



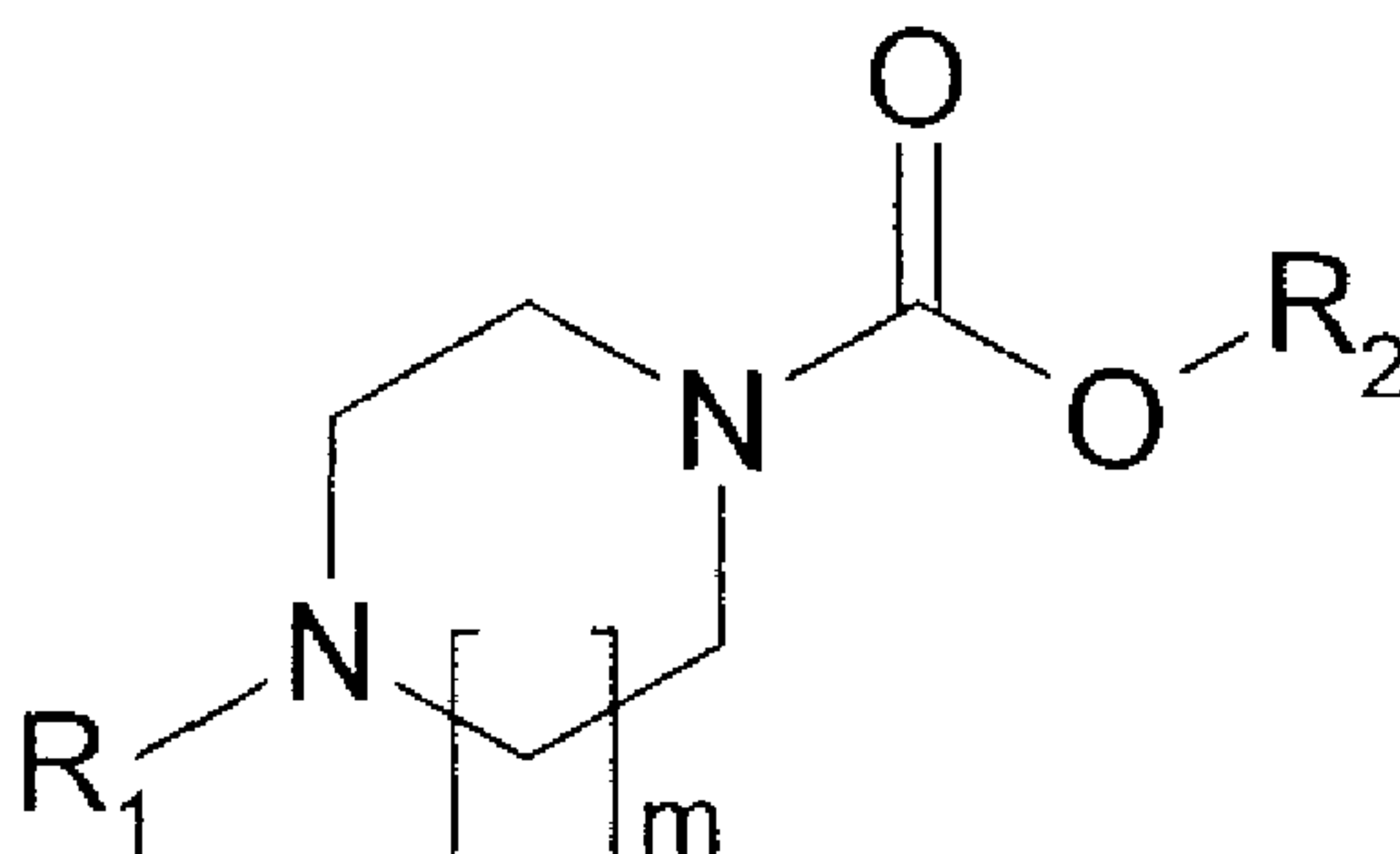
(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/12/17
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2005/08/04
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2012/10/09
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2006/06/20
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/003289
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2005/070910
(30) Priorité/Priority: 2003/12/23 (FR0315248)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 295/185* (2006.01),
A61K 31/495 (2006.01), *A61K 31/496* (2006.01),
A61K 31/55 (2006.01), *A61P 25/00* (2006.01),
A61P 29/00 (2006.01), *A61P 31/00* (2006.01),
A61P 33/00 (2006.01), *A61P 35/00* (2006.01),
A61P 37/00 (2006.01), *C07C 235/06* (2006.01),
C07D 307/81 (2006.01), *C07D 311/04* (2006.01),
C07D 317/58 (2006.01), *C07D 495/04* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
ABOUABDELLAH, AHMED, FR;
ALMARIO GARCIA, ANTONIO, FR;
HOORNAERT, CHRISTIAN, FR;
LI, ADRIEN TAK, FR

(73) Propriétaire/Owner:

(54) Titre : DERIVES DE 1-PIPERAZINE- ET 1-HOMOPIPERAZINE-CARBOXYLATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE
(54) Title: DERIVATIVES OF 1-PIPERAZINE- AND 1-HOMOPIPERAZINE-CARBOXYLATES, PREPARATION METHOD AND THEIR USE IN THERAPY



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

Composé répondant à la formule générale (I) : (voir formule I) dans laquelle m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ; R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₃ ou R₄ ; R₂ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆, R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆- alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, -O-(C₂₋₃-alkylène)-, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, C₁₋₆-fluorothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, pipéridinyle, benzyloxy, pipérazinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle, phényloxy, NR₇R₈, NHCOR₇, NH₂SO₂R₇, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇ ou SO₂NR₇R₈, R₄ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle ; le ou les groupes R₄ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ; R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyle- C₁₋₃-alkylène ; R₇ et R₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃-alkyle ou un groupe phényle; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat. Les composés sont des inhibiteurs de l'enzyme FAAH utiles pour le traitement de la douleur, des troubles du comportement alimentaire, des pathologies neurologiques et psychiatriques.

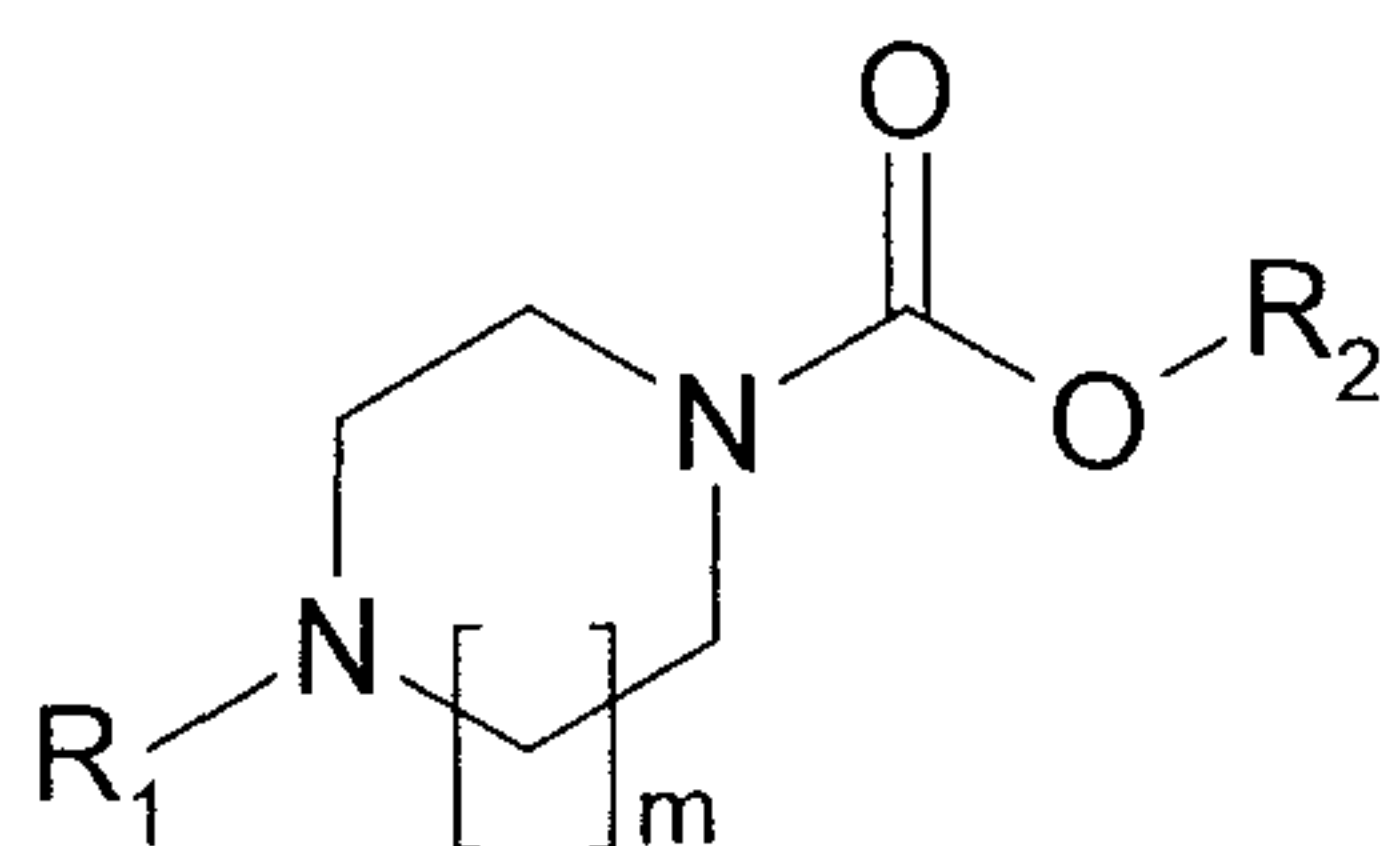


(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):SANOFI-AVENTIS, FR

(74) Agent: KIRBY EADES GALE BAKER

ABREGE

Composé répondant à la formule générale (I) :



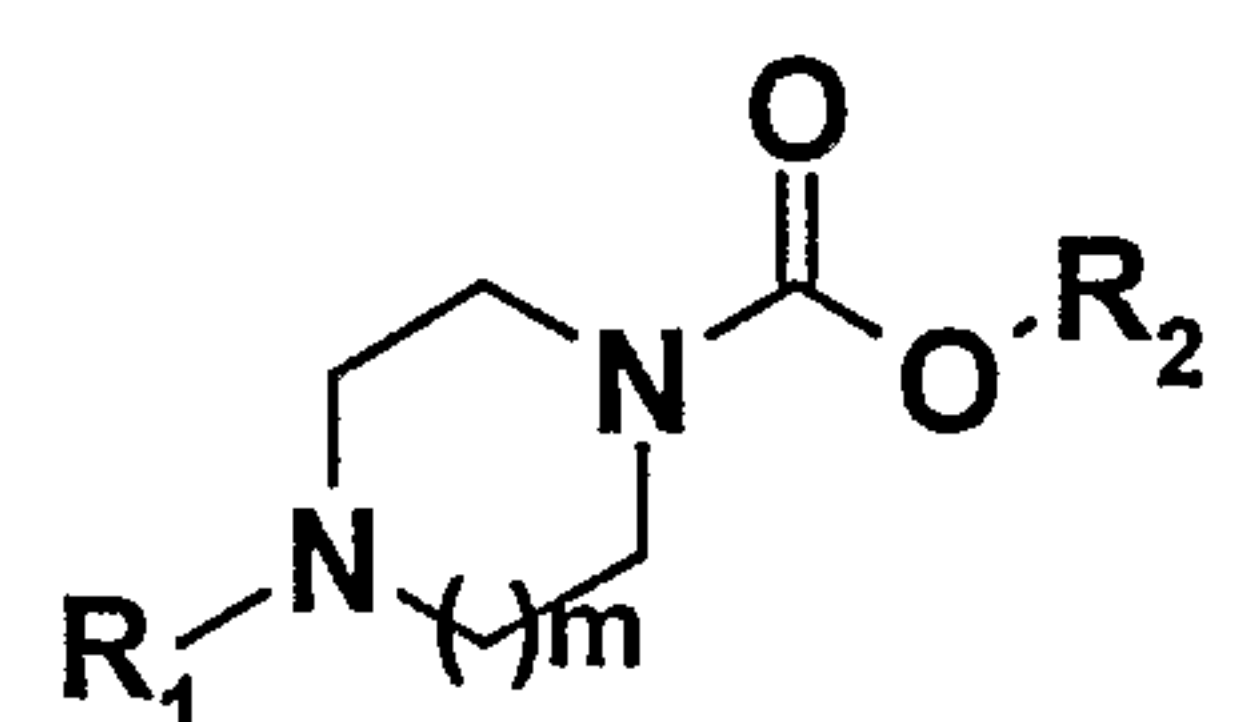
(I)

dans laquelle m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ; R₁ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₃ ou R₄ ; R₂ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆, R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, -O-(C₂₋₃-alkylène)-, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, C₁₋₆-fluorothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, pipéridinyle, benzyloxy, pipérazinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle, phényloxy, NR₇R₈, NHCOR₇, NHSO₂R₇, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇ ou SO₂NR₇R₈, R₄ représente un groupe de type aryle ou hétéroaryle ; le ou les groupes R₄ pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ; R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène ; R₇ et R₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃-alkyle ou un groupe phényle ; à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat. Les composés sont des inhibiteurs de l'enzyme FAAH utiles pour le traitement de la douleur, des troubles du comportement alimentaire, des pathologies neurologiques et psychiatriques.

Dérivés de 1-pipérazine- et 1-homopipérazine-carboxylates, leur préparation et leur application en thérapeutique

5 L'invention a pour objet des dérivés de 1-pipérazine- et 1-homopipérazine-carboxylates, leur préparation et leur application en thérapeutique.

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



15 (I)

dans laquelle

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ;

R₁ représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, tri-
20 azinyle, oxazolyle, thiazolyle, imidazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, naphthyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle, benzofuranyle, dihydrobenzo-
25 furanyle, benzothiényle, dihydrobenzothiényle, indolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiénopyridinyle, dihydrothiénopyridinyle, imidazopyridi-
30 nyle, imidazopyrimidinyle, pyrazolopyridinyle, oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle,

ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de
35 l'autre ou par un groupe R₄ ;

R₂ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆,

R_3 représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy, cyano, nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -thioalkyle, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, -O-(C_{2-3} -alkylène)-, -O-(C_{1-3} -alkylène)-O-, C_{1-6} -fluorothioalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle, C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, pipéridinyle, benzyloxy, pipérazinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle, phényloxy, NR_7R_8 , $NHCOR_7$, $NHSO_2R_7$, COR_7 , CO_2R_7 , $CONR_7R_8$, SO_2R_7 ou $SO_2NR_7R_8$, R_4 représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, benzofuranyle, naphtyle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle, oxazolyle, thiazolyle, imidazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphthyridinyle, cinnolinyle, benzothiényne, indolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, pyrrolo-pyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiéno-pyridinyle, dihydrothiénylopyridinyle, imidazopyridinyle, imidazopyrimidinyle, pyrazopyridinyle, oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, isothiazolopyridinyle;

le ou les groupes R_4 pouvant être substitués par un ou plusieurs groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-3} -alkyle ;
 R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène ;
 R_7 et R_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} -alkyle ou un groupe phényle.

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

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ; et/ou

R_1 représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, naphtyle,

quinolinyle, isoquinolinyle, benzisoxazolyle, thiénopyridinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R_3 , plus particulièrement par un ou deux groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre ; et/ou

R_2 représente un groupe de formule générale CHR_5CONHR_6 ; et/ou

R_3 représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un fluor, ou un groupe cyano, C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle, éthyle, n-propyle, isobutyle, C_{1-6} -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle, plus particulièrement un CF_3 , C_{1-6} -fluoroalcoxy, plus particulièrement un $-OCH_2CF_3$, $-O-(C_{2-3}$ -alkylène)-, plus particulièrement un $-O-(CH_2)_3-$, phényloxy ; et/ou

R_5 représente un atome d'hydrogène ; et/ou

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle.

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

m est égal à 1 ; et/ou

R_1 représente un groupe choisi parmi notamment un pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe R_3 ; et/ou

R_2 représente un groupe de formule générale CHR_5CONHR_6 ; et/ou

R_3 représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, ou un groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle, éthyle, n-propyle, isobutyle, C_{1-6} -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle, plus particulièrement un CF_3 ; et/ou

R_5 représente un atome d'hydrogène ; et/ou

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle.

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

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2 ; et/ou

- 5 R₁ représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, thiadiazolyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe R₄ ; et/ou

- 10 R₄ représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, benzofuranyle, naphtyle ; le groupe R₄ pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre, plus particulièrement par un ou deux groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre ; et/ou

- 15 R₂ représente un groupe de formule générale CHR₅CONHR₆ ; et/ou

- R₃ représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un fluor, ou un groupe nitro, C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle, isopropyle, C₁₋₆-alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, éthoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, plus particulièrement un CF₃, C₁₋₆-fluoroalcoxy, plus particulièrement un OCF₃, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, plus particulièrement un -O-CH₂-O-, benzyloxy ; et/ou

R₅ représente un atome d'hydrogène ; et/ou

- 25 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un éthyle, ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, plus particulièrement un cyclopropyl-CH₂-.

- 30 Parmi les composés de formule générale (I), un quatrième sous-groupe de composés est constitué des composés pour lesquels :

m est égal à 1 ; et/ou

- 35 R₁ représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe R₄ ; et/ou

R₄ représente un groupe choisi parmi notamment un phényle,

benzofuranyle, naphthyle ; le groupe R_4 pouvant être substitué par un ou plusieurs groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre, plus particulièrement par un ou deux groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre ; et/ou

R_2 représente un groupe de formule générale CHR_5CONHR_6 ; et/ou

R_3 représente un atome d'halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un fluor, ou un groupe nitro, C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle, isopropyle, C_{1-6} -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy, éthoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle, plus particulièrement un CF_3 , C_{1-6} -fluoroalcoxy, plus particulièrement un OCF_3 , $-O-(C_{1-3}$ -alkylène)-O-, plus particulièrement un $-O-CH_2-O-$, benzyloxy ; et/ou

R_5 représente un atome d'hydrogène ; et/ou

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un éthyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces 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.

30

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.

35

Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme

d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

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

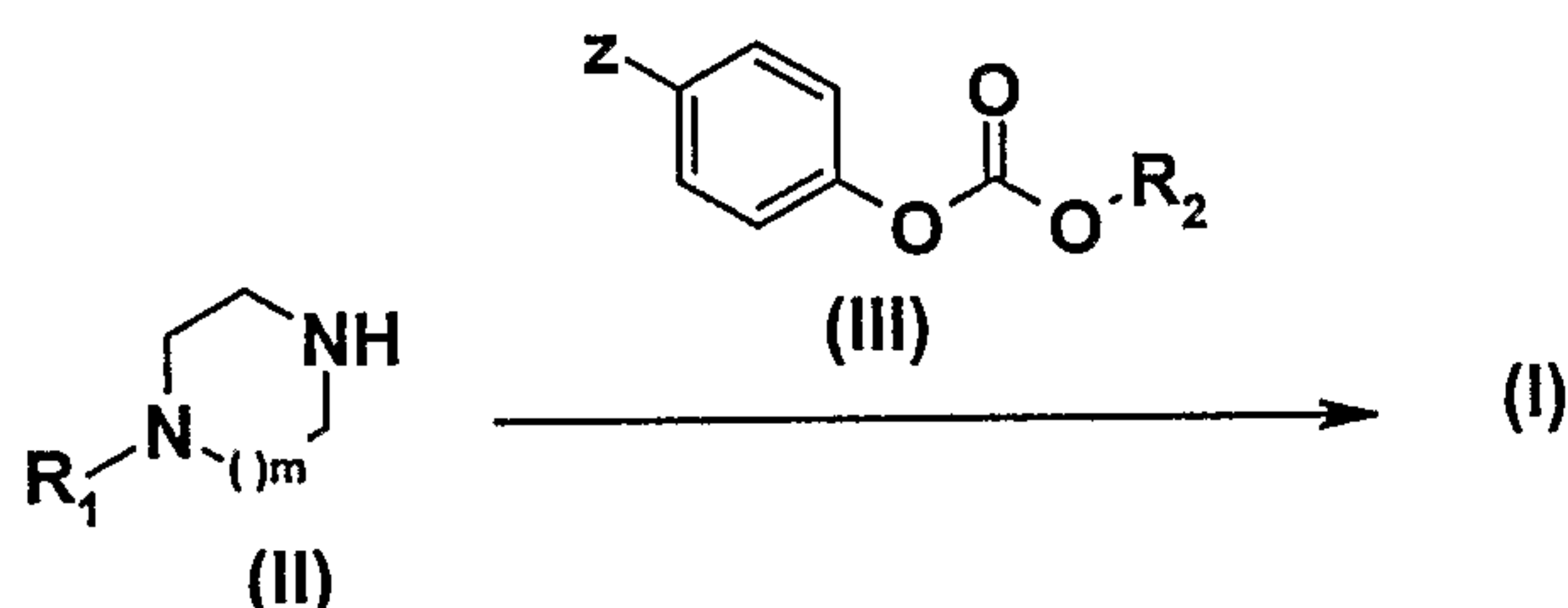
- C_{t-z} où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_{1-3} une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone,
- 10 - alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle ,
- 15 - alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ,
- 20 - cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C_{3-5} -cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 5 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ,
- 25 - alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ,
- thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ,
- fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs
- 30 atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor,
- fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor,
- 35 - fluorothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor
- 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
5 suivent.

Ainsi une première méthode de préparation (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle R_1 et m sont tels que définis dans la
10 formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III), dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement nitro et R_2 est tel que défini dans la formule générale (I), dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise
15 entre 0 et 80°C.

Schéma 1



20

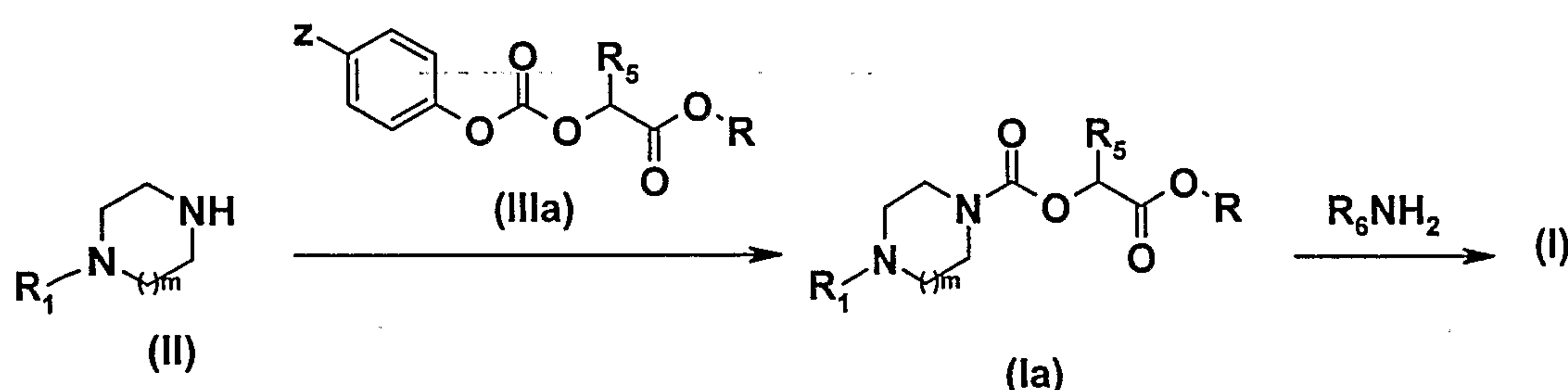
Les carbonates de formule générale (III) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale HOR_2 avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine, à une
25 température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

30 Selon une seconde méthode (schéma 2), les composés de formule générale (I) peuvent être préparés en faisant réagir une amine de formule générale (II), telle que définie ci-dessus, avec un carbonate de formule générale (IIIa) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou
35 un groupe nitro, R_5 est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle.

Le carbamate-ester de formule générale (Ia) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R_6NH_2 dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule générale (I). La réaction d'aminolyse peut être réalisée dans un solvant tel que le méthanol ou un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane ou le méthanol et le dioxane.

10

schéma 2



Les carbonates de formule générale (IIIa) peuvent être préparés selon toute méthode décrite dans la littérature, par exemple par réaction d'un alcool de formule générale $HOCHR_5COOR$ où R représente un groupe méthyle ou éthyle, avec le chloroformiate de phényle ou de 4-nitrophényle, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

Les composés de formule générale (I), dans laquelle R_1 représente un groupe substitué par un groupe R_3 de type C_{1-6} -alkyle, C_{3-7} -cycloalkyle ou C_{3-7} -cycloalkyle- C_{1-3} -alkylène, ou par un groupe R_4 tel que défini dans la formule générale (I), peuvent être également préparés par une réaction de type Suzuki réalisée sur les composés de formule générale (I) correspondants, pour lesquels R_1 est substitué par un atome de chlore, de brome, d'iode ou par un groupement triflate dans la position où le groupe R_3 ou R_4 doit être introduit, par exemple au moyen d'un acide boronique d'alkyle, de cycloalkyle, d'aryle ou d'hétéroaryle.

Pour les composés de formule générale (I), dans laquelle R_1

représente un groupe substitué par un groupe R_3 de type C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle ou C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou par un groupe R_4 tel que défini dans la formule générale (I), et R_2 représente plus particulièrement un groupement
5 de formule générale CHR_5CONHR_6 , la réaction de Suzuki décrite ci-dessus peut-être effectuée sur le carbamate-ester de formule générale (Ia) telle que définie ci-dessus. L'action d'une amine de formule générale R_6NH_2 telle que définie ci-dessus sur le carbamate-ester ainsi
10 obtenu permet d'obtenir les composés de formule générale (I).

Les composés de formule générale (II), quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le
15 commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les amines de formule générale R_6NH_2 sont disponibles
20 dans le commerce.

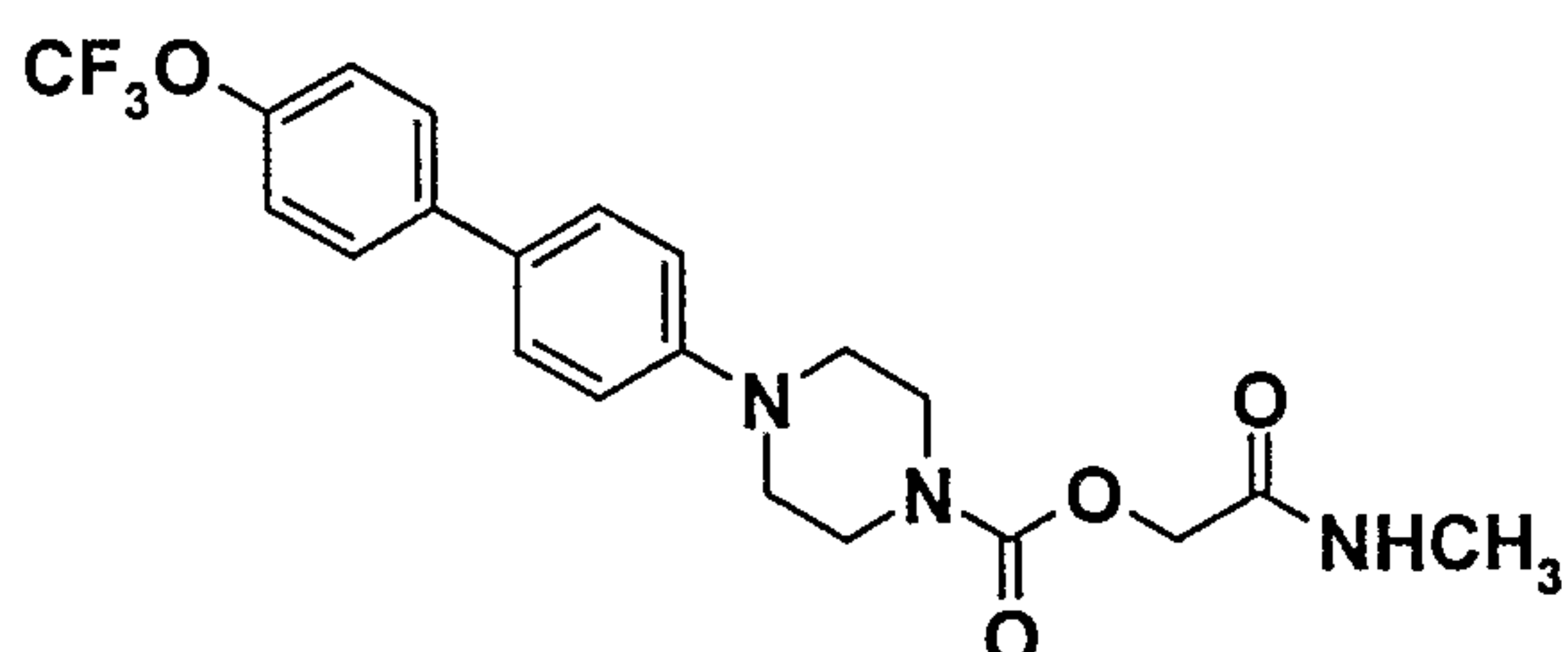
L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (Ia). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de
25 formule (I).

