sec le filtrat. Le résidu obtenu est repris à l'eau et on extrait plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium et le filtrat est concentré sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,78 g de produit pur sous forme d'une poudre blanche.

PF(°C) : 117-119°C

LC-MS : M+H = 212

RMN ¹H (DMSO) δ(ppm): 4,05 (s, 4H) ; 3,30 (s, 4H) ; 1,40 (s, 9H).

11.3. 6-Hydroxy-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 à l'étape 6.1. A partir de 1,40 g (6,63 mmoles) de 6-oxo-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 11.2., dissout dans 17 mL de méthanol et de 0,376 g (9,94 mmoles) de borohydrure de sodium. Après évaporation du solvant et cristallisation dans un mélange 70/30 d'éther de pétrole et d'éther diisopropylique, on obtient 1,18 g du produit attendu sous forme de poudre blanche.

PF(°C) : 131-133°C

LC-MS : M+H = 214

RMN ¹H (DMSO) δ(ppm): 5,00 (s, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 3,75 (d, 4H) ; 2,40 (m, 2H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H).

11.4. 6-Méthanesulfonate de 2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6
5 à l'étape 6.2. A partir de 0,97 g (4,55 mmoles) de 6-hydroxy-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 11.3. dissout dans 40 mL de dichlorométhane, de 0,70 mL (5,00 mmoles) de triéthylamine et de 0,39 mL (5,00 mmoles) de chlorure de mésyle et après purification sur colonne de gel
10 de silice en éluant avec un gradient de mélange de 90/10 à 70/30 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, on obtient 0,790 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

11.5. 6-Azido-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle
15

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 à l'étape 2.1. A partir de 0,780 g (2,68 mmoles) de 6-méthanesulfonate de 2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle obtenu à l'étape 11.4. et de 0,350 g (5,35 mmoles)
20 de d'azoture de sodium dans 8 mL de *N,N*-diméthylformamide, on obtient 0,63 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

11.6. 6-Amino-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle
25

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.4.). A partir de 0,638 g (2,68 mmoles) de 6-azido-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 11.5., dans 11 mL d'éthanol, on ajoute 0,276 g
30 (1,34 mmole) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO_3). Après purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%, on obtient 0,330g de produit pur sous forme de poudre blanche.

35 PF(°C) : 50-53°C

LC-MS : M+H = 213

RMN ¹H (DMSO+ D₂O) δ(ppm): 3,80 (s, 2H) ; 3,70 (s, 2H) ; 3,10 (m, 1H) ; 2,30 (t, 2H) ; 1,75 (t, 2H) ; 1,40 (s, 9H).

5 11.7. 6-(3-Ethoxycarbonyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle

A une solution de 0,226 g (1,32 mmole) de 5-hydroxyméthyl-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle dans 10 mL de dichloroéthane, on ajoute 0,341 g (2,64 mmoles) de N,N-diisopropyléthylamine et 0,265 g (1,32 mmole) de chloroformiate de 4-nitrophényle. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2 heures puis on ajoute 0,280 g (1,32 mmole) de 6-amino-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 11.6. en solution dans 4 mL de dichloroéthane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 4 heures. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extraie plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse de soude (1N) puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. On les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

25 On obtient ainsi 0,42 g de produit pur sous forme de solide amorphe.

LC-MS : M+H = 410

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,70 (d, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,40 (m, 3H) ; 3,85 (m, 2H) ; 3,75 (s, 2H) ; 2,40 (t, 2H) ; 2,10 (t, 2H) ; 1,40-1,20 (m, 12H).

11.8. Trifluoroacétate de 5-(2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 à l'étape 6.6. A partir de 0,42 g (1,03 mmole) de 6-(3-

éthoxycarbonyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-2-aza-spiro[3.3]heptane-2-carboxylate de tert-butyle, obtenu à l'étape 11.7. et de 0,86 mL (10,26 mmoles) d'une solution d'acide trifluoroacétique, on obtient 0,43 g de produit sous forme de trifluoroacétate utilisé tel quel dans l'étape 11.9. ci-dessous.

11.9. 5-[2-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle
On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.6.). A partir de 0,43 g (1,03 mmole) de trifluoroacétate de 5-(2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 11.8., de 0,187 g (1,03 mmole) de 2-chloro-6-fluoro-quinoline et de 0,399 g (3,09 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 0,15 g de produit pur sous forme de solide beige.

LC-MS : M+H = 455
PF(°C) : 107-109°C

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,90 (s, 1H) ; 6,70 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,40 (q, 2H) ; 4,10 (s, 2H) ; 4,00 (s, 2H) ; 3,90 (m, 1H) ; 2,50 (t, 2H) ; 2,20 (t, 2H) ; 1,35 (t, 3H).

11.10. 2-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
Dans un tube scellé, une solution de 0,130 g (0,28 mmole) de 5-[2-(6-fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-ylcarbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, préparé à l'étape 11.9., dans 4,13 mL (28,01 mmoles) d'une solution de méthylamine (8M) dans l'éthanol, est agitée à température ambiante pendant 5 heures. On évapore à sec. Le résidu obtenu cristallisé dans l'éther à chaud. Le précipité

ainsi formé est filtré puis rincé abondamment à l'éther. Après séchage sous vide à environ 60°C, on obtient 0,05 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

PF(°C) : 167-169°C

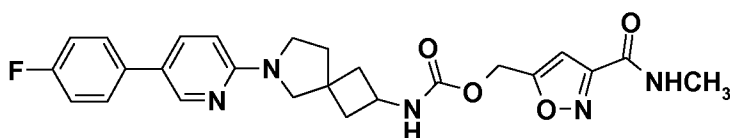
- 5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,15 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,95 (m, 1H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,50 (t, 2H) ; 2,20 (t, 2H).

10

Exemple 12 (Composé N°17)

{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)

15



12.1 2-méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 1 et 1').

- Les isomères 1 et 1' du 2-méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle, préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 6 (étape 6.2.), sont séparés par colonne chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/ acétate d'éthyle de 100/0 à 80/20. On obtient ainsi 1,69 g de l'isomère 1 sous forme de solide blanc et 1,62 g de l'isomère 1' sous forme de solide blanc.

Isomère 1

PF (°C) : 76-78°C

LC-MS : M+H = 306

- 30 R_f = 0.35 (Acétate d'éthyle / cyclohexane : 50 / 50)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 5,08 (m, 1H) ; 3,28 (m, 2H) ; 3,20 (m, 2H) ; 3,15 (s, 3H) ; 2,42 (m, 2H) ; 2,22 (m, 2H) ; 1,85 (m, 2H) ;

1,40 (s, 9H).

Isomère 1'

PF (°C) : 79-82°C

5 LC-MS : M+H = 306

Rf = 0.29 (Acétate d'éthyle / cyclohexane : 50 / 50)

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 5,00 (m, 1H); 3,22 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 2,36 (m, 2H); 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 2H); 1,35 (s, 9H).

10 12.2 2-Azido-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 2')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.3.). A partir de 1,62 g (5,30 mmoles) de 2-méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate

15 (isomère 1'), décrit dans l'exemple 12 (étape 12.1.) et de 0,68 g (10,61 mmoles) d'azide de sodium, on obtient le produit sous forme d'une huile jaune utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20 12.3 2-Amino-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 3')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.4.). A partir de 1,33 g (5,30 mmoles) de 2-azido-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 2')

25 et de 0,54 g (2,65 mmoles) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO₃), on obtient 0,70 g de produit sous forme d'une huile.

LC-MS : M+H = 227

RMN ¹H (DMSO +D₂O) δ (ppm) : 3,24 (m, 1H); 3,15 (m, 4H); 2,12 (m, 2H); 1,74 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,36 (s, 9H).