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
30 (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

PF (°C) représente le point de fusion en degrés Celsius. Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des
35 exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau ci-après.

Exemple 1 (Composé N°44)

- 5 4-{4'-[(trifluorométhyl)oxy]-4-biphénylyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



- 10 1.1. [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle
A une solution de 25 g (240 mmoles) de glycolate d'éthyle et de 55 ml (315 mmoles) de diisopropyl-éthylamine dans 500 ml de toluène, on ajoute lentement à température ambiante 32 ml (256 mmoles) de chloro-
15 formiate de phényle. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2 heures.
On sépare le sel formé et on concentre le filtrat sous pression réduite.
On obtient 53,7 g de produit huileux que l'on utilise
20 tel quel dans l'étape suivante.

- 1.2. 4-(4-bromophényl)-1-pipérazine carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle
On chauffe à 80°C pendant 12 heures, une solution de
25 5,81 g (24,08 mmoles) de 1-(4-bromophényl)pipérazine et de 6 g (26,76 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1., dans 50 ml de toluène.
On laisse revenir à température ambiante, on concentre
30 sous pression réduite puis on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 20/80 puis 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.
On obtient ainsi 7,75 g de produit pur sous forme
35 d'huile qui cristallise à température ambiante.

PF (°C) : 80-82°C

1.3. 4-{4'-(trifluorométhyl)oxy}-4-biphénylyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthyloxy)-2-oxoéthyle

5 Sous atmosphère inerte, on introduit 2 g (5,39 mmole) de 4-(4-bromophényl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthyloxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 1.2., 3,33 g (16,16 mmoles) d'acide 4-(trifluorométhoxy)phényle boronique et 4,57 g (21,55 mmoles) de phosphate de
10 potassium hydraté en suspension dans 18 ml de 1,2-diméthoxyéthane. On ajoute ensuite 0,62 g (0,54 mmole) de palladium tétrakis (triphénylphosphine). On porte ensuite le mélange réactionnel à environ 80°C pendant 12 heures.

15 On concentre sous pression réduite. On reprend le résidu avec de dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec du dichlorométhane, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite.

20 On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane.

On obtient 1,65 g de produit sous forme de solide blanc.

PF (°C) : 112-116°C

25

1.4. 4-{4'-[(trifluorométhyl)oxy]-4-biphénylyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 1,60 g (3,54 mmoles) de 4-{4'-[(trifluorométhyl)oxy]-4-biphénylyl}-1-pipérazine
30 carboxylate de 2-(éthyloxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 1.3., dans 14 ml de méthanol, on ajoute 7,10 ml (14,15 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 12 heures.

35 Après concentration sous pression réduite, on purifie le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient un solide qu'on recristallise dans

un mélange d'acétate d'éthyle et de diisopropyléther.
On obtient ainsi 0,86 g de produit pur sous forme de solide blanc.

LC-MS : M+H = 438

5 PF(°C) : 187-189°C

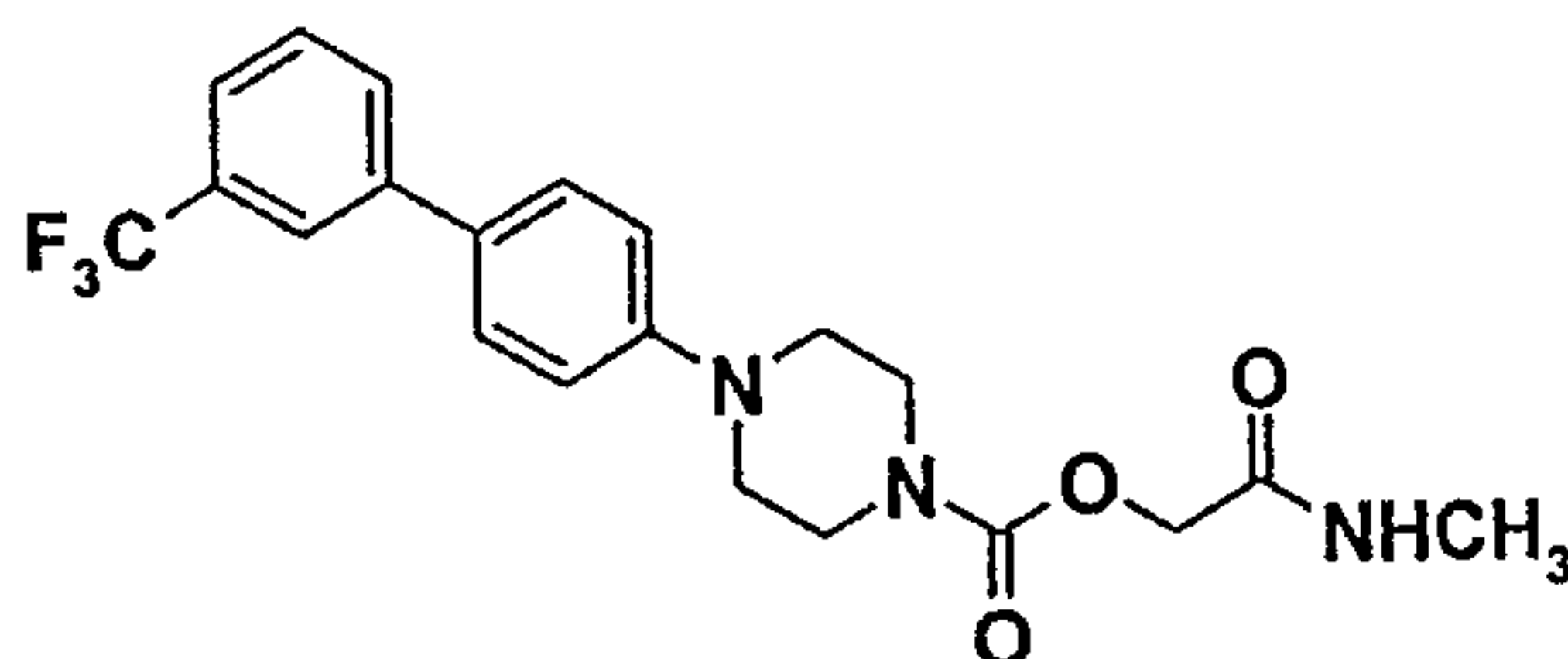
RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,90 (d, 3H) ; 3,25 (m, 4H) ;
3,70 (m, 4H) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,10 (large s, 1H) ; 7,0
(d, 2H) ; 7,30 (d, 2H) ; 7,50 (d, 2H) ; 7,60 (d, 2H).

10

Exemple 2 (Composé N°37)

4-[3'-(trifluorométhyl)-4-biphénylyl]-1-pipérazine
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

15



2.1. 4-nitrophényle carbonate de 2-(méthylamino)-2-
20 oxoéthyle

A une suspension de 2,62 g (29,4 mmoles) de 2-hydroxy-N-méthylacétamide et de 16,5 g (58,7 mmoles) de diisopropyléthylamine supportée (Ps-DIEA d'Argonaut^{MC}, charge = 3,56 mmoles/g) dans 250 ml de dichlorométhane,
25 on ajoute par petites portions et à température ambiante 5,93 g (29,4 mmoles) de chloroformiate de 4-nitrophényle. On poursuit l'agitation orbitale à température ambiante pendant 16 heures.

On filtre la résine, on rince avec 150 ml de
30 dichlorométhane et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 6 g de produit sous forme de solide jaune-claire (pureté estimée à 70%) que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

2.2. 4-(4-bromophényl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 1,47 g (4 mmoles) de 4-nitrophényle carbonate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu à
5 l'étape 2.1., dans 18 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 1,17 g (4,85 mmoles) de 1-(4-bromophényl)pipérazine. On chauffe ce mélange réactionnel à 65°C pendant 2,25 heures.

On laisse revenir à température ambiante puis on
10 concentre sous pression réduite. On reprend le résidu huileux jaune avec du dichlorométhane et on lave successivement avec de la soude (1N), de l'eau, une solution aqueuse d'acide citrique à 5%, de l'eau puis de la saumure. On sèche cette phase organique sur sulfate
15 de sodium et on concentre sous pression réduite. Après lavage par le diisopropyléther, on obtient 1,3 g de produit sous forme de solide blanc.

2.3. Synthèse du catalyseur au palladium greffé sur la 20 résine Merrifield

Sous atmosphère inerte, à une suspension de 5 g (3.5 mmoles) de résine Merrifield (Fluka, 200-400 Mesh, recticulée avec 2% de divinylbenzène (DVB), Charge = 0,7 mmole/g) dans 50 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre,
25 on introduit 54,6 ml (27,3 mmoles) d'une solution de diphénylphosphide de lithium commercialisée à 0,5 M dans le THF. On poursuit l'agitation orbitale à température ambiante pendant 24 heures puis on ajoute 60 ml d'acétone et 20 ml d'eau. On filtre la résine et on
30 la lave successivement avec de l'eau, de l'acétone, du THF, un mélange THF/H₂O (2/1), du THF, du toluène, du dichlorométhane et de l'éther éthylique puis on la sèche sous vide pendant 2 heures.

On porte à 70°C pendant 24 heures une suspension de la
35 résine ainsi obtenue dans 47 ml d'éthanol et 23 ml de toluène. Après filtration, on lave la résine successivement avec de l'acétone, du THF et de l'éther éthylique. Au total, ce traitement est répété quatre

fois pour éliminer les fractions solubles du polymère. On sèche la résine ainsi obtenue sous vide pendant 2 heures.

5 A une suspension de cette résine dans 60 ml de toluène, on ajoute 0,18 g (0,16 mmole) de palladium tétrakis (triphénylphosphine) et on porte ce mélange réactionnel à 95°C pendant 24 heures.

10 On laisse revenir à température ambiante, on filtre la résine et on la lave successivement avec de l'acétone, du THF puis de l'éther éthylique. On obtient 5,135 g de résine que l'on utilise telle quelle dans l'étape suivante.

2.4. 4-[3'-(trifluorométhyl)-4-biphénylyl]-1-

15 pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On introduit 0,18 g (0,5 mmole) de 4-(4-bromophényl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 2.2., 0,21 g (1,1 mmoles) d'acide 3-(trifluorométhyl)phényle boronique et 0,16 g (1,5

20 mmoles) de carbonate de sodium en suspension dans 3 ml de toluène et 0,3 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 0,14 g (~10% molaire) de catalyseur au palladium supporté, obtenu à l'étape 2.3. et on poursuit l'agitation orbitale à 80°C pendant 48 heures.

25 On laisse revenir à température ambiante, on filtre la résine, on rince avec du dichlorométhane et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On reprend le résidu dans 5 ml de dichlorométhane et on lave avec de l'eau puis une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On filtre la phase organique sur

30 une cartouche hydrophobe puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient un résidu huileux qui cristallise dans le diisopropyléther.

35 On obtient 0,15 g de cristaux blancs.

LC-MS : M+H = 422

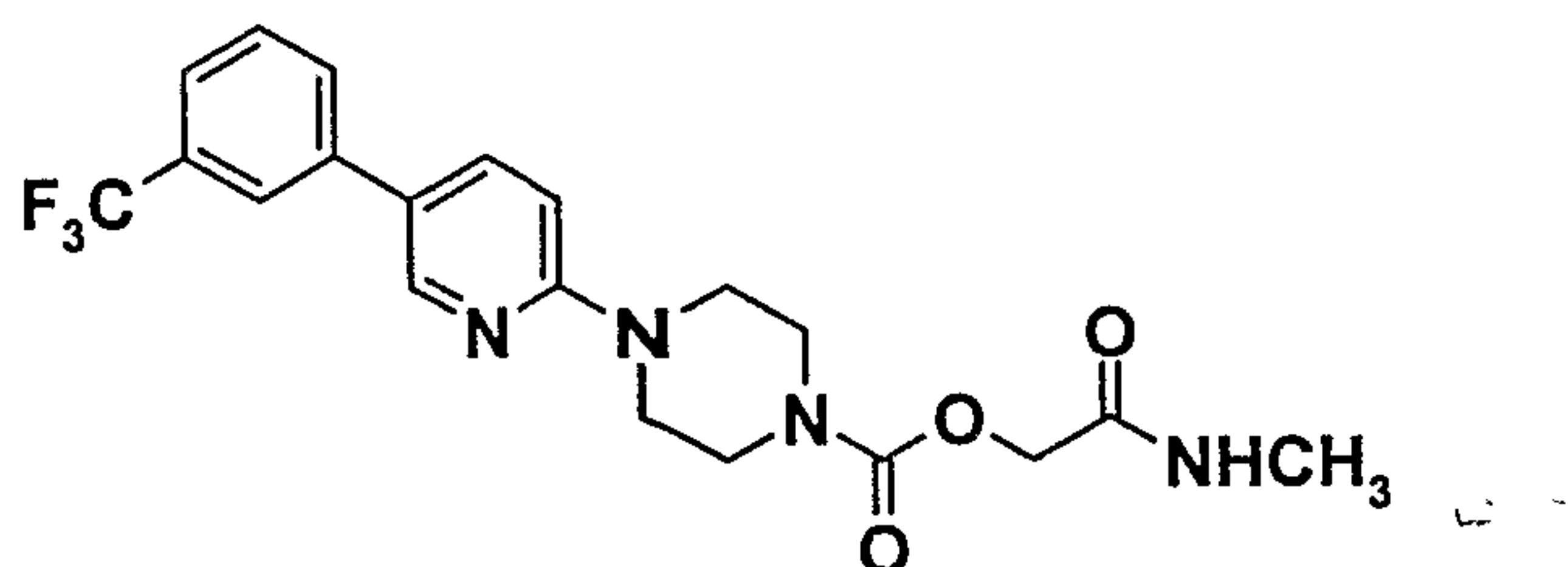
PF (°C) : 129-130°C

RMN¹H (CDCl₃) δ(ppm) : 2,95 (d, 3H) ; 3,20-3,35 (m, 4H) ;

3,65-3,80 (m, 4H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ;
7,05 (d, 2H) ; 7,50-7,60 (m, 4H) ; 7,65-7,80 (m, 2H)

5 Exemple 3 (Composé N°76)

4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



10

3.1. 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazine carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

Dans un autoclave, on introduit 29,2 g (157 mmoles) de
15 1-pipérazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 37 g
(157 mmoles) de 2,5-dibromopyridine et 21,7 g (157
mmoles) de carbonate de potassium en suspension dans 27
ml de diméthylsulfoxyde (DMSO). On chauffe ensuite à
150°C pendant 21 heures.
20 On laisse revenir à température ambiante, on reprend le
mélange réactionnel par de l'acétate d'éthyle et de
l'eau puis on sépare l'insoluble par filtration. On
sépare la phase aqueuse, on l'extrait deux fois avec de
l'acétate d'éthyle, on lave les phases organiques
25 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. On purifie
le résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice
en éluant avec un mélange 99/1 de dichlorométhane et de
30 méthanol.

On obtient ainsi 44 g de produit sous forme de solide
blanc.

PF(°C) : 83-85°C

35

3.2. 1-(5-bromo-2-pyridinyl)pipérazine

A une solution de 18,60 g (54,40 mmoles) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazine-carboxylate de 1,1-diméthyl-éthyle, obtenu à l'étape 3.1., dans 100 ml de 1,4-

5 dioxane, on ajoute à température ambiante, 49 ml (272 mmoles) d'une solution d'acide chlorhydrique (6N) dans l'isopropanol. On porte ensuite le mélange réactionnel à environ 60°C pendant 3 heures.

On concentre à sec sous pression réduite. On reprend le
10 dichlorhydrate obtenu dans 200 ml de dichlorométhane et 200 ml d'eau puis on additionne par petites portions, sous agitation, 10 g d'hydrogénocarbonate de sodium. On décante, on extrait deux fois la phase aqueuse par du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies
15 avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, on les sèche sur sulfate de sodium et on concentre sous pression réduite.

On obtient 12 g de produit sous forme de solide blanc.
PF (°C) : 72°C

20

3.3. 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.2.). A partir de 6 g (24,80 mmoles) de 1-(5-bromo-2-
25 pyridinyl)pipérazine, obtenu à l'étape 3.2., et de 10,88 g (48,52 mmoles) de

[(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.1. de l'exemple 1, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 15/85 puis
30 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, on obtient 6,70 g de produit sous forme d'huile qui cristallise en solide blanc.

3.4. 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 3 g (8,06 mmoles) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazine-carboxylate de

2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 3.3., de 4,59 g (24,17 mmoles) d'acide 3-(trifluorométhyl)phényle boronique, de 6,84 g (32,23 mmoles) de phosphate de potassium hydraté et de 0,93 g (0,806 mmole) de palladium tétrakis(triphénylphosphine), et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, on obtient 2,22 g de produit sous forme de solide blanc.

10 3.5. 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 2.4.). A partir de 1,50 g (3,43 mmoles) de 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 3.4., et de 8,6 ml (17,15 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 1,18 g de produit sous forme de solide blanc.

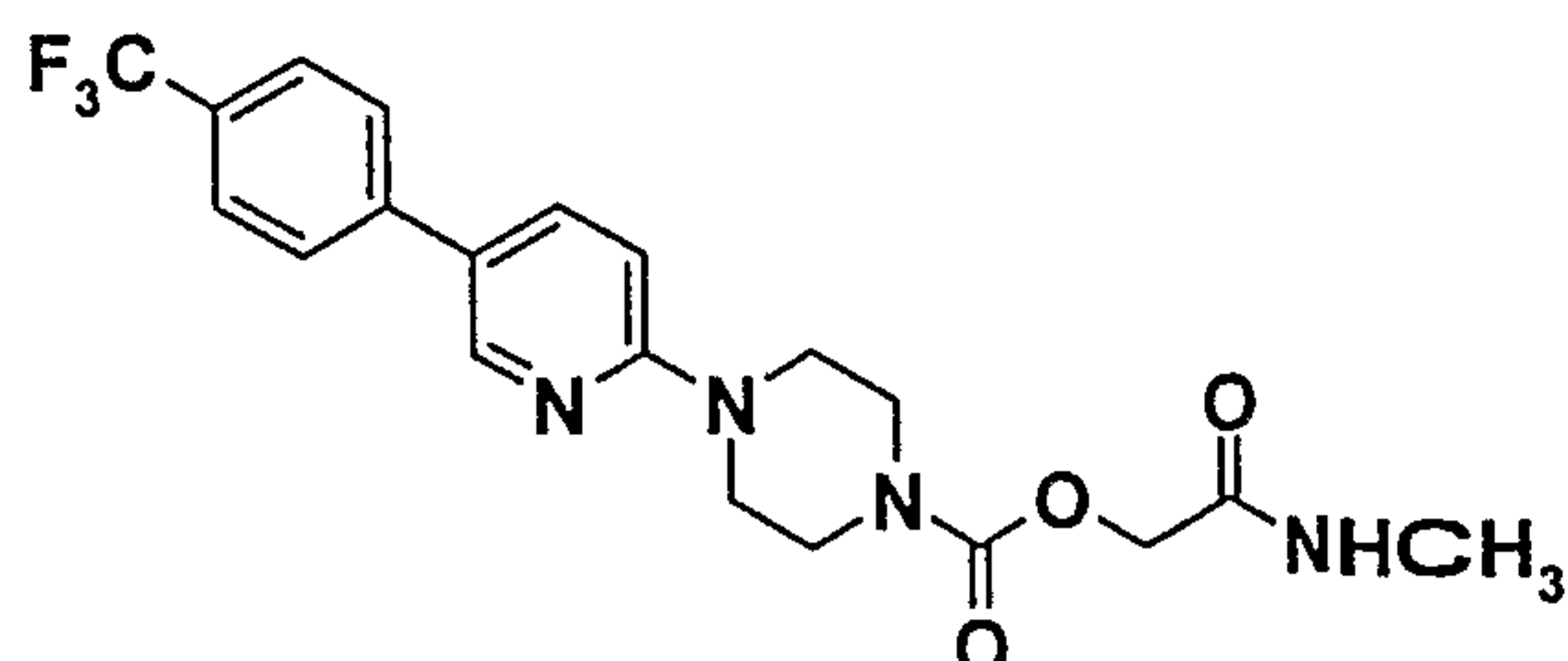
LC-MS : M+H = 423

PF(°C) : 158-160°C

25 RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,90 (d, 3H) ; 3,75 (large s, 8H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,50-7,80 (massif, 5H) ; 8,50 (d, 1H).

30 **Exemple 4 (Composé N°79)**

4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



4.1. 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

5 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 4 g (10,75 mmoles) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazine carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 3.3. de l'exemple 3, de 5,50 g (28,96 mmoles) d'acide 4-(trifluorométhyl)phényle boronique, de 9,12 g (42,99 mmoles) de phosphate de potassium hydraté et de 1,24 g (1,07 mmoles) de palladium tétrakis(triphénylphosphine), et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de
15 cyclohexane, on obtient 2,78 g de produit sous forme de solide blanc.

4.2. 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

20 On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.4.). A partir de 2,77 g (6,33 mmoles) de 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 4.1., et de 15,80 ml (31,67 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'une recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 1,69 g de produit sous
30 forme de solide blanc.

LC-MS : M+H = 423

PF(°C) : 206-209°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,90 (d, 3H) ; 3,70 (large s, 8H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ; 6,75 (d, 1H) ;

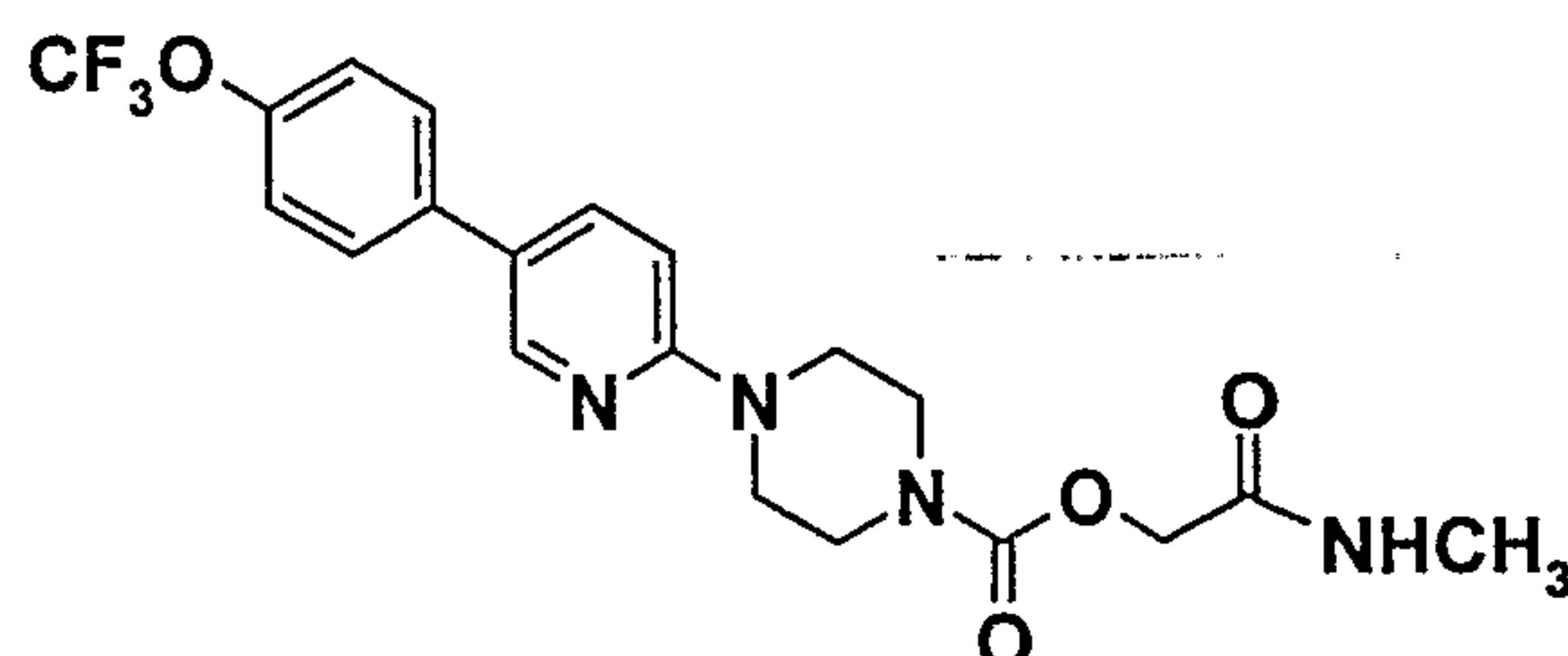
7,60-7,75 (m, 4H) ; 7,80 (dd, 1H) ; 8,50 (d, 1H).

5

Exemple 5 (Composé N°83)

4-(5-{4-[(trifluorométhyl)oxy]phényl}-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

10



5.1. 2-(méthylamino)-2-oxoéthyl 1,4-pipérazine dicarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

15 A une solution refroidie à 0°C de 1,1 g (3 mmoles) de 4-nitrophényle carbonate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 2.2. de l'exemple 2, dans 10 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute goutte à goutte et à environ 0°C, une solution de 0,53 g (2,85 mmoles) de 1-pipérazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 5 ml de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation à 0°C pendant 1 heure, puis à température ambiante pendant 3 heures.

25 On concentre sous pression réduite et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 20/80 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On augmente progressivement le gradient pour terminer l'élution avec l'acétate d'éthyle.

30 On obtient un résidu huileux qui cristallise dans le diisopropyléther.

On obtient 0,61 g de produit sous forme de solide blanc que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.2. Chlorhydrate de 1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 2,68 g (8,9 mmoles) de 1,1-diméthyléthyl 1,4-pipérazine dicarboxylate de 2-

5 (méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu selon l'étape 5.1., dans 25 ml de dichlorométhane, on ajoute 25 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 6 N dans l'isopropanol. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 1 heure.

10 On élimine la phase organique par filtration à travers une cartouche hydrophobe et on concentre la phase aqueuse acide sous pression réduite.

Après cristallisation dans l'isopropanol, on obtient 2,05 g de produit sous forme de solide blanc que l'on

15 utilise tel quel dans l'étape suivante.

PF (°C) : 167-169°C

5.3. 4-(5-nitro-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

20 A une solution de 2,05 g (8,62 mmoles) de chlorhydrate de 1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 5.2., et 3,85 ml (22,4 mmoles) de N,N diisopropyléthylamine dans 55 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 1,84 g (11,6 mmoles) de 2-

25 chloro-5-nitropyridine. On porte ce mélange réactionnel à 70°C pendant 5 heures.

On laisse revenir à température ambiante, on concentre sous pression réduite et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant

30 avec un mélange de 98/2 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 2,48 g de produit sous forme de solide jaune-claire que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35 5.4. 4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une suspension de 0,64 g (1,98 mmole) de 4-(5-nitro-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-

oxoéthyle, préparé à l'étape 5.3., dans 90 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 0,24 g de palladium sur charbon à 10%. On poursuit l'agitation à température ambiante sous une atmosphère d'hydrogène de 60 psi pendant 14 heures.

- 5 Après filtration du catalyseur, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 0,47 g de produit sous forme d'huile violacée
- 10 que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.5. 4-(5-iodo-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- A une solution refroidie à 0°C de 0,47 g (1,5 mmoles) de
- 15 4-(5-amino-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 5.4., dans 15 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique (0,33N), on ajoute lentement une solution de 0,16 g (2,2 mmoles) de nitrite de sodium dissout dans 3,5 ml d'eau. On
- 20 poursuit l'agitation à environ 0°C pendant 0,5 heure et on ajoute lentement 0,83 g (5 mmoles) d'iodure de potassium. On poursuit l'agitation à cette température pendant 0,5 heure puis on porte le mélange réactionnel à 85°C pendant 2 heures.

- 25 Après refroidissement à température ambiante, on basifie le milieu réactionnel jusqu'à pH = 14, par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. On extrait la phase aqueuse trois fois avec du dichlorométhane, on lave les phases organiques réunies
- 30 avec une solution aqueuse de thiosulfite à 35%, de l'eau, de la saumure et on les sèche sur sulfate de sodium. On concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de
- 35 dichlorométhane et de méthanol.

Après lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,35 g de produit sous forme de solide beige que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.6. 4-(5-{4-[(trifluorométhyl)oxy]phényl}-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans

5 l'exemple 2 (étape 2.4.). A partir de 0,250 g (0,61 mmole) de 4-(5-iodo-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 5.5., de 0,51 g (2,44 moles) d'acide 4-(trifluorométhoxy) phényle boronique, de 0,61 g (~ 8% molaire) de
 10 catalyseur au palladium sur support solide, préparé à l'étape 2.1. de l'exemple 2, et de 2,9 ml (7,32 mmoles) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (2,5M) en suspension dans 12 ml de toluène et 3 ml d'éthanol, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec
 15 un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,092 g de produit sous forme de solide blanc.

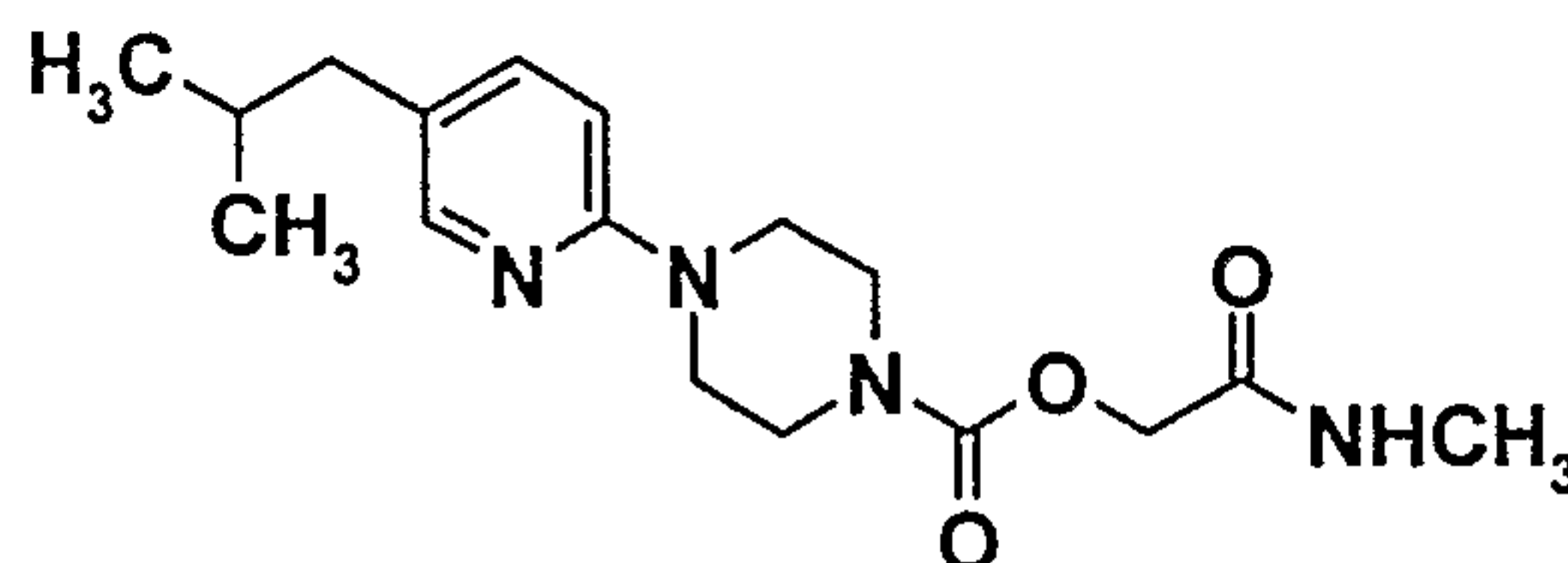
LC-MS : M+H = 439

PF (°C) : 188-190°C

20 RMN¹H (CDCl₃) (ppm): 2,90 (d, 3H) ; 4,70 (large s, 8H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ; 6,75 (dd, 1H) ; 7,30 (d, 2H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,75 (dd, 1H) ; 8,45 (dd, 1H).

25 **Exemple 6 (Composé N°63)**

4-[5-(2-méthylpropyl)-2-pyridinyl]-1-pipérazine carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



30

6.1. 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.4.). A

35 partir de 2,20 g (5,91 mmoles) de 4-(5-bromo-2-

pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 3.3. de l'exemple 3, et de 14,80 ml (29,55 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après cristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 1,974 g de produit pur sous forme de solide blanc.

6.2. 4-[5-(2-méthylpropyl)-2-pyridinyl]-1-pipérazine carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

10 Sous atmosphère inerte, on met 0,88 g (2,47 mmoles) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1-pipérazine carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 6.1., 0,33 g (3,22 mmoles) d'acide isobutylboronique, 1,16 g (5,44 mmoles) de phosphate de potassium hydraté et 0,07 g (0,25 mmole) de tricyclohexylphosphine en suspension dans 11 ml de toluène. On ajoute ensuite 0,028 g (0,12 mmole) de palladium diacétate. On porte ensuite le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures.

On laisse revenir à température ambiante puis on ajoute 15 ml d'eau et 15 ml d'acétate d'éthyle. On sépare les sels par filtration sur fritté, on décante, on extrait la phase aqueuse deux fois avec de l'acétate d'éthyle, 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, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient, après cristallisation dans le diisopropyl éther, 0,17 g de produit sous forme de solide blanc.

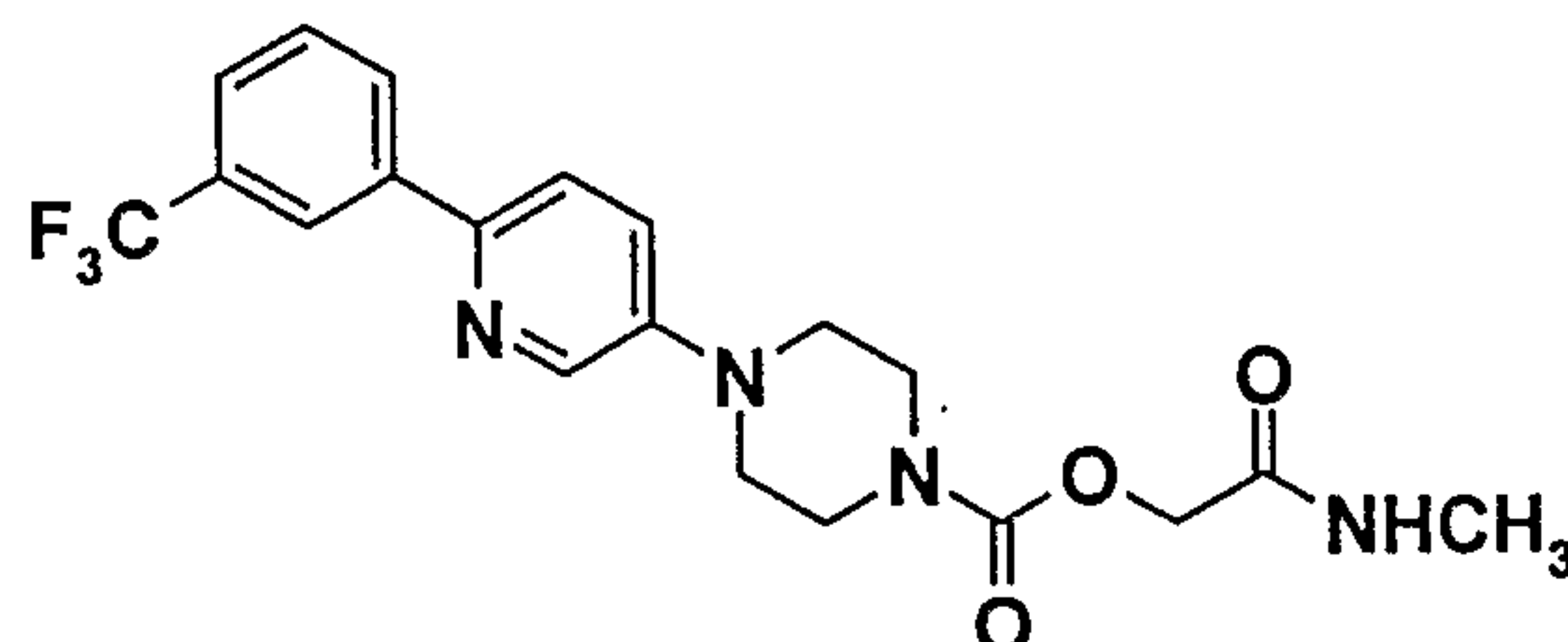
LC-MS : M+H = 335

PF(°C) : 127-129°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 0,90 (d, 6H) ; 1,80 (m, 1H) ; 2,35 (d, 2H) ; 2,90 (d, 3H) ; 3,60 (m, 8H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,10 (large s, 1H) ; 6,60 (d, 1H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 8,0 (d, 1H).

Exemple 7 (Composé N°85)

4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-
 5 pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



7.1. 4-(3-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 1,1-
 10 diméthyléthyle

Sous atmosphère inerte, on introduit 7,07 g
 (44,74 mmoles) de 3-bromopyridine, 10 g (53,69 mmoles)
 de 1-pipérazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 6,02 g
 (62,64 mmoles) de *tert*-butylate de sodium et 0,836 g
 15 (1,34 mmole) de (2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-
 binaphthyle) (BINAP) en suspension dans 100 ml de
 toluène. On ajoute ensuite 0,41 g (0,45 mmole) de
 [dipalladium tris(dibenzylidèneacétone)] (Pd₂(dba)₃). On
 porte ensuite le mélange réactionnel au reflux pendant
 20 22 heures.

On laisse revenir à température ambiante, on sépare les
 sels par filtration sur fibre de verre puis on concentre
 le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu
 avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 100 ml d'eau, on
 25 sépare la phase aqueuse, on l'extrait plusieurs fois
 avec de l'acétate d'éthyle, 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. On
 30 purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie
 sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 puis
 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.

On obtient 9,80 g de produit sous forme d'huile qui
 cristallise à température ambiante.

7.2. 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 4 g (15,19 mmoles) de 4-(3-pyridinyl)-
5 1-pipérazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, obtenu à
l'étape 7.1., dans 50 ml d'acétonitrile, refroidie à
environ 0°C, on ajoute par petites portions 2,70 g
(15,19 mmoles) de *N*-bromosuccinimide (NBS). On poursuit
l'agitation à 0°C pendant 15 minutes puis à température
10 ambiante pendant 2 heures.

On ajoute au milieu réactionnel 100 ml d'une solution
aqueuse d'hydroxyde de sodium (1M) et 100 ml d'acétate
d'éthyle. On sépare la phase aqueuse, on l'extraît deux
fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave les phases
15 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.

On obtient ainsi 5,16 g de produit sous forme de solide
jaune orangé utilisé tel quel dans l'étape suivante.

20

7.3. 1-(6-bromo-3-pyridinyl)pipérazine

A une suspension de 5,16 g (15,08 mmoles) de 4-(6-bromo-
3-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 1,1-
diméthyléthyle, obtenu à l'étape 7.2., dans 70 ml de
25 dichlorométhane, on ajoute lentement 11,20 ml
(150,77 mmoles) d'acide trifluoroacétique. On poursuit
l'agitation à température ambiante pendant 16 heures.

On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu
avec 40 ml de chloroforme puis on additionne lentement 4
30 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (10M).
On sépare la phase aqueuse puis on l'extraît deux fois
avec de chloroforme. On réunit les phases organiques et
on les lave avec une solution aqueuse saturée de
chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur
35 sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous
pression réduite.

On obtient ainsi 5,16 g de produit sous forme d'huile
orange qui cristallise à température ambiante. Ce

produit est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

7.4. 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

5 On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.2.). A partir de 3,57 g (14,76 mmoles) de 1-(6-bromo-3-pyridinyl)pipérazine, obtenu à l'étape 7.3., et de 3,97 g (17,71 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.1. de l'exemple 1, et
10 après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99/1 puis 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 3,75 g de produit sous forme d'huile jaune qui cristallise à température ambiante.

15 7.5. 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 1,28 g (3,43 mmoles) de 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-pipérazine
20 carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 7.4., de 1,96 g (10,29 mmoles) d'acide 3-(trifluorométhyl)phényle boronique, de 2,91 g (13,72 mmoles) de phosphate de potassium hydraté et de 0,40 g (0,34 mmole) de palladium
25 tétrakis(triphénylphosphine), et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 35/65 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, on obtient 0,98 g de produit pur sous forme d'huile qui cristallise à température ambiante.

30

7.6. 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On utilise le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.4.). A partir de 0,60 g (1,37 mmoles) de 4-{6-
35 [3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-pipérazine carboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 7.5. et de 3,40 ml (6,86 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après

chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 puis 97/3 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,36 g de produit pur sous forme de solide

5 blanc.

LC-MS : M+H = 423

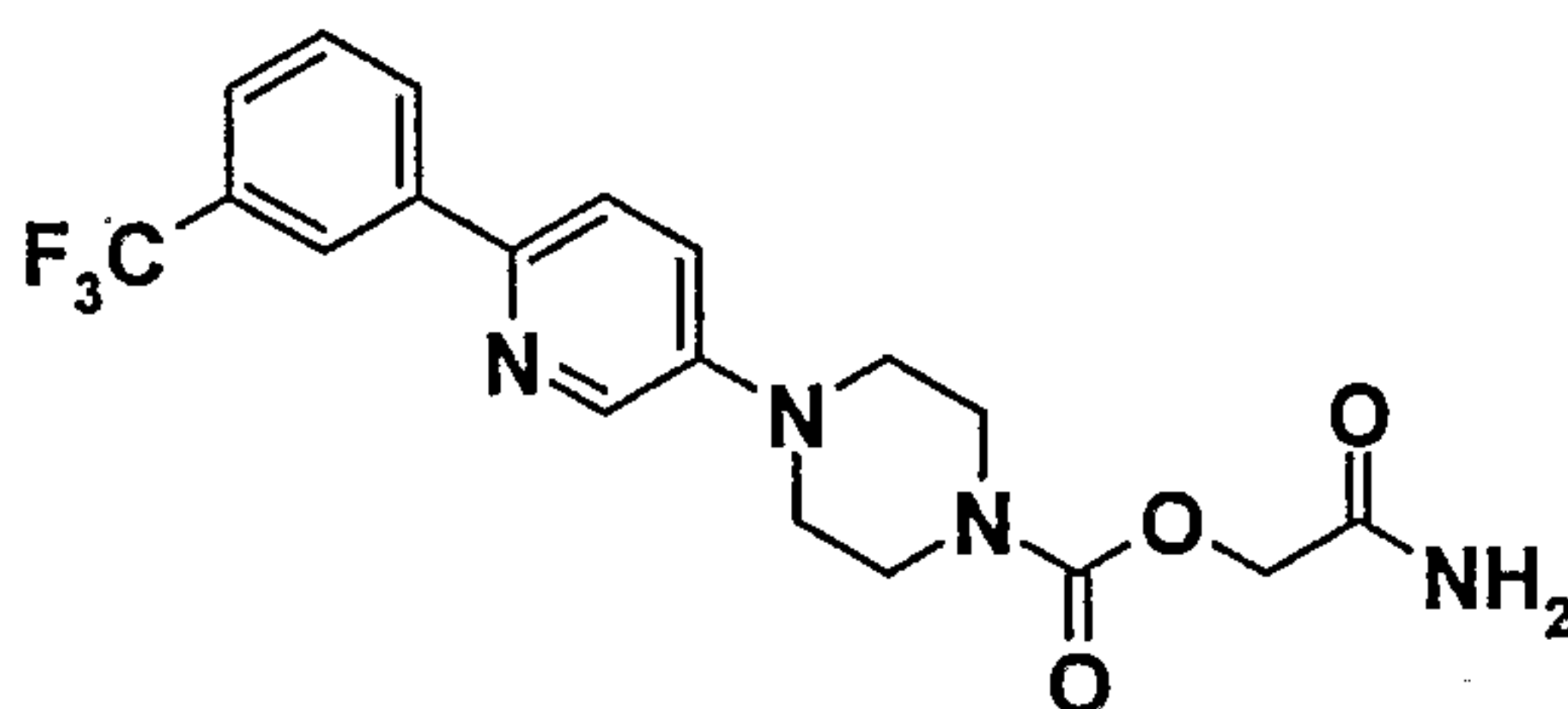
PF(°C) : 146-150°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,90 (d, 3H) ; 3,35 (m, 4H) ;
3,80 (m, 4H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ; 7,30
10 (m, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ;
8,25 (s, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

Exemple 8 (Composé N°86)

15

4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle



20

A une solution de 0,30 g (0,69 mmole) de 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridinyl}-1-pipérazine carboxylate de 2-(éthoxyloxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 7.5. de l'exemple 7, dans 6 ml d'un mélange 1/1
25 de méthanol et de tétrahydrofurane, on ajoute 5,90 ml (41,40 mmoles) d'une solution d'ammoniac (7N) dans le méthanol. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 22 heures.

Après concentration sous pression réduite, on purifie le
30 résidu obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'un lavage par le diisopropyléther. On obtient 0,19 g de produit pur sous forme de solide jaune.

LC-MS : M+H = 409

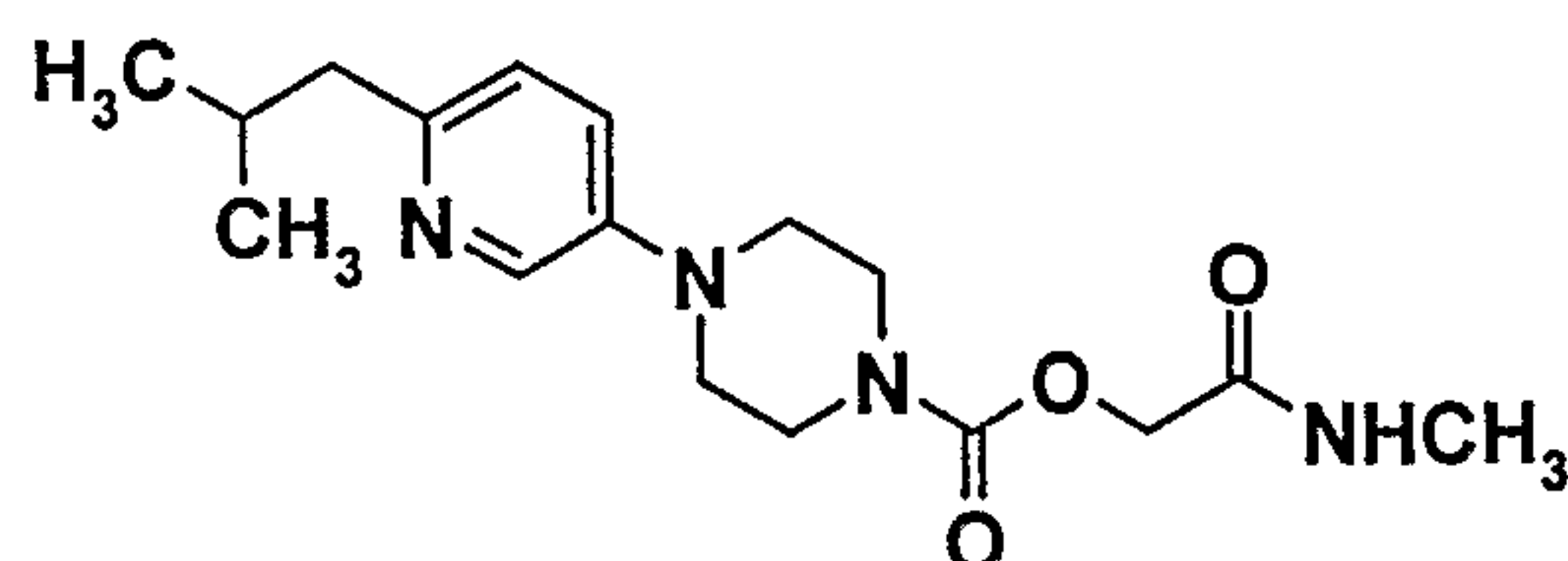
PF(°C) : 155-157°C

RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,35 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ;
 4,70 (s, 2H) ; 5,50 (large s, 1H) ; 6,0 (large s, 1H) ;
 5 7,30 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,70 (d, 1H) ; 8,10 (d,
 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,40 (d, 1H).

Exemple 9 (Composé N°66)

10

4-[6-(2-méthylpropyl)-3-pyridinyl]-1-
 pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



15

9.1. 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-pipérazinecarboxylate de
 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On utilise le mode opératoire décrit dans l'exemple 1
 (étape 1.4.). A partir de 2,35 g (6,32 mmoles) de 2-
 20 (éthoxy)-2-oxoéthyl 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-
 pipérazine carboxylate, obtenu à l'étape 7.4. de
 l'exemple 7, et de 15,80 ml (31,61 mmoles) d'une
 solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane,
 et après chromatographie sur gel de silice en éluant
 25 avec un mélange 98/2 puis 97/3 de dichlorométhane et de
 méthanol, on obtient 1,779 g de produit sous forme de
 solide blanc.

PF(°C) : 164°C

30 9.2. 4-[6-(2-méthylpropyl)-3-pyridinyl]-1-pipérazine
 carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

Sous atmosphère inerte, on introduit 1,25 g
 (3,50 mmoles) de 4-(6-bromo-3-pyridinyl)-1-pipérazine
 carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à
 35 l'étape 9.1., et 0,12 g (0,17 mmole) de palladium

dichloro bis(triphénylphosphine) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) en suspension dans 7 ml de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite 17,50 ml (8,74 mmoles) d'une solution de bromoisobutyl)zinc (0,5M) dans le tétrahydrofurane. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 19 heures.

On verse le mélange réactionnel dans 25 ml d'eau et 25 ml d'acétate d'éthyle. On filtre l'insoluble sur fibre de verre. On décante, on extrait deux fois la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on sèche les phases organiques réunies sur sulfate de sodium et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'une cristallisation dans le diisopropyléther.

On obtient 0,36 g de produit pur sous forme de solide marron.

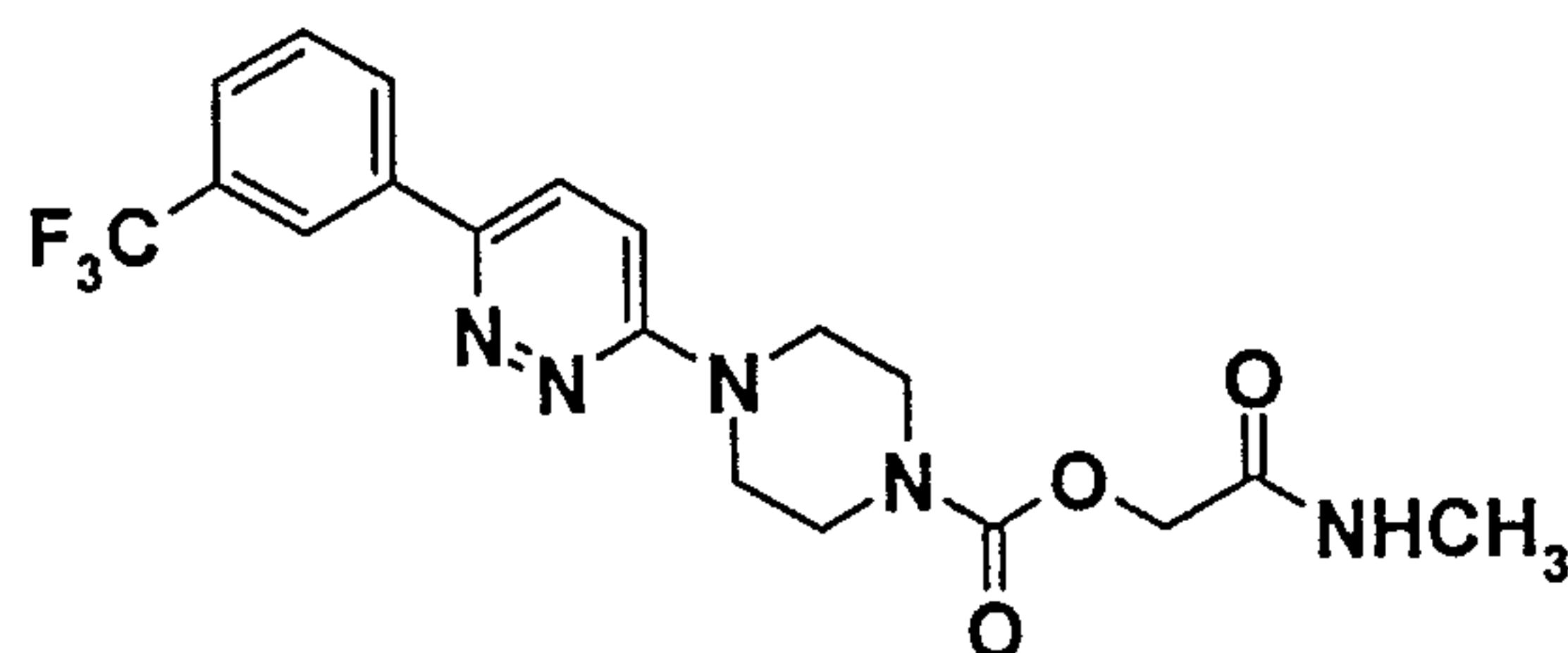
LC-MS : $\text{M}+\text{H} = 335$

PF(°C) : 87-89°C

RMN^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,90 (d, 6H) ; 2,05 (m, 1H) ; 2,60 (d, 2H) ; 2,90 (d, 3H) ; 3,20 (m, 4H) ; 3,70 (m, 4H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,05 (large s, 1H) ; 7,0-7,20 (m, 2H) ; 8,25 (d, 1H).

Exemple 10 (Composé N°87)

4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridazinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



10.1. 4-(6-chloro-3-pyridazinyl)-1-pipérazinecarboxylate

de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.2.). A partir de 1,60 g (8,05 mmoles) de 3-chloro-6-(1-pipérazinyl)pyridazine (J. Med. Chem., 18, 2002, 4011-4017) et de 1,99 g (8,86 mmoles) de [(phényloxy carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.1. de l'exemple 1, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol, on obtient 1,70 g de produit sous forme de solide blanc.

PF (°C) : 149-151°C

10.2. 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridazinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle
On procède suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.3.). A partir de 1,15 g (3,50 mmoles) de 4-(6-chloro-3-pyridazinyl)-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 10.1., de 1,99 g (10,49 mmoles) d'acide 3-(trifluorométhyl)phényle boronique, de 2,97 g (13,99 mmoles) de phosphate de potassium hydraté et de 0,40 g (0,35 mmole) de palladium tétrakis(triphényl phosphine), et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 35/65 puis 45/55 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane, on obtient 0,67 g de produit pur sous forme de solide.

PF (°C) : 126-128°C

10.3. 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridazinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
On utilise le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 (étape 1.4.). A partir de 0,66 g (1,51 mmoles) de 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]-3-pyridazinyl}-1-pipérazinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, obtenu à l'étape 10.2. et de 3 ml (6,02 mmoles) d'une solution de méthylamine (2M) dans le tétrahydrofurane, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane et de méthanol, suivie

d'un lavage par le diisopropyléther, on obtient 0,50 g de produit sous forme de solide blanc.

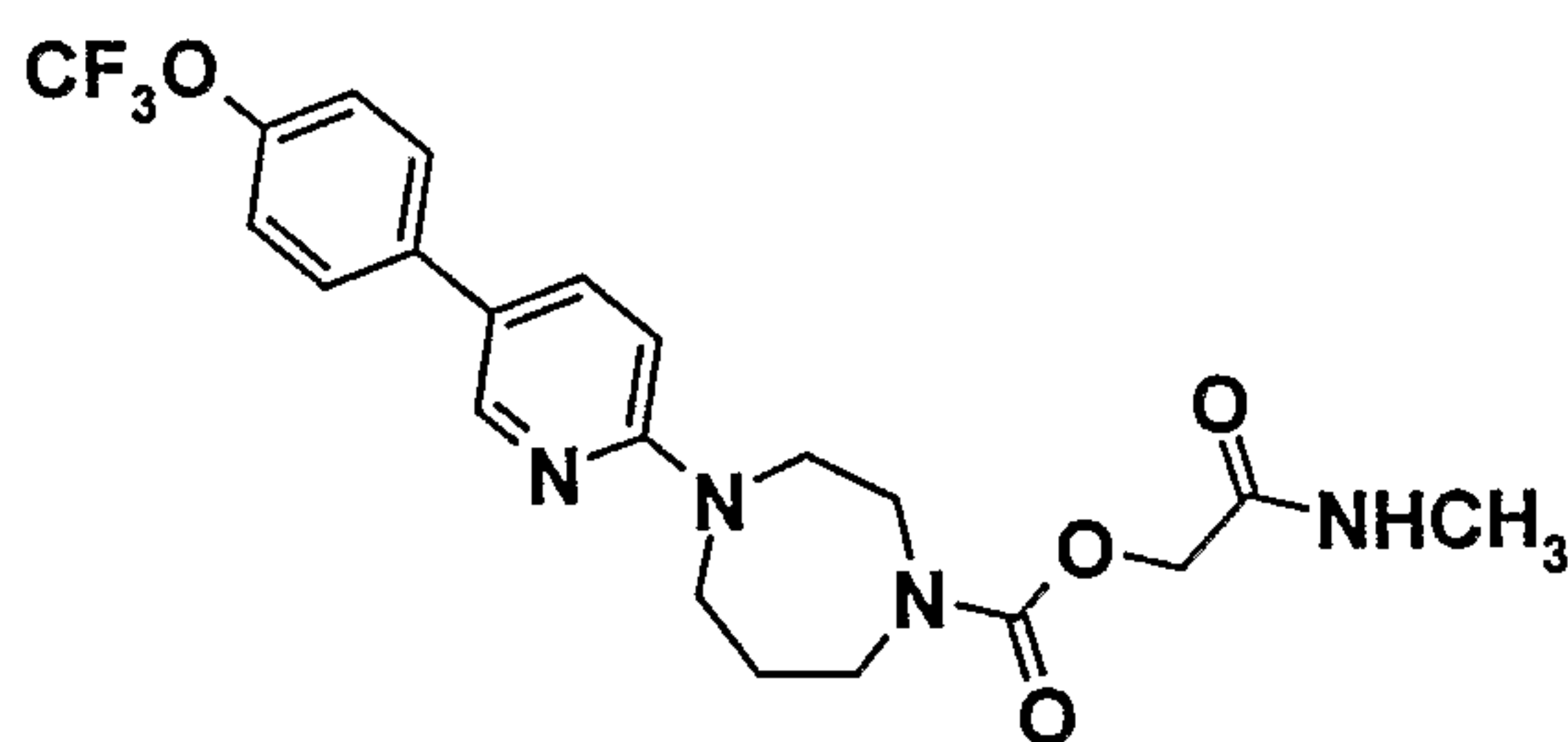
LC-MS : M+H = 424

PF(°C) : 151-153°C

- 5 RMN¹H (DMSO) δ (ppm) : 2,60 (d, 3H) ; 3,55 (m, 4H) ; 3,75 (m, 4H) ; 4,45 (s, 2H) ; 7,40 (d, 1H) ; 7,80 (m, 3H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,35 (m, 2H).