30

12.4 2-(3-Carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 4')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 (étape 4.2). A partir de 0,70 g (3,09 mmoles) de 2-amino-6-

35 aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 3')

et 1,04 g (3,09 mmoles) de 5-(4-nitro-phénoxy-carbonyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, on obtient 1,10 g de produit sous forme de gomme.

LC-MS : M+H = 424

5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,80 (dl, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,35 (q, 2H); 3,98 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 2,21 (m, 2H); 1,90 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (t, 3H).

10 12.5 Trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl-carbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 5')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.6.). A partir de 1,10 g (2,60 mmoles) de 2-(3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 4') et 2,19 mL (25,98 mmoles) d'acide trifluoroacétique, on obtient le produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20 12.6 5-[6-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl-carbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 6')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.6.). A partir de 0,43 g (1,03 mmole) de trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl-carbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 5'), obtenu à l'étape 12.5., de 0,45 g (2,60 mmoles) de 2-fluoro-5-bromo-pyridine et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 0,68 g de produit pur sous forme d'huile.

12.7 5-{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl-carbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 7')

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.7.). A partir de 0,68 g (1,42 mmole) de 5-[6-(5-bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl]carbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 6') et 0,23 g (1,70 mmole) d'acide 4-fluorophénylboronique, 1,38 g (4,26 mmoles) de carbonate de césium et 0,11 g (0,14 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂, on obtient 0,32 g d'un solide blanc.

PF (°C) = 164-166

LC-MS : M+H = 495

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,22 (t, 2H) ; 6,89 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 4,35 (q, 2H) ; 4,05 (m, 1H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,30 (t, 3H).

15 12.8 {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère I)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.9.). A partir de 0,3g (0,61 mmole) de 5-{6-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}carbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 7') et 15 mL d'une solution de méthyle amine dans le tétrahydrofuranne (1M) à température ambiante. On obtient 0,21 g de produit sous forme d'une solide blanc.

25 LC-MS : M+H = 480

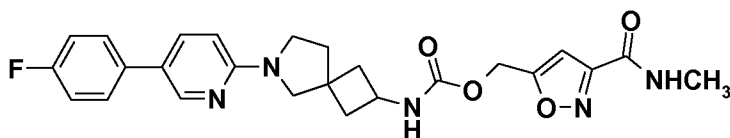
PF(°C) : 203-205

30 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H), 8,40 (s, 1H) ; 7,81 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,50 (s, 2H), 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (s, 3H), 2,30 (m, 2H) ; 1,99 (m, 4H).

Exemple 13 (Composé N°18)

{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-

yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle
(isomère II)



13.1 2-Azido-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-
5 butyle (isomère 2)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6
(étape 6.3.). A partir de 2,49 g (8,15 mmoles) de 2-
méthanesulfonyloxy-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate
(isomère 1), décrit dans l'exemple 12 (étape 12.1.) et de 1,07
10 g (16,31 mmoles) d'azide de sodium, on obtient le produit
utilisé tel quel dans l'étape suivante.

13.2 2-Amino-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-
butyle (isomère 3)

15 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6
(étape 6.4.). A partir de 2,05 g (8,15 mmoles) de 2-azido-6-
aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 2)
et de 0,84 g (4,08 mmoles) de catalyseur de Lindlar (PdCaCO₃),
on obtient 1,11 g de produit sous forme d'une huile jaune.

20 LC-MS : M+H = 227

RMN ¹H (DMSO +D₂O) δ (ppm) : 3,25 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,10
(m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,40 (s,
9H).

25 13.3 2-(3-Carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-
spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 4)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 4
(étape 4.2). A partir de 1,11 g (4,90 mmoles) de 2-amino-6-
aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 3)
30 et 1,64 g (4,90 mmoles) de 5-(4-nitro-
phénoxy-carbonyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle, on
obtient 1,65 g de produit sous forme de gomme.

LC-MS : M+H = 424

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,75 (large t, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,35 (q, 2H); 3,99 (m, 1H); 3,21 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 1,92 (m, 2H); 1,81 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,32 (t, 3H).

5

13.4 Trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 5)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.6.). A partir de 1,65 g (3,90 mmol) de 2-(3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthoxycarbonylamino)-6-aza-spiro[3.4]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle (isomère 4) et 3,28 mL (38,96 mmol) d'acide trifluoroacétique, on obtient le produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15

13.5 5-[6-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 6)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.6.). A partir de 1,7 g (3,90 mmol) de trifluoroacétate de 5-(6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl)-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 5), de 0,68 g (3,90 mmol) de 2-fluoro-5-bromopyridine et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient ainsi 1,00 g de produit pur sous forme de gomme.

LC-MS : M+H = 479

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,11 (s, 1H); 7,80 (large d, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,21 (s, 2H); 4,39 (q, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 2,25 (m, 2H); 2,01 (m, 4H); 1,30 (t, 3H).

13.6 5-{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 7)

35

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.7.). A partir de 1,00 g (2,09 mmoles) de 5-[6-(5-bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxy-méthyl]-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 6) et 0,29 g (2,09 mmoles) d'acide 4-fluorophénylboronique, 2,03 g (6,26 mmoles) de carbonate de césium et 0,17 g (0,21 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂, on obtient 0,50 g d'une gomme après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

LC-MS : M+H = 495

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,39 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,22 (t, 2H) ; 6,90 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,38 (q, 2H) ; 4,06 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,38 (m, 2H) ; 2,28 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,32 (t, 3H).

15

13.7 {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle (isomère II)

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 6 (étape 6.9.). A partir de 0,50g (1,01 mmole) de 5-{6-[5-(4-fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylcarbamoyloxyméthyl}-isoxazole-3-carboxylate d'éthyle (isomère 7) et 25 mL d'une solution de méthyle amine dans le tétrahydrofurane (1M) à température ambiante. On obtient 0,32 g de produit sous forme d'un solide blanc.

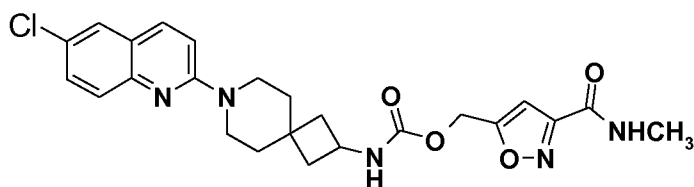
PF(°C) : 194-196

LC-MS : M+H = 480

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H), 8,38 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,23 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,48 (d, 1H) ; 5,18 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H), 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (d, 3H), 2,25 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).

Exemple 14 (Composé N°19)

[7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle



14.1 2-Hydroxyimino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle

5 A une solution de 1,00 g (4,18 mmoles) de 2-Oxo-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle (US6,498,159) dans 60 mL d'éthanol, on ajoute 0,58 g (8,36 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1,15 g (8,36 mmoles) de carbonate de potassium puis on laisse agiter à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane et on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant,

10 on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99/1/0,1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 0,831 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

LC-MS : M+H = 255

20 PF(°C) : 117-119

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,30 (m, 4H) ; 2,60 (d, 4H) ; 1,55 (m, 4H) ; 1,40 (s, 9H).

14.2 2-Amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle

25 A une solution de 0,50 g (1,97 mmole) de 2-Hydroxyimino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle obtenu à l'étape précédente, dans 32 mL d'une solution d'ammoniaque 7N dans le méthanol. On ajoute ensuite 0,11 g (1,97 mmole) de Nickel de Raney. Le milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène (20 psi) à température ambiante pendant 2 heures 30 minutes. On filtre sur büchner

30

puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium puis on les sèche sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 90/10/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 0,39 g de produit pur sous forme d'une huile incolore.

LC-MS : M+H = 241

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,40 (m, 1H) ; 3,30-3,10 (m, 4H) ; 2,25-2,15 (m, 2H) ; 1,70 (large s, 2H) ; 1,50-1,35 (m, 6H) ; 1,30 (m, 9H).

15

14.3 2-Ethoxycarbonylamino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle

A une solution contenant 10,00 g (41,61 mmoles) de 2-Amino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle obtenu à l'étape précédente, 13,44 g (104,02 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et 0,51 g (4,16 mmoles) de *N,N*-diméthylaminopyridine dans 300 mL de 1,2-dichloroéthane, refroidie à environ 0°C, on ajoute au goutte à goutte 4,96 g (45,77 mmoles) de chloroformiate d'éthyle. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 12 heures. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99/1/0,1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 8,728 g de produit pur sous forme d'une huile de couleur marron.

LC-MS : M+H = 313

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 4,80 (large s, 1H) ; 4,10 (m, 3H) ; 3,30 (m, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 1,60 (m, 6H) ; 1,50 (s, 9H) ; 1,25 (t, 3H).

5

14.4 Chlorhydrate de (7-Aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate d'éthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.5.). A partir de 8,63g (27,62 mmoles) de 2-éthoxycarbonylamino-7-aza-spiro[3.5]nonane-7-carboxylate de tert-butyle obtenu à l'étape précédente et de 27,62 mL (110,50 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane et après filtration sur fritté et lavage à l'éther, on obtient 5,18g de produit sous forme de chlorhydrate.

15

LC-MS : M+H = 249

PF(°C) : 238-240

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,80 (large s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 3,90 (m, 3H) ; 2,80 (m, 4H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,60 (m, 6H) ; 1,25 (t, 3H).

20

14.5 [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle

Dans un tube scellé, on introduit 0,166 g (0,78 mmole) de (7-Aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate d'éthyle obtenu à l'étape précédente et utilisé sous forme de base, 0,155 g (0,78 mmole) de 2-chloro-6-chloro-quinoline et 0,113 g (0,82 mmole) de carbonate de potassium dans 2 mL de DMSO. On chauffe ensuite à 130°C pendant 12 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le mélange réactionnel par du dichlorométhane et de l'eau. On sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation

30

35

du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2/0,2 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 0,151 g de produit pur sous forme de poudre.

5 LC-MS : M+H = 374

PF(°C) : 137-139

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,80 (d, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,10 (d, 1H) ; 4,80 (large s, 1H) ; 4,20 (m, 3H) ; 3,70 (m, 4H) ; 2,50 (m, 2H) ; 1,90-1,60 (m, 6H) ;
10 1,30 (t, 3H).

14.6 7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylamine
A une solution de 0,242 g (0,65 mmole) de [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle,
15 obtenu à l'étape 12.5. dans 3,25 mL de Ethanol/Eau (1/1), on ajoute, à température ambiante, 0,726 g (12,95 mmoles) d'hydroxyde de potassium. On chauffe ensuite à 110°C pendant 12 heures. On ajoute 0,363 g (6,47 mmoles) d'hydroxyde de potassium et on laisse agiter 3 heures. On laisse revenir à
20 température ambiante puis on concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par du dichlorométhane et une solution d'acide chlorhydrique 1N. On lave la phase aqueuse acide avec du dichlorométhane puis on basifie avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N que l'on extrait plusieurs fois avec
25 du dichlorométhane. On sèche ensuite les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient ainsi 0,188g de produit attendu sous forme d'huile.

LC-MS : M+H = 302

30 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 3,60 (m, 4H) ; 3,30 (m, 2H) ; 2,10 (m, 2H) ; 1,50-1,30 (m, 6H).

14.7 [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
35 carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,181 g (0,60 mmole) de 7-(6-chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylamine, décrit dans l'étape précédente (étape 12.6.), de 0,231 g (0,72 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 4.1., de 0,194 g (1,50 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,037g (0,30 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine dans 6mL de 1-2 dichloroéthane et après cristallisation dans l'éther, le produit est filtré sur fritté, rincé à l'éther et séché sous vide à environ 70°C. On obtient ainsi 0,220g de produit pur sous forme de poudre blanche.

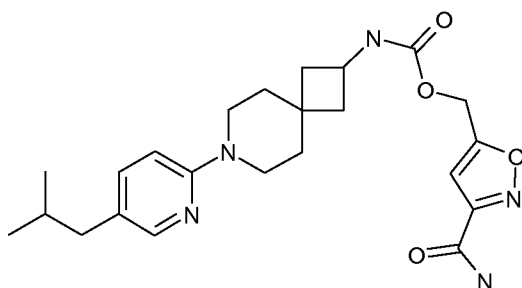
LC-MS : M+H = 484

PF(°C) : 194-196

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,75-3,55 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H).

Exemple 15 (Composé N°31)

[7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle



15.1. [7-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle

Dans un tube scellé, on introduit 0,60 g (2,41 mmoles) de

chlorhydrate de (7-aza-spiro[3.5]non-2-yl)-carbamate d'éthyle, obtenu à l'étape 14.4. (exemple 14), 0,57 g (2,41 mmoles) 2,5-dibromo-pyridine et 0,70 g (5,07 mmoles) de carbonate de potassium dans 2 mL de diméthylsulfoxyde. On chauffe ensuite à 130°C pendant 15 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le milieu réactionnel avec une solution saturée de chlorure de sodium puis on l'extrait avec du dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur plaques préparatives en éluant avec un mélange de 100/0/0 à 99/1/0,1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 0,75 g de produit pur sous forme de poudre. PF(°C) : 113-115°C

15

15.2 {7-[5-(2-Méthyl-propényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate d'éthyle

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 (étape 2.7.). A partir de 0,50 g (1,36 mmoles) de [7-(5-bromopyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle, préparé à l'étape précédente, de 0,33 mL (1,63 mmoles) de 2-méthyl-1-propénylboronate de pinacol (commercial), de 1,33 g (4,07 mmoles) de carbonate de césium, en suspension dans 9 mL d'un mélange 9/1 de tétrahydrofurane et d'eau, de 0,11 g (0,14 mmole) de PdCl₂dppf.CH₂Cl₂ et après purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 100/0/0 à 99/1/0,1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 28%, on obtient 0,39 g de produit attendu sous forme de cire.

15.3 [7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle

A une solution de 0,37 g (1,08 mmole) de {7-[5-(2-méthyl-propényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate d'éthyle obtenu à l'étape précédente, dans 15 mL de méthanol, on ajoute 0,05 g (0,45 mmole) de Palladium sur charbon. Le

milieu réactionnel est placé dans un appareil de Parr sous atmosphère d'hydrogène (10 psi) à température ambiante pendant 2 heures. On filtre sur büchner puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient ainsi 0,37 g de produit
5 attendu sous forme d'une cire jaune.

15.4 7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylamine
A une solution de 0,37 g (1,08 mmole) de [7-(5-isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate d'éthyle,
10 dans 5 mL de éthanol/eau (1/1), on ajoute, à température ambiante, 1,21 g (21,65 mmoles) d'hydroxyde de potassium. On chauffe ensuite à 110°C pendant 15 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on concentre sous pression réduite. On reprend le milieu réactionnel avec une solution saturée de
15 chlorure de sodium et du dichlorométhane, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait au dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite et purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 100/0/0 à 96/4/0,4 de
20 dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 28%, on obtient 0,27 g de produit attendu sous forme de cire.

LC-MS : M+H = 274

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 8,00 (s, 1H); 7,30 (d, 1H); 6,60 (d, 1H); 3,50 (m, 3H); 3,40 (m, 2H); 2,30 (m, 4H); 1,80 (m, 1H);
25 1,70 (m, 4H); 1,50 (m, 4H); 0.90 (d, 6H).