10 Exemple 11 (Composé N°103)

4-(5-{4-[(trifluorométhyl)oxy]phényl}-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoethyle



15

11.1. 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle

- Dans un autoclave, on introduit 1,03 g (5 mmoles) de
 20 1,4-diazépane-1-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 1,19 g (5 mmoles) de 2,5-dibromopyridine et 0,7 g (5 mmoles) de carbonate de potassium en suspension dans 0,90 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO). On chauffe à 150°C pendant 22 heures.
- 25 On laisse revenir à température ambiante, on reprend le mélange réactionnel par de l'acétate d'éthyle, on lave avec de l'eau puis de la saumure, et on sèche sur sulfate de sodium. On concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu ainsi obtenu par
- 30 chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 99,5/0,5 de dichlorométhane et de méthanol. On obtient 1,63 g de produit sous forme d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

11.2. 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane

A une solution de 1,63 g (4,4 mmoles) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 1,1-

5 diméthyléthyle, obtenu à l'étape 11.1., dans 12 ml de dioxane et 4 ml d'éthanol, on ajoute 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (6N) dans l'isopropanol. On porte ce mélange réactionnel à 70°C pendant 3 heures.

On laisse revenir à température ambiante puis on
10 concentre sous pression réduite. On obtient 1,32 g de solide blanc après cristallisation dans l'acétone.
On reprend ces cristaux dans 10 ml de dichlorométhane et on basifie le milieu réactionnel jusqu'à pH = 14, par addition d'une solution d'ammoniac à 28%. On récupère la
15 phase organique par filtration à travers une cartouche hydrophobe et on concentre le filtrat sous pression réduite.

On obtient 0,96 g de produit sous forme d'huile que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20

11.3. 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 1 (étape 1.2.). A partir de 0,95 g (3,70 mmoles) de 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane, obtenu à l'étape 11.2., et de
25 0,94 g (3,70 mmoles) de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyl 4-nitrophényle carbonate, préparé à l'étape 2.2. de l'exemple 2, et après chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de
30 cyclohexane puis avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol, suivie d'une cristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 0,97 g de produit sous forme de solide blanc.

35 11.4. 4-(5-{4-[(trifluorométhyl)oxy]phényl})-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

Dans un réacteur en Pyrex^{MC}, on introduit 0,12 g (0,3

mmole) de 4-(5-bromo-2-pyridinyl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 11.3., 0,25 g (1,2 mmoles) d'acide 4-(trifluorométhoxy)phényle boronique et 0,9 ml (1,8 mmoles) d'une solution aqueuse de carbonate de sodium (2M), en suspension dans 3,5 ml de toluène et 0,8 ml d'éthanol. On ajoute ensuite 0,07 g (0,06 mmole) de palladium tétrakis (triphénylphosphine) et, après avoir scellé le réacteur, on porte à 150°C pendant 15 minutes sous irradiation micro-onde.

On récupère la phase organique par décantation et on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu ainsi obtenu par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 30/70/5 d'acétate d'éthyle, de cyclohexane et de méthanol.

Après cristallisation dans le diisopropyléther, on obtient 0,078 g de produit sous forme de solide blanc.

LC-MS : M+H= 452

PF (°C) : 191-193°C

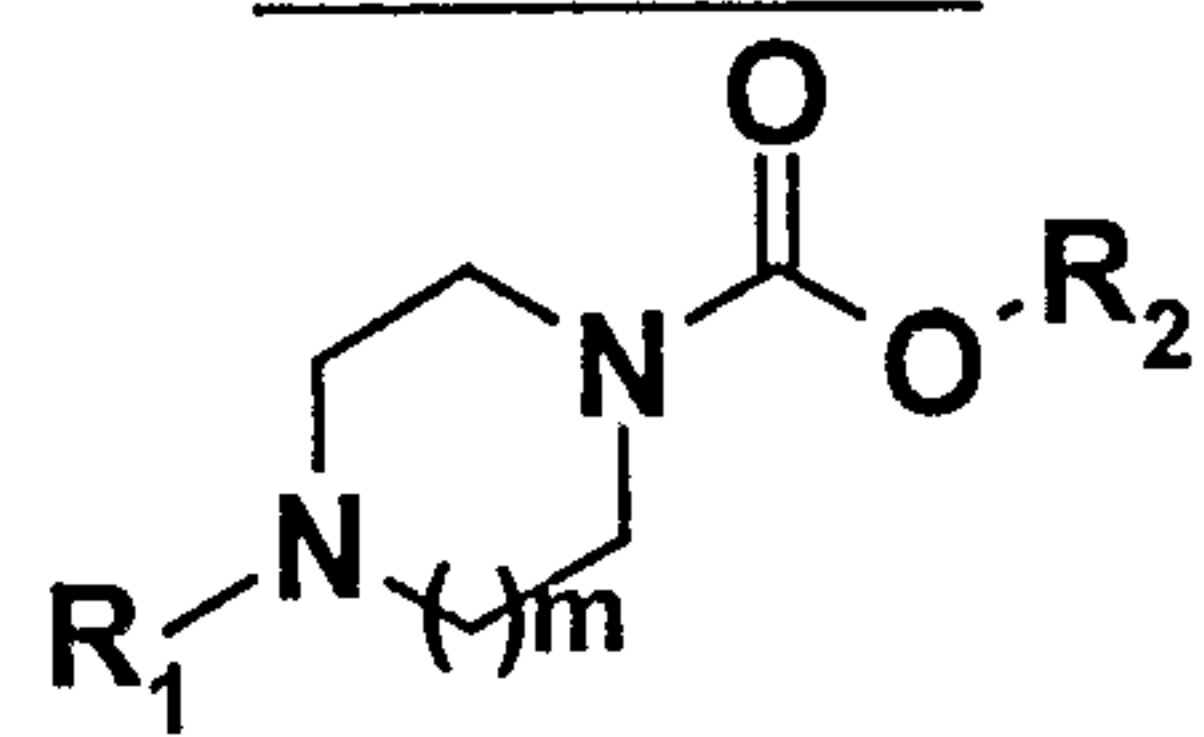
RMN¹H (DMSO) (ppm): 1,70-2,00 (m, 2H) ; 2,55 (d, 3H) ; 3,25-3,40 (m, 2H) ; 3,40-3,90 (m, 6H) ; 4,35 (d, 2H) ; 6,75 (d, 1H) ; 7,35 (d, 2H) ; 7,70 (large d, 2H+NH) ; 7,80 (dd, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

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

Dans la colonne « base ou sel », « base » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate. Dans le tableau, OMe représente un groupe méthoxy.

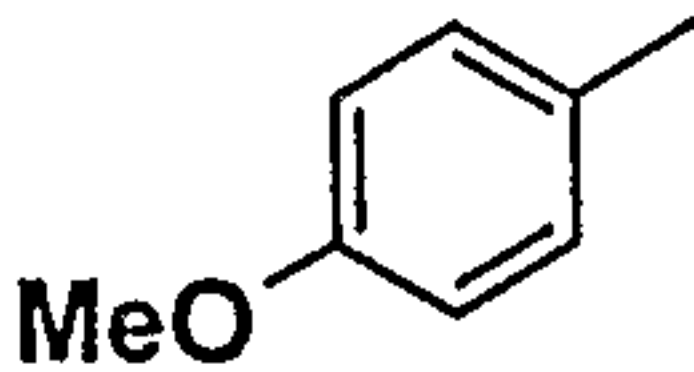
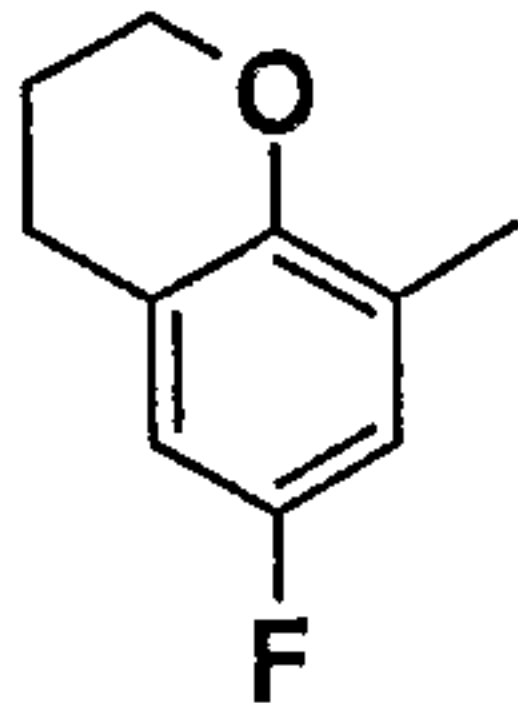
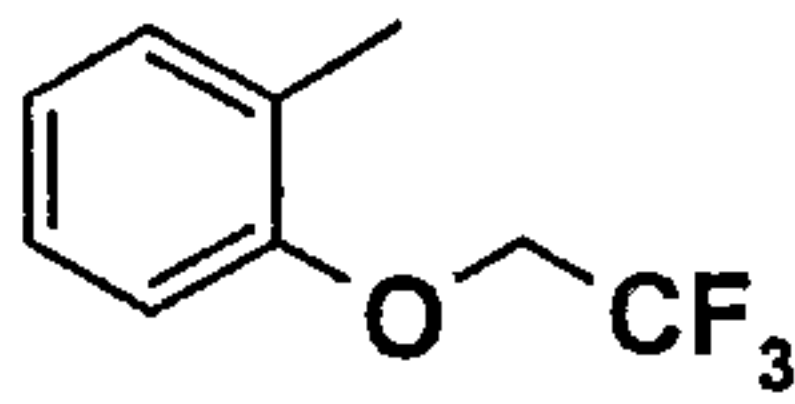
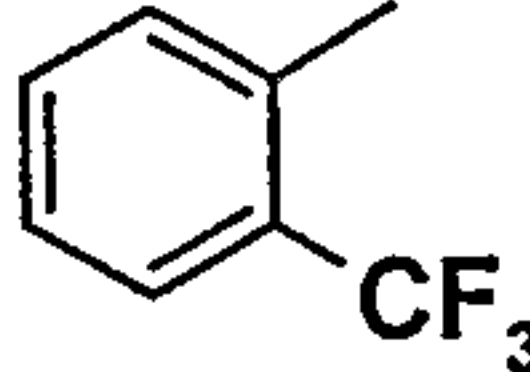
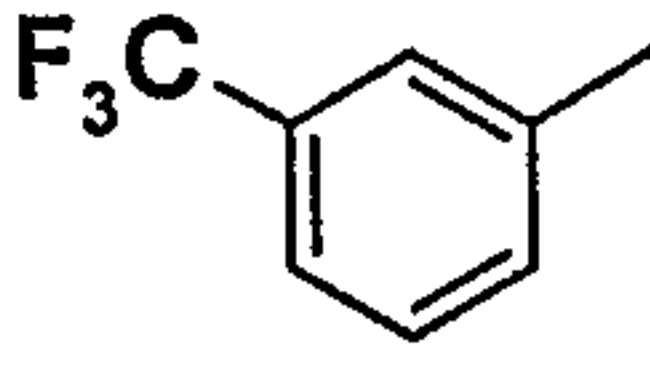
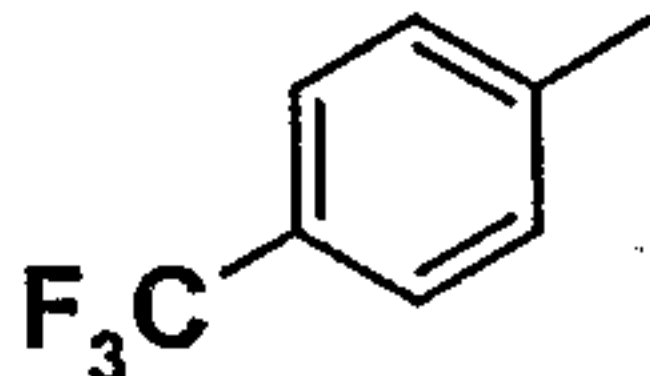
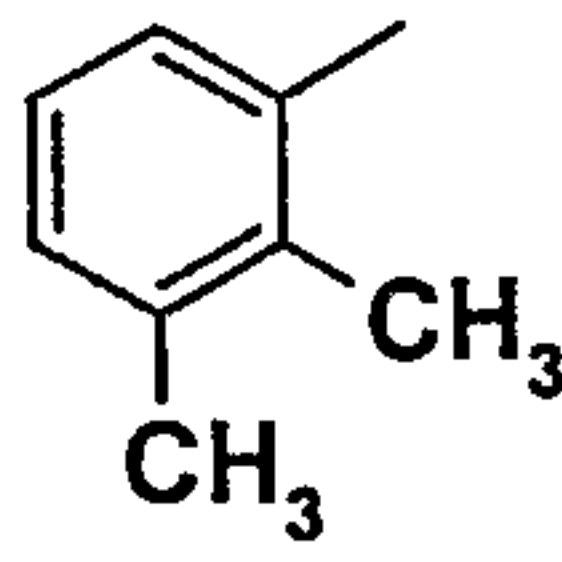
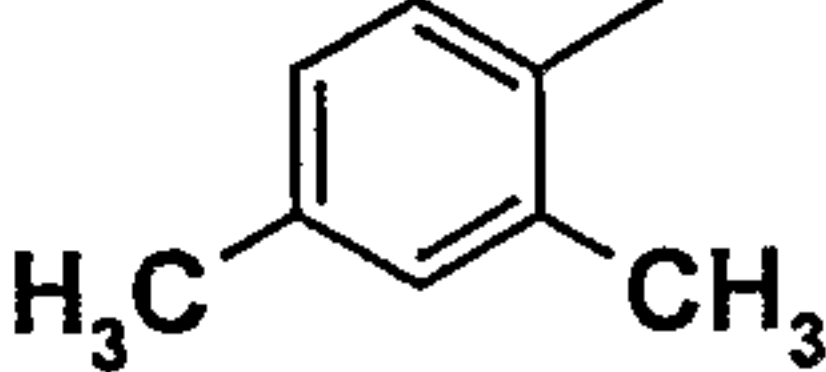
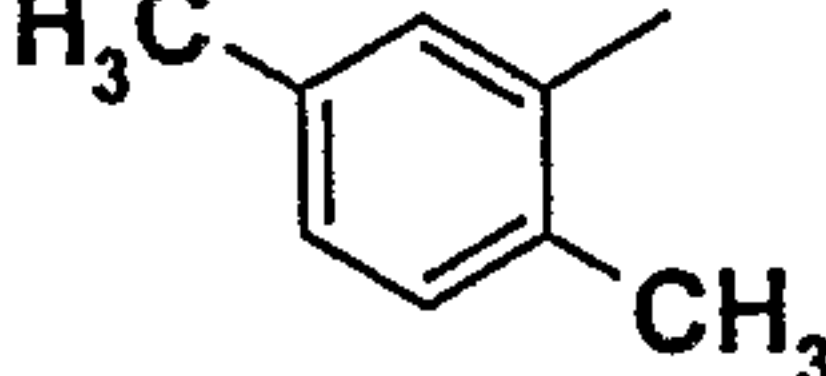
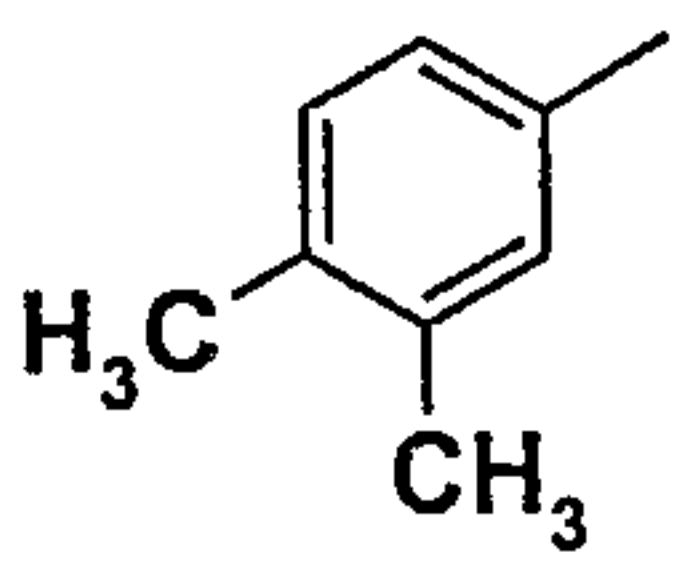
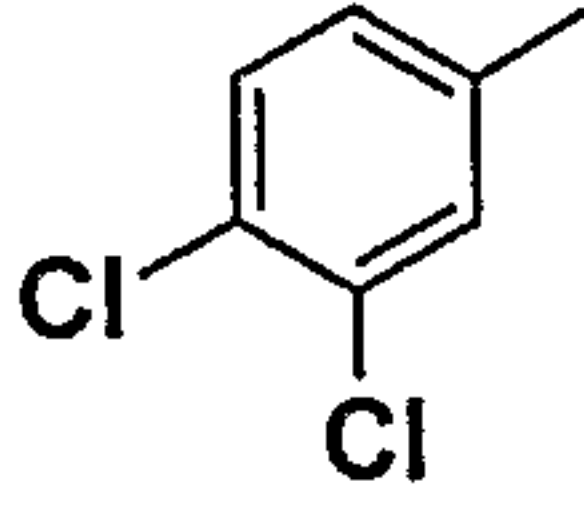
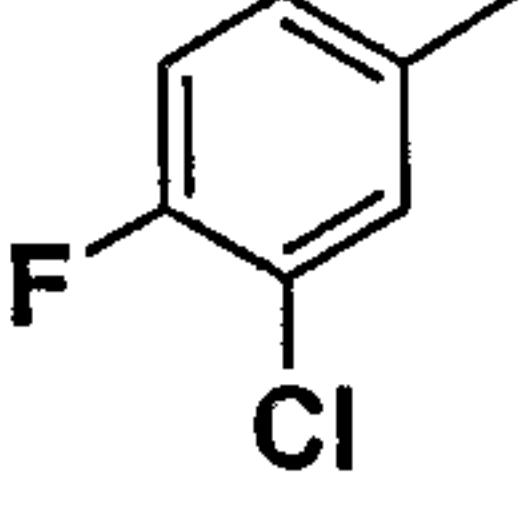
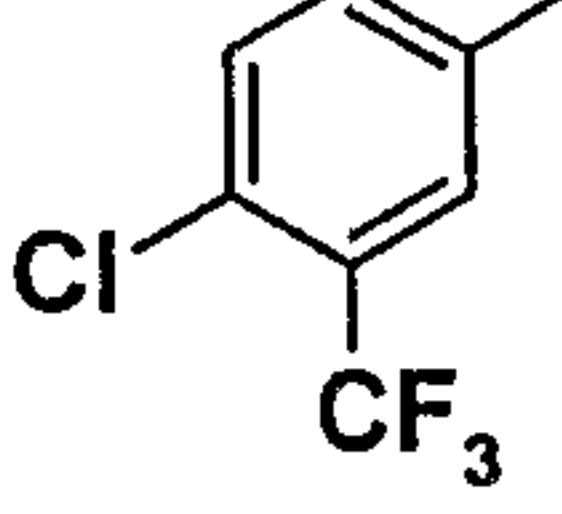
Dans la colonne « PF(°C) ou M+H », PF(°C) est le point de fusion du composé en degrés Celsius et M+H est la valeur de la masse du composé protonné par un atome d'hydrogène (masse du composé + 1), déterminée par LC-MS (Liquid Chromatography - Mass Spectroscopy).

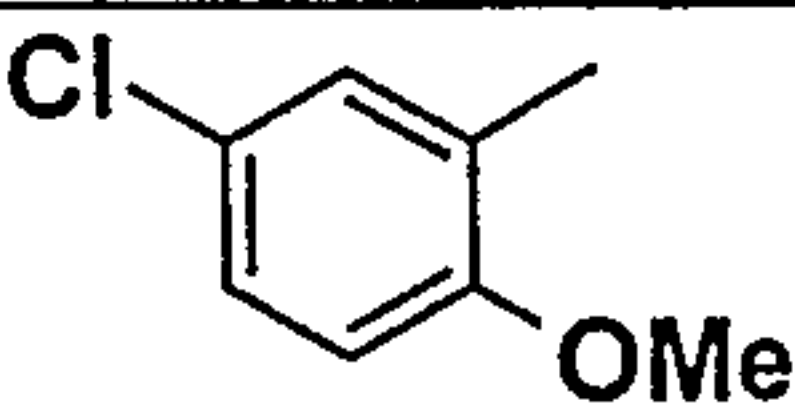
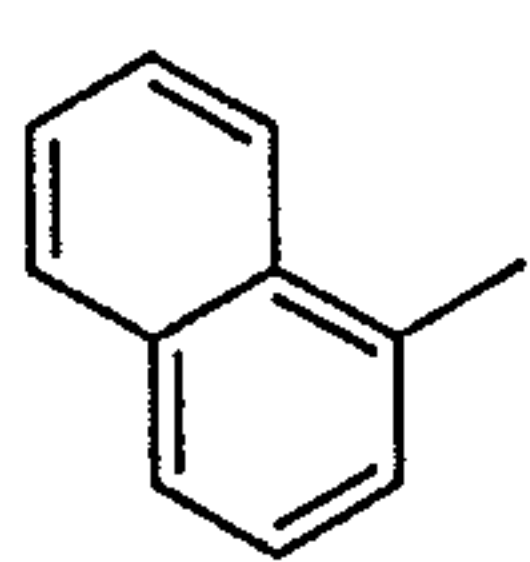
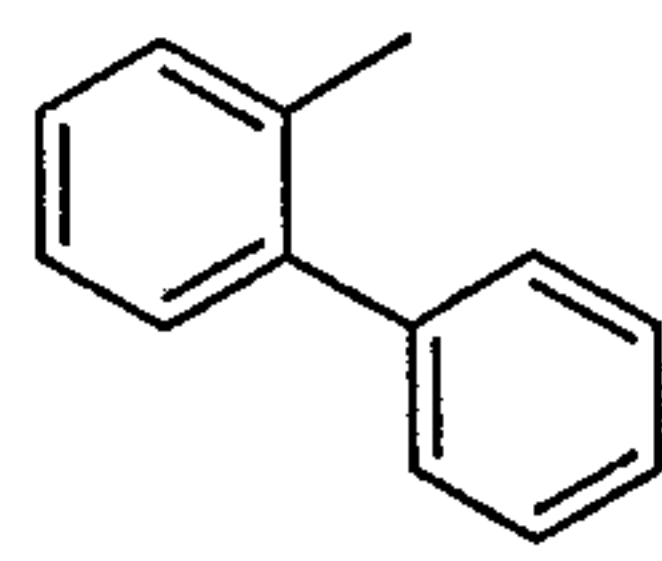
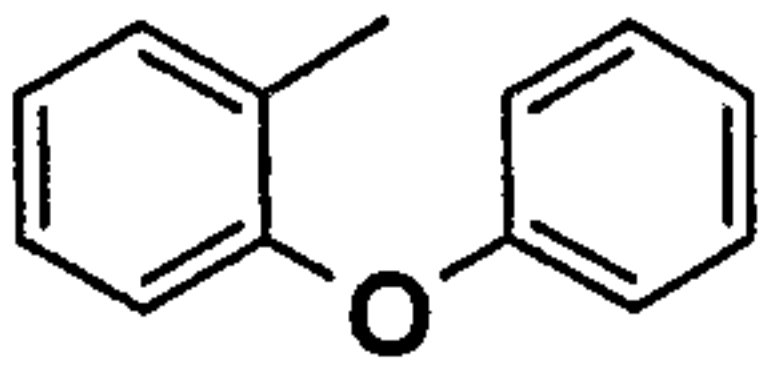
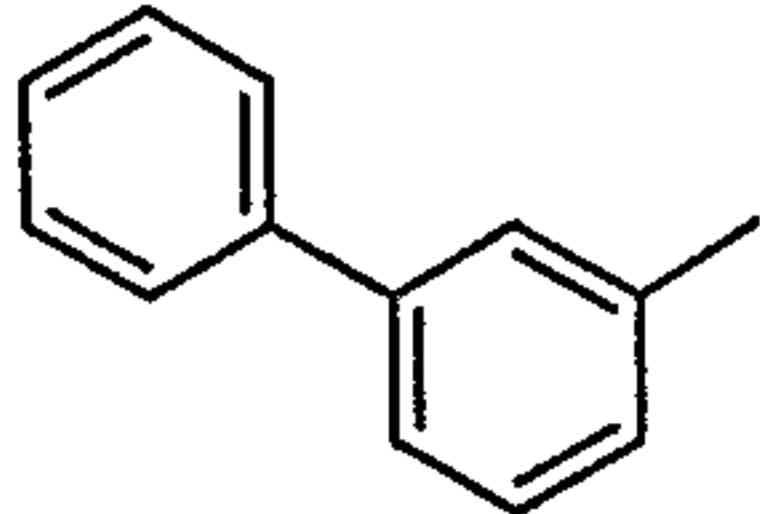
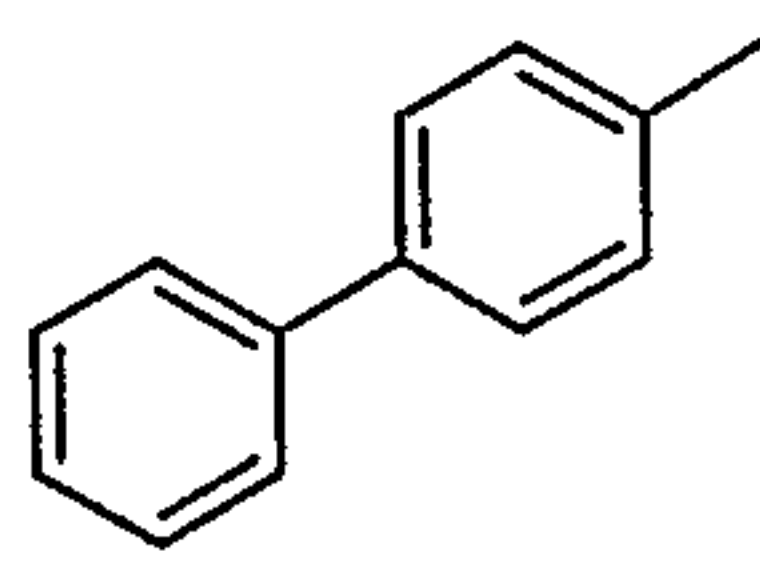
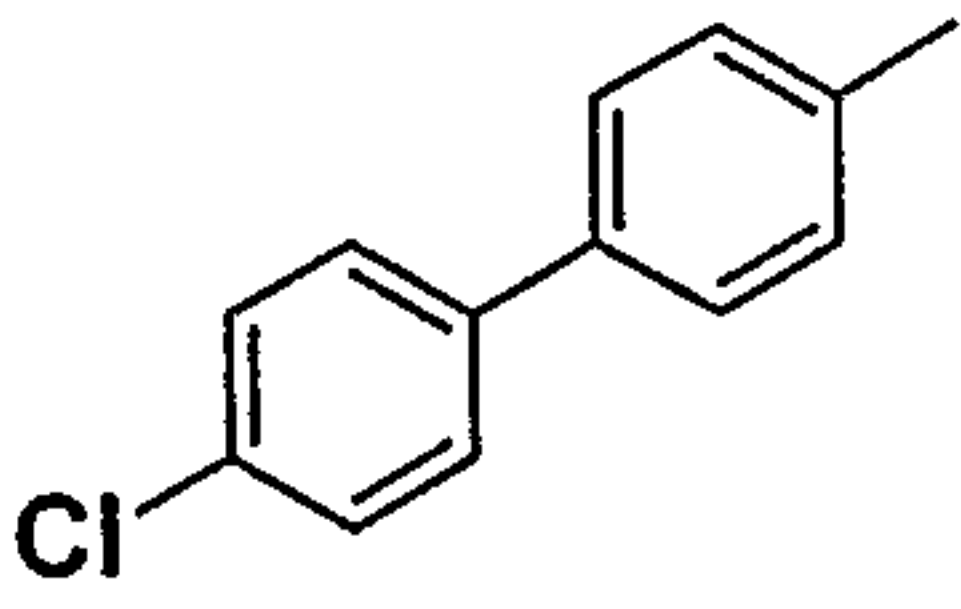
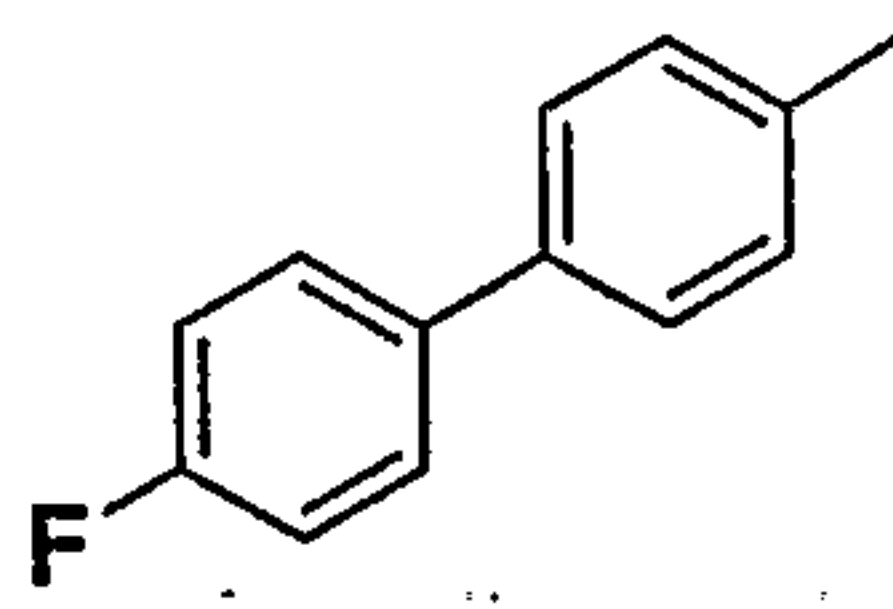
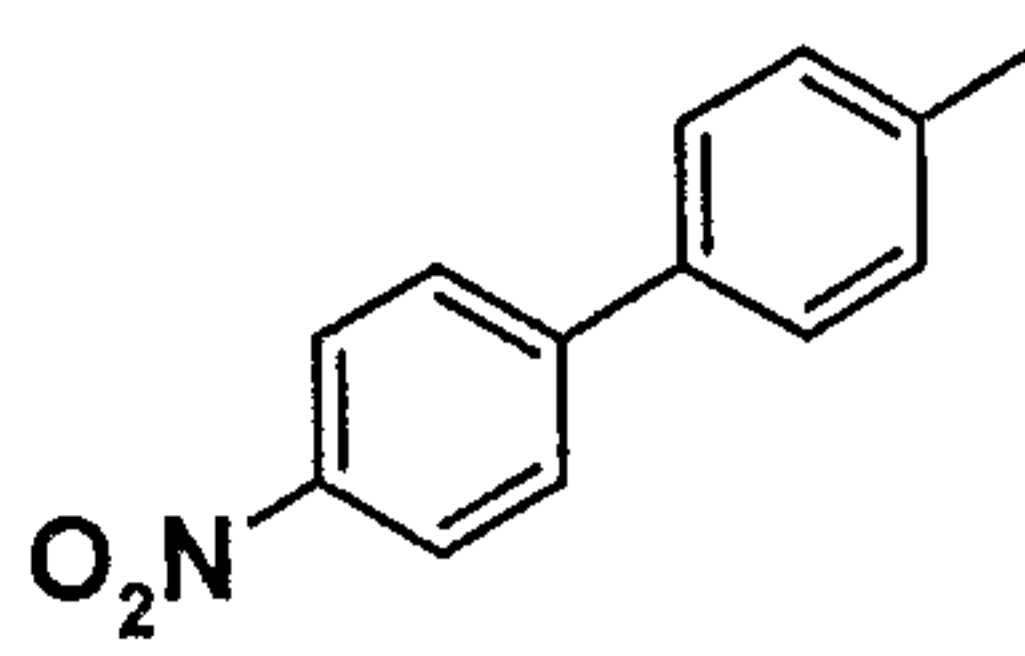
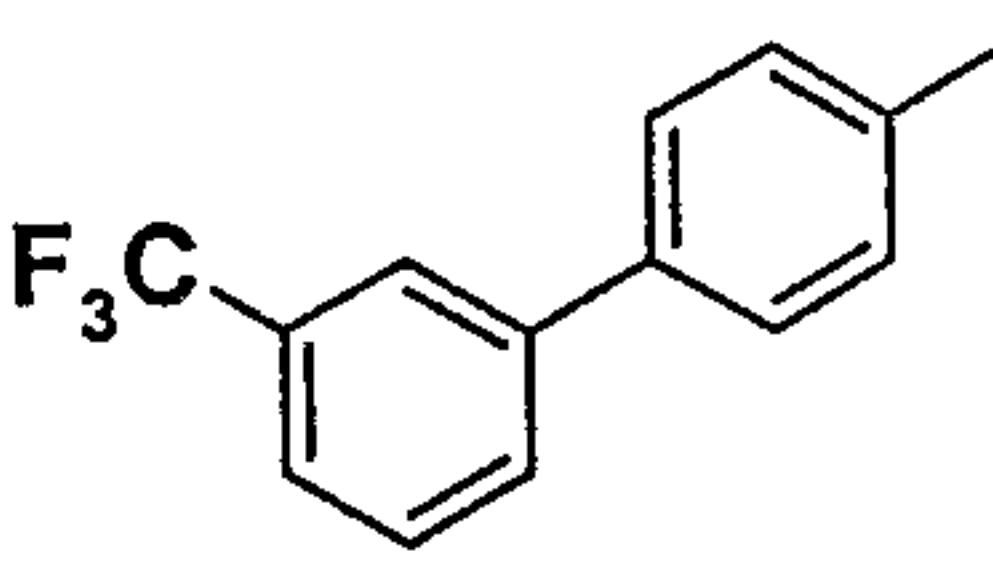
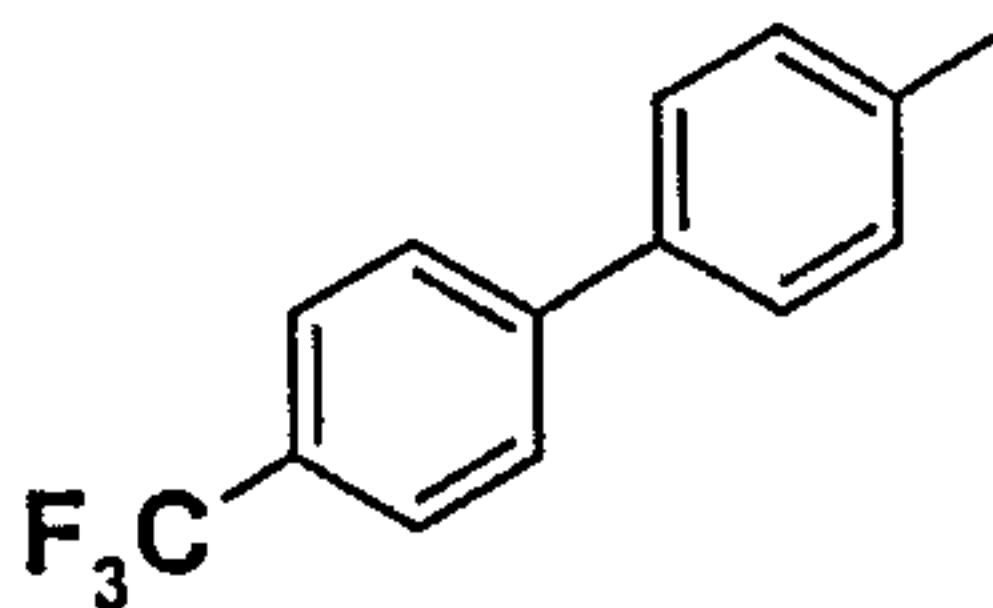
Tableau 1

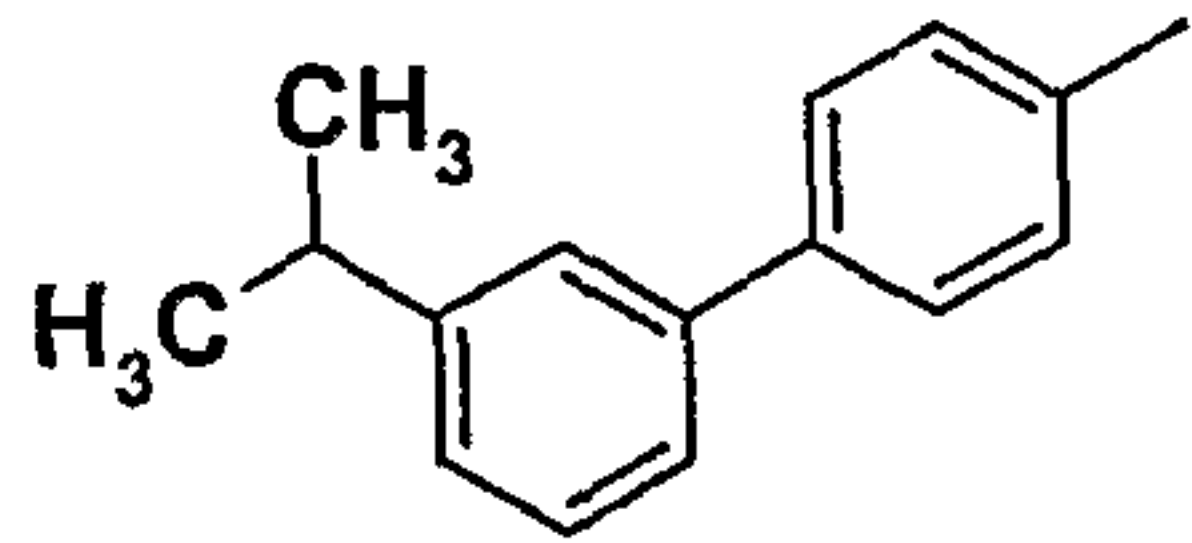
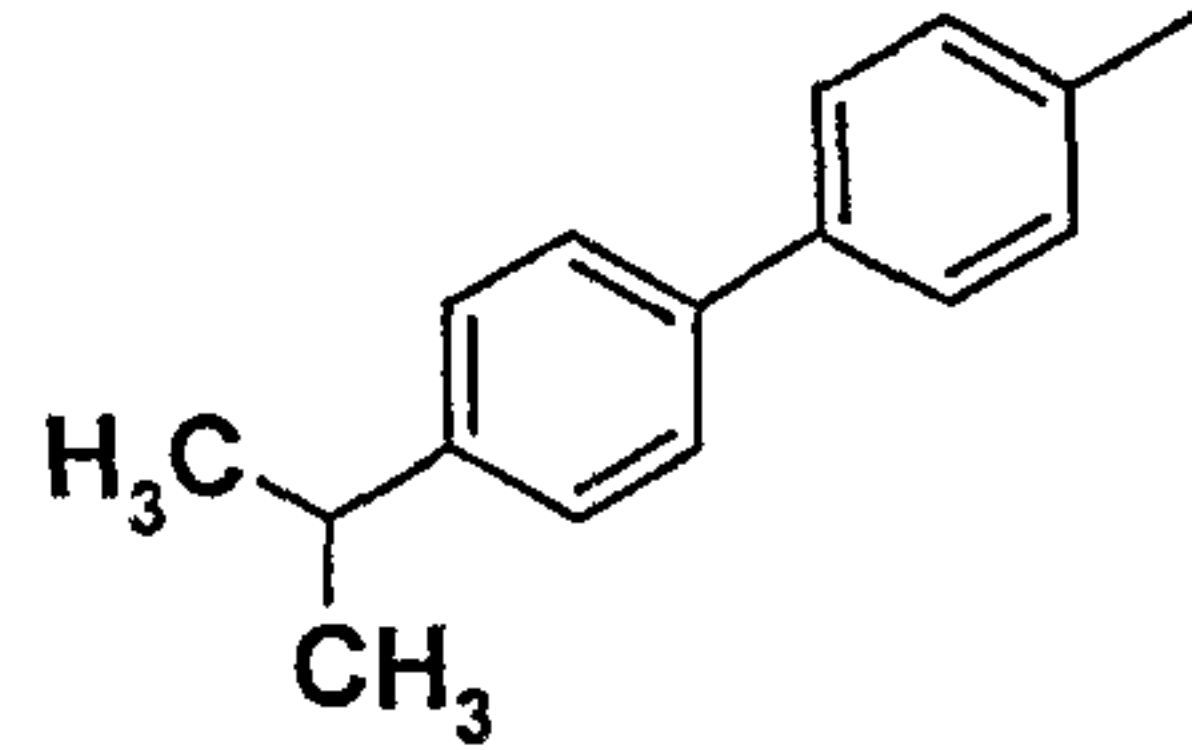
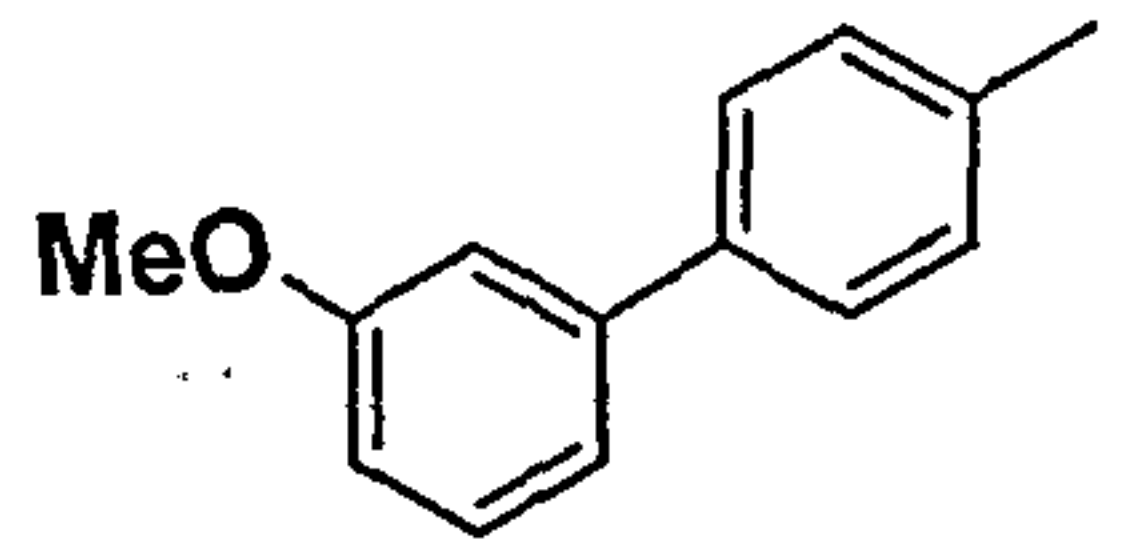
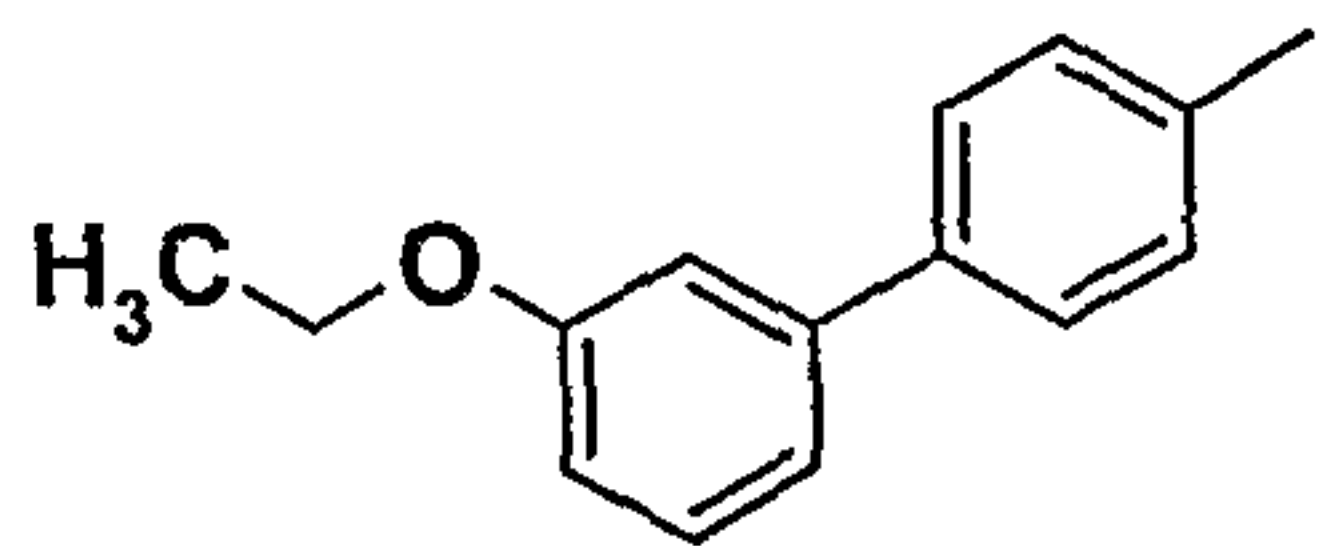
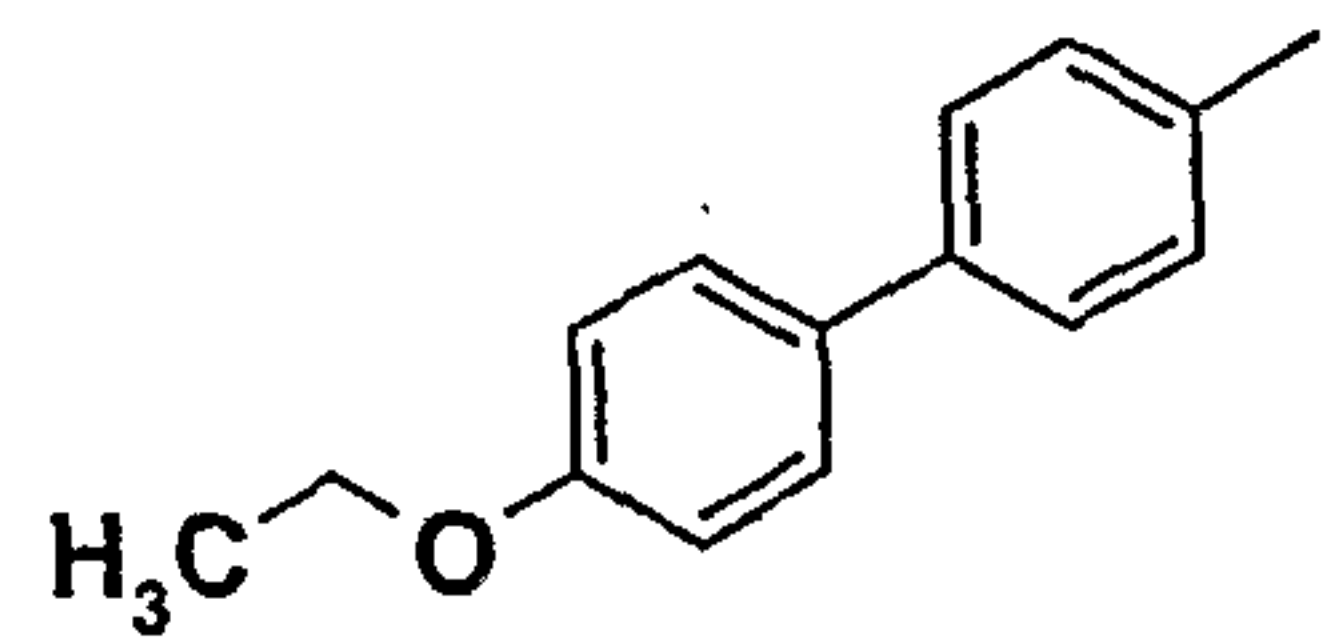
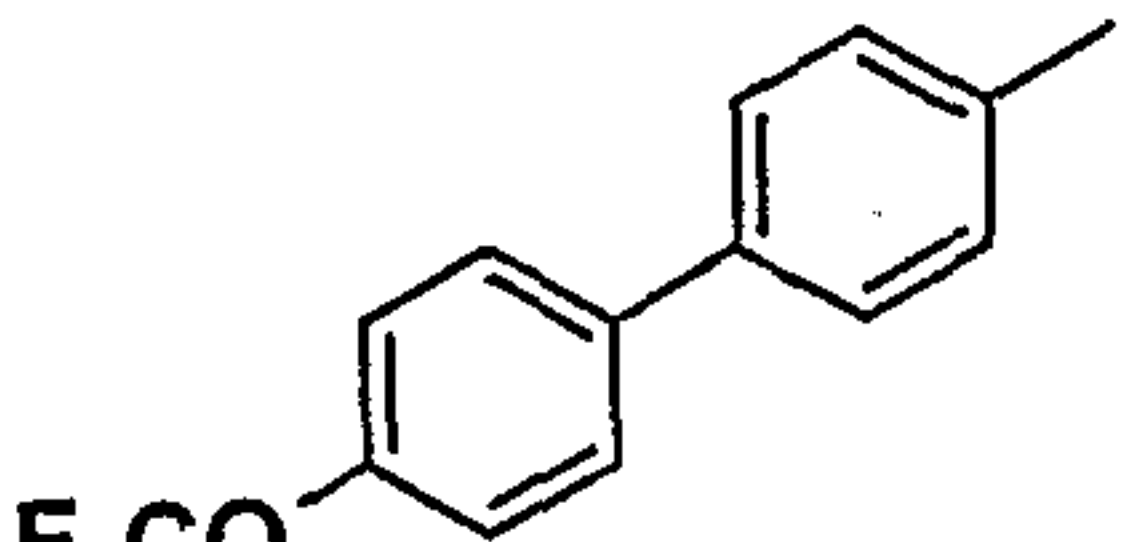
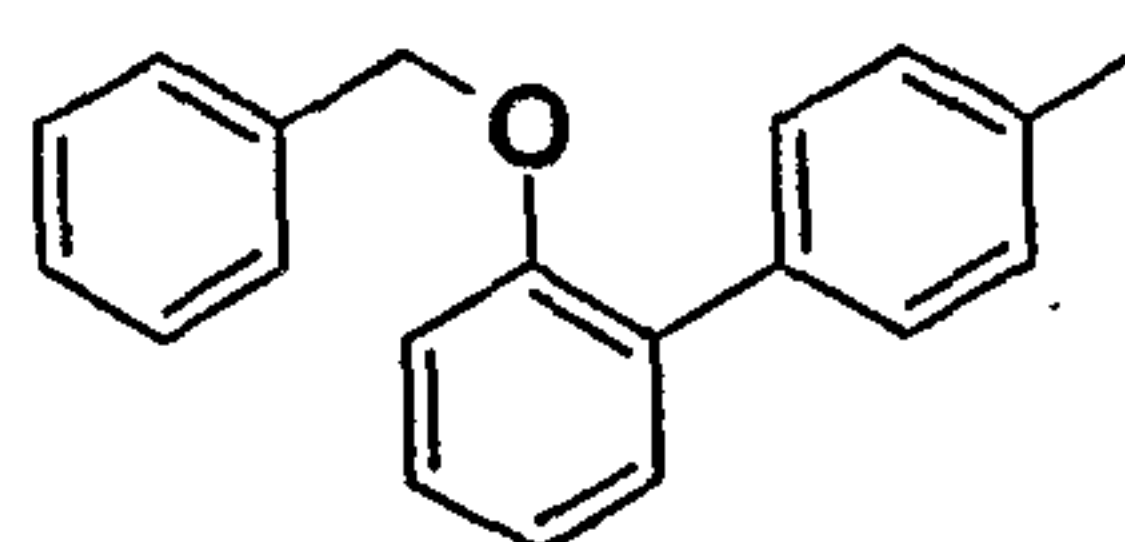
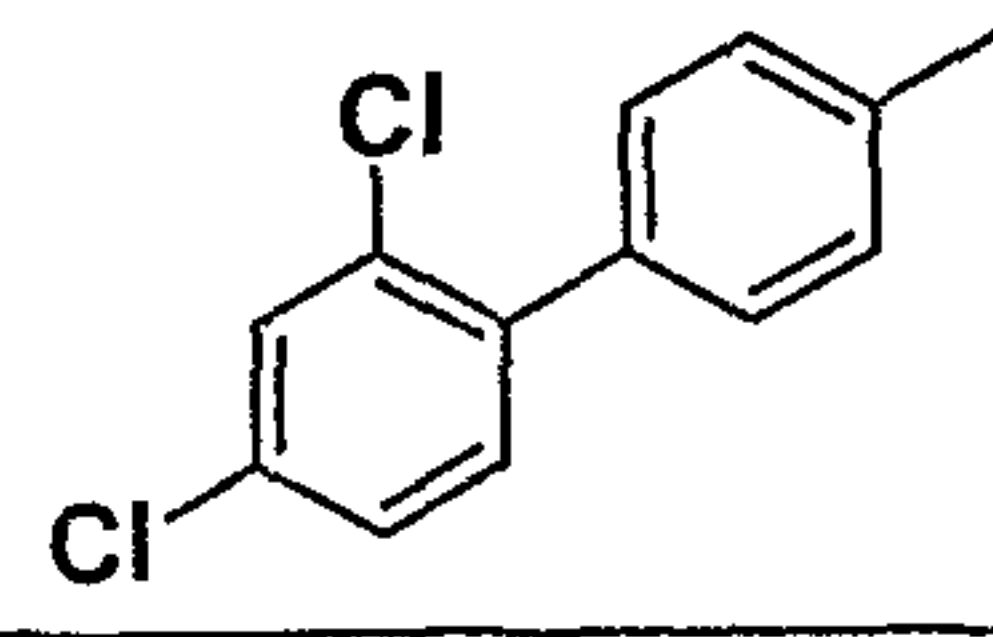
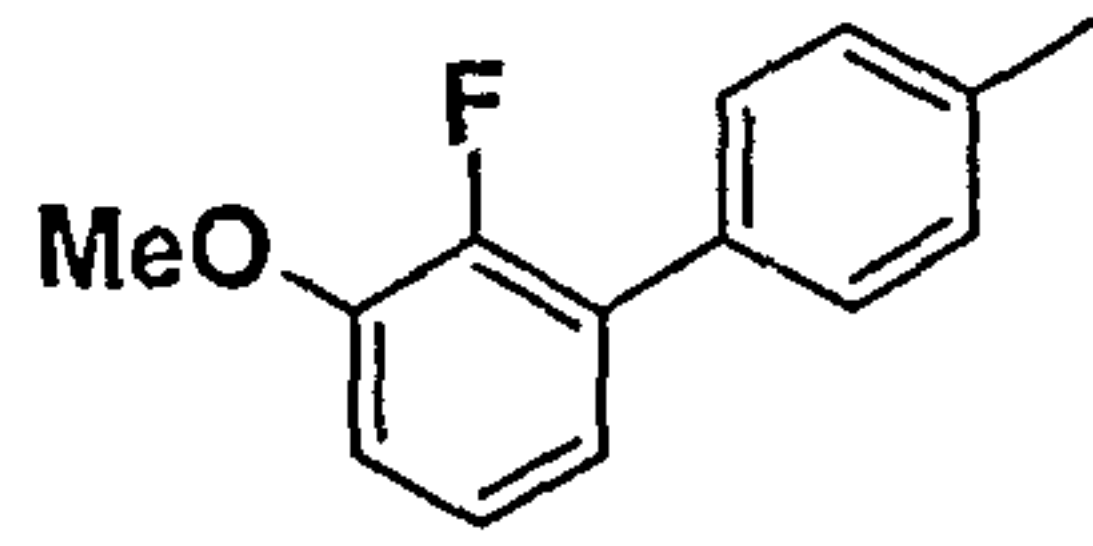
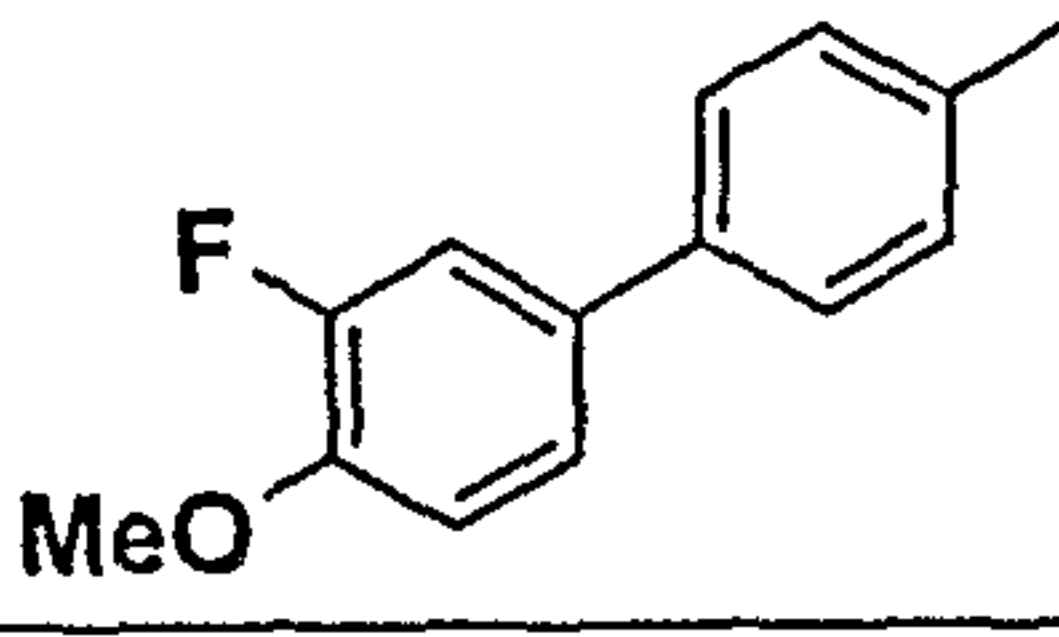