15.5 4-Nitro-phényl-carbonate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

A une solution de 2,00 g (14,07 mmoles) de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthanol, de 1,71 mL (21,11 mmoles) de pyridine
30 et de 0,17 g (1,41 mmoles) de N,N-diméthylaminopyridine dans 15 mL de dichlorométhane, refroidie à environ 0°C, sont ajoutés par petites portions 2,84 g (14,07 mmoles) de chloroformiate de 4-nitrophényle. Le milieu est maintenu sous
35 agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante

pendant 1 heure. Le précipité formé est filtré puis rincé abondamment avec le diisopropyléther. Après séchage sous vide à environ 60°C, on obtient 3,12 g de produit attendu sous la forme d'un solide blanc utilisé tel quel dans l'étape suivante.

PF(°C) : 143-145

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ (ppm) : 8,40 (d, 2H) ; 8,25 (large s, 1H) ; 7,90 (large s, 1H) ; 7,65 (d, 2H) ; 7,0 (s, 1H) ; 5,50 (s, 2H).

15.6 [7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,26 g (0,95 mmole) de 7-(5-isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylamine, obtenu à l'étape 15.4, de 0,35 g (1,15 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à l'étape 15.5, de 0,42 mL (2,39 mmoles) de *N,N*-diisopropyléthylamine et de 0,06 g (0,48 mmole) de *N,N*-diméthylaminopyridine, dans 9 mL de 1,2-dichloroéthane, on obtient 0,35 g de produit pur sous forme de poudre blanche.

PF(°C) : 178-180°C

LC-MS : M+H = 442

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,15 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 4H); 0,85 (d, 6H).

Exemple 16 (Composé N°40)

[6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

16.1 1-Benzyloxycarbonylamino-6-aza-spiro[2.5]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle

5,00 g (19,58 mmoles) de 6-aza-spiro[2.5]octane-1,6-dicarboxylate de 6-*tert*-butyle (commerciale) est mis en solution dans 11 mL de toluène puis à 0°C sous argon, 2,99 mL (21,54 mmoles) de triéthylamine et 4,66 mL (21,54 mmoles) de diphenylphosphonique azide sont ajoutés. Laisser revenir à température ambiante et agiter pendant 1 heure 30 à 110°C. L'alcool benzylique (2,23 mL; 21,54 mmoles) est ensuite ajouté puis le mélange agité à 110°C pendant 15 heures.

Après retour à température ambiante, une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium est ajoutée, le mélange est extrait à l'éther diéthylique puis les phases organiques réunies sont lavées succesivement par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite et purification sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 100/0/0 à 98/2/0,2 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque 28%, on obtient 5,50 g de produit attendu sous forme d'huile jaune.

LC-MS : M+H = 361

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 7,40 (m, 5H); 5,10 (s, 2H); 3,45-3,20 (m, 4H); 2,40 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,30 (m, 3H), 1,20 (m, 1H); 1,75 (m, 1H); 1,45 (m, 1H).

25

16.2 (6-Aza-spiro[2.5]oct-1-yl)-carbamate de benzyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.5.). A partir de 5,50 g (15,28 mmoles) de 1-benzyloxy-carbonylamino-6-aza-spiro[2.5]octane-6-carboxylate de *tert*-butyle obtenu à l'étape précédente et de 15,28 mL (61,10 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane et après extraction basique, on obtient 3,56 g de produit sous forme poudre jaune claire.

LC-MS : M+H = 261

PF(°C) : 223-225

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,40 (m, 6H); 5,10 (s, 2H); 3,00 (m, 3H); 2,40 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,70-1,40 (m, 2H).

5 16.3 [6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de benzyle

Dans un ballon, on introduit 0,60 g (2,30 mmoles) de (6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl)-carbamate de benzyle obtenu à l'étape précédente, 0,36 mL (3,00 mmole) de 2-chloro-4-trifluorométhylpyrimidine et 0,80 mL (4,61 mmoles) de diisopropyléthylmaine dans 17 mL d'acétonitrile et 3 mL de diméthylformamide. On chauffe ensuite à 95°C pendant 15 heures. On laisse revenir à température ambiante puis on reprend le mélange réactionnel par du dichlorométhane et de l'eau. On sépare la phase aqueuse, on l'extraît deux fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. Après évaporation du solvant, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange de 100/0/0 à 99/1/0,1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%. On obtient ainsi 0,88 g de produit sous forme d'huile.

LC-MS : M+H = 407

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,40 (m, 4H); 7,20 (m, 1H); 7,00 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 3,95 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,50 (m, 2H); 1,30 (m, 2H); 1,75 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

30 16.4 6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-ylamine

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 (étape 2.5.). A partir de 0,86 g (2,13 mmoles) de [6-(4-trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de benzyle obtenu à l'étape précédente et de 3,74 mL

(21,33 mmoles) d'une solution d'acide bromydrique à 35 % dans l'acide acétique et après extraction basique et organisation dans l'éther diéthylique, on obtient 0,32 g de produit sous forme poudre blanche.

5 PF(°C) : 243-245°C

LC-MS : M+H = 273

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 8,15 (**s large**, 2H); 7,00 (d, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,00 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 1H); 1,35 (m, 1H); 1,90 (m, 1H);
10 1,80 (m, 1H).

16.5 [6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle

15 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 à l'étape 1.1. A partir de 0,15 g (0,55 mmole) de 6-(4-trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-ylamine, obtenu à l'étape 16.4, de 0,20 g (0,66 mmole) de 4-nitro-phényl-carbonate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle, obtenu à
20 l'étape 15.5, de 0,24 mL (1,38 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine et de 0,03 g (0,28 mmole) de N,N-diméthylaminopyridine, dans 5 mL de 1,2-dichloroéthane, on obtient 0,15 g de produit pur sous forme de poudre blanche après purification par chromatographie sur gel de silice en
25 éluant avec un mélange de 100/0/0 à 98/2/0,2 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 28%.

PF(°C) : 183-185°C

LC-MS : M+H = 441

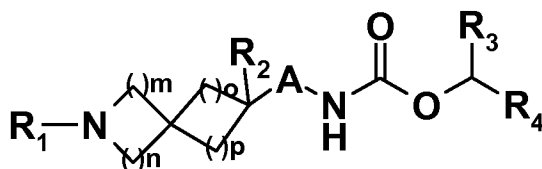
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85
30 (s large, 1H); 7,70 (s large, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les
35 propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans ce tableau :

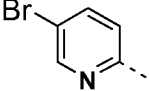
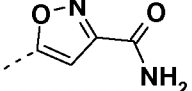
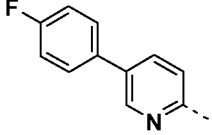
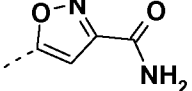
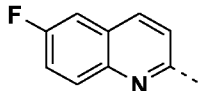
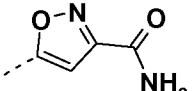
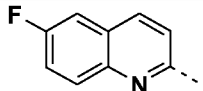
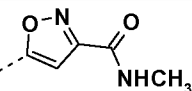
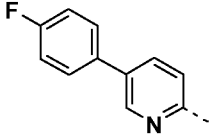
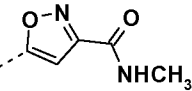
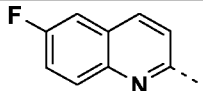
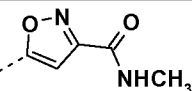
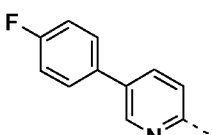
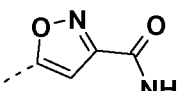
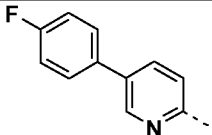
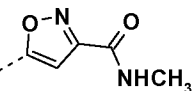
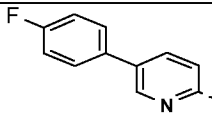
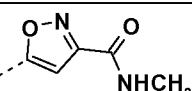
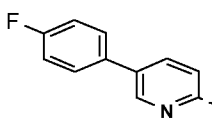
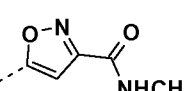
- tous les composés sont sous forme de base libre ;
- les composés N° 10 et 11 sont des mélanges d'isomères. Le composé N° 12 est sous forme d'isomère I tandis que le composé N° 13 est sous forme d'isomère II. Le composé N° 17 est sous forme d'isomère I tandis que le composé N° 18 est sous forme d'isomère II. Les composées 16, 21 et 22 sont sous la forme d'un isomère. Ces isomères correspondent aux isomères de position de la chaîne -A-NH- par rapport à la chaîne $-(CH_2)_nN-$.
- la colonne « PF (°C) » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C).
- Le composé 26 est sous forme de sel.

Tableau 1

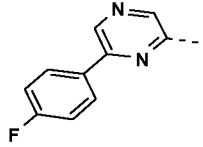
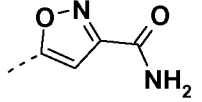
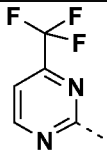
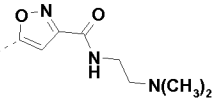
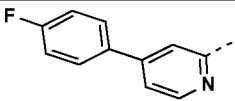
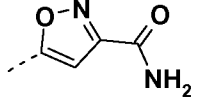
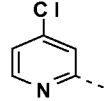
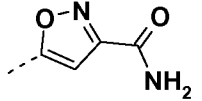
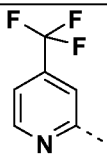
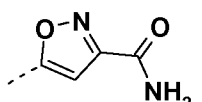
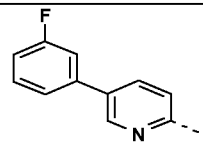
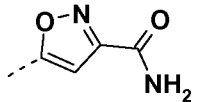
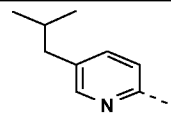
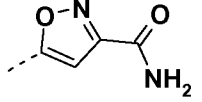
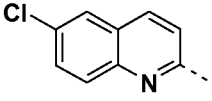
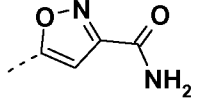
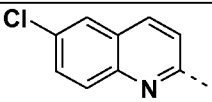
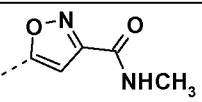
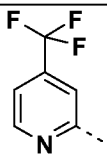
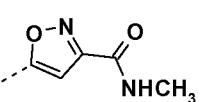


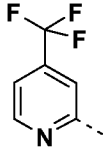
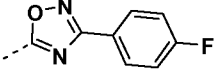
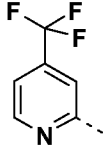
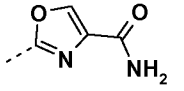
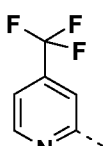
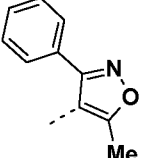
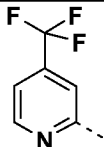
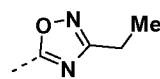
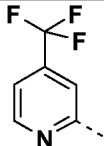
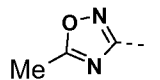
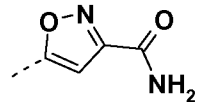
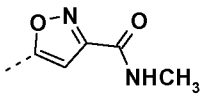
(I)

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
1.		2	2	1	1	liaison	H	H		107- 109°C
2.		2	2	1	1	liaison	H	H		226- 228°C
3.		2	2	1	1	liaison	H	H		167- 169°C

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
4.		2	2	1	1	liaison	H	H		165- 167°C
5.		2	2	1	1	liaison	H	H		216- 218°C
6.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		190- 192°C
7.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		134- 136°C
8.		2	2	1	1	liaison	H	H		219- 221°C
9.		2	2	1	1	liaison	H	H		193- 195°C
10.		2	1	1	1	liaison	H	H		216- 218°C
11.		2	1	1	1	liaison	H	H		184- 186°C
12.		2	1	1	1	CH ₂	H	H	 isomère I	171- 173°C
13.		2	1	1	1	CH ₂	H	H	 isomère II	180- 182°C

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
14.		2	2	1	1	liaison	H	H		188- 190°C
15.		1	1	1	1	liaison	H	H		167- 169°C
16.		2	1	1	1	CH ₂	H	H		102- 104°C
17.		2	1	1	1	liaison	H	H		203- 205°C isomère I
18.		2	1	1	1	liaison	H	H		194- 196°C isomère II
19.		2	2	1	1	liaison	H	H		194- 196°C
20.		1	1	1	1	liaison	H	H		239- 241°C
21.		2	1	1	1	liaison	H	H		175- 177°C
22.		2	1	1	1	liaison	H	H		167- 170°C
23.		1	1	1	1	liaison	H	H		218- 220°C
24.		2	2	1	1	liaison	H	H		153- 155°C

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
25.		2	2	1	1	liaison	H	H		145- 147 °C
26.		2	2	1	1	liaison	H	H		147- 150 °C
27.		2	2	1	1	liaison	H	H		162- 164 °C
28.		2	2	1	1	liaison	H	H		164- 166 °C
29.		2	2	1	1	liaison	H	H		162- 164 °C
30.		2	2	1	1	liaison	H	H		214- 216 °C
31.		2	2	1	1	liaison	H	H		178- 180 °C
32.		2	2	1	1	liaison	H	H		216- 218 °C
33.		2	2	1	1	CH ₂	H	H		179- 181 °C
34.		2	2	1	1	liaison	H	H		116- 118 °C

N°	R ₁	m	n	o	p	A	R ₂	R ₃	R ₄	PF (°C)
35.		2	2	1	1	liaison	H	H		103,5- 105,5°C
36.		2	2	1	1	liaison	H	H		153,5- 155,5°C
37.		2	2	1	1	liaison	H	H		115,6- 117,6°C
38.		2	2	1	1	liaison	H	H		87,6- 89,6°C
39.		2	2	1	1	liaison	H	H		66-68°C
40.		2	2	1	0	liaison	H	H		183-185
41.		2	2	1	0	liaison	H	H		165-167

Le tableau 2 qui suit donne les résultats des analyses RMN ¹H pour les composés du tableau 1.

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
----	---

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
1	8,80 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,30-7,15 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 4,90 (large s, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80-1,60 (m, 6H) .
2	8,15 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (large s, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,70 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H) .
3	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,90 (large s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,00 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H) .
4	8,10 (s, 2H) ; 7,80 (s, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,60 (d, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H) ; 1,65-1,45 (m, 4H) .
5	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,90-7,70 (m, 3H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H) ; 1,65-1,45 (m, 4H) .
6	8,15 (large s, 1H) ; 8,0 (d, 1H) ; 7,85 (large s, 1H) ; 7,60-7,35 (m, 4H) ; 7,25 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,70 (t, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,60 (m, 4H) .
7	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,70 (t, 2H) ; 3,60 (t, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,50 (m, 4H) .
8	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,90-7,70 (m, 2H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 1H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,75 (m; 2H) ; 1,65-1,45 (m, 4H) .
9	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,70 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (t, 2H) ; 1,70 (t, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H) .
10	8,40 (s, 1H) ; 8,20 (large s, 1H) ; 7,80 (large s, 3H) ; 7,60 (s, 2H) ; 7,30 (s, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50 -3,30 (m, 4H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H) .