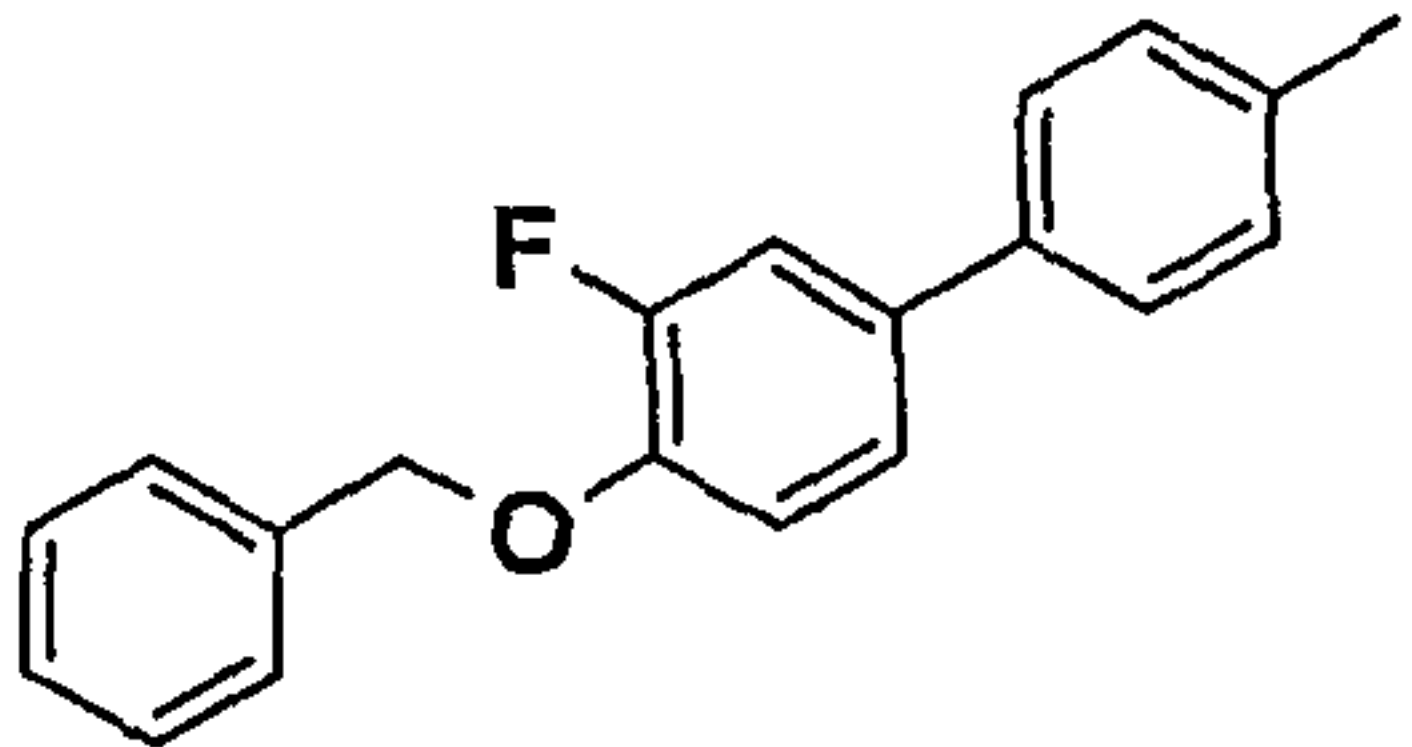
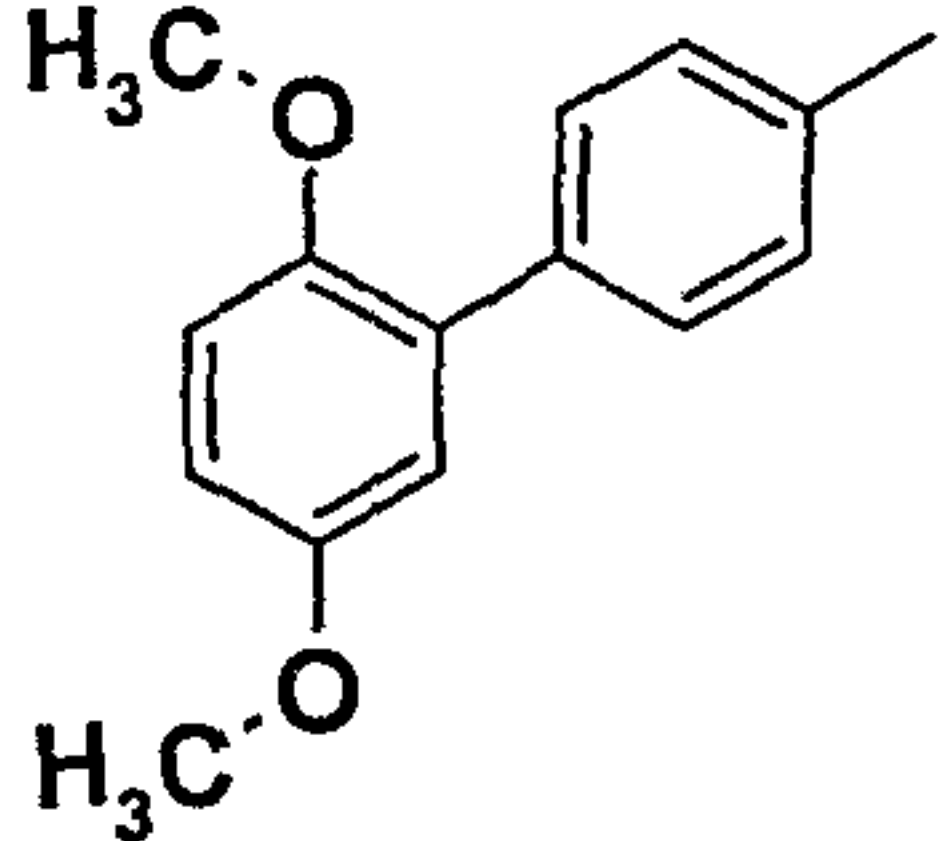
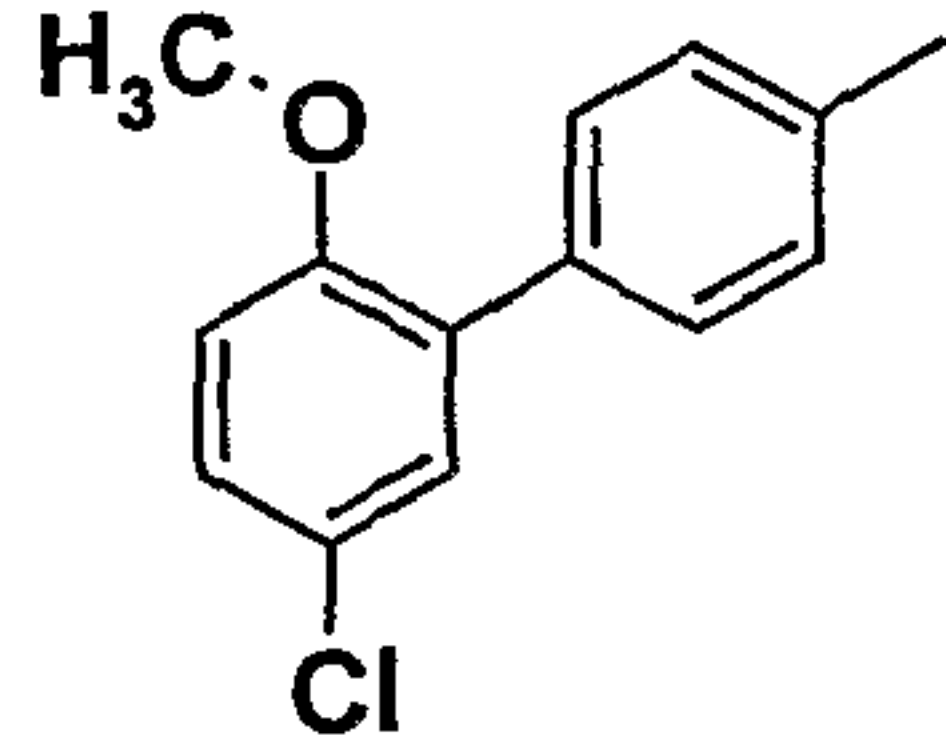
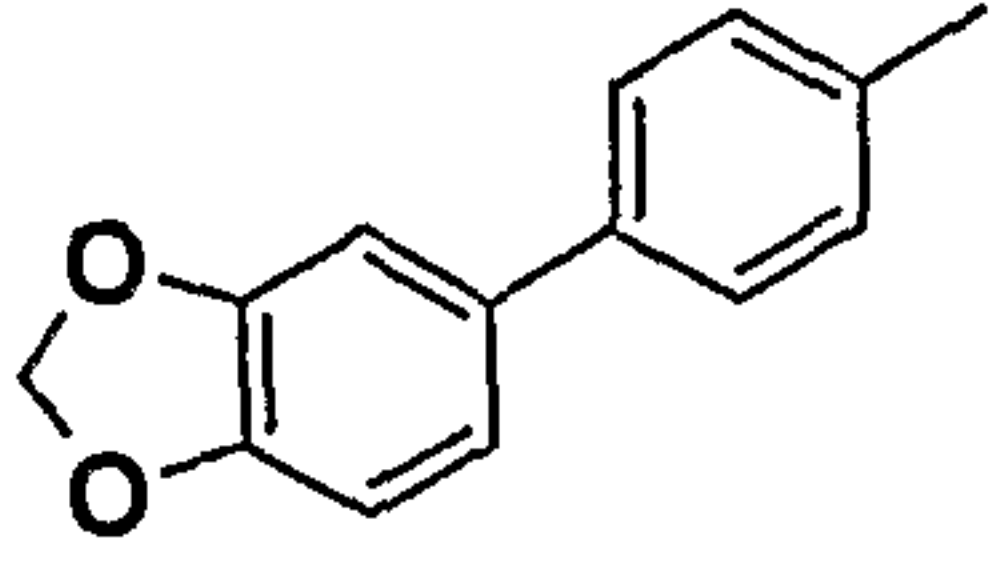
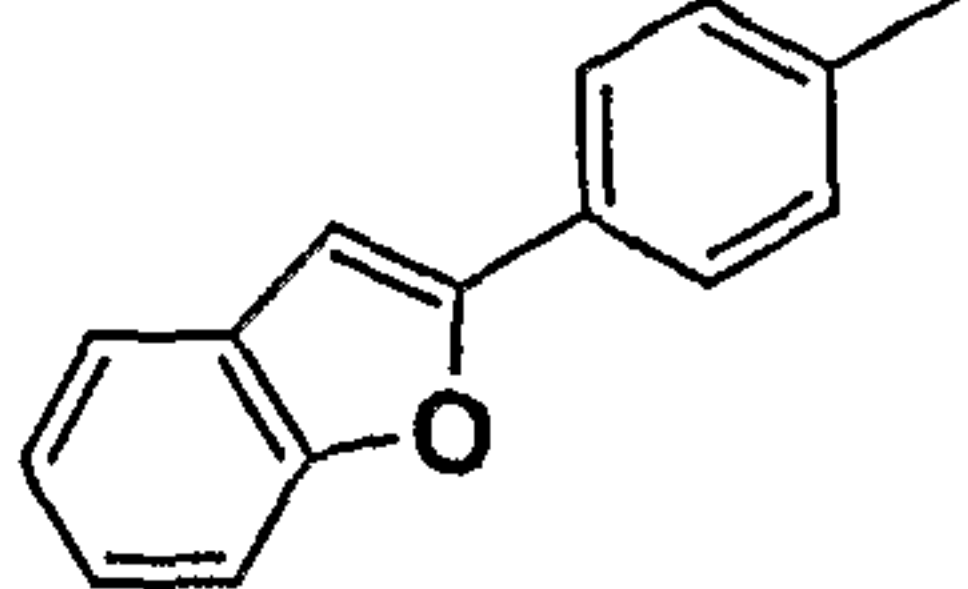
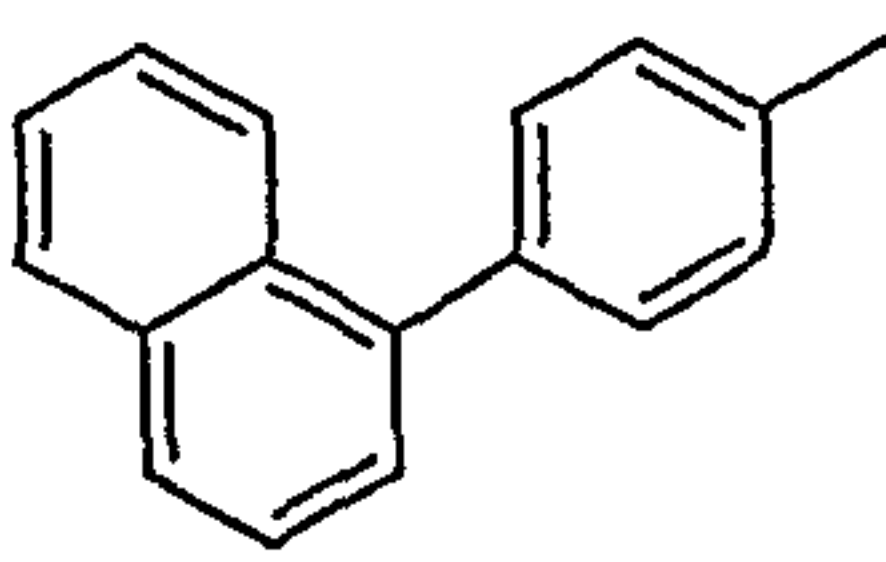
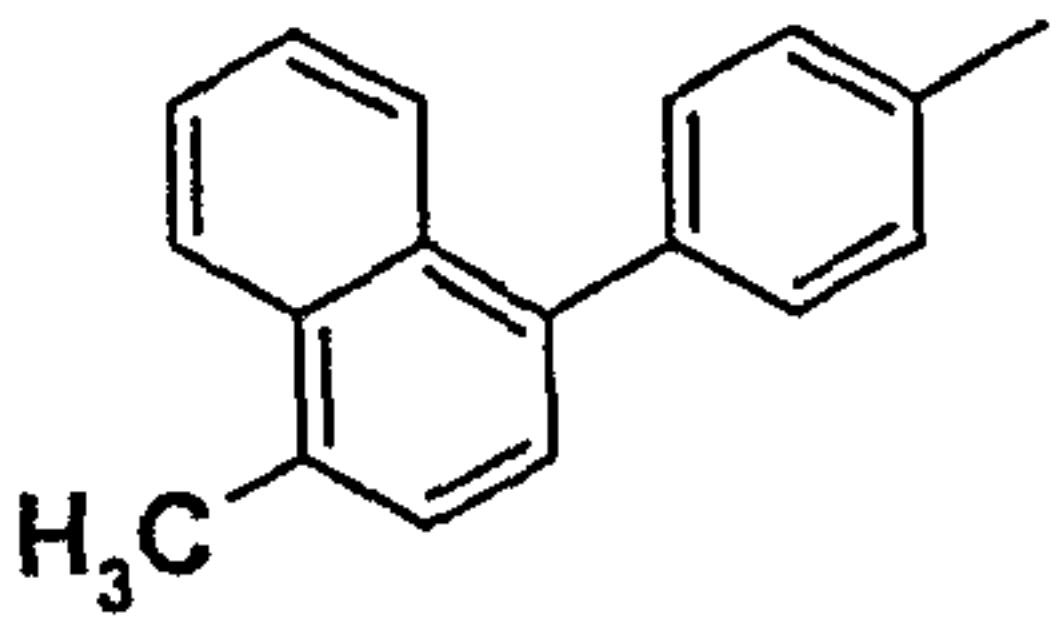
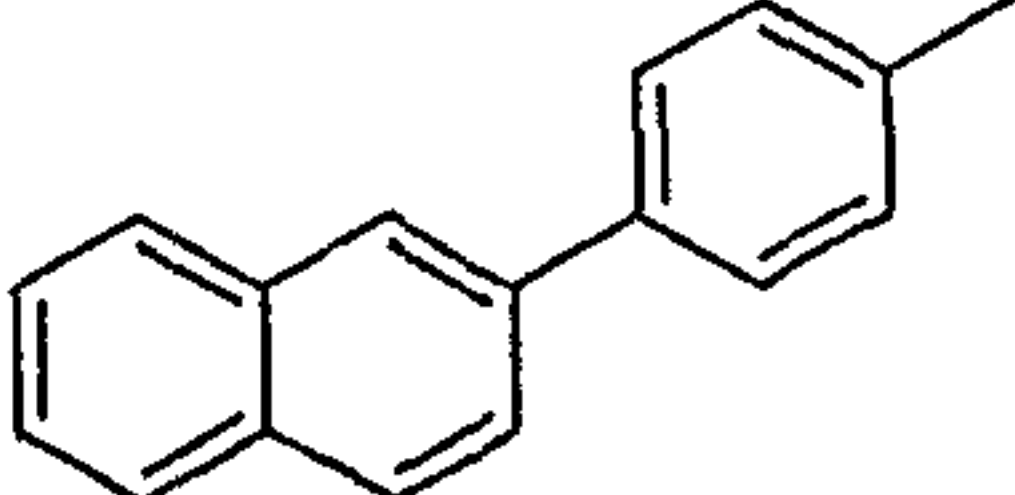
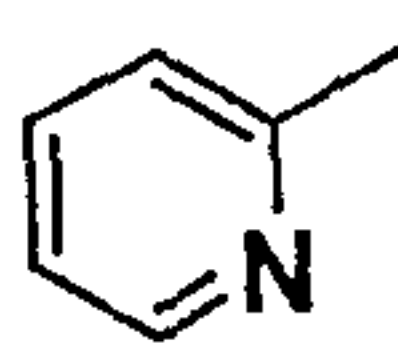
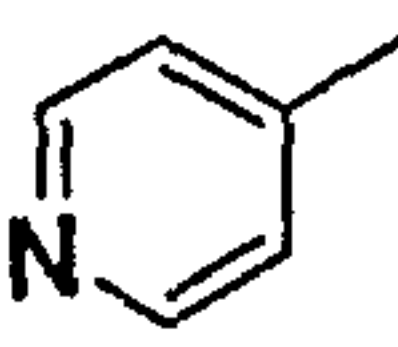
(I)

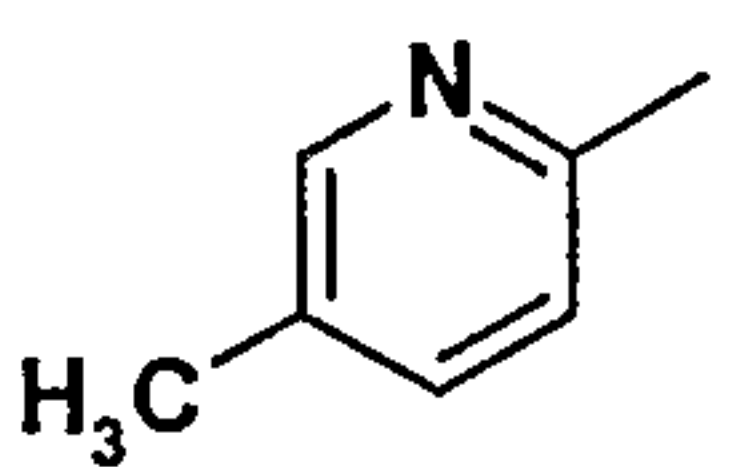
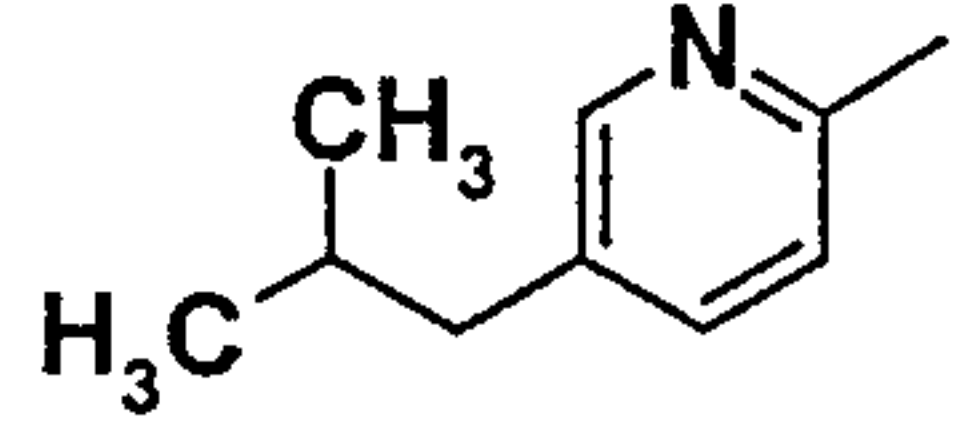
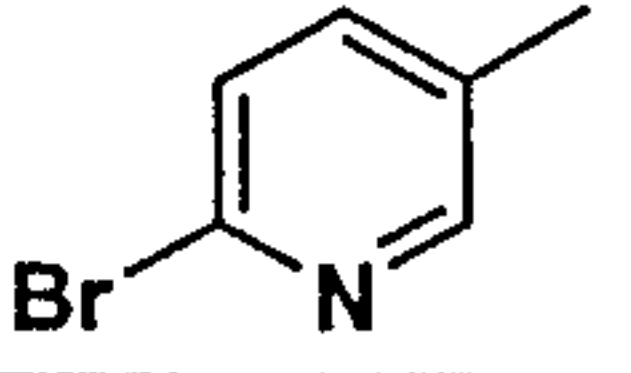
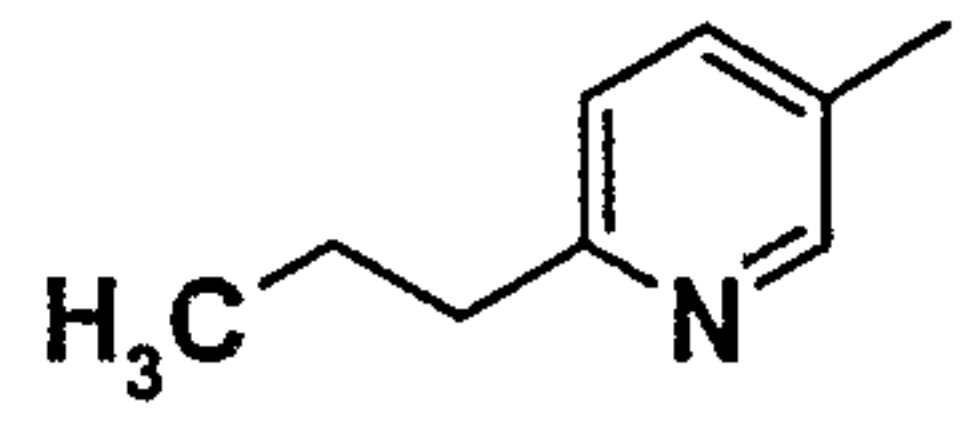
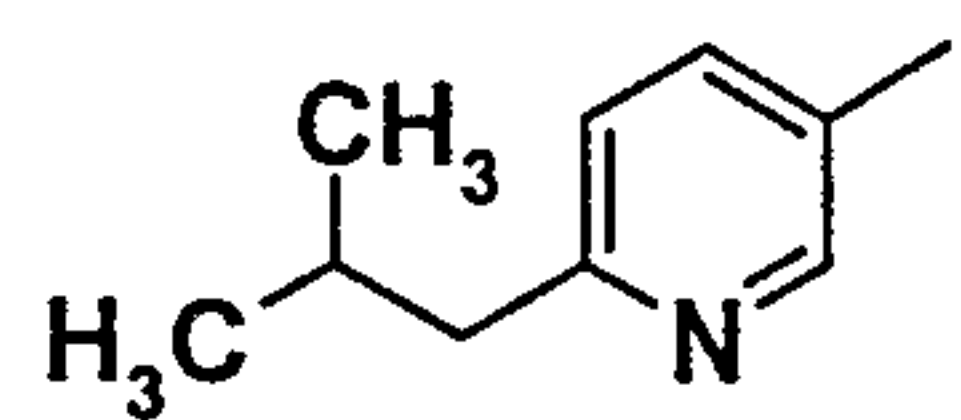
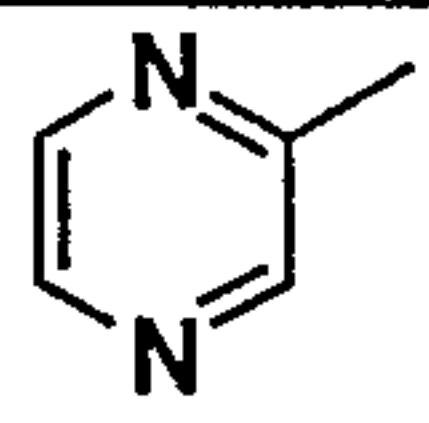
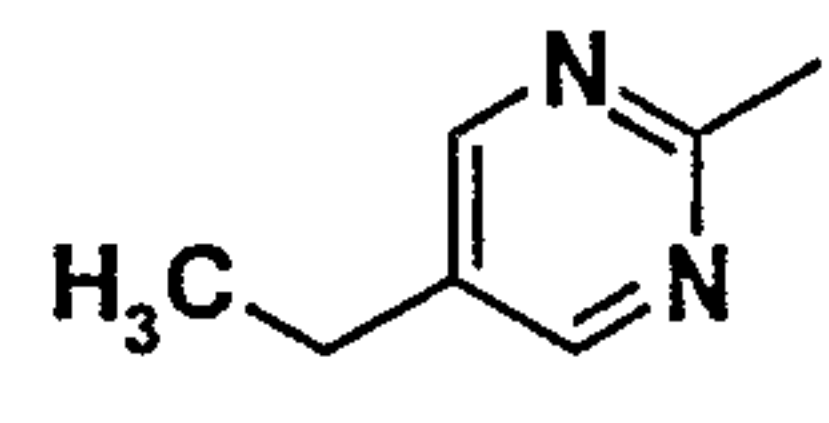
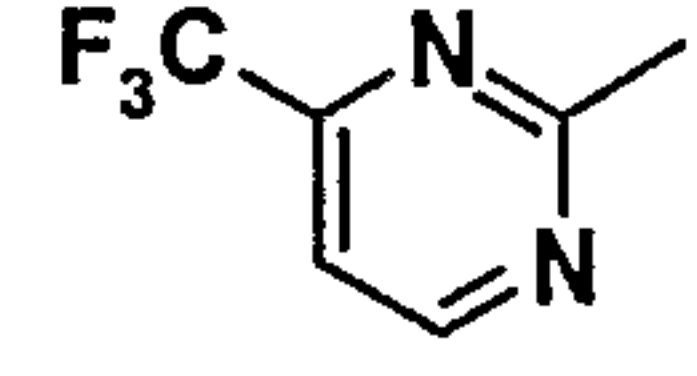
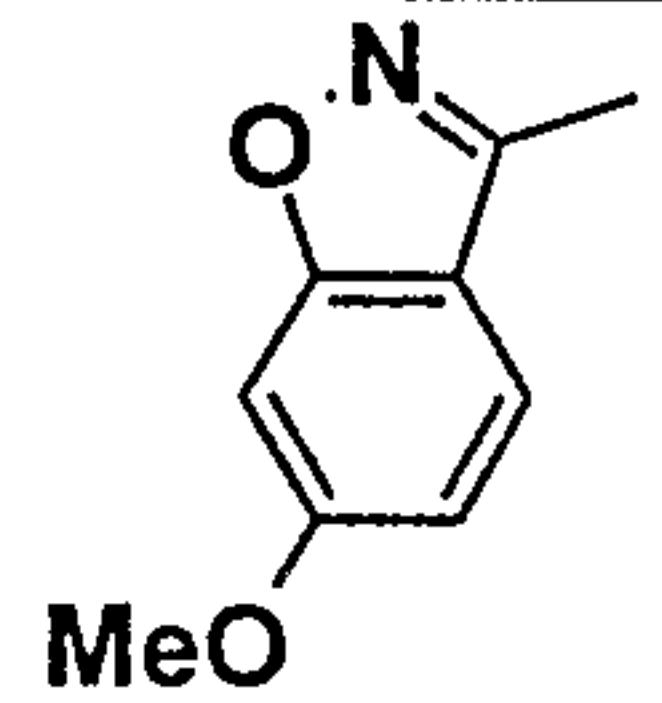
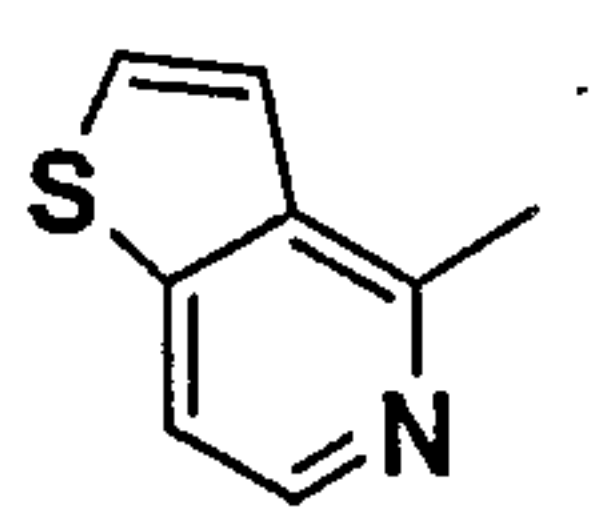
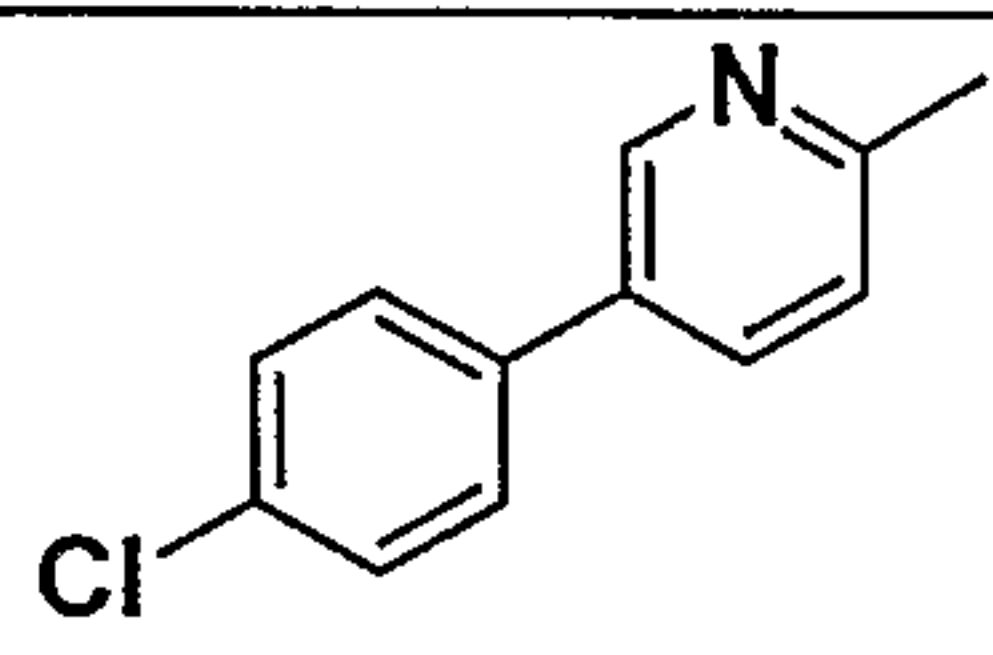
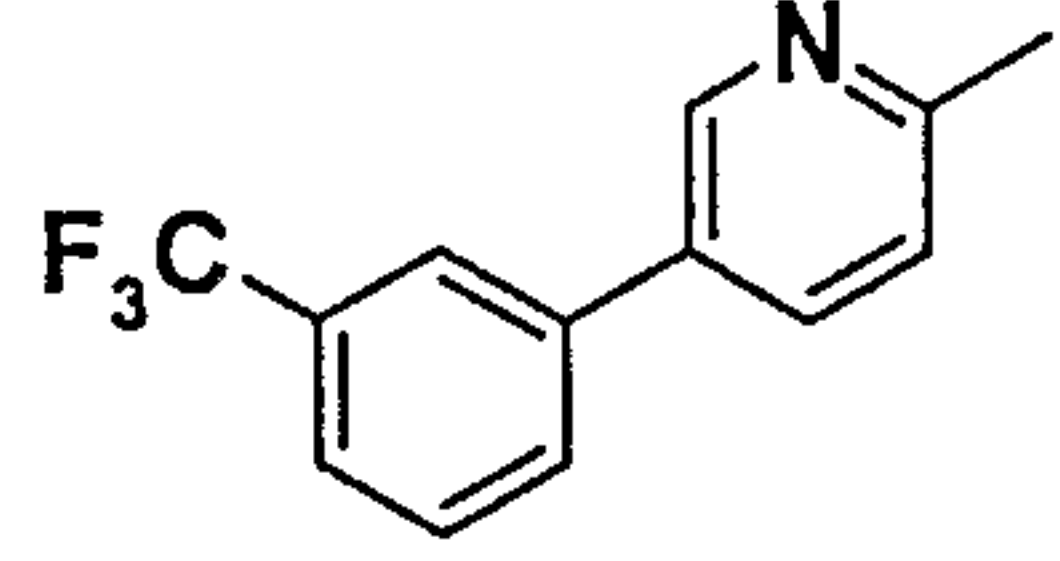
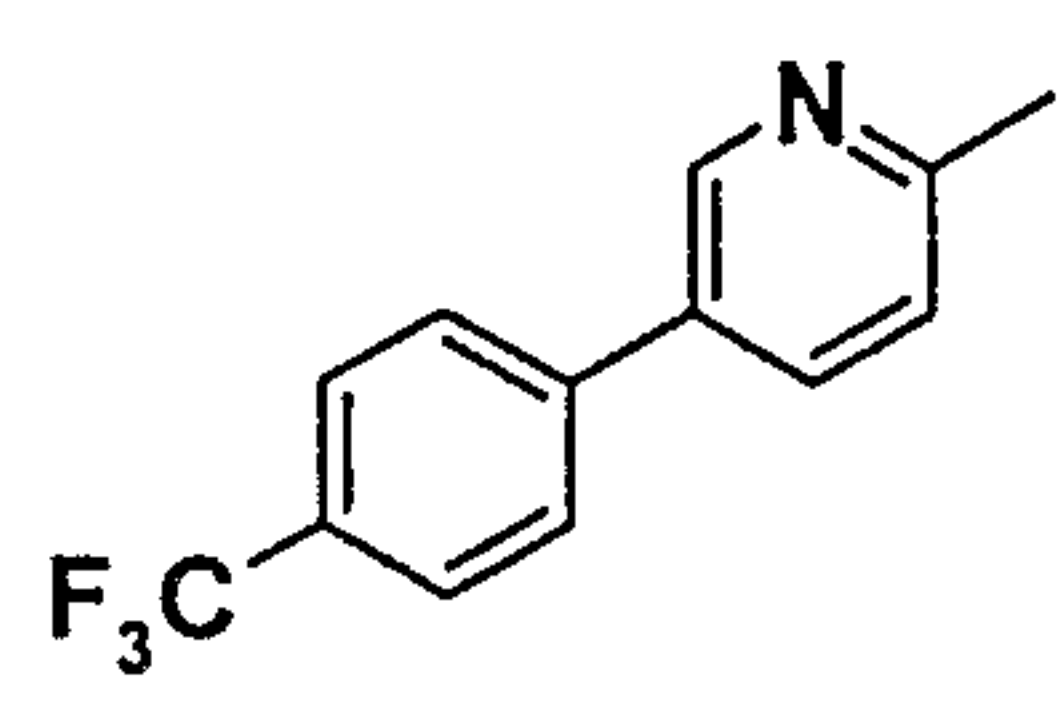
N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
1.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	111-112
2.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-122
3.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	115-116
4.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	154-155
5.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	132-133
6.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	132-133
7.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	127-128
8.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	151-152
9.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	102-103
10.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	102-103
11.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	119-120
12.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	119-120
13.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	86-87

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
14.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-122
15.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	189-190
16.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	113-114
17.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	91-93
18.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	124-125
19.		1	CH ₂ CONH ₂	base	M+H=332
20.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	171-172
21.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	110-111
22.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	125-126
23.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-122
24.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	121-122
25.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	108-109
26.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	123-124
27.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	148-149

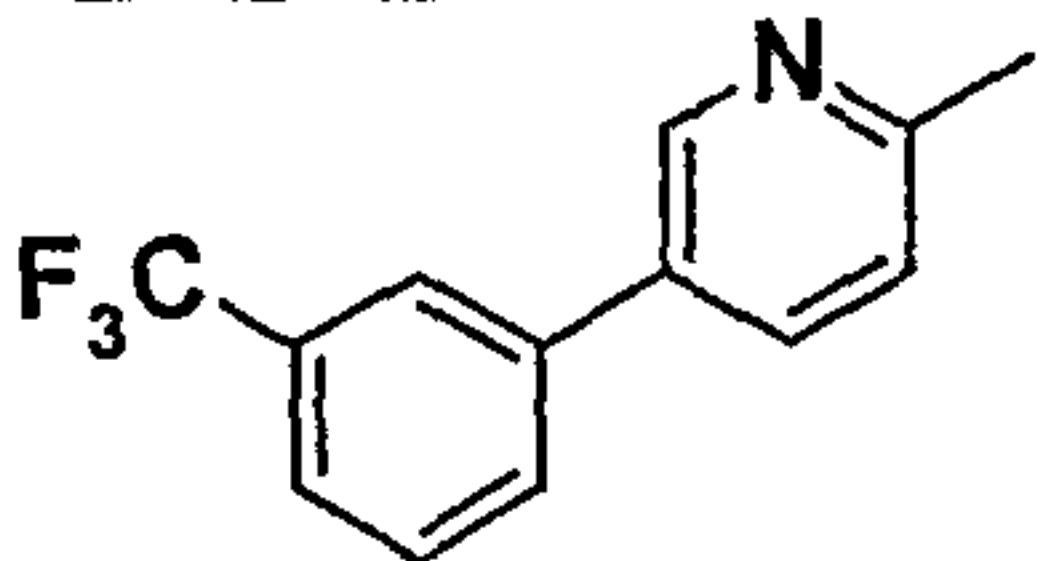
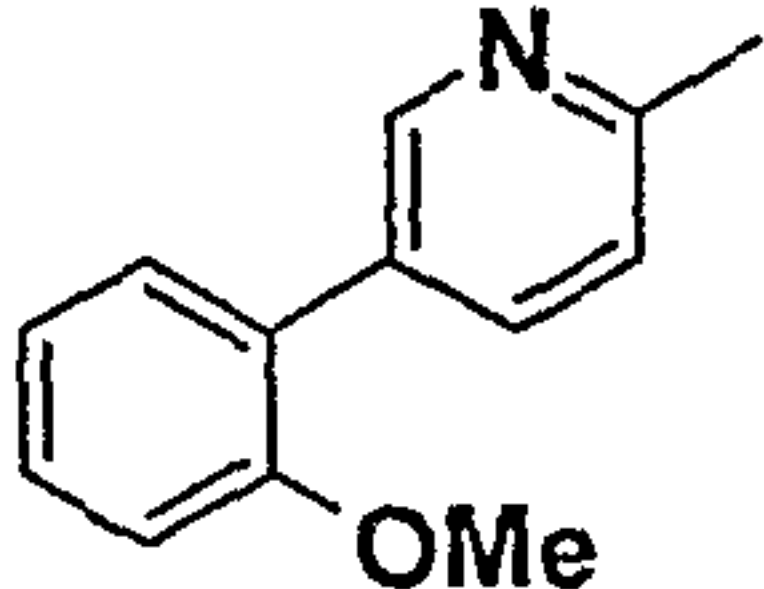
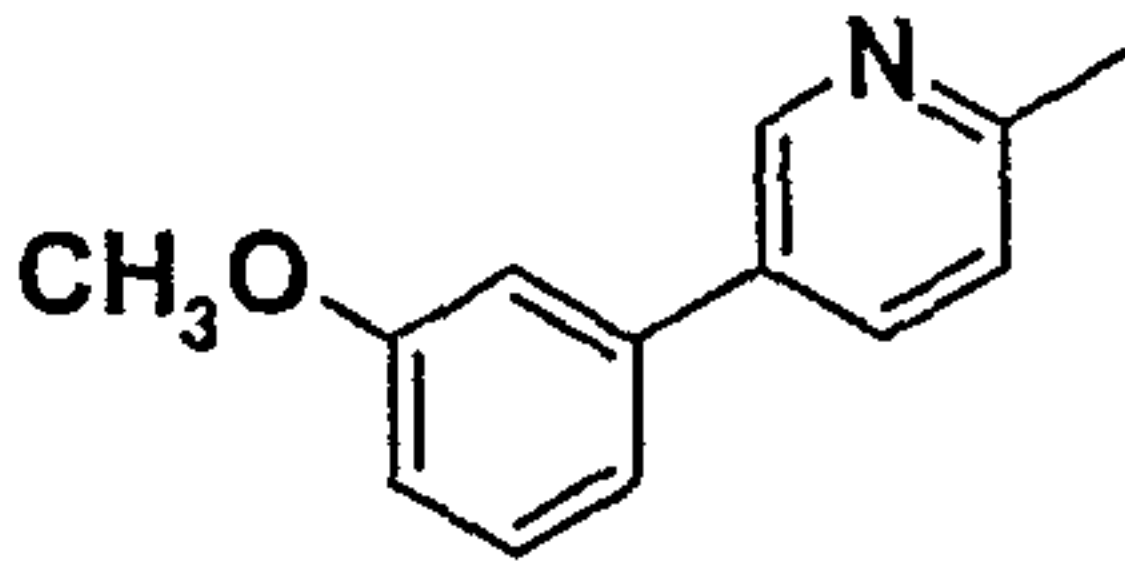
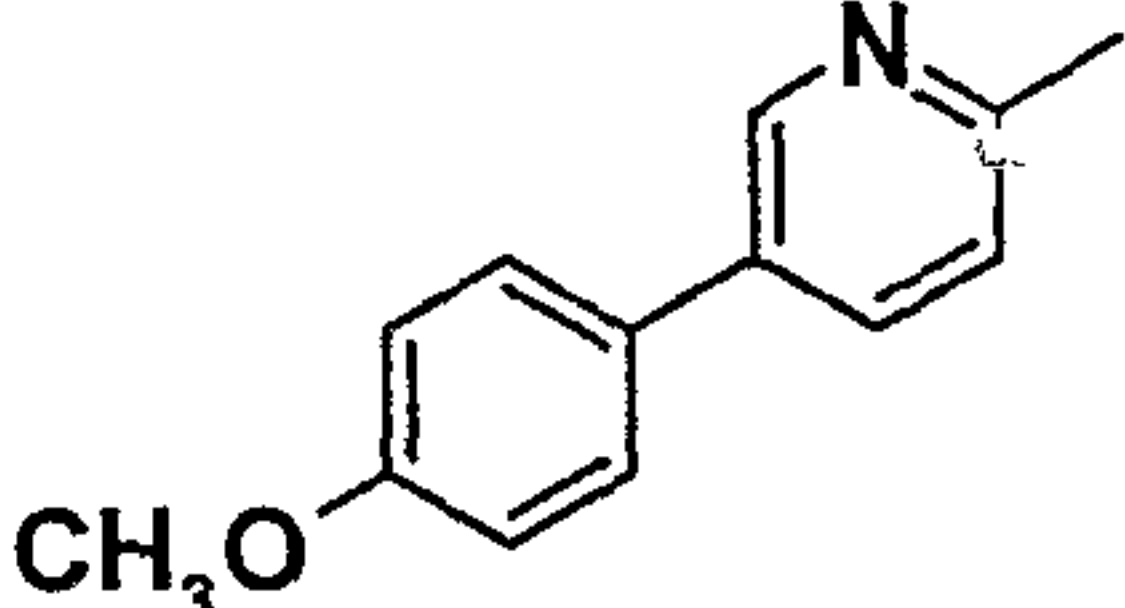
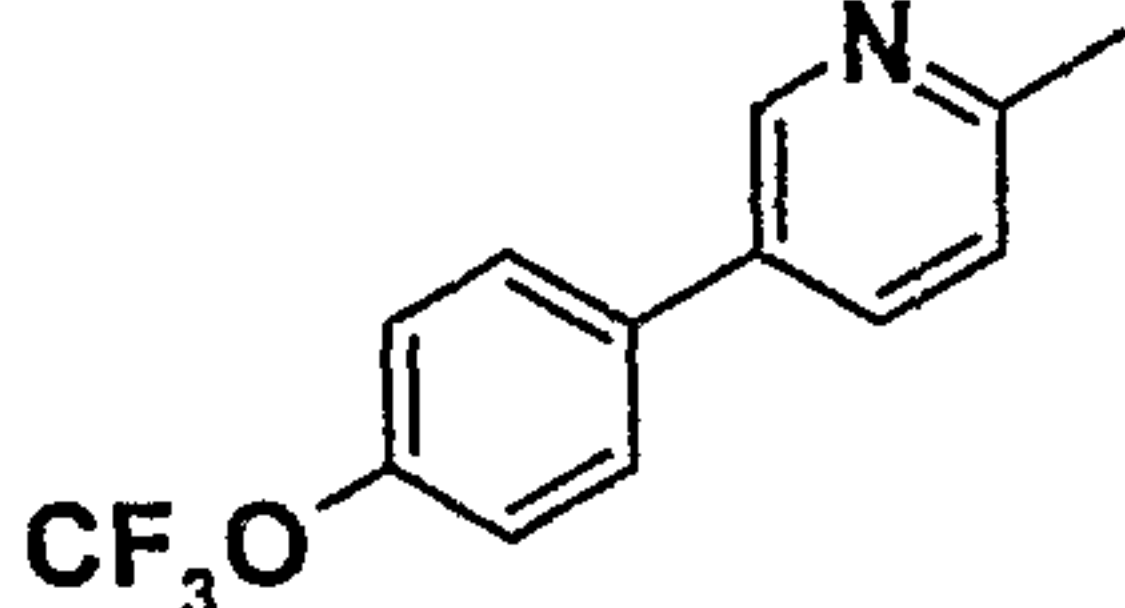
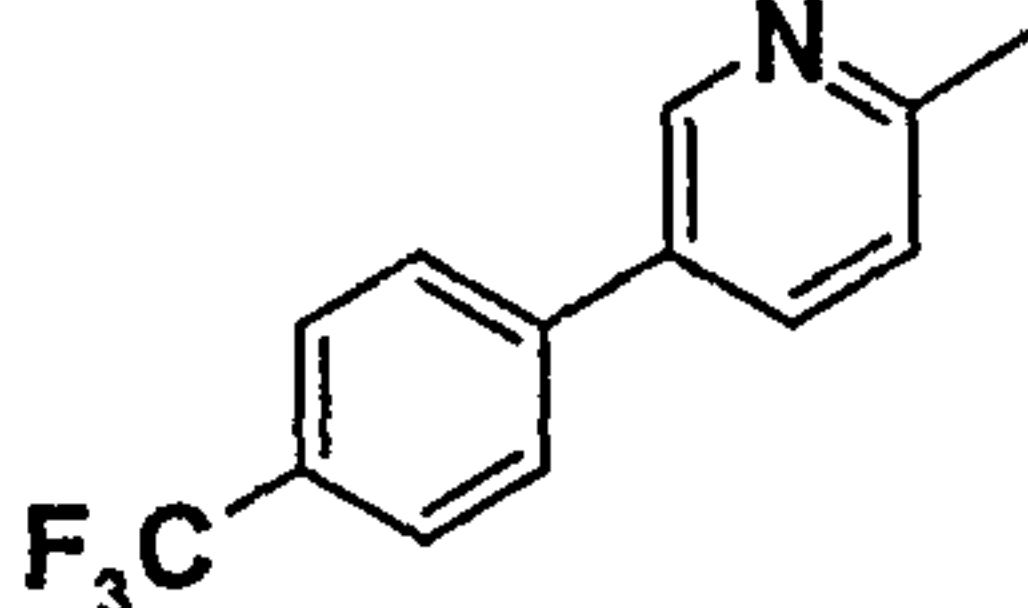
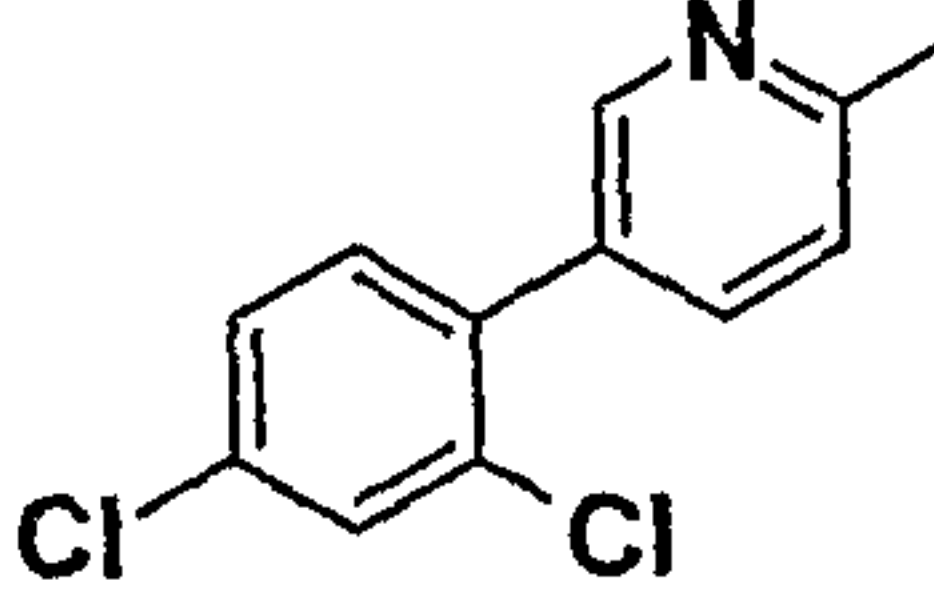
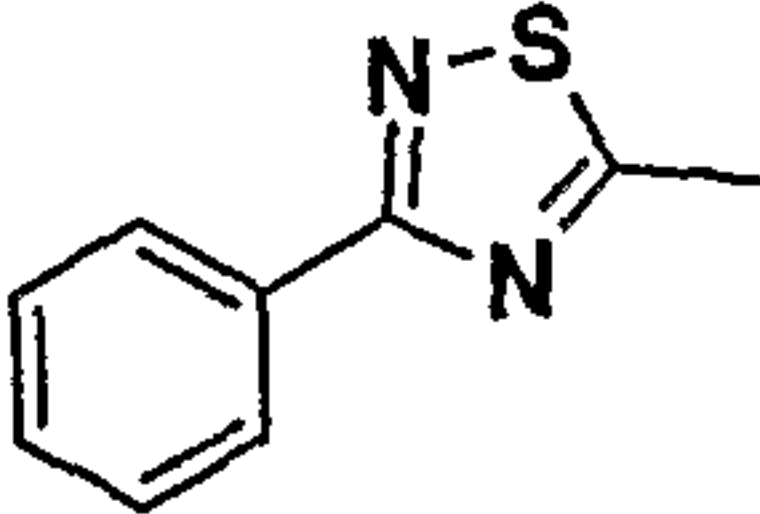
N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
28.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	165-166
29.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	117-118
30.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	172-174
31.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	103-104
32.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
33.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	193-194
34.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	180-181
35.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	175-176
36.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	197-198
37.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	129-130
38.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	207-208

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
39.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	123-124
40.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	202-203
41.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	157-158
42.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	139-140
43.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	215-216
44.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	187-189
45.		1	CH ₂ CONH ₂	base	193-195
46.		1	CH ₂ CONHCH ₃	HCl	199-200
47.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	181-182
48.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	164-165
49.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	183-184

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
50.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	180-181
51.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	M+H=414
52.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	132-133
53.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	196
54.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	227-228
55.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	188-189
56.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	187-189
57.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	194-195
58.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	117-118
59.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	164-165

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
60.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	138-140
61.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	159-161
62.			CH ₂ CONHCH ₂ -cyclopropyle	base	141-143
63.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	127-129
64.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	163-165
65.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	131-132
66.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	87-89
67.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	152-154
68.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	131-133
69.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	200-204
70.			CH ₂ CONHCH ₂ -cyclopropyle	base	187-189
71.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	170-172
72.			CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	146-148
73.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	191-192
74.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	128-129
75.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	203-206
76.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	158-160
77.		1	CH ₂ CONH ₂	base	186-188
78.		1	CH ₂ CONH ₂	base	228-230
79.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	206-209
80.		1	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	210-212
81.		1	CH ₂ CONHCH ₂ -cyclopropyle	base	198-200
82.		1	CH(CH ₃)CONHCH ₃	base	198-200

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
83.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	188-190
84.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	185-187
85.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	146-150
86.		1	CH ₂ CONH ₂	base	155-157
87.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	151-153
88.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	198-202
89.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	154-158
90.		1	CH ₂ CONH ₂	base	208-210
91.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	190-191
92.		1	CH ₂ CONH ₂	base	188-190
93.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	166-168
94.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	181-183
95.		1	CH ₂ CONH ₂	base	218-220
96.		1	CH ₂ CONHCH ₃	base	188-190
97.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	156-158
98.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	204-206

N°	R ₁	m	R ₂	Base ou sel	PF (°C) ou M+H
99.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	174-176
100.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	109-111
101.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	124-126
102.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	155-157
103.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	191-193
104.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	M+H=437
105.		2	CH ₂ CONHCH ₃	base	167-170
106.		2	CH ₂ CONHCH ₂ CH ₃	base	124-126

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

5

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [1-³H]) de l'anandamide [éthanolamine 1-³H] par la FAAH (Life Sciences (1995), 56, 1999-2005 et
10 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics

(1997), 283, 729-734). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C . Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron^{MC} dans un tampon

5 Tris-HCl 10 mM (pH 8) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 μL de tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/ml). Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide

10 [éthanolamine 1- ^3H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée à 10 μM avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400 μg tissu congelé par essai). Après 15 minutes à 25°C , la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140 μL de chloroforme/méthanol

15 (2 :1). Le mélange est agité 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g. Un aliquot (30 μL) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [1- ^3H] est compté par scintillation liquide.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de

20 l'invention présentent des CI_{50} (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1 μM .

Le tableau 2 ci-dessous présente les CI_{50} de quelques

25 composés selon l'invention.

Tableau 2

Composé N°	CI_{50}
34	0,020 μM
37	0,190 μM
43	0,044 μM
44	0,007 μM
76	0,290 μM
83	0,012 μM

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

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 en suspension dans du Tween^{MC} 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 70 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg.
- Le tableau 3 ci-dessous présente les résultats du test d'analgésie pour quelques composés selon l'invention.

Tableau 3

Composé N°	Réduction du nombre d'étirements (%)
37	- 57 (a)
44	- 53 (a)
76	- 47 (a)

(a) 1 mg/kg p.o. à 2 heures.

- 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
5 type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques
incluant les formes associées au virus de l'herpès et au
diabète ; les douleurs aiguës ou chroniques associées aux
maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde,
ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de
10 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
15 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
20 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
25 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
30 cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales
(glioblastomes, médullo-épithéliomes, médulloblastomes,
neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaire, astro-
cytomes, astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes,
tumeur du plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse,
35 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 : 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 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 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 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 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.

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 acide, ou un hydrate, ou un solvat pharmaceutiquement acceptable dudit composé, et
5 éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

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

10

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire,
15 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 pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres
20 humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

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

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

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

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

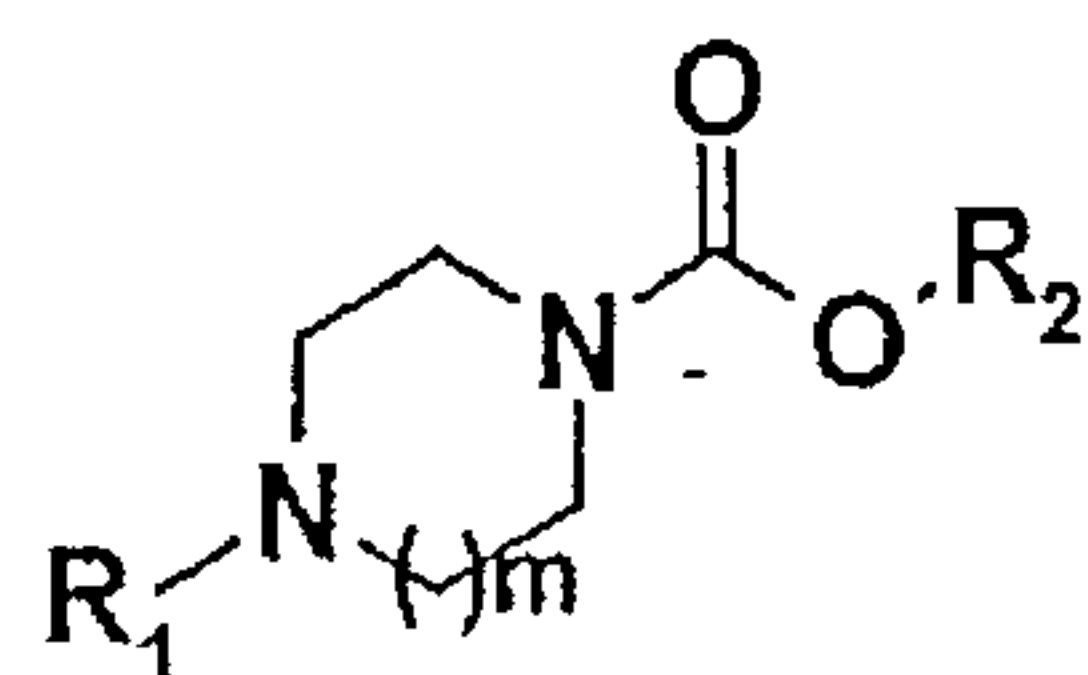
5 Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

10 Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages 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
20 solvat ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



(I)

5 dans laquelle

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2;

R₁ représente un groupe choisi parmi un phényle,
 pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, tri-
 azinyle, oxazolyle, thiazolyle, imidazolyle,
 10 oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, naphtyle,
 quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle,
 tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle,
 quinoxalinyle, cinnolinyle, naphthyridinyle,
 benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiényle,
 15 dihydrobenzothiényle, indolyle, benzoxazolyle,
 benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle,
 benzimidazolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle,
 furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiénopyridinyle,
 dihydrothiénopyridinyle, imidazopyridinyle,
 20 imidazopyrimidinyle, pyrazolopyridinyle,
 oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle,
 thiazolopyridinyle, et isothiazolopyridinyle,

ce groupe étant non-substitué ou substitué par un ou
 plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de
 25 l'autre ou par un groupe R₄;

R₂ représente un groupe de formule CHR₅CONHR₆,

R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe hydroxy,
 cyano, nitro, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-thioalkyle,

C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, -O-(C₂₋₃-alkylène)-, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, C₁₋₆-fluorothioalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle, C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène, pipéridinyle, benzyloxy, pipérazinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle,
 5 phényloxy, NR₇R₈, NHCOR₇, NHSO₂R₇, COR₇, CO₂R₇, CONR₇R₈, SO₂R₇ ou SO₂NR₇R₈,

R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle, benzofuranyl, naphtyl, pyridinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle, triazinyle, oxazolyle,
 10 thiazolyle, imidazolyle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, quinolinyle, tétrahydroquinolinyle, isoquinolinyle, tétrahydroisoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphthyridinyle, cinnolinyle, benzothiényl, indolyle, benzoxazolyle,
 15 benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, pyrrolopyridinyle, furopyridinyle, dihydrofuropyridinyle, thiénopyridinyle, dihydrothiénopyridinyle, imidazopyridinyle, imidazopyrimidinyle, pyrazopyridinyle,
 20 oxazolopyridinyle, isoxazolopyridinyle, thiazolopyridinyle, et isothiazolopyridinyle;

le ou les groupes R₄ étant non-substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre;

25 R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₃-alkyle;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₃₋₇-cycloalkyle ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène;

R₇ et R₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre,
 30 un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₃-alkyle ou un groupe phényle;

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1,
5 caractérisé en ce que

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2;

R₁ représente un groupe choisi parmi un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, naphthyle, quinolinyle, isoquinolinyle, benzisoxazolyle, et
10 thiénopyridinyle, ce groupe étant non-substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes R₃ identiques ou différents l'un de l'autre;

R₂ représente un groupe de formule CHR₅CONHR₆;

R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe cyano,
15 C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-fluoroalcoxy, -O-(C₂₋₃-alkylène)-, ou phényloxy;

R₅ représente un atome d'hydrogène; et

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle.

20

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

m est égal à 1;

R₁ représente un groupe choisi parmi pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, quinolinyle, et
25 isoquinolinyle, ce groupe étant non-substitué ou substitué par un groupe R₃;

R₂ représente un groupe de formule CHR₅CONHR₆;

R₃ représente un atome d'halogène, ou un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, ou C₁₋₆-fluoroalkyle;
30

R₅ représente un atome d'hydrogène; et

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-alkyle.

4. Composé de formule (I) selon la revendication 1,
5 caractérisé en ce que

m représente un nombre entier égal à 1 ou 2;

R₁ représente un groupe choisi parmi un phényle,
pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, et
thiadiazolyle, ce groupe étant non-substitué ou
10 substitué par un groupe R₄;

R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle,
benzofuranyle, et naphtyle; le groupe R₄ étant non-
substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes R₃
identiques ou différents l'un de l'autre;

15 R₂ représente un groupe de formule CHR₅CONHR₆;

R₃ représente un atome d'halogène ou un groupe nitro,
C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₁₋₆-fluoroalkyle, C₁₋₆-
fluoroalcoxy, -O-(C₁₋₃-alkylène)-O-, ou benzyloxy;

R₅ représente un atome d'hydrogène; et

20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁₋₆-
alkyle, ou C₃₋₇-cycloalkyle-C₁₋₃-alkylène.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1
ou 4, caractérisé en ce que

25 m est égal à 1;

R₁ représente un groupe choisi parmi un phényle,
pyridinyle, pyridazinyle, et pyrimidinyle,
ce groupe étant non-substitué ou substitué par un groupe
R₄;

30 R₄ représente un groupe choisi parmi un phényle,
benzofuranyle, et naphtyle; le groupe R₄ étant non-

substitué ou substitué par un ou plusieurs groupes R_3 identiques ou différents l'un de l'autre;

R_2 représente un groupe de formule CHR_5CONHR_6 ;

R_3 représente un atome d'halogène ou un groupe nitro, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -fluoroalkyle, C_{1-6} -fluoroalcoxy, $-O-(C_{1-3}\text{-alkylène})-O-$, ou benzyloxy;

R_5 représente un atome d'hydrogène; et

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_{1-6} -alkyle.

10

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi les composés suivants :

4-phénylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

15 4-(2-chlorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(3-chlorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

20 4-(4-chlorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(2-fluorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(3-fluorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

25 4-(4-fluorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(4-cyanophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

30 4-(2-méthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(3-méthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 4-(4-méthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-(3-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(4-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 10 4-(6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromèn-8-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[2-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 4-[4-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 20 4-(2,3-diméthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2,4-diméthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 25 4-(2,5-diméthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(3,4-diméthylphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(3,4-dichlorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 4-(3-chloro-4-fluorophényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 4-[4-chloro-3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-chloro-2-méthoxyphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-naphthalèn-1-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-biphényl-2-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2-phénoxyphényl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 10 4-biphényl-3-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-biphényl-4-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-(4'-chlorobiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(4'-fluorobiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(4'-nitrobiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 20 4-[3'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4'-(trifluorométhyl)biphényl-4-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 25 4-[3'-(1-méthyléthyl)biphényl-4-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4'-(1-méthyléthyl)biphényl-4-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(3'-méthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 4-(3'-éthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 4-(4'-éthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-carboxylate de
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4'-(trifluorométhoxy)biphényl-4-yl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-[4'-(trifluorométhoxy)biphényl-4-yl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 4-[2'-(benzyloxy)biphényl-4-yl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2',4'-dichlorobiphényl-4-yl)pipérazine-1-
10 carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2'-fluoro-3'-méthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(3'-fluoro-4'-méthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-[4'-(benzyloxy)-3'-fluorobiphényl-4-yl]pipérazine-
1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(2',5'-diméthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5'-chloro-2'-méthoxybiphényl-4-yl)pipérazine-1-
20 carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl)phenyl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4-(1-benzofuran-2-yl)phenyl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 25 4-(4-naphthalèn-1-ylphényl)pipérazine-1-carboxylate
de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4-(4-méthyl-naphthalèn-1-yl)phényl]pipérazine-1-
carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(4-naphthalèn-2-ylphényl)pipérazine-1-carboxylate
30 de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-pyridin-2-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-
(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 4-pyridin-4-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-méthylpyridin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-(5-méthylpyridin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(éthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-méthylpyridin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-[(cyclopropylméthyl)amino]-2-oxoéthyle ;
- 4-[5-(2-méthylpropyl)pyridin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 10 4-(6-bromopyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(6-propylpyridin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-[6-(2-méthylpropyl)pyridin-3-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-pyrazin-2-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-pyrazin-2-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(éthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 20 (éthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-éthylpyrimidin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-éthylpyrimidin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-[(cyclopropylméthyl)amino]-2-oxoéthyle ;
- 25 4-[4-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[4-(trifluorométhyl)pyrimidin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(éthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(6-méthoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 4-thiéno[3,2-c]pyridin-4-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

- 4-[5-(4-chlorophényl)pyridin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 10 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(éthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-[(cyclopropylméthyl)amino]-2-oxoéthyle ;
- 4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 1-méthyl-2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 20 4-{5-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 25 4-[5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-3-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;

- 4-{6-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridazin-3-yl}pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[5-(3-chlorophényl)pyrimidin-2-yl]pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 5 4-quinolin-2-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-chloroquinolin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 10 4-(5-chloroquinolin-2-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-isoquinolin-3-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 4-isoquinolin-3-ylpipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 15 4-(6-méthoxyisoquinolin-3-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(3-chloroisoquinolin-6-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle ;
- 20 4-(3-chloroisoquinolin-6-yl)pipérazine-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-(5-bromopyridin-2-yl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[5-(4-chlorophényl)pyridin-2-yl]-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 25 4-{5-[3-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 4-[5-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;
- 30 4-[5-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-[5-(4-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

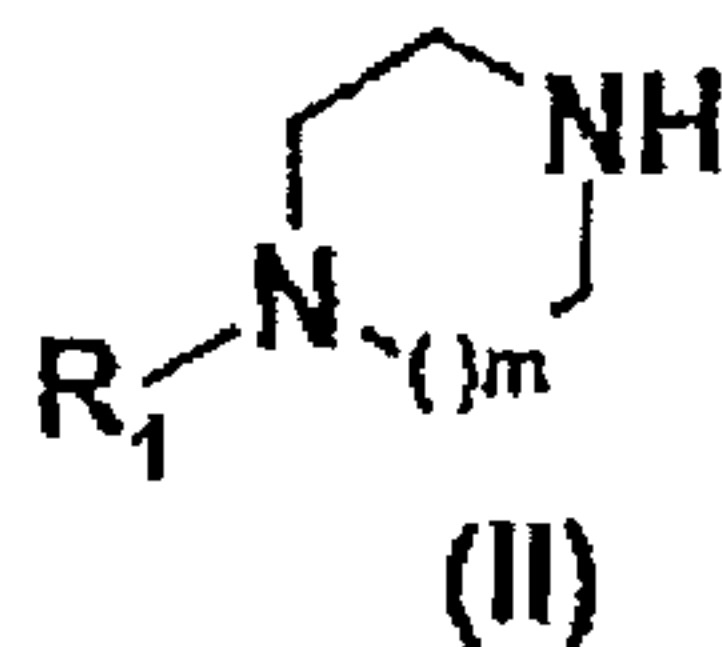
4-{5-[4-(trifluorométhoxy)phényl]pyridin-2-yl}-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-{5-[4-(trifluorométhyl)phényl]pyridin-2-yl}-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

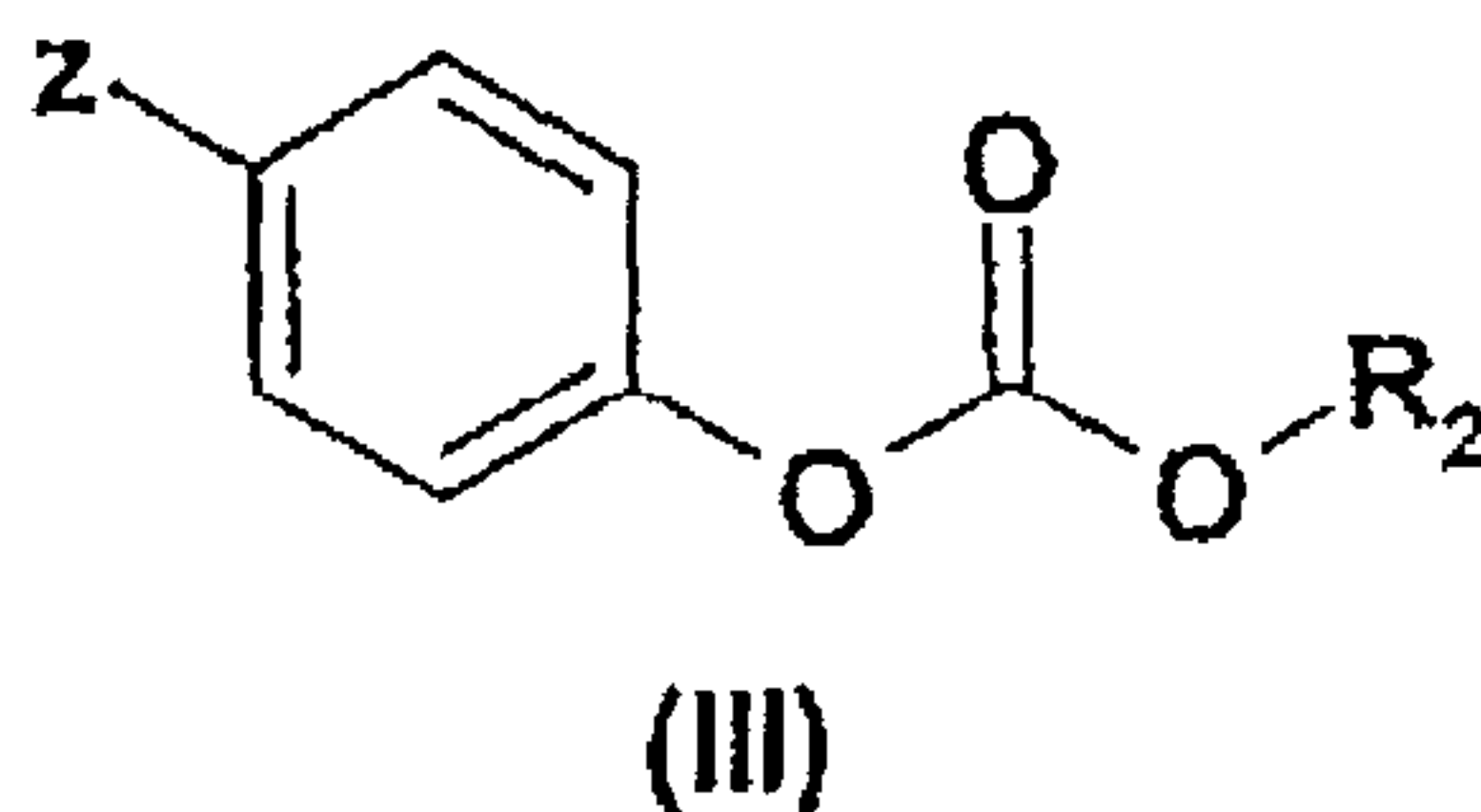
4-[5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-2-yl]-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle ;

4-(3-phényl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)-1,4-diazépane-1-carboxylate de 2-(éthylamino)-2-oxoéthyle.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à faire réagir une amine de formule générale (II)

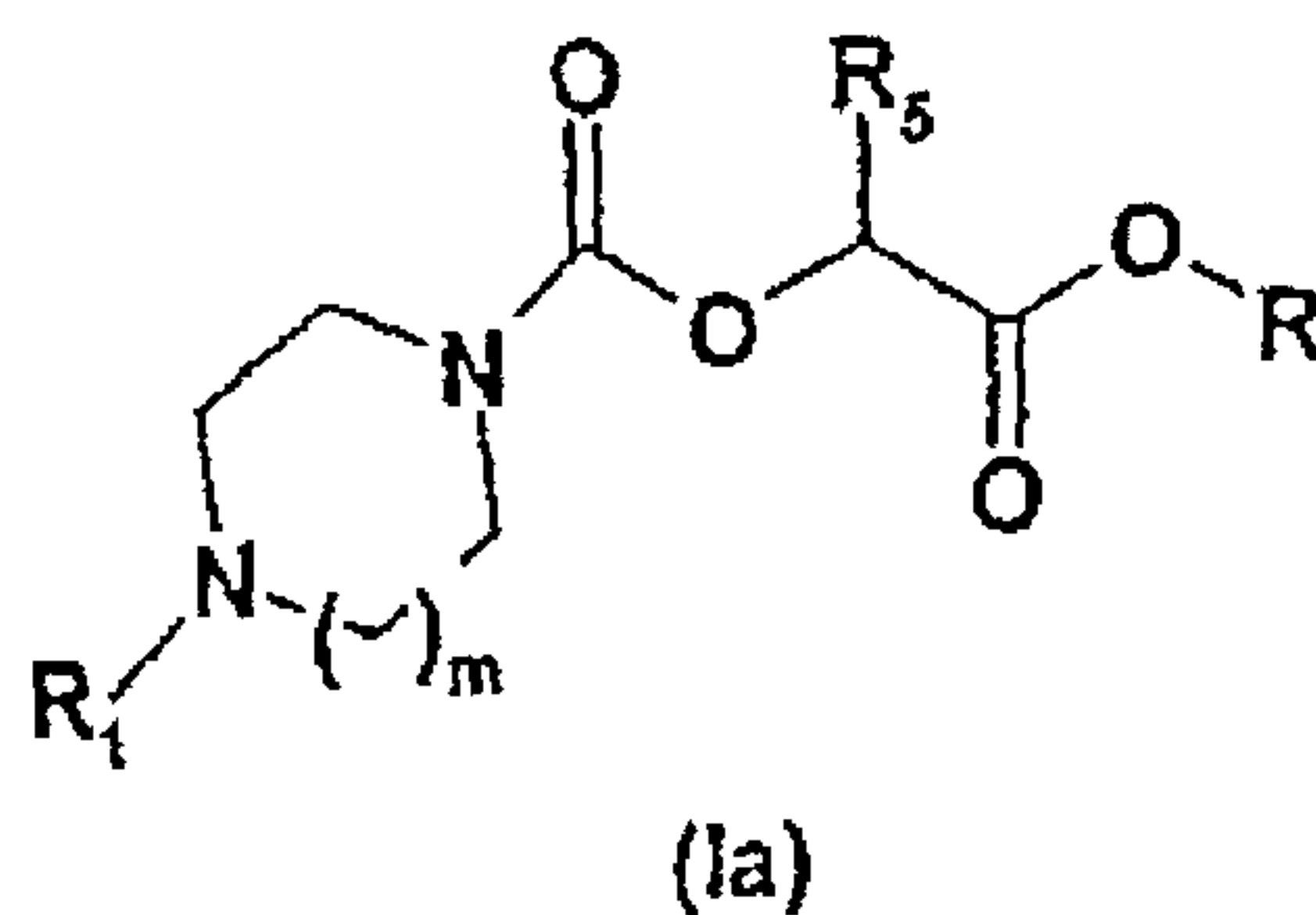


dans laquelle R_1 et m sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, avec un carbonate de formule générale (III), dans un solvant, à une température comprise entre 0 et 80°C,



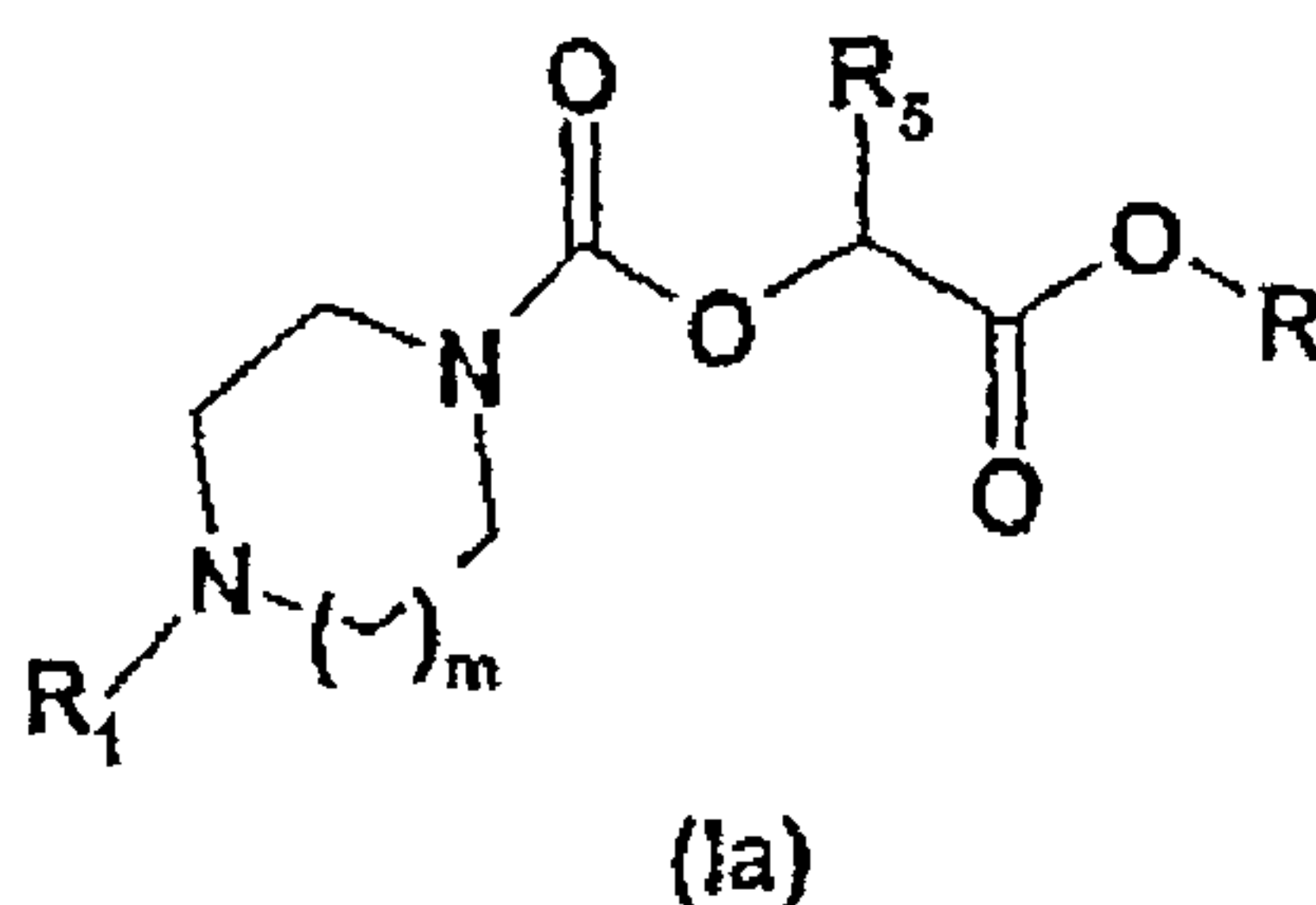
dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement nitro et R_2 est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

8. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini selon la revendication 1, comprenant l'étape consistant à transformer le carbamate-ester de
5 formule générale (Ia)



- dans laquelle m, R₁ et R₅ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe méthyle ou éthyle,
10 par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R₆NH₂ dans laquelle R₆ est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

9. Composé répondant à la formule générale (Ia),



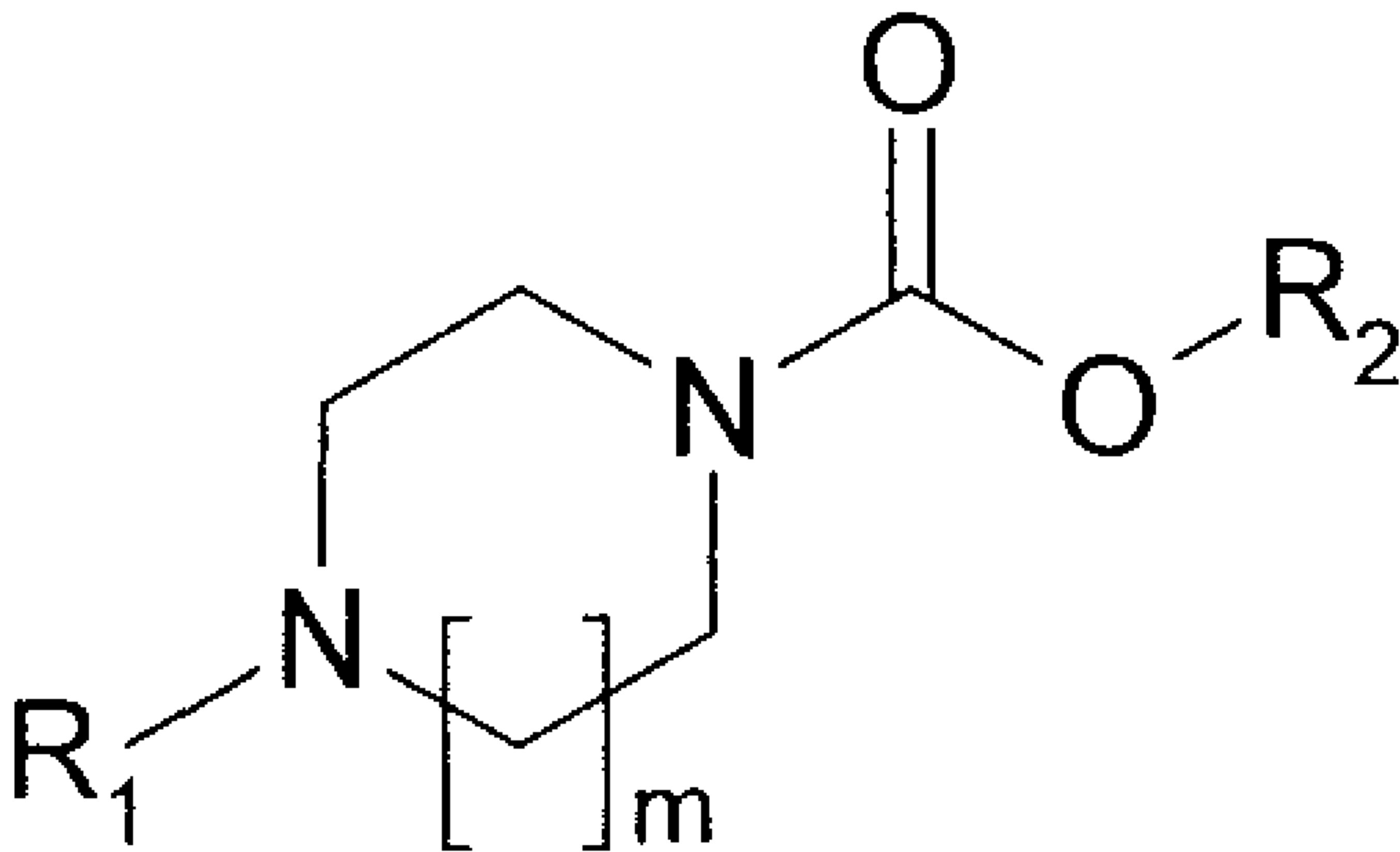
- 15 dans laquelle m, R₁ et R₅ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et R représente un groupe méthyle ou éthyle.

- 20 10. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base ou

de sel d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

5 11. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, 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
10 pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que
15 défini selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base ou de sel pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les vomissements, les nausées,
20 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 cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les
25 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 gastro-intestinales ou
30 l'incontinence uninaire.



(I)