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
11	8,70 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (t, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,50-3,30 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).
12	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H).
13	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,30 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,40 (m, 1H) ; 2,10 (t, 2H) ; 1,90 (t, 2H) ; 1,80 (t, 2H).
14	8,60 (s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,70 (large s, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,30 (d, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,70-3,50 (m, 4H) ; 2,35 (m, 2H) ; 1,80 (t, 2H) ; 1,70-1,40 (m, 4H).
15	8,70 (large s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,50 (m, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 4,15 (s, 2H) ; 4,05 (s, 2H) ; 3,95 (m, 1H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,50 (t, 2H) ; 2,20 (t, 2H).
16	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,55 (m, 3H) ; 7,40 (m, 1H) ; 6,90 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 3,55 (t, 2H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,10 (t, 2H) ; 2,75 (s, 3H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,02 (m, 4H) ; 1,80 (m, 2H).
17	8,70 (large s, 1H) ; 8,40 (s, 1H) ; 7,81 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,25 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,50 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,50 (s, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 1,99 (m, 4H).
18	8,70 (large s, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,60 (m, 2H) ; 7,23 (t, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 6,48 (d, 1H) ; 5,18 (s, 2H) ; 4,08 (m, 1H) ; 3,45 (m, 2H) ; 3,40 (m, 2H) ; 2,78 (d, 3H) ; 2,25 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H).
19	8,70 (large s, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 7,80 (m, 2H) ; 7,50 (m, 2H) ; 7,30 (d, 1H) ; 6,80 (s, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,10 (m, 1H) ; 3,75-3,55 (m, 4H) ; 2,80 (s, 3H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,70 (m, 2H) ; 1,70-1,50 (m, 4H).
20	8,40 (s, 1H) ; 8,15 (s large, 1H) ; 7,80 (m, 3H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,25 (m, 2H) ; 6,80 (s, 1H) ; 6,40 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 4,00 (m, 2H) ; 3,90 (m, 3H) ; 2,50 (m, 2H) ; 2,15 (m, 2H)

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
21	8,70 (s large, 1H); 8,10 (s, 1H); 7,80 (dl, 1H); 7,60 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H) .
22	8,70 (s large, 1H); 8,30 (m, 1H); 7,80 (dl, 1H); 6,80 (m, 2H); 6,70 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,30 (m, 2H); 2,00 (m, 4H) .
23	8,70 (m, 1H); 8,40 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,60 (m, 2H); 7,25 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 6,40 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,95 (m, 1H); 3,90 (s, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H) .
24	8,70 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (s large, 1H); 6,95 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) .
25	8,40 (s, 1H); 8,30 (s, 1H); 8,10 (m, 3H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (dl, 1H); 7,30 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,60 (m, 2H) .
26	10,10 (s large, 1H); 9,00 (m, 1H); 8,60 (m, 1H); 7,70 (s large, 1H); 6,90 (m, 1H); 6,80 (m, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 4H); 3,35 (m, 2H); 2,80 (s, 6H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) .
27	8,15 (m, 2H); 7,85 (m, 3H); 7,75 (dl, 1H); 7,30 (m, 2H); 7,00 (s, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) .
28	8,15 (s large, 1H); 8,05 (d, 1H); 7,80 (s large, 1H); 7,75 (dl, 1H); 6,90 (s, 1H); 6,80 (s, 1H); 6,65 (d, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 2H); 3,40 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) .
29	8,30 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,75 (dl, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H) .

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
30	8,50 (s, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,90 (m, 2H); 7,65 (dl, 1H); 7,50 (m, 3H); 7,10 (m, 1H); 6,90 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
31	8,15 (m, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 6,75 (m, 2H); 5,20 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 2,30 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 3H); 1,55 (m, 4H); 0,85 (d, 6H).
32	8,15 (s, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,85 (m, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,65 (m, 2H); 1,55 (m, 2H).
33	8,70 (m, 1H); 8,00 (d, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,55 (m, 3H); 7,30 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,70 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,40 (m, 1H); 1,90 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
34	8,70 (s large, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,75 (dl, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 6,75 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,60 (m, 2H); 3,50 (m, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 2H); 1,50 (m, 2H).
35	8,30 (d, 1H); 8,10 (m, 2H); 8,95 (dl, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,40 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,60 (m, 4H).
36	8,60 (s, 1H); 8,30 (d, 1H); 7,80 (dl, 1H); 7,60 (s large, 1H); 7,50 (s large, 1H); 7,05 (s, 1H); 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,50 (m, 4H).
37	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 2H); 7,55 (m, 4H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 4,95 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,50 (m, 4H); 2,50 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).
38	8,30 (d, 1H); 7,90 (m, 1H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 5,30 (s, 2H); 4,00 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,75 (q, 2H); 2,10 (m, 2H); 1,80 (m, 2H); 1,55 (m, 4H); 1,25 (t, 3H).
39	8,30 (d, 1H); 7,75 (m, 1H); 7,10 (s, 1H), 6,80 (d, 1H); 5,10 (s, 2H); 4,05 (m, 1H); 3,55 (m, 4H); 2,60 (s, 3H); 2,20 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,55 (m, 4H).

N°	RMN ¹ H (DMSO ou CDCl ₃ , 400MHZ) δ (ppm)
40	8,70 (d, 1H); 8,15 (s large, 1H); 7,85 (s large, 1H); 7,70 (s large, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)
41	8,70 (m, 2H); 7,70 (s large, 1H); 7,00 (d, 1H); 6,80 (s, 1H); 5,20 (s, 2H); 3,90 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 2,80 (d, 3H); 2,50 (m, 1H); 1,40 (m, 3H); 1,30 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 1,50 (m, 1H)

Le tableau 3 qui suit donne les résultats des analyses LCMS pour les composés du tableau 1.

Méthode LC-MS (M+H) :

- 5 UPLC / TOF - Gradient 3 min - H₂O / ACN / TFA T0 : 98%A - T 1,6 à T 2,1min : 100% B - T 2,5 à T 3 min : 98% A Voie A : H₂O + 0,05% TFA ; Voie B : ACN + 0,035% TFA Débit : 1.0 mL/min - T°= 40°C - Injection 2μL - Colonne Acquity BEH C18 (50*2,1mm ; 1,7μm)"; 220 nm

10

Table 3

N°	MASSE LCUVMS	TEMPS DE RETENTION (min)	ion observé
1	427	0,78	MH+
2	454	0,74	MH+
3	454	0,95	MH+
4	464	0,82	MH+
5	480	0,84	MH+
6	468	0,78	MH+
7	482	0,80	MH+
8	494	0,87	MH+
9	468	0,76	MH+
10	466	0,80	MH+
11	480	0,83	MH+
12	494	0,88	MH+
13	494	0,88	MH+
14	454	0,71	MH+
15	440	0,73	MH+
16	468	0,77	MH+

17	480	0,83	MH+
18	480	0,83	MH+
19	484	0,83	MH+
20	452	0,86	MH+
21	464	0,77	MH+
22	454	0,83	MH+
23	466	0,89	MH+
24	455	1,24	MH+
25	481	1,15	MH+
26	526	1,11	MH+
27	480	0,92	MH+
28	420	0,76	MH+
29	454	0,95	MH+
30	480	0,92	MH+
31	442	0,91	MH+
32	470	0,87	MH+
33	498	0,97	MH+
34	468	1,16	MH+
35	506	1,24	MH+
36	454	0,85	MH+
37	501	1,25	MH+
38	440	1,06	MH+
39	426	0,97	MH+
40	441	1,11	MH+
41	455	1,18	MH+

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase).

5

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 et *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* (2004), 60(2), 171-177). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats membranaires sont préparés

10

extemporanément par homogénéisation des tissus à l'aide d'un appareil Precellys® dans le tampon de réaction (Tris-HCl 10 mM pH=8, NaCl 150 mM et acide éthylène-diamine-tétraacétique (EDTA) 1 mM). La réaction enzymatique est conduite dans des

5 plaques de filtration Multiscreen 96puits dans un volume final de 70µl. Du tampon de réaction supplémenté avec de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (BSA, 1 mg/mL) est utilisé pour la réaction enzymatique, la dilution des composés et de

10 l'anandamide [éthanolamine 1-³H]. Sont ajoutés successivement dans les puits, du tampon de réaction contenant la BSA (43µl/puit), les composés dilués testés à différentes concentrations (7µl/puit contenant 1% de DMSO) et la

15 préparation membranaire (10µl/puit soit 200 µg de tissu par essai). Après 20 minutes de pré-incubation des composés avec l'enzyme à 25°C, la réaction est démarrée par l'addition d'anandamide [éthanolamine 1-³H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée avec de l'anandamide froide (10µl/puit, concentration finale de 10 µM, 0,01µCi par essai). Après 20

20 minutes d'incubation à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition d'une solution de charbon actif 5M préparée dans un tampon NaCl 1,5M et HCl 0,5M (50µl/puit). Le mélange est agité 10 minutes puis la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1-³H] est récupérée par filtration sous-vide et comptée par scintillation liquide.

25 Dans ces conditions, les composés les plus actifs de l'invention présentent des CI₅₀ (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 µM, par exemple les composés n°4, n°6, n°8, n°10, n°12, n°19, n°25, n°31, n°40 ont des CI₅₀ respectives de

30 0,0082, 0,00025, 0,00072, 0,0023, 0,00085, 0,0018, 0,0017, 0,0043, 0,0005 µM.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH.

35 L'activité *in vivo* des composés de l'invention a été évaluée

dans un test d'analgésie.

Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % contenant 5 % d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont administrés par voie orale (p.o.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.) en suspension dans du Tween 80 à 0,5 %, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants de l'invention réduisent de 35 à 80 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg. Par exemple, le composé n°5 du tableau 1 réduit de 50% le nombre d'étirements induits par le PBQ, à la dose de 30 mg/kg p.o. à 120 minutes.

L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces substances endogènes. Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués. On peut par exemple citer les maladies et les affections suivantes : la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète et à la

chimiothérapie, les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie, les troubles du comportement alimentaire en particulier les anorexies et cachexies de diverses natures, les pathologies neurologiques et psychiatriques : tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses, les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et aux traumatismes crâniens et médullaires, l'épilepsie, les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil, les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque, ischémies cardiaques, l'ischémie rénale, les cancers : tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaire, astrocytomes, astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwénnomes), les désordres du système immunitaire, notamment les maladies auto-immunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies auto-immunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la

lignée plasmocytaire, les maladies allergiques :
l'hypersensibilité immédiate ou retardée, rhinites ou
conjonctivites allergiques, dermatites de contact, les
maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes :
5 SIDA, méningites, les maladies inflammatoires, notamment les
maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde,
ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de
Crohn, syndrome du colon irritable, l'ostéoporose, les
affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome, les
10 affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires,
bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction
chronique des voies respiratoires, emphysème, les maladies
gastro-intestinales: syndrome du colon irritable, désordres
inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées, l'incontinence
15 urinaire et l'inflammation vésicale.

L'utilisation des composés selon l'invention, à l'état de
base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat
pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un
20 médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus
mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

L'invention a également pour objet des médicaments qui
comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition à
25 un acide, ou encore un hydrate ou un solvat
pharmaceutiquement acceptable du composé de formule (I). Ces
médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment
dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées.

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

acceptable dudit composé, et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients
5 habituels qui sont connus de l'homme du métier.

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent
20 les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes
25 d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

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

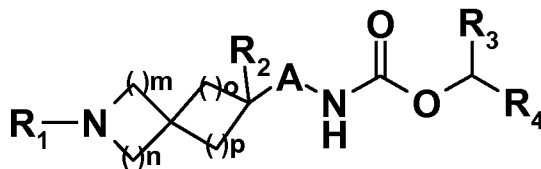
Composé selon l'invention	50,0 mg
Mannitol	223,75 mg
35 Croscarmellose sodique	6,0 mg

Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

- 5 Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.
- Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages
- 10 appartiennent également à 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.
- 15 L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, d'un solvat ou d'un
- 20 hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle

R₂ représente un atome d'hydrogène, de fluor ou un groupe hydroxyle, cyano, trifluorométhyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, NR₈R₉ ;

m, n, o et p représentent, indépendamment l'un de l'autre, un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

A représente une liaison covalente ou un groupe C₁₋₈-alkylène ;

R₁ représente un groupe R₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₆ et/ou R₇ ;

R₅ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphthalényle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle ;

R₆ représente un atome d'halogène, un groupe cyano, -CH₂CN, nitro, hydroxyle, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₁₋₆-haloalcoxy, C₁₋₆-

halothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène-O-, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂NR₈R₉, COR₈, CO₂R₈, CONR₈R₉, SO₂R₈, SO₂NR₈R₉ ou -O-(C₁₋₃-alkylène)-O- ;

5

R₇ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazole, thiadiazole, phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazine, naphtalène, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, imidazopyrimidinyle, thiènoprimidinyle, benzofuranyle, benzothiènyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, indolyle, isoindolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, thiènoppyridinyle, imidazopyridinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, phényloxy, benzyloxy, pyrimidinoxy ;

le ou les groupes R₇ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₆ identiques ou différents l'un de l'autre ;

25 R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, un groupe C₁₋₆-alkyle ou un groupe trifluorométhyle ;

R₄ représente un groupe choisi parmi un furanyle, pyrrolyle, thiènyle, thiazolyle, isothiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, imidazolyle, triazolyle, tétrazolyle;

ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-haloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, C₁₋₆-haloalcoxy, cyano, NR₈R₉, NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉,

35

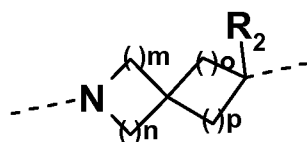
$\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, COR_8 , CO_2R_8 , CONR_8R_9 , $\text{CON}(\text{R}_8)(\text{C}_{1-3}\text{-alkylène-}$
 $\text{NR}_{10}\text{R}_{11})$, SO_2R_8 , $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alkylène})-\text{O}-$, phényle,
 phényloxy, benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle,
 triazinyle ou pyrimidinyle; les groupes phényle, phényloxy,
 5 benzyloxy, pyridinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, triazinyle et
 pyrimidinyle pouvant être substitués par un ou plusieurs
 substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe
 cyano, nitro, $\text{C}_{1-6}\text{-alkyle}$, $\text{C}_{1-6}\text{-alcoxy}$, $\text{C}_{1-6}\text{-thioalkyle}$,
 $\text{C}_{1-6}\text{-haloalkyle}$, $\text{C}_{1-6}\text{-haloalcoxy}$, $\text{C}_{1-6}\text{-halothioalkyle}$, $\text{C}_{3-7}\text{-}$
 10 cycloalkyle , $\text{C}_{3-7}\text{-cycloalkyle-C}_{1-3}\text{-alkylène}$;

R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome
 d'hydrogène ou un groupe $\text{C}_{1-6}\text{-alkyle}$,
 ou forment avec le ou les atomes qui les portent,
 15 dans le cas de NR_8R_9 , un cycle choisi parmi les cycles
 azétidine, pyrrolidine, pipéridine, morpholine,
 thiomorpholine, azépine, oxazépine ou pipérazine, ce cycle
 étant éventuellement substitué par un groupe $\text{C}_{1-6}\text{-alkyle}$ ou
 benzyle ;
 20 dans le cas de NR_8COR_9 , un cycle lactame ; dans le cas de
 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, un cycle oxazolidinone, oxazinone ou oxazépinone ;
 dans le cas de $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, un cycle sultame ; dans le cas de
 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$, un cycle dioxyde de thiazolidine ou dioxyde de
 thiadiazinane ;
 25 R_{10} et R_{11} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome
 d'hydrogène ou un groupe $\text{C}_{1-6}\text{-alkyle}$;
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1
 30 caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ;
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

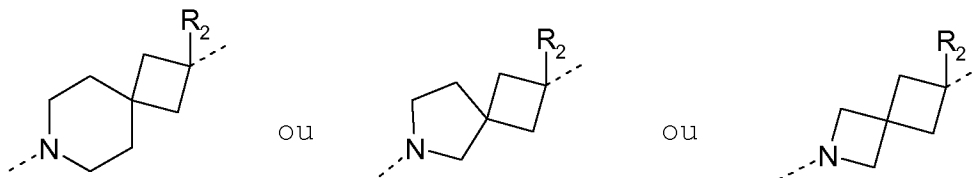
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2
 caractérisé en ce que le groupe

35



représente

5



10

R_2 étant tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

15 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que A représente une liaison covalente ou un groupe C_{1-8} -alkylène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

20 5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que R_1 représente un groupe R_5 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_6 et/ou R_7 ;

25 R_5 représente un groupe pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridinyle ou quinolinyle ;

R_6 représente un atome d'halogène, un groupe C_{1-6} -haloalkyle ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;

30 R_7 représente un phényle pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R_6 identiques ou différents l'un de l'autre.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

6. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que R_3 représente un atome d'hydrogène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un

35

acide.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que

- 5 R_4 représente un groupe choisi parmi un thiazolyle, un oxazolyle, un oxadiazolyle, un isoxazolyle;
ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un groupe C_{1-6} -alkyle, $CONR_8R_9$, $CON(R_8)(C_{1-3}$ -alkylène- $NR_{10}R_{11})$ ou un phényle ; le groupe phényle
10 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène ;
 R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

15

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

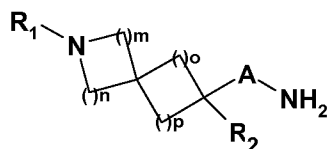
- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
20 carbamate de thiazol-4-ylméthyle ;
[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(5-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
25 [7-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
{7-[5-(4-Fluoro-phényle)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-
carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
30 méthylcarbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
méthylcarbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-[5-(4-Fluoro-phényle)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
35 yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;

- [7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
5 {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
ylméthyl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-
ylméthyle ;
10 {6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
ylméthyl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-
ylméthyle ;
[7-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 4-carbamoyl-oxazol-2-ylméthyle ;
15 [2-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-2-aza-spiro[3.3]hept-6-yl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
[6-(6-Fluoro-quinolin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-ylméthyl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
20 yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
{6-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-6-aza-spiro[3.4]oct-2-
yl}-carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
carbamate de 3-(méthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle ;
25 {2-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-2-aza-spiro[3.3]hept-6-
yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[6-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl]-carbamate
de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[6-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-6-aza-spiro[3.4]oct-2-yl]-
30 carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
{2-[5-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-2-aza-spiro[3.3]hept-6-
yl}-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-
yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
35 {7-[6-(4-Fluoro-phényl)-pyrazin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-

- yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(2-diméthylamino-éthylcarbamoyl)-isoxazol-5-ylméthyle et son chlorhydrate ;
- 5 {7-[4-(4-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Chloro-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
- 10 carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
{7-[5-(3-Fluoro-phényl)-pyridin-2-yl]-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl}-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(5-Isobutyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
- 15 [7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(6-Chloro-quinolin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-ylméthyl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
- 20 carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-(4-fluoro-phényl)-[1,2,4]oxadiazol-5-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-
- 25 carbamate de 4-carbamoyl-oxazol-2-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 5-méthyl-3-phényl-isoxazol-4-ylméthyle ;
[7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 3-éthyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylméthyle ;
- 30 [7-(4-Trifluorométhyl-pyridin-2-yl)-7-aza-spiro[3.5]non-2-yl]-carbamate de 5-méthyl-[1,2,4]oxadiazol-3-ylméthyle ;
[6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-yl]-carbamate de 3-carbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle ;
[6-(4-Trifluorométhyl-pyrimidin-2-yl)-6-aza-spiro[2.5]oct-1-
- 35 yl]-carbamate de 3-méthylcarbamoyl-isoxazol-5-ylméthyle.

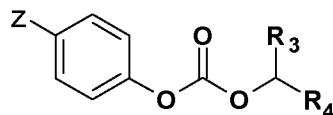
9. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant l'étape consistant à

5 faire réagir une amine de formule générale (II),



(II)

dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, soit avec un carbonate de formule générale (III)



(III)

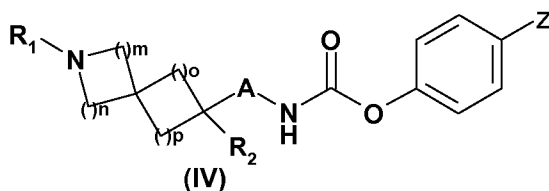
10

dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, R₃ et R₄ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant ;

soit avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitro-phényle, en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre 0°C et la température ambiante,

20 pour conduire au dérivé carbamate de formule générale (IV),



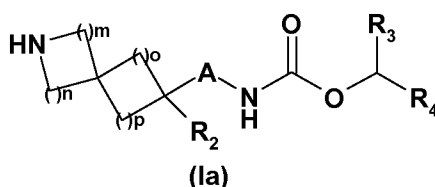
(IV)

dans laquelle A, R₁, R₂, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, et Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro ,

25 puis à transformer le dérivé carbamate de formule générale (IV) ainsi obtenu en composé de formule générale (I), par action d'un alcool de formule générale HOCHR₃R₄ (IIIa), dans

laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,
 en présence d'une base, dans un solvant à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

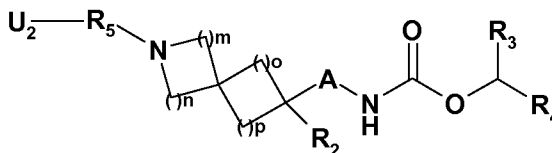
10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, comprenant l'étape consistant à
 faire réagir un composé de formule générale (Ia)



dans laquelle A, R_2 , R_3 , R_4 , m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,
 avec un dérivé de formule générale R_1-U (V), dans laquelle R_1 est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et U_1 représente un atome d'halogène ou un groupe O-triflate,
 en utilisant les conditions de réactions de substitution nucléophile aromatique ou hétéroaromatique ou en utilisant les conditions de N-arylation ou N-hétéroarylation de Buchwald.

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, dans laquelle R_1 représente un groupe R_5 substitué notamment par un groupe R_6 de type C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, ou par un groupe R_7 tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à
 réaliser une réaction de couplage, catalysée au moyen d'un

métal de transition, sur le composé de formule générale (Ib),



(Ib)

dans laquelle A, R₂, R₃, R₄, R₅, m, n, o et p sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et U₂ représente un atome de chlore, de brome, d'iode ou un groupement triflate, U₂ étant dans la position où l'on souhaite introduire le groupe R₆ ou R₇:

- soit par une réaction de type Suzuki, par exemple au moyen d'un acide boronique d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle,
- soit selon une réaction de type Stille ;
- soit par une réaction de type Négishi.

12. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation comme médicament.

13. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

14. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une
quelconque des revendications 1 à 8, à l'état de base ou de
sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, pour
la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter
5 les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les
vomissements, les nausées, les troubles du comportement
alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques,
les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques,
l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies
10 cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les
désordres du système immunitaire, les maladies allergiques,
les maladies infectieuses parasitaires , virales ou
bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les
affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies
15 gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire.