Office de la Propriété Intellectuelle du Canada
Un organisme d'Industrie Canada

Canadian Intellectual Property Office
An agency of Industry Canada

CA 2516660 C 2013/12/03

(11)(21) 2 516 660

(12) BREVET CANADIEN
CANADIAN PATENT

(13) C

(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2004/02/25
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/09/10
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2013/12/03
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/08/22
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2004/000418
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/075823
(30) Priorité/Priority: 2003/02/26 (FR03/02320)

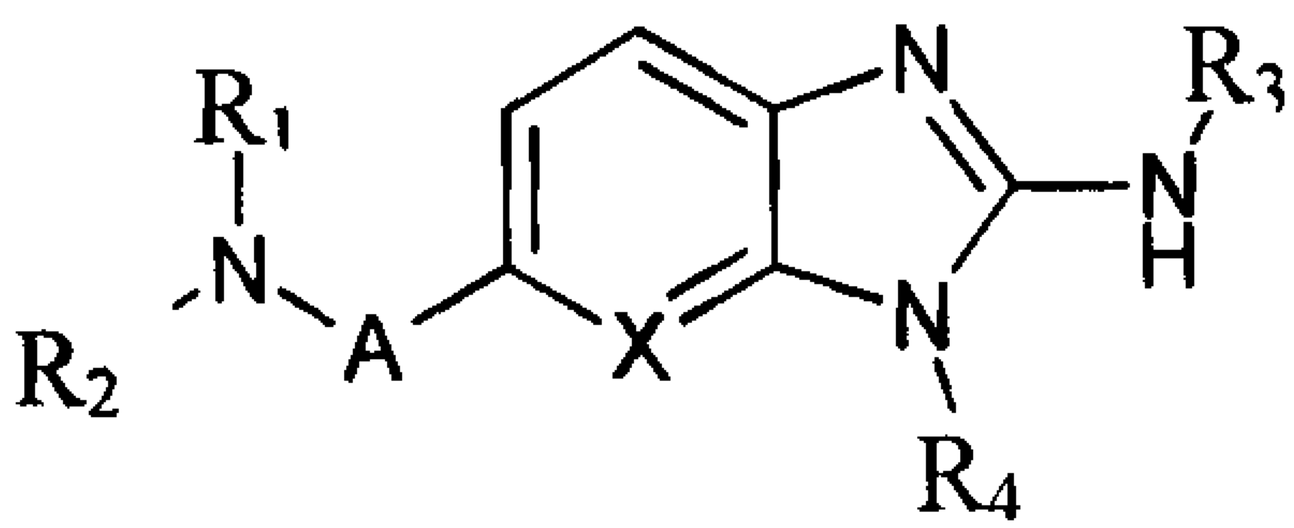
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 235/30* (2006.01), *A61K 31/395* (2006.01), *A61K 31/4184* (2006.01), *A61P 3/04* (2006.01), *C07D 401/04* (2006.01), *C07D 401/06* (2006.01), *C07D 401/12* (2006.01), *C07D 401/14* (2006.01), *C07D 403/06* (2006.01), *C07D 403/10* (2006.01), *C07D 405/12* (2006.01), *C07D 413/10* (2006.01), *C07D 491/10* (2006.01)

(72) Inventeurs/Inventors:
POITOUT, LYDIE, FR;
BRAULT, VALERIE, FR;
SACKUR, CAROLE, FR;
ROUBERT, PIERRE, FR;
PLAS, PASCALE, FR

(73) Propriétaire/Owner:

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE BENZIMIDAZOLE ET D'IMIDAZO-PYRIDINE ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MEDICAMENT

(54) Title: NOVEL BENZIMIDAZOLE AND IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT



(I)

(57) Abrégé/Abstract:
La présente demande concerne de nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazopyridine de formule générale (I) qui ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits. (voir formule I)

CA 2516660 C 2013/12/03

(11)(21) 2 516 660

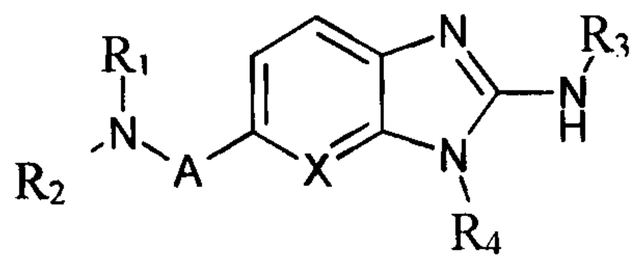
(13) C

(73) Propriétaires(suite)/Owners(continued):IPSEN PHARMA S.A.S, FR

(74) Agent: GOUDREAU GAGE DUBUC

ABREGE

La présente demande concerne de nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazopyridine de formule générale (I) qui ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits.



(I)

Nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazo-pyridine et leur utilisation en tant que médicament

La présente demande se rapporte à de nouveaux dérivés de benzimidazole et d'imidazo-pyridine. Ces produits ont une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4. Ils sont particulièrement intéressants pour traiter les états pathologiques et les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués. L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques contenant lesdits produits et leur utilisation pour la préparation d'un médicament.

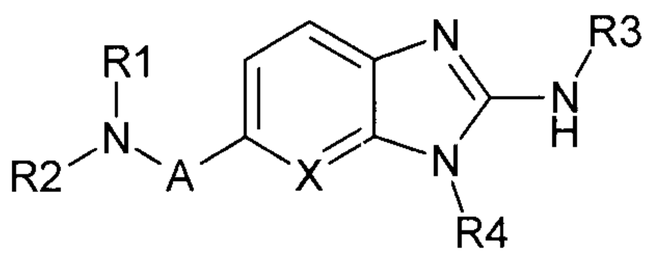
Les mélanocortines représentent un groupe de peptides qui dérivent d'un même précurseur, la proopiomélanocortine (POMC), et qui sont structurellement proches : L'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone stimulante des mélanocytes α (α-MSH), la β-MSH et la γ-MSH (Eipper B.A. et Mains R.E., *Endocr. Rev.* 1980, **1**, 1-27). Les mélanocortines exercent de nombreuses fonctions physiologiques. Elles stimulent la synthèse des stéroïdes par la cortico-surrénale et la synthèse d'eumelanine par les mélanocytes. Elles régulent la prise de nourriture, le métabolisme énergétique, la fonction sexuelle, la régénération neuronale, la pression sanguine et la fréquence cardiaque, ainsi que la perception de la douleur, l'apprentissage, l'attention et la mémoire. Les mélanocortines possèdent également des propriétés anti-inflammatoires et anti-pyrétiques et contrôlent la sécrétion de plusieurs glandes endocrines ou exocrines telles les glandes sébacées, lacrymales, mammaires, la prostate et le pancréas (Wikberg J.E. et al. *Pharmacol. Res*. 2000, **42**, 393-420 ; Abdel-Malek Z.A., *Cell. Mol. Life. Sci.* 2001, **58**, 434-441).

Les effets des mélanocortines sont médiés par une famille de récepteurs membranaires spécifiques à sept domaines transmembranaires et couplés aux protéines G. Cinq sous-types de récepteurs, nommés MC1 à MC5, ont été clonés et caractérisés à ce jour. Ces récepteurs diffèrent par leur distribution tissulaire et par l'affinité des différentes mélanocortines, les récepteurs MC2 ne reconnaissant que l'ACTH. La stimulation des

récepteurs des mélanocortines active l'adénylate cyclase avec production d'AMP cyclique. Si les rôles fonctionnels spécifiques de chacun des récepteurs ne sont pas totalement élucidés, le traitement de désordres pathologiques ou de maladies peut être associé à une affinité pour certains sous-types de récepteurs. Ainsi l'activation des récepteurs MC1 a été associée au traitement des inflammations, alors que leur blocage a été associé au traitement de cancers cutanés. Le traitement des troubles de la nutrition a été associé aux récepteurs MC3 et MC4, le traitement de l'obésité par les agonistes et le traitement de la cachexie et de l'anorexie par les antagonistes. D'autres indications associées à l'activation des récepteurs MC3 et MC4 sont les troubles de l'activité sexuelle, les douleurs neuropathiques, l'anxiété, la dépression et les toxicomanies. L'activation des récepteurs MC5 a été associée au traitement de l'acné et des dermatoses.

Les déposants ont trouvé que les nouveaux composés de formule générale (I) décrits ci-après possèdent une bonne affinité pour les récepteurs des mélanocortines. Ils agissent préférentiellement sur les récepteurs MC4. Lesdits composés, agonistes ou antagonistes des récepteurs des mélanocortines, peuvent être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies métaboliques, du système nerveux ou dermatologiques, dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les exemples suivants : les états inflammatoires, les troubles de l'homéostasie énergétique, de la prise de nourriture, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur et plus particulièrement la douleur neuropathique. On peut également citer les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les cancers cutanés, les mélanomes). Ces composés peuvent également être utilisés pour stimuler la régénération nerveuse.

L'invention concerne donc des composés de formule générale **(I)**



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente $-CH_2-$,$-C(O)-$, $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X représente -CH- ou -N- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkenyle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

R_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$, halo, nitro, cyano et aryle ;

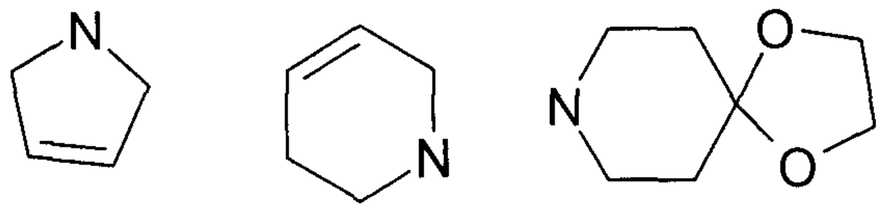
V_1 représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy)

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle et

-C(O)NV$_1$'Y$_1$' avec V$_1$' et Y$_1$' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C$_1$-C$_6$)alkyle, ; ou bien R$_1$ et R$_2$ forment ensemble un radical de formule :



R$_3$ représente -Z$_3$, -C(R$_{Z3}$)(R'$_{Z3}$)-Z$_3$, -C(R$_{Z3}$)(R'$_{Z3}$)-(CH$_2$)$_p$-Z$_3$ ou -C(O)—Z'$_3$

R$_{Z3}$ et R'$_{Z3}$ représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C$_1$-C$_6$)alkyle ;

Z$_3$ représente Z$_{3a}$, Z$_{3b}$, Z$_{3c}$, Z$_{3d}$, ou Z$_{3e}$;

Z$_{3a}$ représente un radical (C$_1$-C$_6$)alkyle ;

Z$_{3b}$ représente un radical (C$_1$-C$_6$)alkoxy, (C$_1$-C$_6$)alkylthio, (C$_1$-C$_6$)alkylamino ou di((C$_1$-C$_6$)alkyl)amino ;

Z$_{3c}$ représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z$_{3d}$ représente un radical (C$_1$-C$_6$)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C$_1$-C$_6$)alkylamino-carbonyle, di((C$_1$-C$_6$)alkyl)amino-carbonyle, (C$_1$-C$_6$)alkyl-C(O)-NH- , (C$_3$-C$_7$)cycloalkyle, hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C$_3$-C$_7$) cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C$_1$-C$_6$)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C$_1$-C$_6$)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents, (C$_1$-C$_6$)alkyl-carbonyle, (C$_1$-C$_6$)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C$_1$-C$_6$)alkylamino-carbonyle, di((C$_1$-C$_6$)alkyl)amino-carbonyle et oxy,

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, azido, oxy, (C$_1$-C$_6$)alkoxy-carbonyl-(C$_2$-C$_6$)alkényle, (C$_1$-C$_6$)alkylamino-

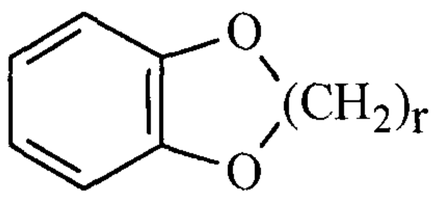
carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, -SO_2-$NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou -$(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

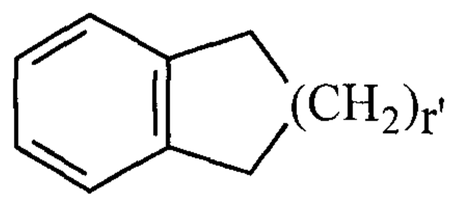
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -SO_2-, -SO_2NH-, -NR'$_3$-SO_2-, -NR'$_3$-, -NR'$_3$-C(O)-, -C(O)-NR'$_3$-, -NH-C(O)-NR'$_3$- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C_1-C_6)alkyle et (C_1-C_6)alkoxy ; ou un radical aryl-(C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C_1-C_6)alkyle et (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3e} représente un radical de formule



r =1 ou 2



r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et -$(CH_2)_{p''}$-V'$_3$-Y'$_3$;

V'$_3$ représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'$_3$, -NH-C(O)-NR'$_3$ ou une liaison covalente ;

Y'$_3$ représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'$_3$ représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p'et p" représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4 ;

R'_4 représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio et hydroxy ; (C_2-C_6)alkényle ; (C_3-C_7)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants (C_1-C_6)alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle et aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule -$(CH_2)_{s''}$-V_4-Y_4, hydroxy, halo, nitro et cyano ;

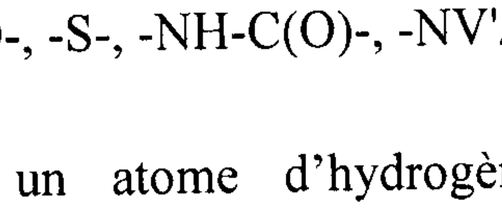
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV'_4 ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et i) lorsque R_3 représente -C(O)—Z'_3 et R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-$NW_4W'_4$ et W_4 et W'_4 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical $(C_1$-$C_6)$alkyle, alors -$(CH_2)_s$ ne représente ni le radical éthylène ni le radical -(CH_2)-$CH((C_1$-$C_4)$alkyle)- et ii) lorsque R_3 représente -Z_{3c} et Z_{3c} représente un radical phényle ou naphtyle, alors phényle et naphtyle ne sont pas susbtitués par cyano ; et étant entendu que lorsque R_3 représente -Z_{3d} alors Z_{3d} ne représente qu'un radical $(C_3$-$C_7)$cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

Dans les définitions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente le radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence chloro, fluoro ou bromo. L'expression alkyle (lorsqu'il n'est pas donné plus de précision), représente de préférence un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle ou amyle, isopentyle, néopentyle, 2,2-diméthyl-propyle, hexyle, isohexyle ou 1,2,2-triméthyl-propyle. Le terme $(C_1$-$C_8)$alkyle désigne un radical alkyle ayant de 1 à 8 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, tels les radicaux contenant de 1 à 6 atomes de carbone tels que définis ci-dessus mais également heptyle, octyle, 1,1,2,2-tétraméthyl-propyle, 1,1,3,3-tétraméthyl-butyle. Le terme hydroxyalkyle désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple hydroxyméthyle, hydroxyéthyle. Par l'expression alkyle substitué par hydroxy, il faut comprendre toute chaîne alkyle linéaire ou ramifiée, contenant un radical hydroxy positionnée le long de la chaîne ; ainsi pour une chaîne contenant 3 atomes de carbone et un radical hydroxy, on peut donner comme exemple HO-$(CH_2)_3$-, CH_3-CH(OH)-CH_2- et CH_3-CH_2-CH(OH)-.

Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 2 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison), comme par exemple vinyle, allyle, propényle, butènyle ou pentènyle.

Le terme alkoxy désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple les radicaux méthoxy, éthoxy, propyloxy ou isopropyloxy mais également butoxy linéaire, secondaire ou tertiaire, pentyloxy. Le

terme alkoxy-carbonyle désigne de préférence les radicaux dans lesquels le radical alkoxy est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle. Le terme alkylthio désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle est tel que défini ci-dessus comme par exemple méthylthio, éthylthio. Le terme guanidino représente le radical $-NHC(=NH)NH_2$.

Le terme (C_3-C_7)cycloalkyle désigne un système monocyclique carboné saturé comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, et de préférence les cycles cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. L'expression hétérocycloalkyle désigne un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à 9 atomes de carbone et au moins un hétéroatome. Ce radical peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Comme exemple d'hétérocycloalkyle, on peut citer les cycles contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, isothiazolidine, thiazolidine, isoxazolidine, oxazolidine, pipéridine, pipérazine, azépane (azacycloheptane), azacyclooctane, diazépane, morpholine, décahydroisoquinoline (ou décahydroquinoline) mais également les cycles ne contenant aucun atome d'azote tels tétrahydrofurane ou tétrahydrothiophène. Comme illustration de cycloalkyle ou hétérocycloalkyle substitué par oxy, on peut citer les comme exemple pyrrolidinone et imidazolidinone.

Le terme hétérobicycloalkyle désigne un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène et le soufre. Comme exemple d'hétérobicycloalkyle, on peut citer les aza-bicycloheptane et aza-bicyclooctane tels que 7-aza-bicyclo[2,2,1]heptane, 2-aza-bicyclo[2,2,2]octane ou 6-aza-bicyclo[3,2,1]octane.

L'expression aryle représente un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, comme par exemple le radical phényle, naphtyle, fluorényle ou anthryle. L'expression hétéroaryle désigne un radical aromatique, constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Comme exemple de radical hétéroaryle, on peut citer les radicaux contenant au moins un atome d'azote tels que pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, isoxazolyle,

oxazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidyle, quinolyle, isoquinolyle, quinoxalinyle, indolyle, dihydroindolyle, benzoxadiazoyle, carbazolyle, phénoxazinyle mais également les radicaux ne contenant pas d'atome d'azote tels que thiényle, benzothiényle, furyle, benzofuryle, dibenzofuryle, dihydrobenzofuryle, dibenzothiènyle, thioxanthènyle, ou pyranyle. Le terme aralkyle (arylalkyle) désigne de préférence les radicaux dans lesquels les radicaux aryle et alkyle sont tels que définis ci-dessus comme par exemple benzyle ou phenéthyle. Comme illustration de radical aryle ou hétéroaryle substitué par oxy, on peut citer par exemple fluorènone, l'acridone, xanthènone, benzothiényle-dione, anthraquinone, thioxanthène, benzocoumarine.

Dans la présente demande également, le radical $-(CH_2)_i-$ (i entier pouvant représenter n, n', p, p', p'', s, s' et s'' tels que définis ci-dessus), représente une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, de i atomes de carbone. Ainsi le radical $-(CH_2)_3-$ peut représenter $-CH_2-CH_2-CH_2-$ mais également $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$ ou $-C(CH_3)_2-$.

Selon la présente demande également, lorsqu'un radical a pour formule –B-D-E avec D représentant par exemple –C(O)-NH-, cela signifie que l'atome de carbone de –C(O)-NH- est lié à B et l'atome d'azote à E.

De préférence, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus et caractérisés en ce que X représente -CH- ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH- et A représente $-CH_2$, et plus particulièrement

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

R_3 représente $-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3d}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_{3d}$;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

et de préférence

l'hétérocycloalkyle que représente R'_4 est le cycle pipéridine ;

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent l'atome d'hydrogène ;

Z_{3c} représente le radical thiényle, furyle ou phényle,

le radical phényle étant substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo et $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)-NR'_3-$ ou une liaison covalente ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

Z_{3d} représente le radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou hétérocycloalkyle , et de préférence l'hétérocycloalkyle est l'imidazolidine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH- et A représente $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$ avec R_a et R_b qui représentent le radical méthyle ; et plus particulièrement

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

R_3 représente $-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3d}$ ou $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_{3d}$;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, le radical phényle ou un hétéroaryle ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

et de préférence

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ;

Z_{3c} représente un radical thiényle éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkoxy-carbonyl$-(C_2-C_6)$alkényle ; ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)-NR'_3$- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente R'_4 est la pipéridine ;

l'hétéroaryle que représente Z_4 est la pyridine ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH- et A représente -C(O)-,

et plus particulièrement R_3 représente $-C(O)—Z'_3$;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

Z'_3 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_{p''}\text{-}V'_3\text{-}Y'_3$

V'_3 représente -O-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

p" représente l'entier 0 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s\text{-}R'_4$ et R'_4 qui représente un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$ et Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle éventuellement substitué par hydroxy, $(C_2\text{-}C_6)$alkényle ou un radical de formule $-(CH_2)_n\text{-}X_1$;

R_2 représente un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle éventuellement substitué par hydroxy, $(C_2\text{-}C_6)$alkényle ou un radical de formule $-(CH_2)_n\text{-}X_1$;

chaque X_1 représente indépendamment $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle , aryle ou hétéroaryle,

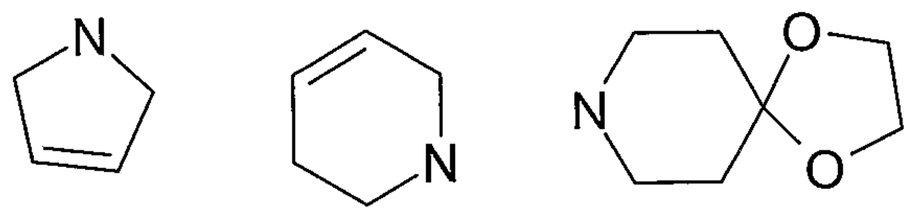
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{n'}\text{-}V_1\text{-}Y_1$, halo ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle et -C(O)NV_1'Y_1' avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle,

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :



R_3 représente -Z_3, -C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3 ou -C(R_{Z3})(R'_{Z3})-$(CH_2)_p$-Z_3 ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4 ;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_3-C_7)cycloalkyle ou aryle ;

s représente un entier de 0 à 5 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

et plus particulièrement caractérisés en ce qu'ils comportent au moins une des caractéristiques suivantes :

- le radical (C_3-C_7)cycloalkyle que représent X_1 est le cyclopropyle ;

▪ le radical aryle que représente X_1 le radical phényle ;

▪ le radical hétéroaryle que représente X_1 est la pyridine ;

▪ l'hétérocycloalkyle que forment ensemble R_1 et R_2 avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est choisi parmi : pyrrolidine, pipéridine, azépane, azacyclooctane, morpholine, pipérazine et décahydroisoquinoline ;

▪ le radical hétérocycloalkyle que représente R'_4 , éventuellement substitué par C_1-C_6)alkyle ou benzyle, est choisi parmi : pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle ;

▪ le radical hétéroaryle que représente R'_4 est le radical imidazolyle ;

▪ le cycloalkyle que représente Z_4 est choisi parmi : cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle ;

▪ l'aryle que représente Z_4 est le phényle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière très préférentielle, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4 avec R'_4 qui représente le radical pyrrolidinyle ou pipéridinyle ; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 qui représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 avec Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ;

Z_{3d} représente un radical $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

et plus particulièrement

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle choisi parmi thiényle, furyle, indolyle, dihydroindolyle, pyridyle, benzothiényle et benzofuryle ; ou un radical aryle choisi parmi phényle, napthyle et fluorènyle ;

le radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $(C_1\text{-}C_6)$alkyl-carbonyl-$(C_2\text{-}C_6)$alkényle ;

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, azido, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyl-$(C_2\text{-}C_6)$alkényle, oxy, $-SO_2\text{-}NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, le cycle pipéridine ;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2$-, $-SO_2$NH-, $-NR'_3$-, $-NR'_3$-C(O)-, -C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; phényle ; ou benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ;

Z_{3d} représente le radical cyclopropyle, cyclohexyle ou pipéridinyle, chacun pouvant être substitué par un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ;

Z_{3d} représente un radical $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

et plus particulièrement

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle choisi parmi thiényle, indolyle et benzothiényle ; ou un radical aryle choisi parmi phényle et napthyle ;

le radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux oxy ;

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, hétéroaryle ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2$-, $-SO_2$NH-, $-NR'_3$-C(O)-, -C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical phényle ; ou un radical benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ;

Z_{3d} représente le radical cyclopropyle ou pipéridinyle, chacun éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle ;

et de préférence

Z_3 représente Z_{3c} ou Z_{3e} ;

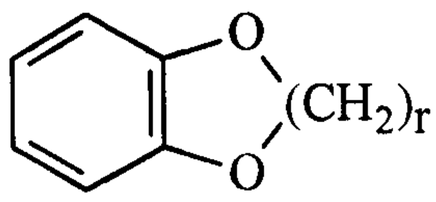
Z_{3c} représente un phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi nitro et $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NR'_3-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$ ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle ; un radical phényle ; ou un radical benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

Z_{3e} représente



r =1 ou 2

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b} ou Z_{3c} ;

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent l'atome d'hydrogène ;

et plus particulièrement

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle choisi parmi thiényle, furyle, pyridyle, benzothiényle et dihydrobenzofuryle ; ou un radical aryle choisi parmi phényle et napthyle,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, **-S-,** -C(O)-, -C(O)-O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -NR'$_3$-C(O)-, -C(O)-NR'$_3$-,

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'$_3$ représente l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente -C(R_{Z3})(R'$_{Z3}$)-Z_3 et Z_3 représente Z_{3b} ou Z_{3c} ;

R_{Z3} et R'$_{Z3}$ représentent l'atome d'hydrogène ;

et plus particulièrement

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle choisi parmi thiényle, furyle, dihydrobenzofuryle; ou un radical phényle ;

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro ou -(CH_2)$_{p'}$-V_3-Y_3 ;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -C(O)-NR'$_3$-,

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'$_3$ représente l'atome d'hydrogène ;

et de préférence

Z_3 représente Z_{3c} ;

Z_{3c} représente un radical furyle ou phényle,

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents de formule $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-C(O)-NR'_3-$,

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

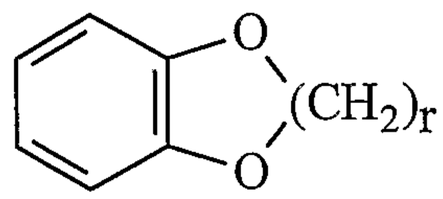
De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3d} ou Z_{3e} ;

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, (C_3-C_7)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

Z_{3e} représente



r =1

et plus particulièrement

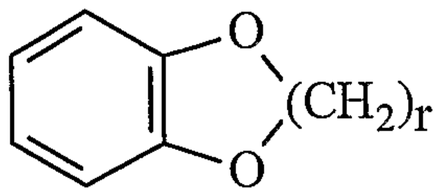
Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, cyclohexyle ou un tétrahydrofuranyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3d} ou Z_{3e} ;

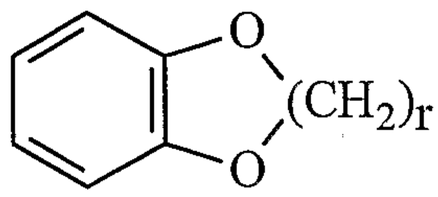
Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ;

Z_{3e} représente



r =1 ;

et de préférence Z_3 représente Z_{3e}



r =1 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, R_3 représente -$C(R_{Z3})(R'_{Z3})$-$(CH_2)_p$-Z_3 et Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c} ou Z_{3d} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente -$C(R_{Z3})(R'_{Z3})$-$(CH_2)_p$-Z_3 et Z_3 représente Z_{3b} ;

et plus particulièrement

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio ou di((C_1-C_6)alkyl)amino ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b} ;

et plus particulièrement

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ou (C_1-C_6)alkylthio ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c} ou Z_{3d} ;

et plus particulièrement

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3c} représente un radical indolyle ou phényle ;

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisi parmi : halo et $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente $-SO_2NH-$,

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par oxy, et de préférence pipéridinyle, morpholinyle, pyrrolidine ou imidazolidinyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

De manière très préférentielle, l'invention concerne également des composés de formule I telle que définie ci-dessus, caractérisés en ce que X représente -CH-, A représente -C(O)-, et

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c} ou Z_{3d} ;

et plus particulièrement

Z_3 représente Z_{3d} ;

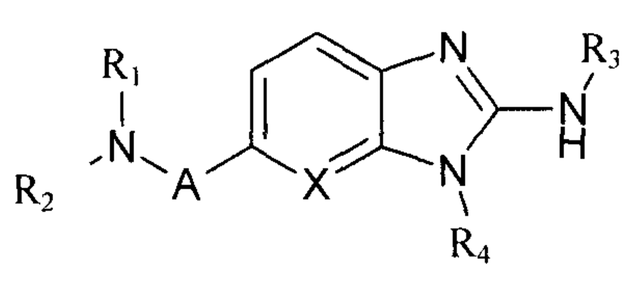
R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkylamino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH- ou hétérocycloalkyle, et de préférence pyrrolidine ou imidazolidine, éventuellement substitué par oxy ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

Dans la présente demande, le symbole -> * correspond au point de rattachement du radical. Lorsque le site de rattachement n'est pas précisé sur le radical, cela signifie que le rattachement s'effectue sur un des sites disponibles de ce radical pour un tel rattachement.

Suivant les définitions des groupes variables A, X, R_1, R_2, R_3 et R_4, les composés selon l'invention peuvent être préparés en phase liquide selon les différentes procédures A à G décrites ci-dessous.

Selon un aspect, l'invention concerne les composés de formule générale **(I)**



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente $-CH_2-$, -C(O)-, ou $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X représente -CH- ou -N- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

R_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle,

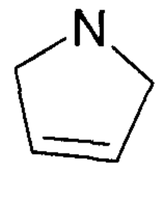
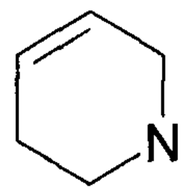
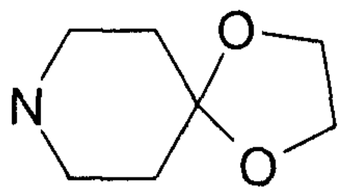
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : -$(CH_2)_{n'}$-V_1-Y_1, halo, ou aryle ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2, étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle ou -C(O)NV_1'Y_1' avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment un (C_1-C_6)alkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :


, 
ou 

R_3 représente $-Z_3$, $C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ ou $-C(O)—Z'_3$

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d}, ou Z_{3e} ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ou (C_1-C_6)alkylthio ;

Z_{3c} représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, (C_3-C_7)cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou oxy ;

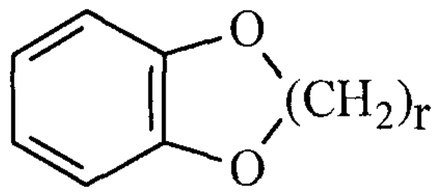
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, cyano, nitro, azido, oxy, (C_2-C_6)alkoxy-carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, $-SO_2-NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

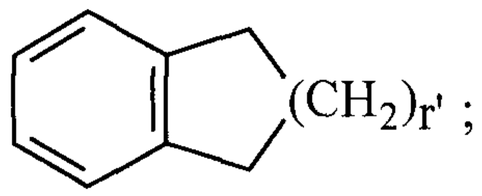
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NR'_3-$, $-NR'_3-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$, $-NH-C(O)-NR'_3-$, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ; un radical aryle ; ou un radical aryl-(C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3e} représente un radical de formule



ou



r =1 ou 2 r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p''}-V'_3-Y'_3$;

V'_3 représente -O-, -C(O)-O-, ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ; (C_1-C_8)alkyle ; (C_3-C_7)cycloalkyle ; hétéroaryle ; ou aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents qui sont de formule $-(CH_2)_{s''}-V_4-Y_4$, hydroxy, halo, nitro ou cyano ;

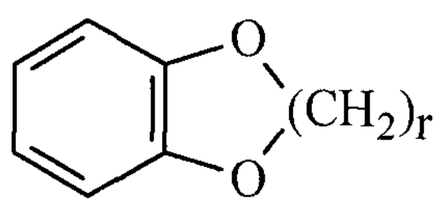
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV'$_4$ ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle ;

s" représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

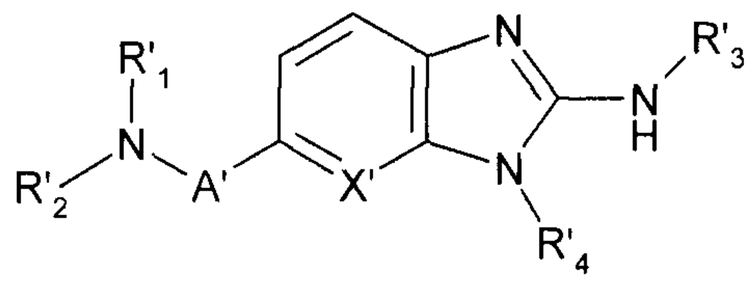
et i) lorsque R_3 représente -C(O)—Z'_3 et R_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_s$-$NW_4W'_4$ et W_4 et W'_4 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical (C_1-C_6)alkyle, alors -$(CH_2)_s$ ne représente ni le radical éthylène ni le radical -(CH_2)-CH((C_1-C_4)alkyle)- et ii) lorsque R_3 représente -Z_{3c} et Z_{3c} représente un radical phényle ou naphtyle, alors phényle et naphtyle ne sont pas substitués par cyano ; et étant entendu que lorsque R_3 représente -Z_{3d} alors Z_{3d} ne représente qu'un radical (C_3-C_7)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

le radical hétérocycloalkyle étant un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à 9 atomes de carbone et au moins un hétéroatome qui est le soufre, l'azote ou l'oxygène ; le radical aryle étant un radical aromatique constitué d'un ou de plusieurs cycles condensés ; le radical hétéroaryle étant un radical aromatique constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents qui sont le soufre, l'azote ou l'oxygène ; et le radical hétérobicycloalkyle étant un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome qui est le soufre, l'azote ou l'oxygène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

Selon un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation des composés de l'invention et tels que décrits ci-dessus, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

De plus, selon un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule générale **(I')**



(I')

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A' représente $-CH_2-$, $-C(O)-$, ou $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X' représente -CH- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

R'_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle,

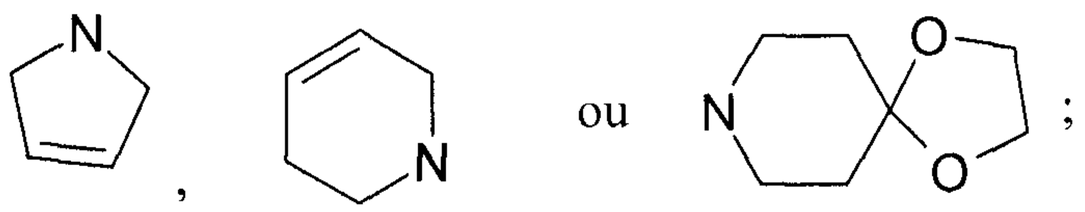
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$, halo ou aryle ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2, étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy ;

ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle ou -C(O)NV_1'Y_1' avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment un (C_1-C_6)alkyle ; ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble un radical de formule :



;

R_3 représente -Z_3, C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3, -C(R_{Z3})(R'_{Z3})-$(CH_2)_p$-Z_3, ou -C(O)—Z'_3

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d}, ou Z_{3e} ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ou (C_1-C_6)alkylthio ;

Z_{3c} représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, (C_3-C_7)cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou oxy ;

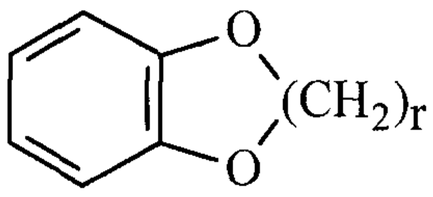
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, cyano, nitro, azido, oxy, $(C_1$-$C_6)$alkoxy-carbonyl-$(C_2$-$C_6)$alkényle, $-SO_2$-$NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou $-(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

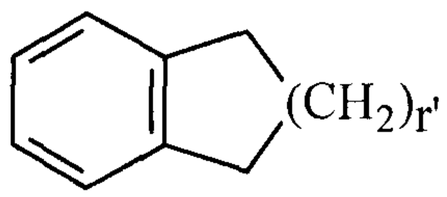
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2$-, $-SO_2$NH-, $-NR'_3$-, $-NR'_3$-C(O)-, -C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3-, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ; un radical aryle ; ou un radical aryl-$(C_1$-$C_6)$alkyle ;

Z_{3e} représente un radical de formule



r =1 ou 2 ou



r'= 1 ou 2 ;

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p''}$-V'_3-Y'_3 ;

V'_3 représente -O-, -C(O)-O-, ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle ou $(C_1$-$C_6)$alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s$-R'_4 ;

R'_4 représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1$-$C_6)$alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ; $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ; hétéroaryle ; ou aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents qui sont de formule $-(CH_2)_{s''}\text{-}V_4\text{-}Y_4$, hydroxy, halo, nitro ou cyano ;

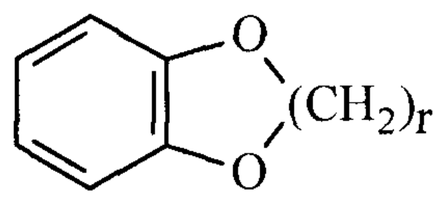
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, $-NV'_4$ ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2 ;

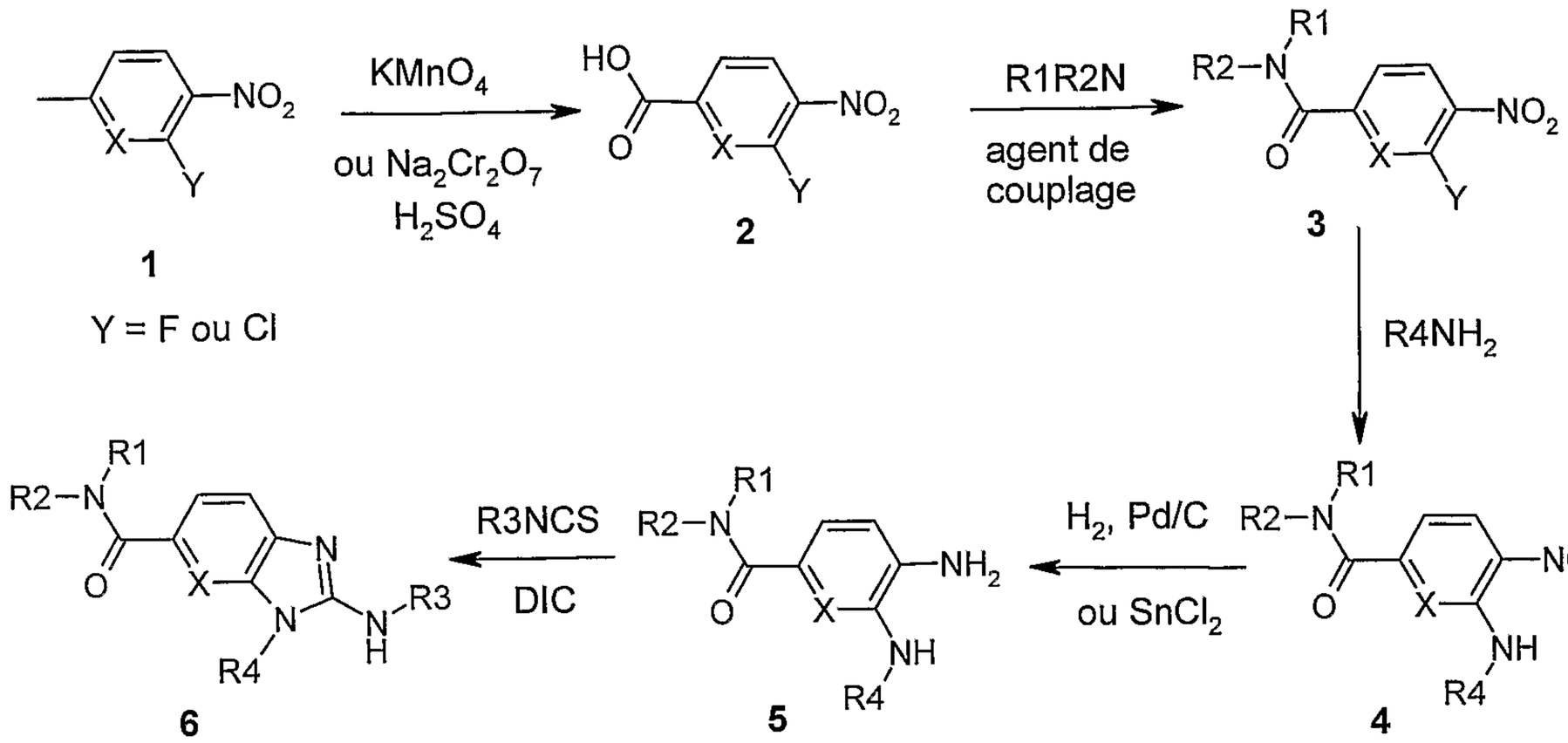
s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

A. <u>Préparation selon le schéma réactionnel A</u> :

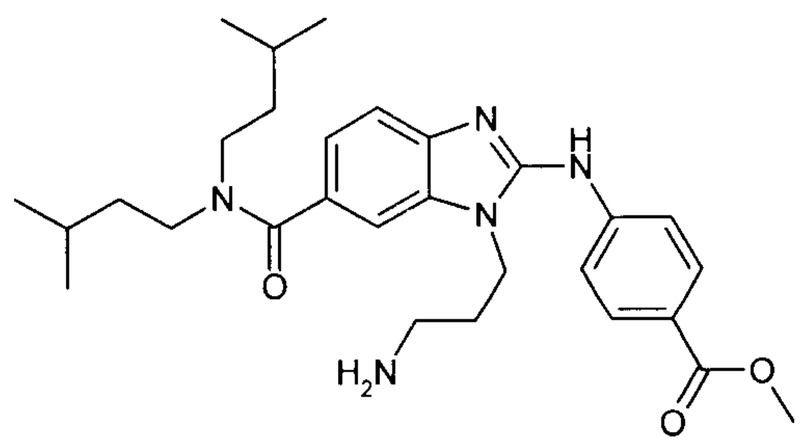
Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-, peuvent être préparés selon le schéma A suivant :



Comme décrit dans le schéma A, le dérivé méthylé (1) (pour X = C composé commercial ; pour X = N composé préparé selon la procédure de Baumgarten *et al*, *J. Am. Chem. Soc*, **1952**, *74*, 3828-3831, à partir du 6-méthyl-3-nitro-pyridin2-amine) peut être oxydé en acide carboxylique (2) par une solution aqueuse de permanganate de potassium à une température de 100° C pendant 3 à 6 heures (selon procédure de Schmelkes *et al*, *J. Am. Chem. Soc*, **1944**, 1631), ou par une solution aqueuse de dichromate de sodium en présence d'acide sulfurique à une température de 20-90° C pendant 1 à 3 heures (selon procédure de Howes *et al*, *European J. Med. Chem*, **1999**, *34*, 225-234). L'acide carboxylique (2) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-3-dimethylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI) avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire à l'amide correspondante (3). Le traitement du dérivé fluoré ou chloré (3) par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que du carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures conduit au dérivé (4). La fonction nitro du composé (4) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate

d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (5). Le dérivé (5) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (6). Alternativement, le dérivé (5) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (6). Le composé (6) peut être isolé soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et/ou d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

Exemple A1 : dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-{[bis(3-méthylbutyl) amino]carbonyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle



Etape 1 : acide 3-fluoro-4-nitrobenzoique

Un mélange de 3-fluoro-4-nitrotoluène (10 g, 1 eq) et de permanganate de potassium (25,5 g, 2,5 eq) dans l'eau (1 L) est chauffé au reflux pendant 6 heures puis refroidi à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite^{MC} et la phase aqueuse est lavée deux fois à l'éther diéthylique (2 x 300 ml). La phase aqueuse est acidifiée, à 0° C, avec une

solution d'acide chlorhydrique concentrée puis concentrée sous pression réduite à 40° C jusqu'à un volume d'environ 300 ml. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'éther de pétrole et séché pour donner le composé attendu sous forme d'un solide blanc (6,9 g ; 58 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 7,93 (m, 2H), 8,25 (m, 1H), 13,95 (m, 1H).

Etape 2 : 3-fluoro-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide

A l'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoïque (3,8 g, 1 eq) en solution dans le THF anhydre (30 ml) sont successivement additionnés le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (4,4 g, 1,1 eq) en solution dans le chloroforme (25 ml) et le 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3,05 g, 1,1 eq) en solution dans le THF (40 ml). Le mélange est agité 1 heure à une température d'environ 20° C puis la diisoamylamine (3,6 g, 1,1 eq) en solution dans le THF (30 ml) est additionnée. Après 16 heures d'agitation à une température d'environ 20° C, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (200 ml) et de l'eau (70 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du composé par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 9 :1) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (4,3 g ; 65 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 324,4 ; m/z = 325,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,69 (m, 6H), 0,93 (m, 6H), 1,35-1,60 (m, 6H), 3,09 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,21 (t, 1H).

Etape 3 : *tert*-butyl 3-[(5-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-nitrophényl)amino] propylcarbamate

Un mélange de 3-fluoro-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (1,6 g, 1 eq), de *N*-Boc-1,3-diaminopropane (0,9 g, 1,2 eq) et de carbonate de potassium (1,35 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (80 ml) est chauffé au reflux pendant 5 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (100 ml) et de l'eau (40 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont

lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 8:2 à 6:4) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (2,2 g ; 96 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 478,6; m/z = 479,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68 (m, 6H), 0,92 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,69 (m, 8H), 3,0 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,88 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 8,26 (m,1H).

Etape 4 : *tert*-butyl 3-[(2-amino-5-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}phényl)amino] propylcarbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-[(5-{[bis (3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-nitrophényl)amino]propylcarbamate (1,65 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (130 ml), et le palladium sur charbon 10 % (165 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (1,35 g ; 89 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 448,6 ; m/z = 449,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,81 (m, 12H), 1,37 (s, 9H), 1,32-1,53 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 3,26 (m, 4H), 4,47 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 6,35-6,51 (m, 3H), 6,85 (m, 1H).

Etape 5 : 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino] propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle

A une solution de *tert*-butyl-3-[(2-amino-5-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl} phényl)amino]propylcarbamate (500 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (30 ml) sont successivement additionnés le 4-méthoxycarbonylphényl isothiocyanate (327 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise

auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,75 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 17 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 eq). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 1 :1) donne le composé attendu sous forme d'un solide blanc (409 mg ; 60 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 607,8; m/z = 608,1 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,65-0,90 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,44 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,26-3,39 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,94 (AB, 2H), 8,02 (AB, 2H), 9,34 (s, 1H).

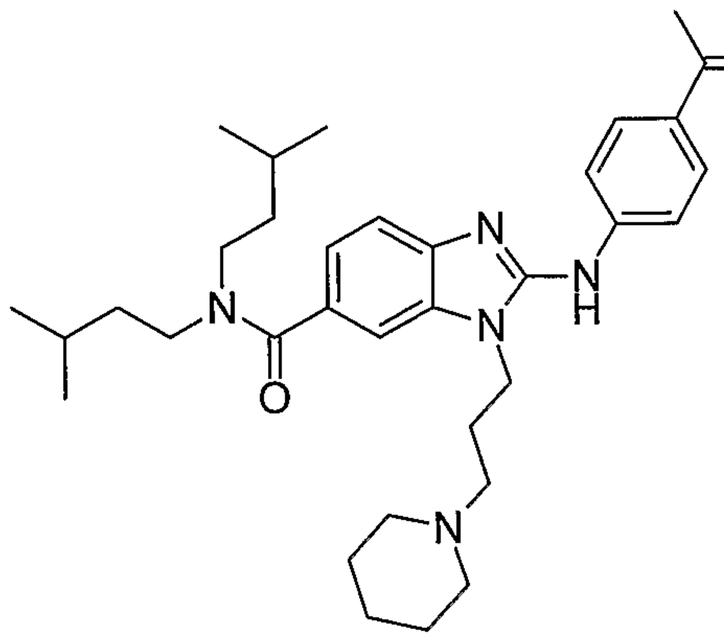
Etape 6 : dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-{[bis(3-méthylbutyl)amino] carbonyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle

A une solution de 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle (180 mg) dans l'acétate d'éthyle (2 ml) est additionnée une solution d'acide chlorhydrique dans le dioxane (4N, 2 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique et séché (165 mg ; 96 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 507,7 ; m/z = 508,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,63-0,98 (m, 12H), 1,45 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,12-3,45 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 4,59 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 5H), 11,08 (m, 1H).

Exemple A2 : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : *N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitro-3-[(3-pipéridin-1-ylpropyl)amino]benzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (430 mg, 1 eq, préparé selon l'exemple A1), de 3-pipéridino-propylamine (212 mg, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (365 mg, 2 eq) dans l'acétonitrile (10 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (50 ml) et de l'eau (20 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle 100 %) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (460 mg ; 78 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 446,6 ; m/z = 447,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,69 (m, 12H), 1,74 (m, 2H), 2,32 (m, 6H), 3,10 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,44 (t,1H).

Etape 2 : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-pipéridine-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

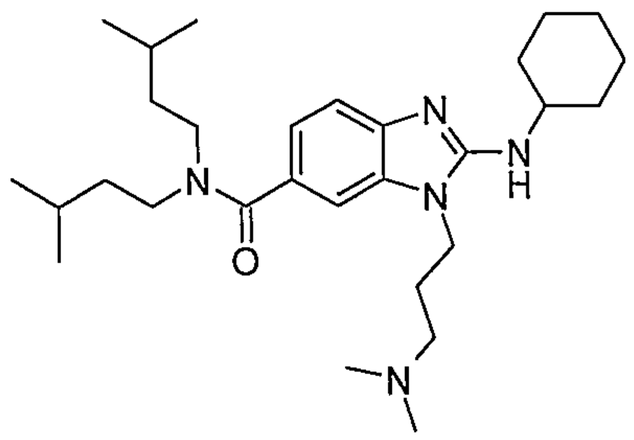
Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le *N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitro-3-[(3-pipéridin-1-yl-propyl)amino]benzamide (44 mg) en

solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (1,5 ml), et le palladium sur charbon 10 % (5 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. A l'aniline ainsi obtenue, en solution dans le tétrahydrofuranne (2 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (27 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 158 mg, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et additionné de résine aminométhylpolystyrène (acquise auprès de Novabiochem, 2 eq). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est filtré sur fritté et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu.

SM/CL : MM calculée = 559,8 ; m/z = 560,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68 (m, 6H), 0,94 (m, 6H), 1,31-1,56 (m, 6H), 1,57-1,90 (m, 6H), 2,28 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,40 (m, 4H), 4,62 (t, 2H), 7,24 (AB, 1H), 7,47 (AB, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,07 (m, 2H), 10,40 (s, 1H), 11,64 (m, 1H).

Exemple A3 : dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : 3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (2,5 g, 1 eq, préparé selon l'exemple A1), de 3-diéthylamino-propylamine (877 mg, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (2,13 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (80 ml) est chauffé au reflux pendant 5 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (130 ml) et de l'eau (50 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane / méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (2,1g mg ; 68 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 406,6 ; m/z = 407,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,51 (m, 5H), 1,59 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,31 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 6,53 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,57 (t,1H).

Etape 2 : dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

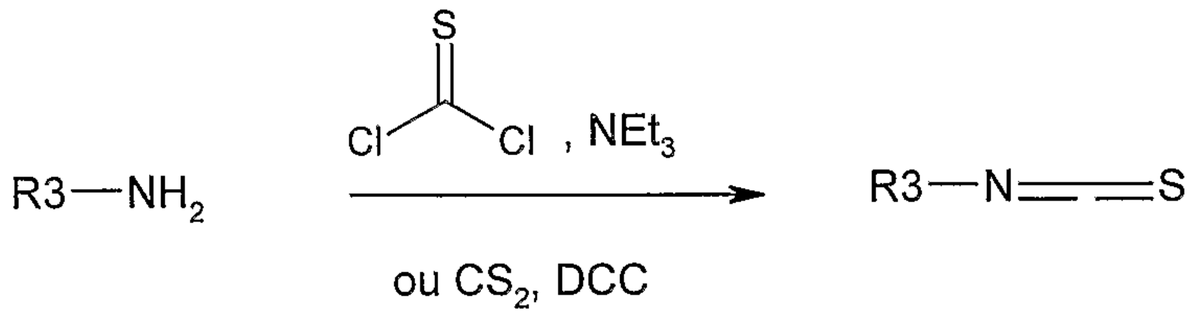
Dans un tube à hémolyse placé dans un autoclave sont additionnés le 3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (81 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (4 ml), et le palladium sur charbon 10 % (8 mg). Après 3 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. A l'aniline ainsi obtenue, en solution dans le tétrahydrofuranne (2 ml) sont successivement additionnés le cyclohexyl isothiocyanate (58 mg, 2 eq) Le mélange est chauffé au reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. A la thiourée ainsi formée en solution dans l'éthanol (3 ml) sont successivement additionnés l'oxyde de mercure (II) jaune (87 mg, 2 eq) et le soufre (1,4 mg). Le mélange est chauffé 17 heures au reflux puis refroidi à température ambiante et filtré sur papier microfibre. Le filtrat est concentré sous pression réduite. La

purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (87 mg, 78 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 483,7 ; m/z = 484,4 (MH+)

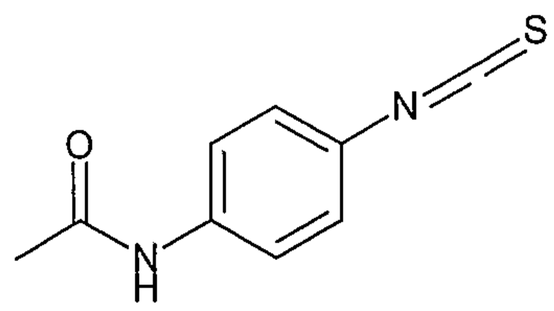
RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,58-1,03 (m, 12H), 1,18 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 11H), 1,80 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 3,14 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 10,40 (m, 1H), 13,41 (m, 1H).

Préparation d'isothiocyanates non commerciaux :



Une amine primaire peut être convertie en isothiocyanate, par traitement avec du thiophosgène en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne, à une température de 0-20° C pendant 0,3 à 2 heures, ou alternativement par traitement avec du disulfure de carbone et du cyclohexylcarbodiimide supporté sur une résine ou non dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne, à une température de 0-70° C pendant 0,3 à 15 heures.

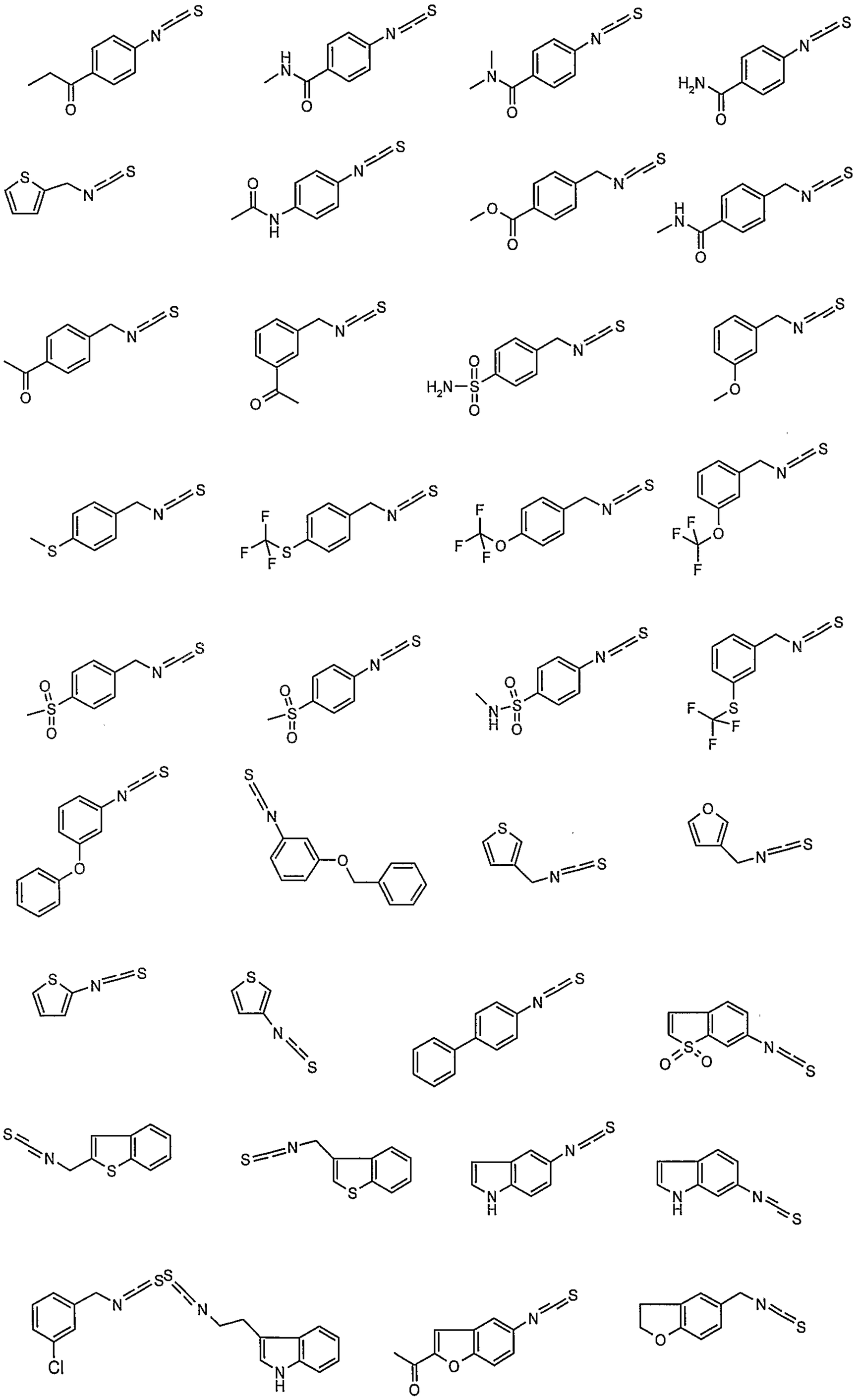
N-(4-isothiocyanatophényl)acétamide

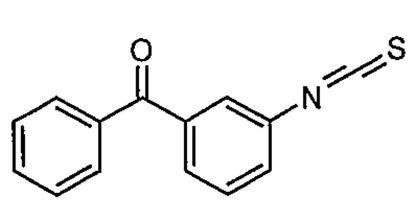
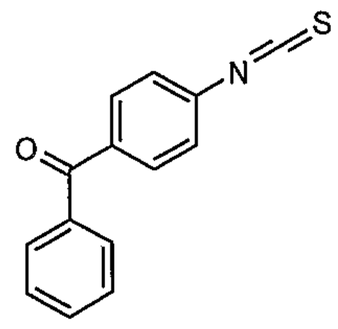
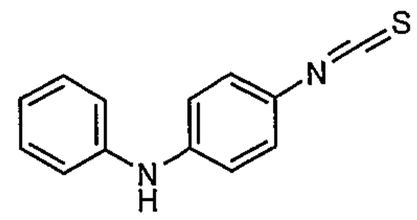
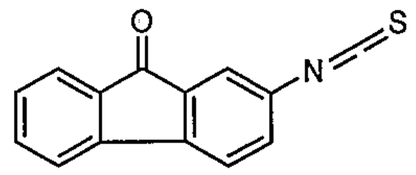
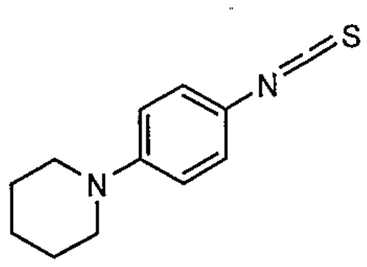
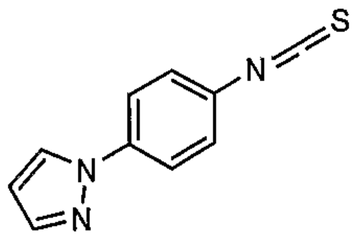
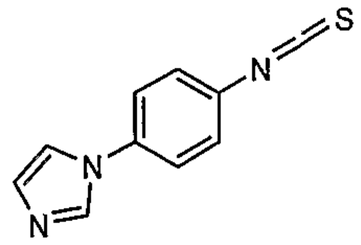
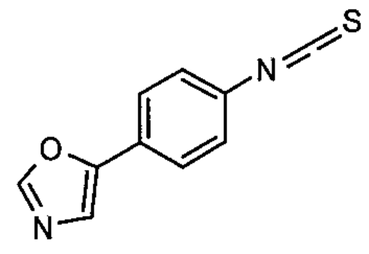
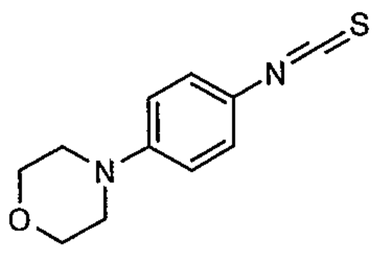
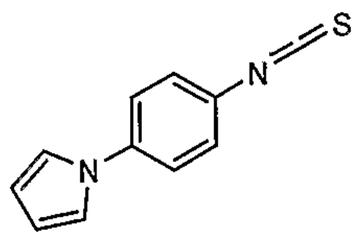
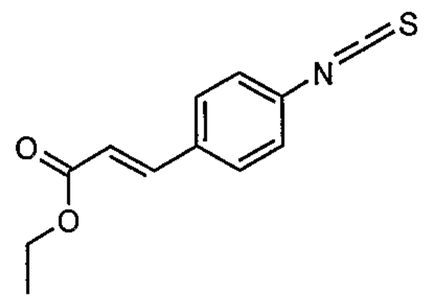
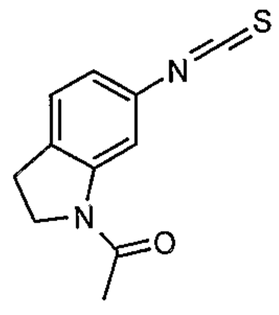
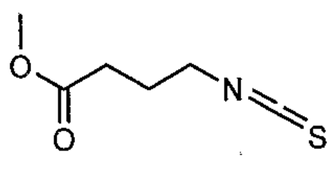
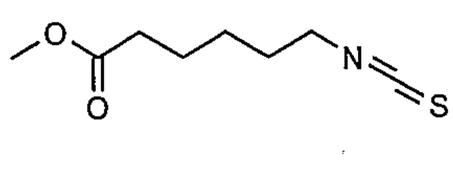
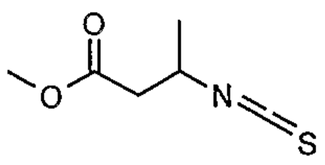
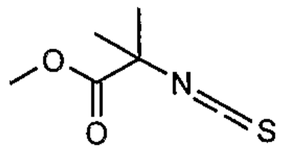
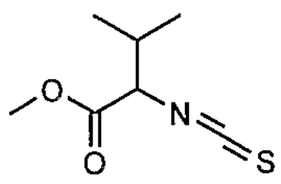
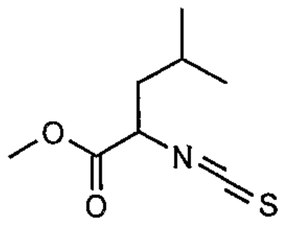
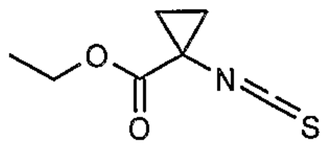
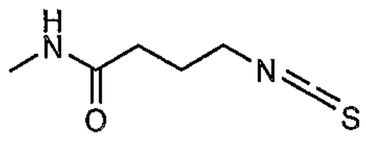
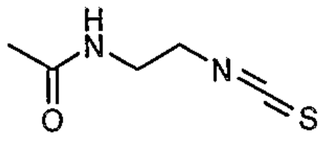
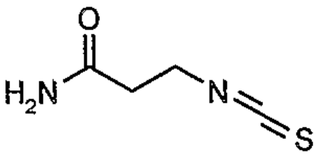
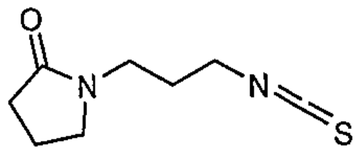
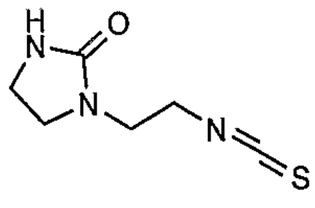
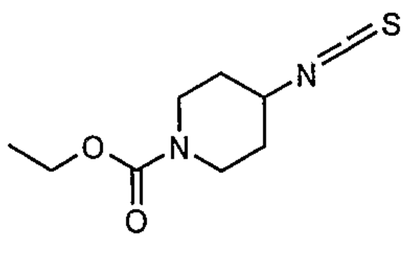
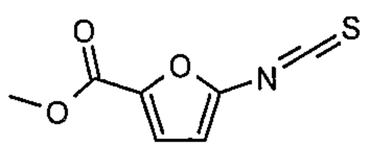
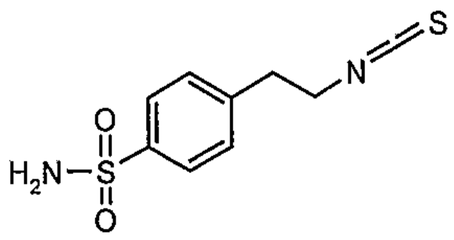
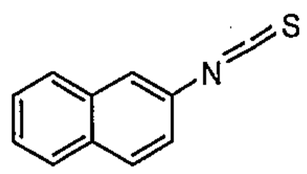


A une solution refroidie à 0° C, de *N*-(4-aminophényl)acétamide (1 g, 1 eq) et de triéthylamine (2,8 ml, 3 eq) dans le tétrahydrofuranne (130 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (0,56 ml, 1,1 eq). Le mélange est agité 30 min à 0° C puis le bain froid est retiré et l'agitation est poursuivie 30 min supplémentaires. Le mélange est additionné d'eau (70 ml) et d'éther diéthylique (150 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange dichlorométhane / éther de pétrole (0,95 g ; 75 % rendement).

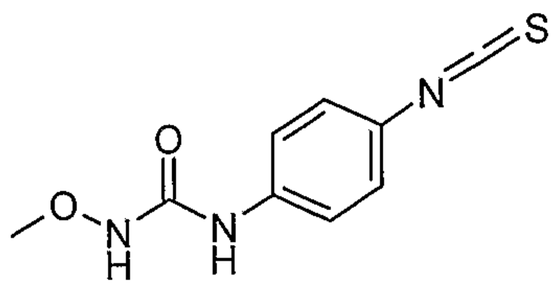
RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 2,04 (s, 3H), 7,35 (AB, 2H), 7,63 (AB, 2H), 10,14 (s, 1H).

Les isothiocyanates suivants ont été préparés selon la même procédure que celle décrite pour le *N*-(4-isothiocyanatophényl)acétamide :



Préparation de *N*-(4-isothiocyanatophényl)-*N'*-méthoxyurée

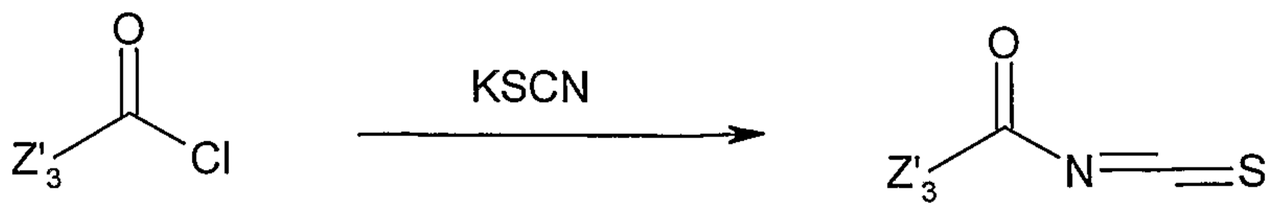


A une solution refroidie à 0° C de *tert*-butyl 4-aminophénylcarbamate (1,04 g) dans le dichlorométhane anhydre (100 ml) est additionné le carbonyl-di-imidazole (1,62 g, 2 éq). Le mélange est ramené à une température de 20° C et est agité à cette température pendant 15 heures. Au milieu réactionnel refroidi à 0° C sont successivement additionnés la triéthylamine (7 ml, 10 éq) suivie du chlorhydrate de *O*-méthylhydroxylamine (4,2 g, 10 éq). Après 3 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium et de chloroforme. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour conduire au *tert*-butyl 4-{[(methoxyamino)carbonyl]amino}phenylcarbamate (1,33 g). Une suspension de ce dérivé dans l'acétate d'éthyle est traversée par un flux d'acide chlorhydrique gazeux jusqu'à ce que la réaction soit totale. Le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'éther diéthylique et séché pour conduire au chlorhydrate de *N*-(4-aminophényl)-*N'*-méthoxyurée (1 g).

A une solution refroidie à 0° C, de chlorhydrate de *N*-(4-aminophényl)-*N'*-méthoxyurée (1 g) et de triéthylamine (3,2 ml, 5 éq) dans le tétrahydofuranne (90 ml) est additionné goutte à goutte le thiophosgène (0,38 ml, 1,1 éq). Le mélange est agité 15 min à 0° C puis est additionné d'eau et d'éther diéthylique. Après décantation et extractions, les phases organiques sont réunies, lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 7 :3 à 3 :7) donne le composé attendu (630 mg ; 62 % rendement).

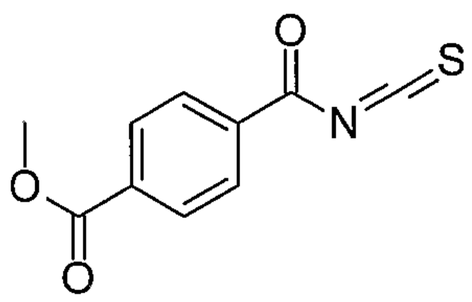
RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 3,61 (s, 3H), 7,34 (AB, 2H), 7,67 (AB, 2H), 9,11 (s, 1H), 9,65 (s, 1H).

Préparation d'acyl-isothiocyanates non commerciaux :



Les acyl-isothiocyanates peuvent être préparés à partir des chlorures d'acides correspondants par traitement avec du thiocyanate de potassium dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile à une température de 0-60° C pendant 0,2-5 heures.

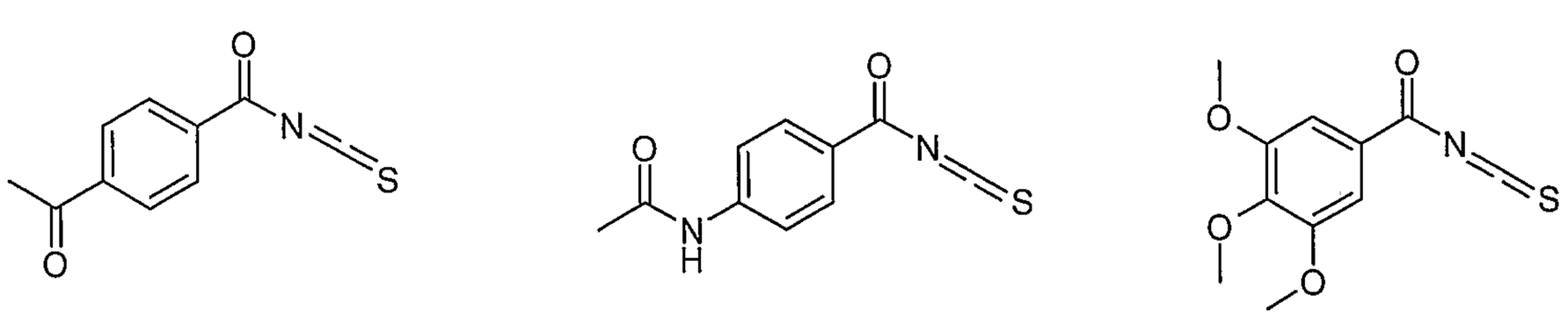
4-isothiocyanatocarbonylbenzoate de méthyle :



A une solution de 4-chlorocarbonylbenzoate de méthyle (2 g) dans l'acétonitrile (30 ml) est additionné le thiocyanate de potassium (1,08 g). Après 1 heure d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 :1) pour donner le composé attendu (2,1 g ; 95 % rendement).

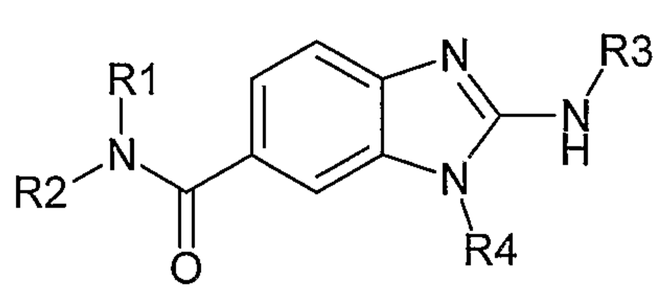
RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 3,88 (s, 3H), 8,0 (m, 4H).

Les isothiocyanates suivants ont été préparés selon la même procédure que celle décrite pour le 4-isothiocyanatocarbonylbenzoate de méthyle :

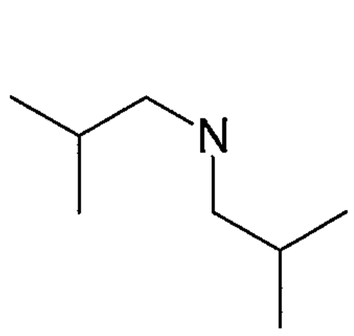


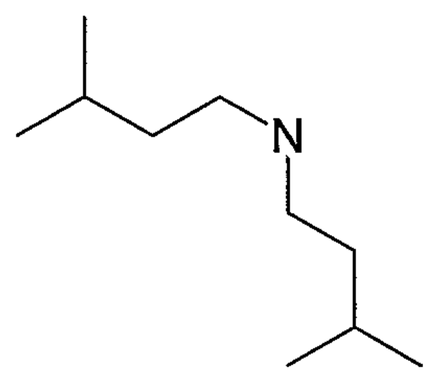
Selon le schéma réactionnel A et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de 4-[(1-(3-aminopropyl)-6-{[bis(3-méthylbutyl) amino]carbonyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino] benzoate de méthyle, du dichlorhydrate

de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-pipéridin-1-ylpropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide ou du dichlorhydrate de 2-(cyclohexylamino)-1-[3-(diméthylamino)propyl]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les composés suivants ont été préparés :

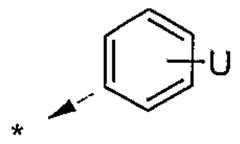


dans lesquels R_1R_2N représente l'un des radicaux ci-après :



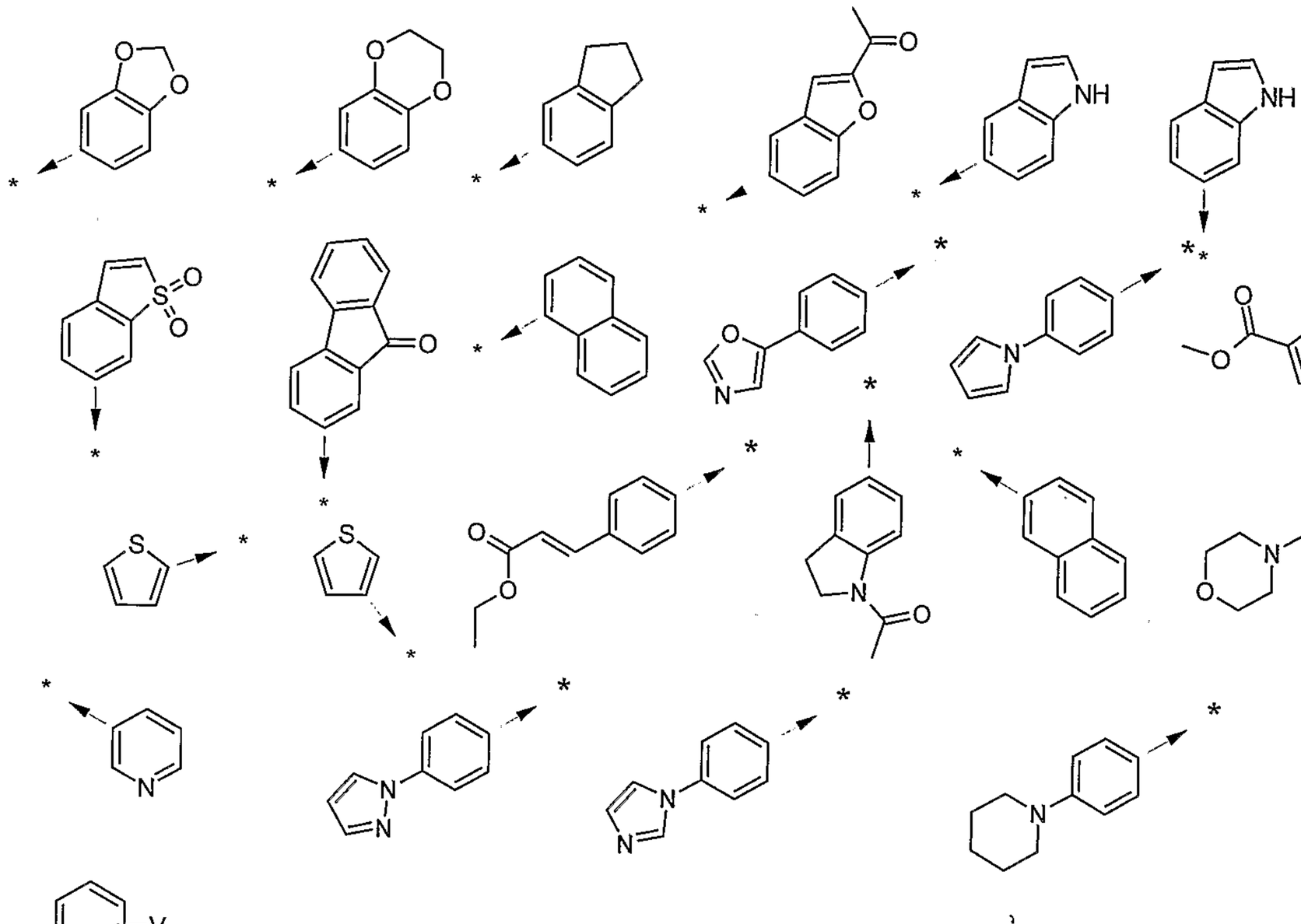


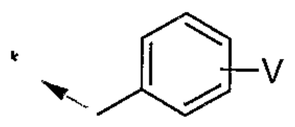
et R_3 représente l'un des radicaux ci-après :



1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

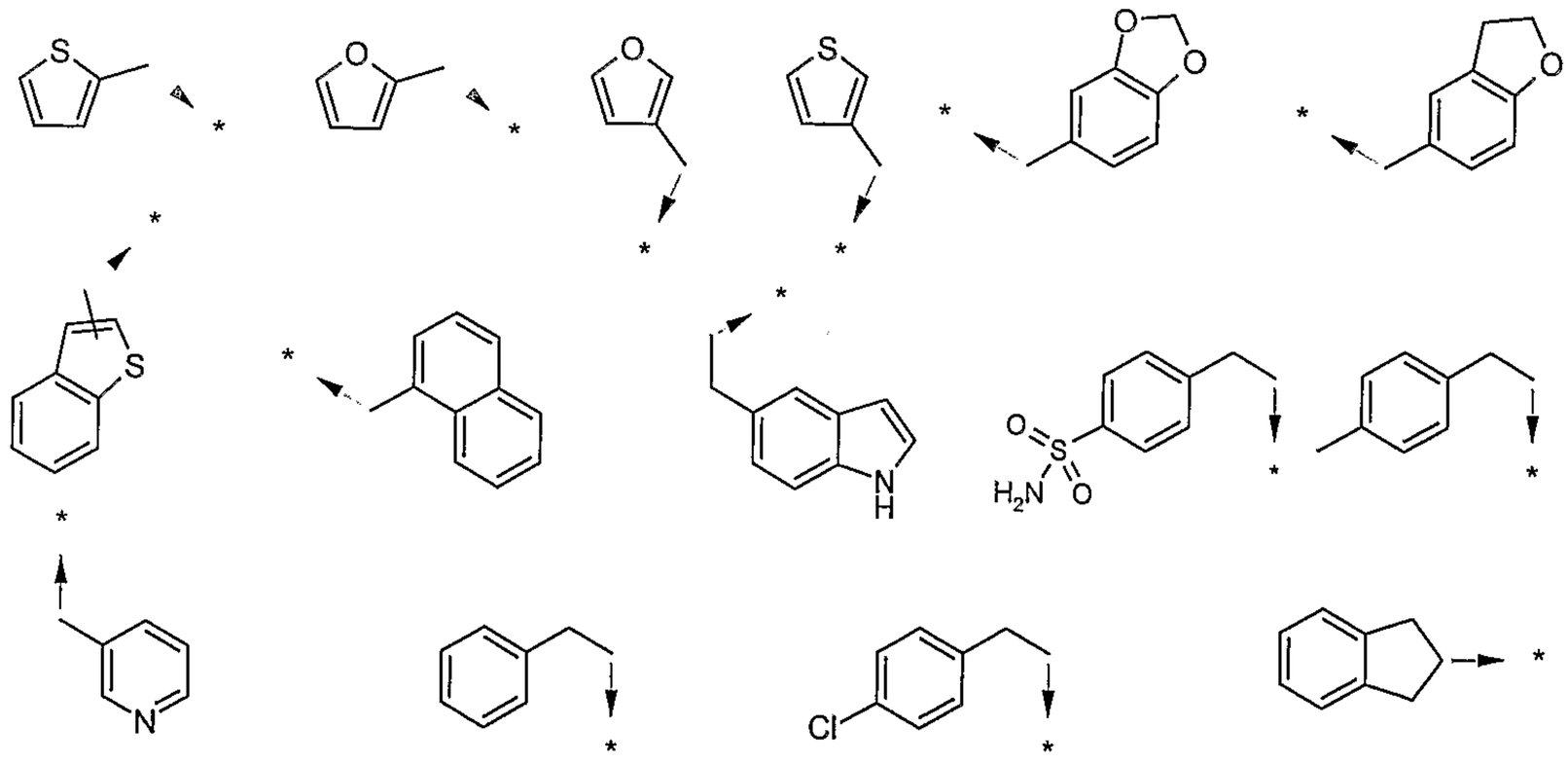
U = H, F, Cl, Br, I, NO_2, N_3, OMe, OEt, SMe, Me, Et, iPr, tBu, CF_3, OCF_3, SCF_3, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, C(O)Ph, NHC(O)Me, C(O)NHMe, $C(O)N(Me)_2$, $C(O)NH_2$, NHC(O)NHMe, NHC(O)NHOMe, $S(O)_2M$ $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NHMe$, $S(O)_2$pipéridine, NHphényl, phényl, phénoxy, benzyloxy

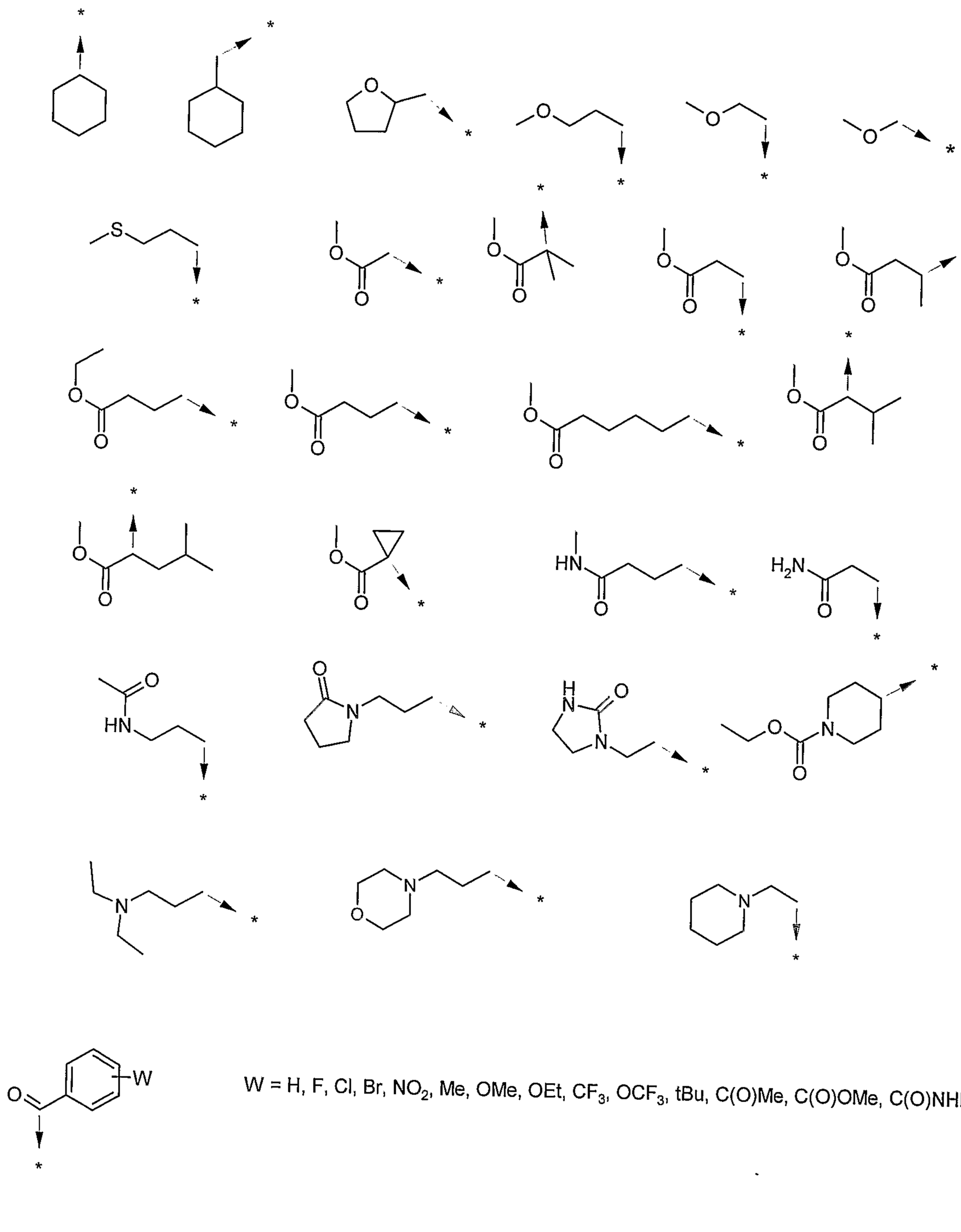




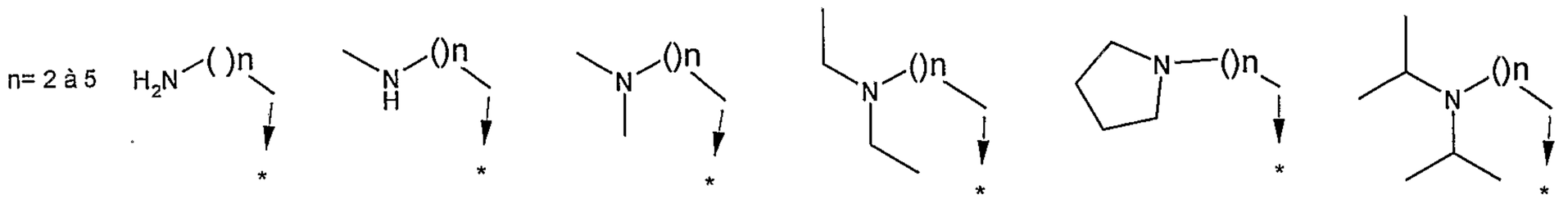
1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

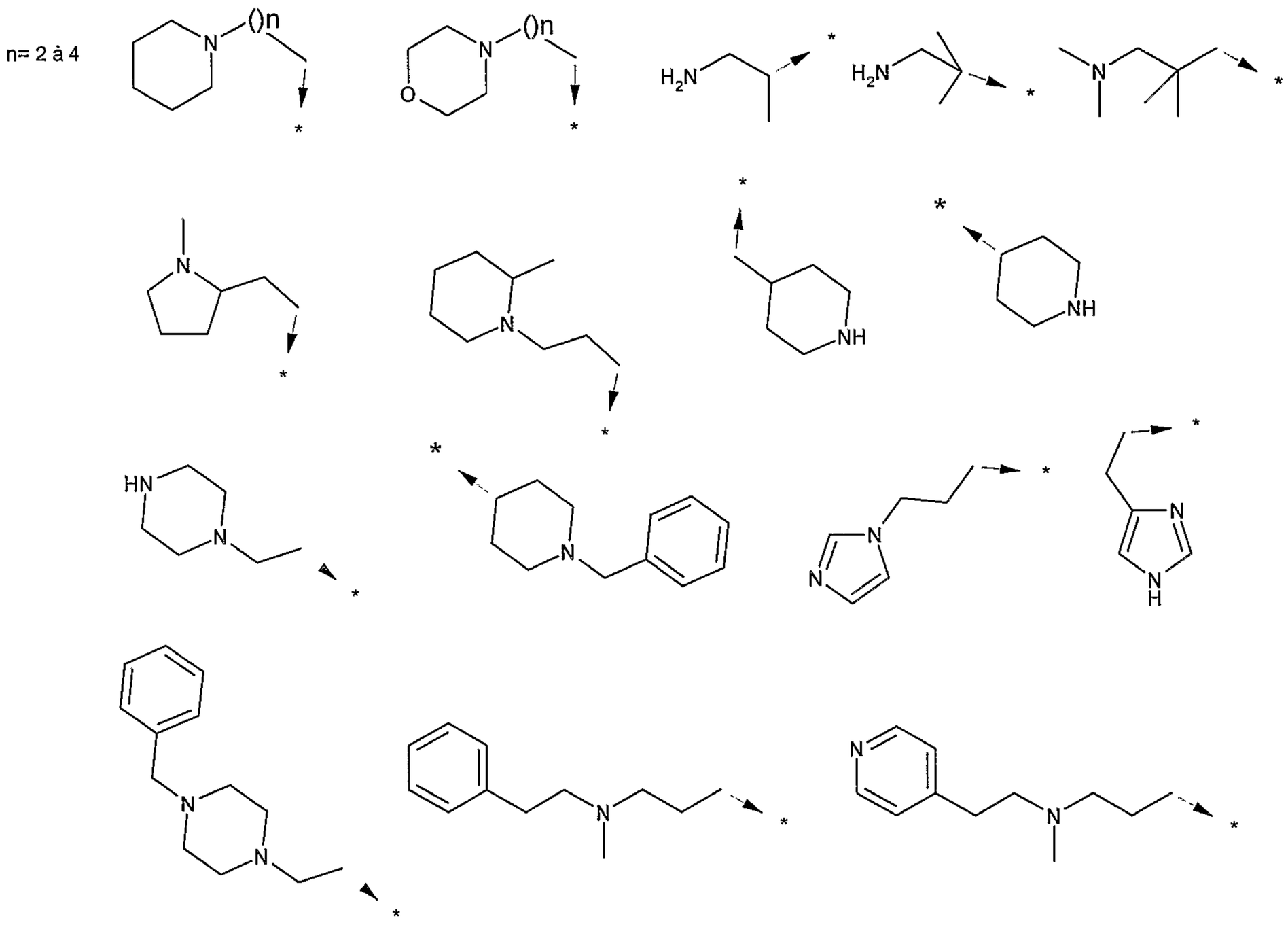
V = H, F, Cl, Br, I, NO_2, OMe, SMe, Me, Et, iPr, CF_3, OCF_3, SCF_3, C(O)OMe, C(O)OEt, C(O)Me, C(O)Et, C(O)NHMe, $S(O)_2Me$, $S(O)_2NH$




W = H, F, Cl, Br, NO2, Me, OMe, OEt, CF3, OCF3, tBu, C(O)Me, C(O)OMe, C(O)NHMe

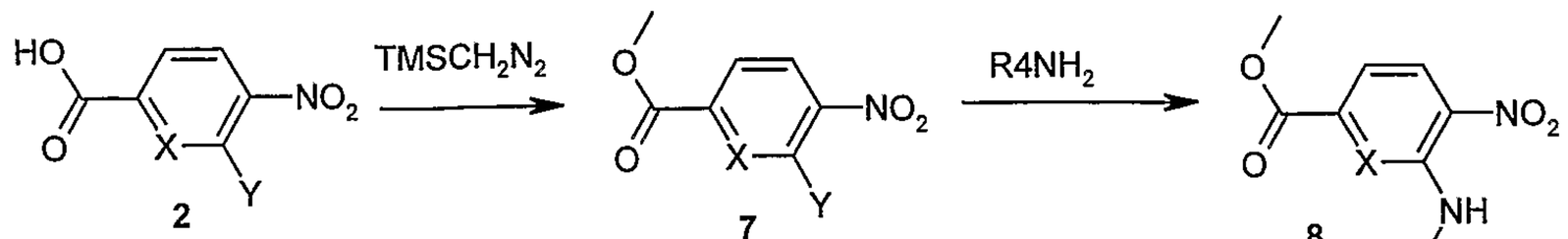
et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :

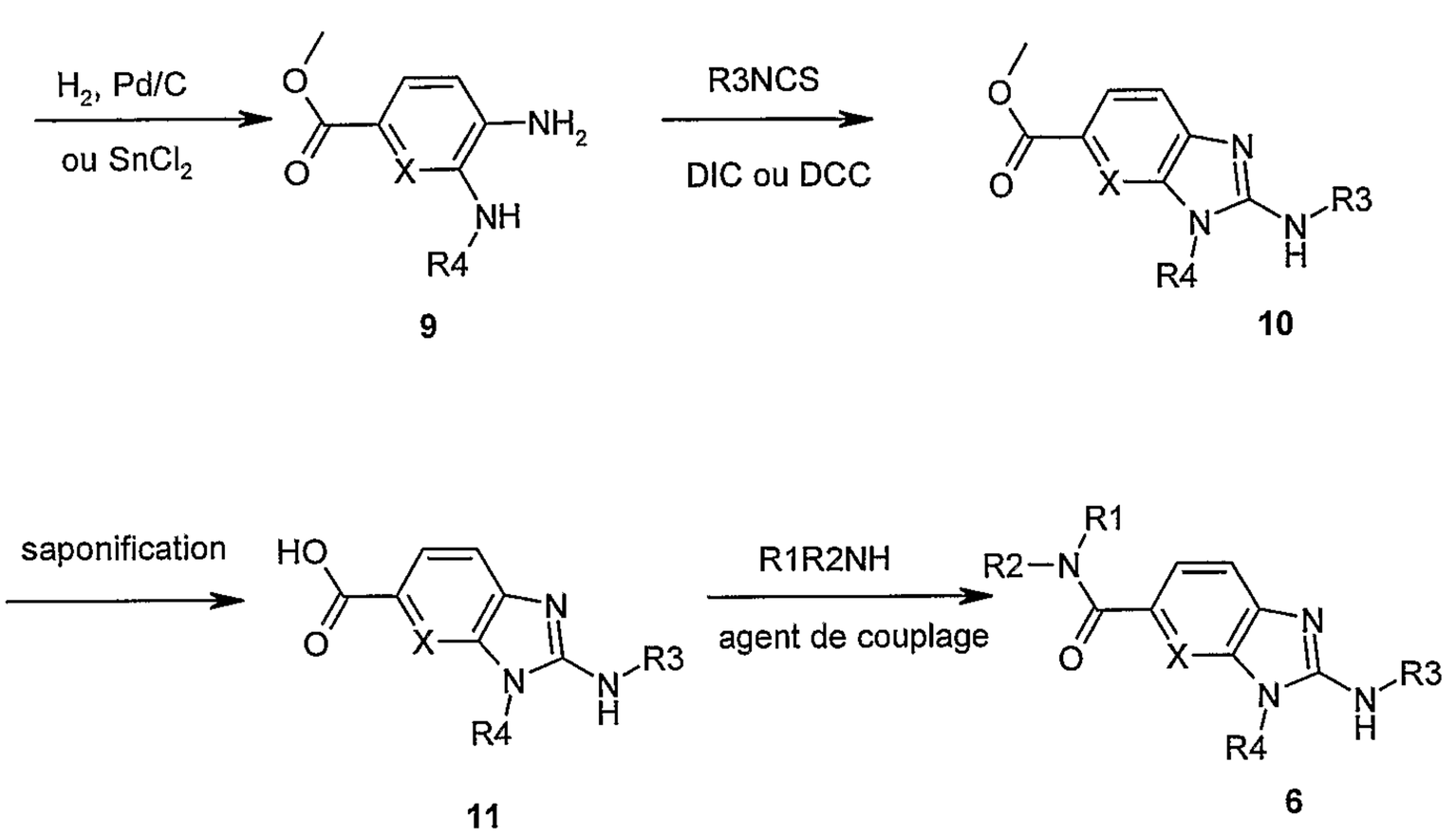




B. <u>Préparation selon le schéma réactionnel B</u> :

Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-, peuvent être également préparés selon le schéma B suivant :

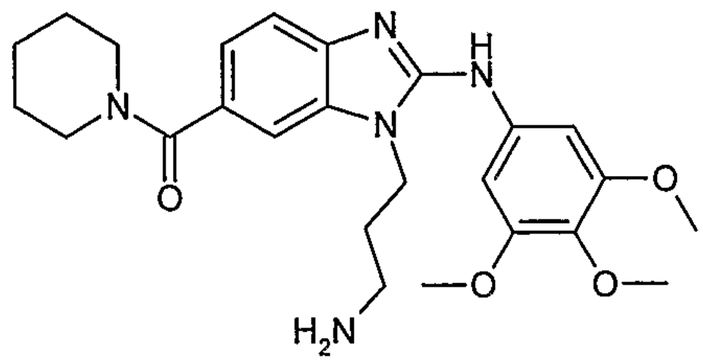




Comme décrit dans le schéma B, l'acide carboxylique (2) peut être converti en ester méthylique (7) soit par traitement avec une solution de triméthylsilyl-diazométhane à une température de 0-20° C, soit par formation d'un sel de carboxylate à l'aide d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate ou le carbonate de césium, à température ambiante pendant 30 min à 2 heures, dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, suivi de l'addition de diméthylsulfate à température ambiante et agitation à reflux pendant 5 à 15 heures. Le dérivé fluoré ou chloré (7) peut-être traité par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que le carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures pour conduire au dérivé (8). La fonction nitro du composé (8) peut-être réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte telle que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures, pour conduire à la dianiline (9). Le dérivé (9) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage tel que la diisopropylcarbodiimide ou la dicyclohexylcarbodiimide dans un solvant inerte

tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (10). Alternativement, le dérivé (9) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (10). L'ester méthylique (10) peut ensuite être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofuranne à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide carboxylique résultant (11) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire à l'amide correspondante (6) qui peut être isolée, soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

Exemple B1 : dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(pipéridin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine



Etape 1 : 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle

A une solution d'acide 3-fluoro-4-nitrobenzoique (4,7 g, 1 eq) dans le méthanol (70 ml) est additionnée lentement une solution de triméthylsilyldiazométhane (2M dans l'hexane, 50 ml, 4 eq) jusqu'à ce que le dégagement gazeux cesse. L'excès de triméthylsilyldiazométhane est consommé par addition goutte à goutte d'acide acétique jusqu'à décoloration de la solution. Le mélange est alors concentré sous pression réduite à une température d'environ 40° C. Le résidu est additionné d'eau (200 ml) et de dichlorométhane (300 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther de pétrole et séché (4,4 g ; 87 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : δ 4,0 (s, 3H), 7,97 (m, 2H), 8,11 (d, 1H).

Etape 2 : 3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)-4-nitrobenzoate de méthyle

Un mélange de 3-fluoro-4-nitrobenzoate de méthyle (5,8 g, 1 eq), de *N*-Boc-1,3-diaminopropane (5,75 g, 1,1 eq) et de carbonate de potassium (8,04 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (200 ml) est chauffé au reflux pendant 2 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (200 ml) et de l'eau (100 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est lavé à l'éther de pétrole et séché (10,2 g ; 99 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : δ 1,45 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,67 (m, 1H), 7,25 (m,1H), 7,55 (s, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,22 (m,1H).

Etape 3 : 4-amino-3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)benzoate de méthyle

Dans un autoclave sont additionnés le 3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino)-4-nitrobenzoate de méthyle (10,2 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 3 :1 (300 ml), et le palladium sur charbon 10 % (1,02 g). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ

20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (7,75 g ; 83 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 323,4 ; m/z = 324,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : 1,45 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,86 (m, 5H), 4,68 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,45 (d, 1H).

Etape 4 : 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino] -1*H*-benzimidazole-6-carboxylate de méthyle

A une solution de 4-amino-3-({3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}amino) benzoate de méthyle (7,75 g, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (130 ml) sont successivement additionnés le 3,4,5-triméthoxyphényl isothiocyanate (6,6 g, 1,2 eq) et le diisopropylcarbodiimide (9,1 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 16 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est additionné d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (200 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 8 :2 à 3 :7) donne le composé attendu sous forme d'un solide qui est lavé à l'éther (4,4 g ; 36 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 514,5 ; m/z = 515,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : 1,54 (s, 9H), 2,11 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,93 (s, 6H), 4,22 (m, 2H), 5,03 (m, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,12 (m, 1H).

Etape 5 : acide 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylique

A une solution de 1-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1H-benzimidazole-6-carboxylate de méthyle (4,4 g, 1 eq) dans un mélange de tétrahydrofuranne (40 ml) et d'eau (30 ml) est additionné

l'hydroxyde de lithium (2,18 g, 6 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane (150 ml) et d'eau (100 ml). Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique (3,95 g ; 93 %).

SM/CL : MM calculée = 500,5 ; m/z = 501,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : 1,37 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,27 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,31(s, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H).

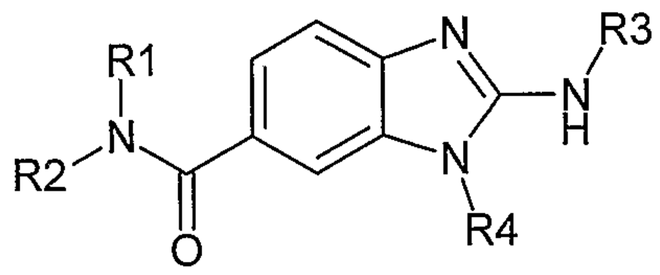
Etape 6 : dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(pipéridin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-triméthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

A une solution d'acide 1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]propyl}-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxylique (50 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (0,45 ml) et le diméthylformamide (0,05 ml) est additionnée une solution de carbonyldiimidazole (CDI) (18 mg, 1,1 eq) dans le chloroforme (0,2 ml). Le mélange est agité 16 heures à une température voisine de 20° C puis une solution de pipéridine (17 mg, 2 eq) dans le tétrahydrofuranne (0,2 ml) est additionnée. Après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est dilué par du dichlorométhane (3 ml) et additionné de résine aminométhylpolystyrène (2 eq), résine TBD–méthyl-polystyrène (2 eq) et résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 eq). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissout dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml) et additionné d'une solution d'acide chlorhydrique (1N dans l'éther diéthylique, 3 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (35 mg, 65 %).

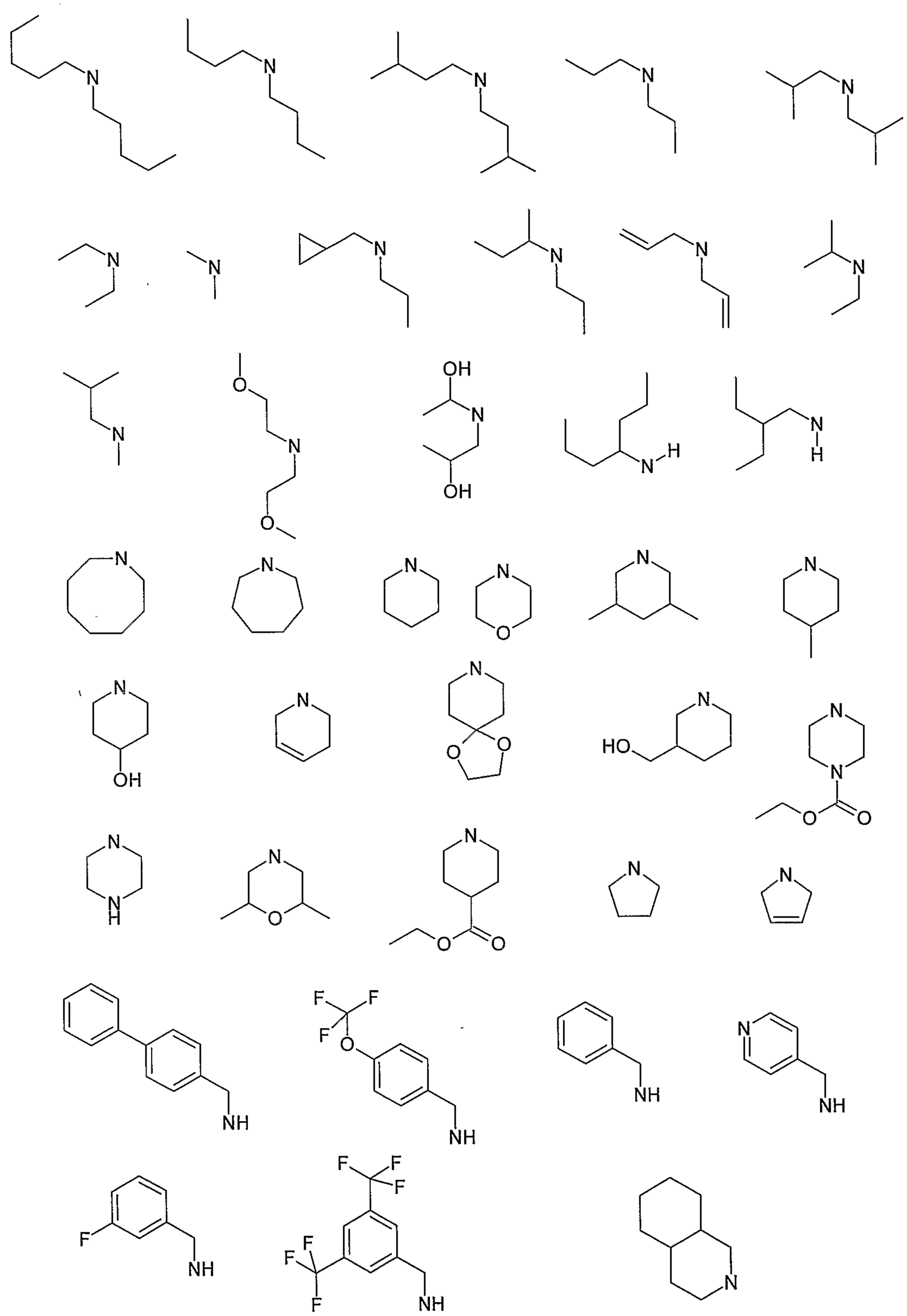
SM/CL : MM calculée = 467,56 ; m/z = 467,9 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : 1,48-1,63 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 2,90 (m,2H), 3,50 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,79 (s, 6H), 4,45 (m, 2H), 7,10-7,60 (m, 5H), 7,54 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 8,41 (m, 1H), 14,3 (m, 1H).

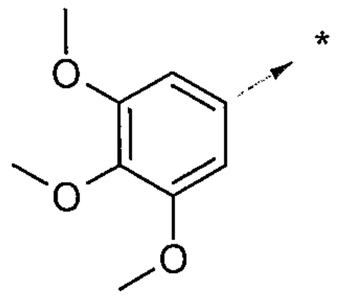
Selon le schéma réactionnel B et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-6-(piperidin-1-ylcarbonyl)-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1*H*-benzimidazol-2-amine, les composés suivants ont été préparés :



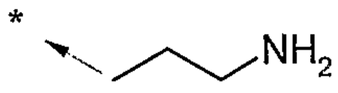
dans lesquels R_1R_2N représente l'un des radicaux ci-après :



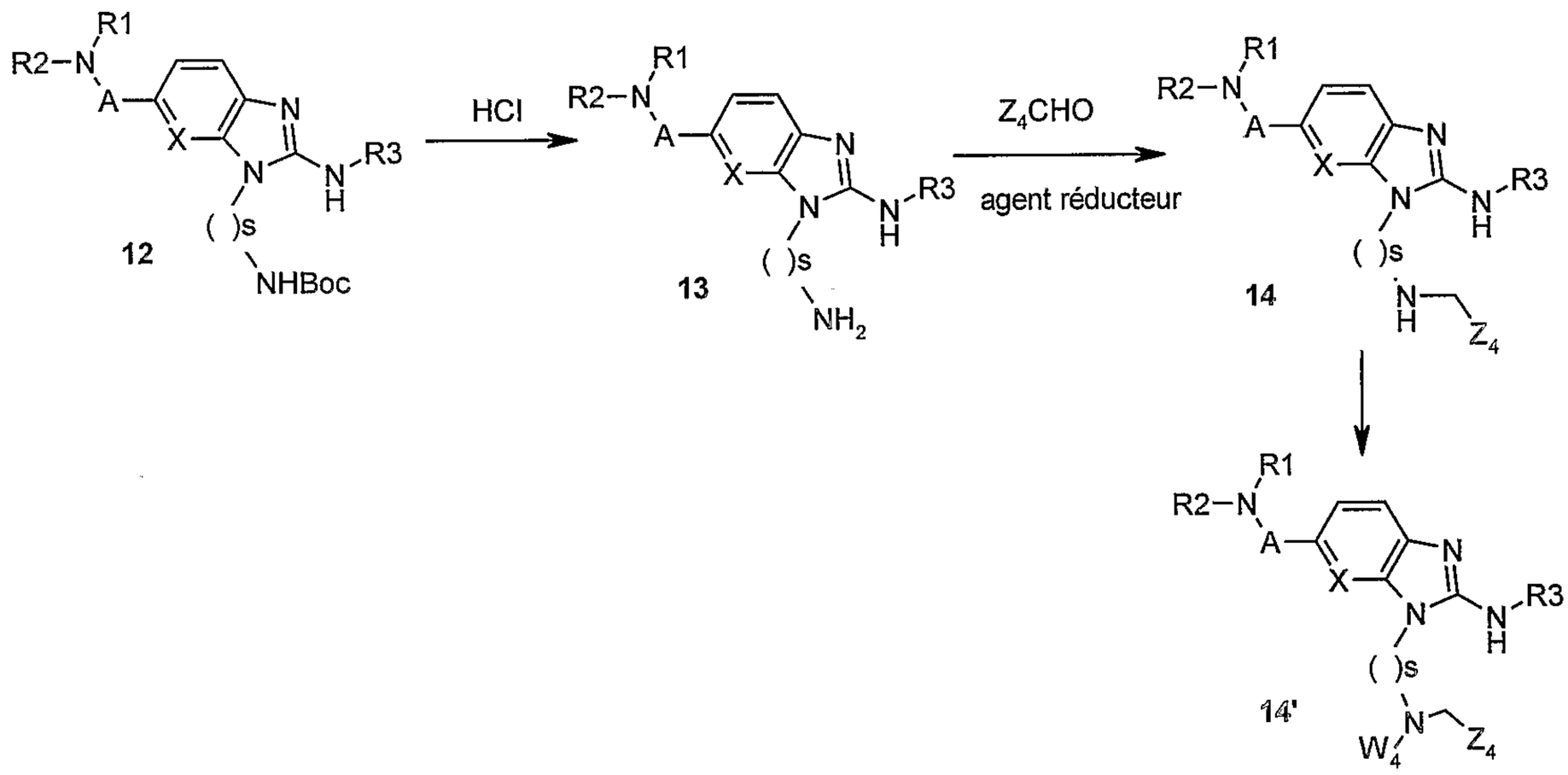
R_3 représente le radical ci-après :



et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



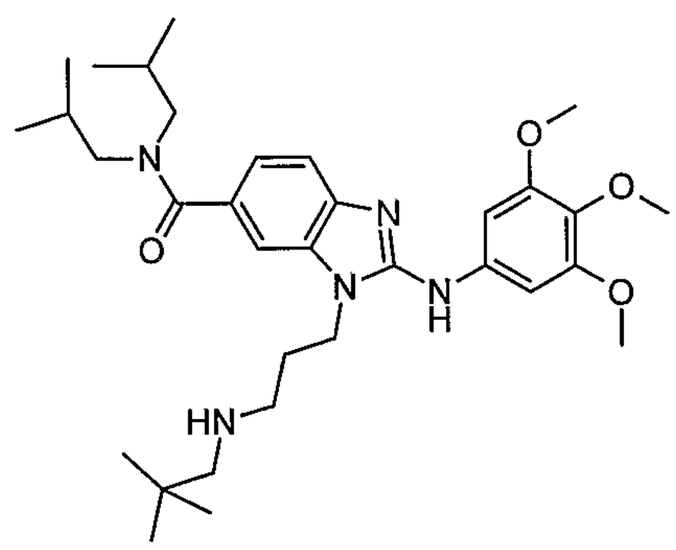
C. <u>Préparation selon le schéma réactionnel C</u> :



Comme décrit dans le schéma C, le dérivé (12), préparé selon les schémas réactionnels A ou B peut être traité par un acide organique ou inorganique comme l'acide trifluoroacétique ou l'acide chlorhydrique (aqueux ou sous forme gazeuse) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane, l'éther diéthylique ou l'acétate d'éthyle à une température de 0-20° C pendant 0,5 à 5 heures, pour conduire à l'amine (13). L'amine (13) peut réagir avec un aldéhyde dans un solvant protique ou aprotique, tel que le dichlorométhane, tétrahydrofuranne ou le méthanol, pendant 1 à 15 heures à une température de 0-50° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur supporté sur une résine ou non, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou borohydrure supporté sur une résine, avec ou sans la présence d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20 à 50° C

pendant une durée de 0,2 à 5 heures, pour conduire au composé (14). L'amine secondaire (14) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (14').

Exemple C1 : dichlorhydrate de *N*,*N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : 1-(3-aminopropyl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

Une solution de 3-{6-[(diisobutylamino)carbonyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl) amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl}propylcarbamate de *tert*-butyle (350 mg ; préparé selon le schéma A) dans l'acétate d'éthyle (30 ml), refroidie à 0° C, est traversée par un flux de HCl sec jusqu'à ce que la CCM (éluant : acétate d'éthyle 100 %) montre la disparition totale du produit de départ. Le mélange est alors concentré sous pression réduite à 40° C. Le solide obtenu est trituré à l'éther éthylique puis filtré, lavé au dichlorométhane et séché. Le dichlorhydrate obtenu est repris dans du dichlorométhane et de l'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme de base libre (275 mg ; 94 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 511,6 ; m/z = 512,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,82 (m, 12H), 1,87 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 4,25 (t, 2H), 7,0 (AB, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,34 (AB, 1H).

Etape 2 : dichlorhydrate de *N*,*N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

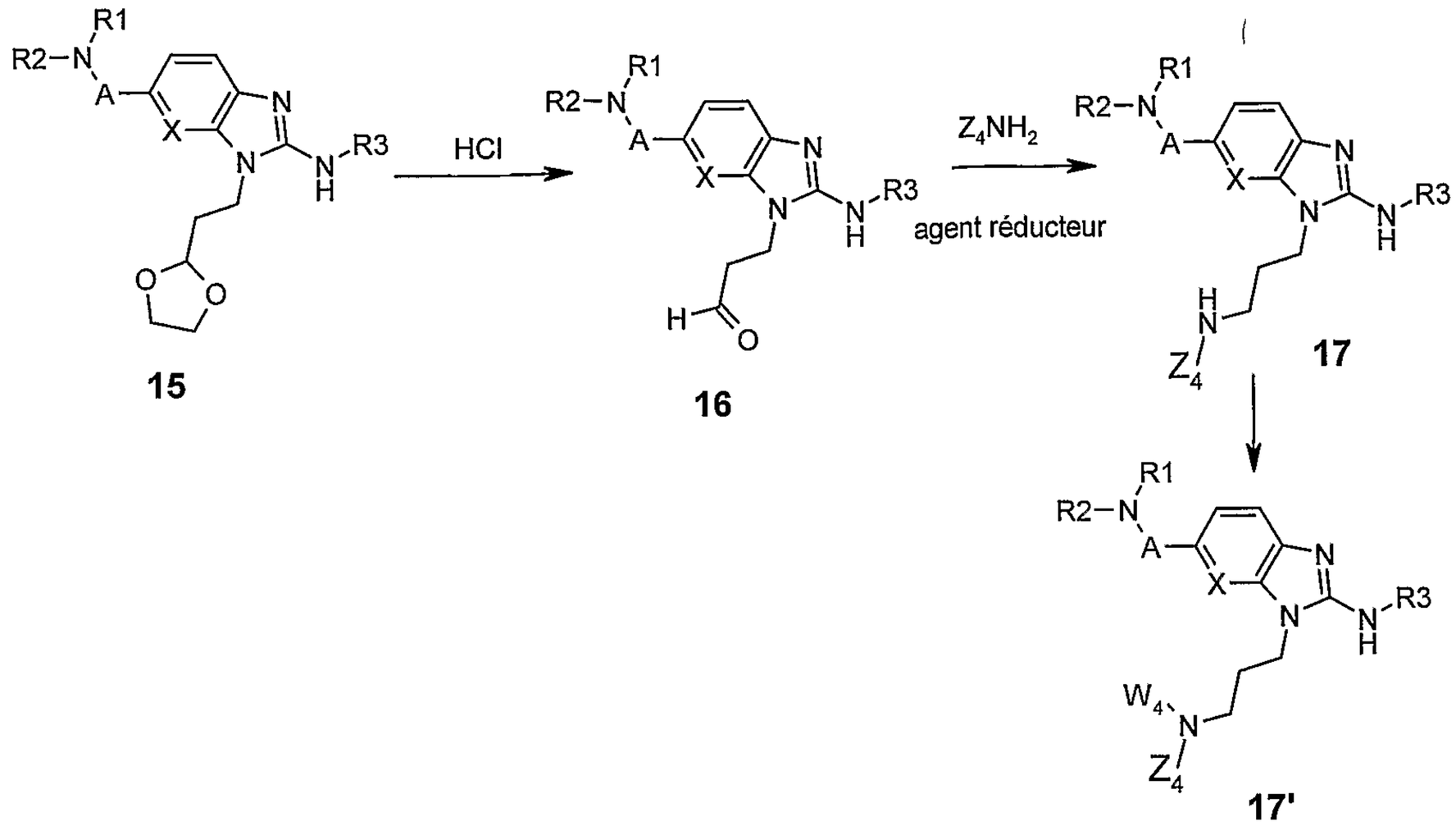
Une solution de 1-(3-aminopropyl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (100 mg, 1 eq) et de triméthylacetaldehyde (25 mg, 1,5 eq) dans le dichlorométhane (1 ml) est agitée 4 heures à une température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (1 ml) puis additionné de triacétoxyborohydrure de sodium (41 mg, 2 eq). Après 1 heure à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (83 mg, 65 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 581,8 ; m/z = 582,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,67 (m, 6H), 0,95 (m, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,82 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 3,28 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 4,58 (t, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,22 (AB, 1H), 7,41 (AB, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,72 (m, 2H), 11,42 (m, 1H), 13,02 (m, 1H).

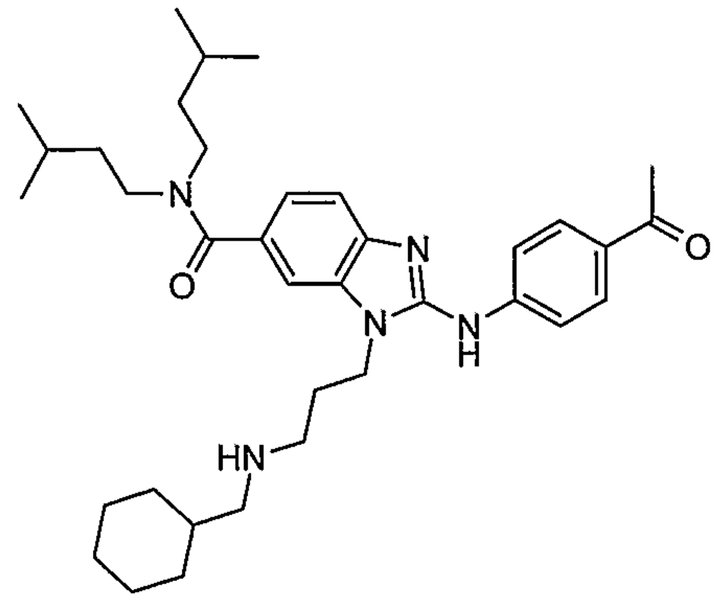
Préparation selon le schéma réactionnel C' :

Les composés (14) pour lesquels s=3 peuvent également être préparés selon le schéma C' suivant :



Comme décrit dans le schéma C', le dérivé (15) préparé selon le schéma réactionnel A peut être traité soit par un acide organique tel que le tosylate de pyridinium ou l'acide paratoluènesulfonique dans un solvant aprotique tel que l'acétone en présence d'eau, à une température de 20-70° C pendant 2 à 12 heures, soit par un acide inorganique tel que le chlorure d'hydrogène aqueux dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne à une température de 0-20° C pendant 6 à 18 heures pour conduire au composé (16). L'aldéhyde (16) peut ensuite être traité par une amine dans un solvant protique ou aprotique tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofuranne ou le méthanol pendant 1 à 18 heures à une température de 20° C. L'imine résultante est ensuite réduite *in situ* par un agent réducteur, de préférence le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide tel que l'acide acétique, à une température de 20-50° C pendant une durée de 0,2 à 6 heures, pour conduire au composé (17). L'amine secondaire (17) peut éventuellement subir une seconde amination réductrice dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment pour conduire à l'amine tertiaire (17').

Exemple C1' : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[cyclohexylmethyl amino]propyl}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : 3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide

Un mélange de 3-fluoro-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide préparé selon l'exemple A1 (1,86 g, 1 eq), de 2-(2-aminoéthyl)-1,3-dioxolane (0,8 g, 1,2 eq) et de carbonate de potassium (1,58 g, 2 eq) dans l'acétonitrile (150 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (150 ml) et de l'eau (60 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane /acétate d'éthyle 8 :2 à 7 :3) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune orangée (2,4 g ; 98 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 421,5 ; m/z = 422,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68 (d, 6H), 0,92 (d, 6H), 1,31-1,50 (m, 5H), 1,61 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,37-3,48 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,94 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,39 (t, 1H).

Etape 2 : 4-amino-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl) benzamide

Dans un autoclave sont additionnés le 3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-4-nitrobenzamide (2,4 g) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ méthanol 2 :1 (100 ml), et le palladium sur charbon 10 % (240 mg). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (2,02 g ; 89 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 391,5 ; m/z = 392,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,80 (m, 12H), 1,40 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,93 (t, 1H), 6.36-6,52 (m, 1H).

Etape 3 : 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

A une solution de 4-amino-3-{[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]amino}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)benzamide (2 g, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (50 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (1,1 g, 1,2 eq) et le diisopropylcarbodiimide (1,95 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est additionné d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (200 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 4 :6) donne le composé attendu sous forme d'une mousse blanche (1,8 g ; 66 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 534,7 ; m/z = 535,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,80 (m, 12H), 1,44 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,30 (t, 4H), 3,72 (t, 2H), 3,85 (m, 2H), 4,39 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 7,05 (AB, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44 (AB, 1H), 7,96 (s, 4H), 9,37 (s, 1H).

Etape 4 : 2-[(4-acétylphenyl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-oxopropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

Une solution de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)éthyl]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (900 mg) dans un mélange de tétrahydrofuranne (30 ml) et d'acide chlorhydrique aqueux (3N, 40 ml) est agitée 18 heures à une température voisine de 20° C puis concentrée sous pression réduite à 40° C. La phase aqueuse restante est additionnée de dichlorométhane (100 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une mousse beige (820 mg, 99 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 490,6 ; m/z = 491,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68-0,99 (m, 12H), 1,35 (m, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 3,10-3,49 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,54 (s, 1H), 7,27 (AB, 1H), 7,39 (AB, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (AB, 1H), 8,15 (AB, 1H).

Etape 5 : dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[(cyclohexylméthyl) amino]propyl}-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

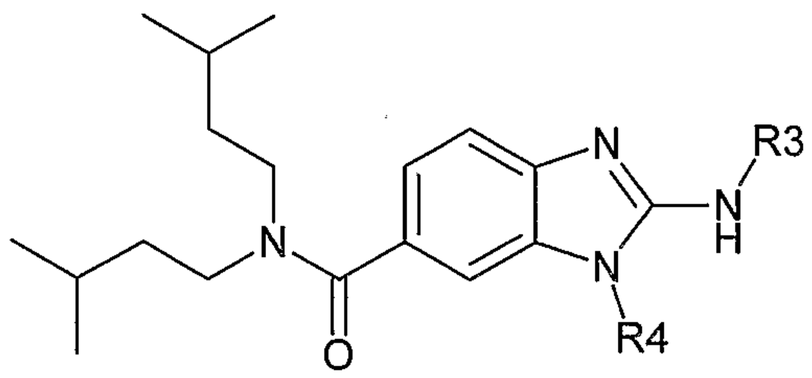
Une solution de 2-[(4-acétylphényl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1-(3-oxopropyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide (100 mg, 1 eq) et d'aminométhylcyclohexane (46 mg, 2 eq) est agitée 4 heures à une température voisine de 20° C. Le mélange est dilué avec du méthanol (1 ml) puis additionné de triacétoxyborohydrure de sodium (86 mg, 2 eq) et de quelques gouttes d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après 1 heure à une température voisine de 20° C, le mélange est additionné de dichlorométhane (20 ml) et d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium (10 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à

dichlorométhane / méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (83 mg, 62 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 587,8 ; m/z = 588,3 (MH+)

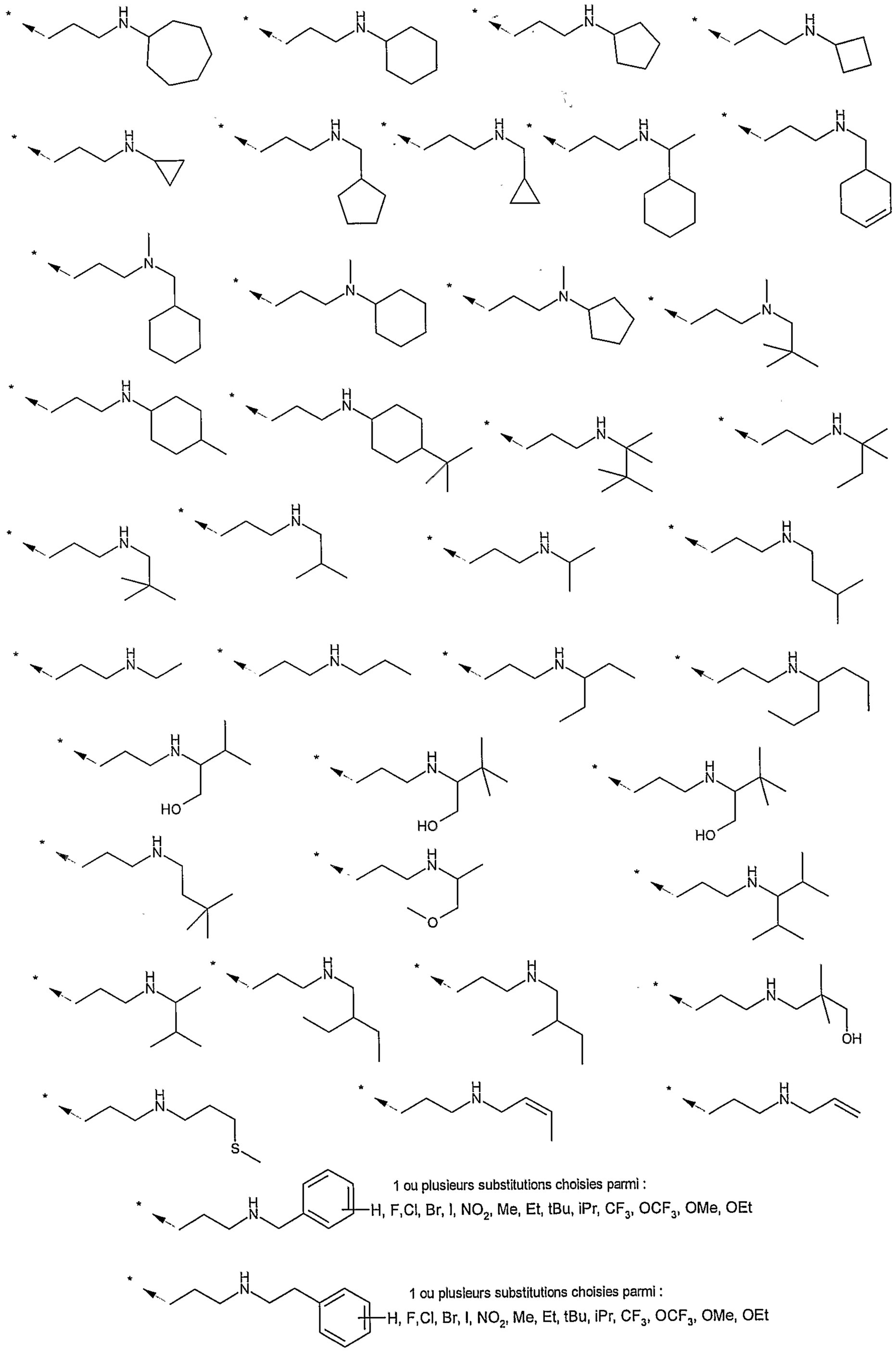
RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,68-0,99 (m, 14H), 1,19 (m, 3H), 1,29-1,82 (m, 12H), 2,59 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 3,07 (t, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 4,64 (t, 2H), 7,24 (AB, 1H), 7,47 (AB, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,89 (m, 2H), 11,42 (m, 1H).

Selon le schéma réactionnel C ou C' et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de *N*,*N*-diisobutyl-1-[3-(néopentylamino)propyl]-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide ou du dichlorhydrate de 2-[(4-acétylphényl)amino]-1-{3-[(cyclohexylméthyl) amino]propyl}-*N*,*N*-bis(3-méthyl butyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels R_3 représente l'un des radicaux ci-après :

et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



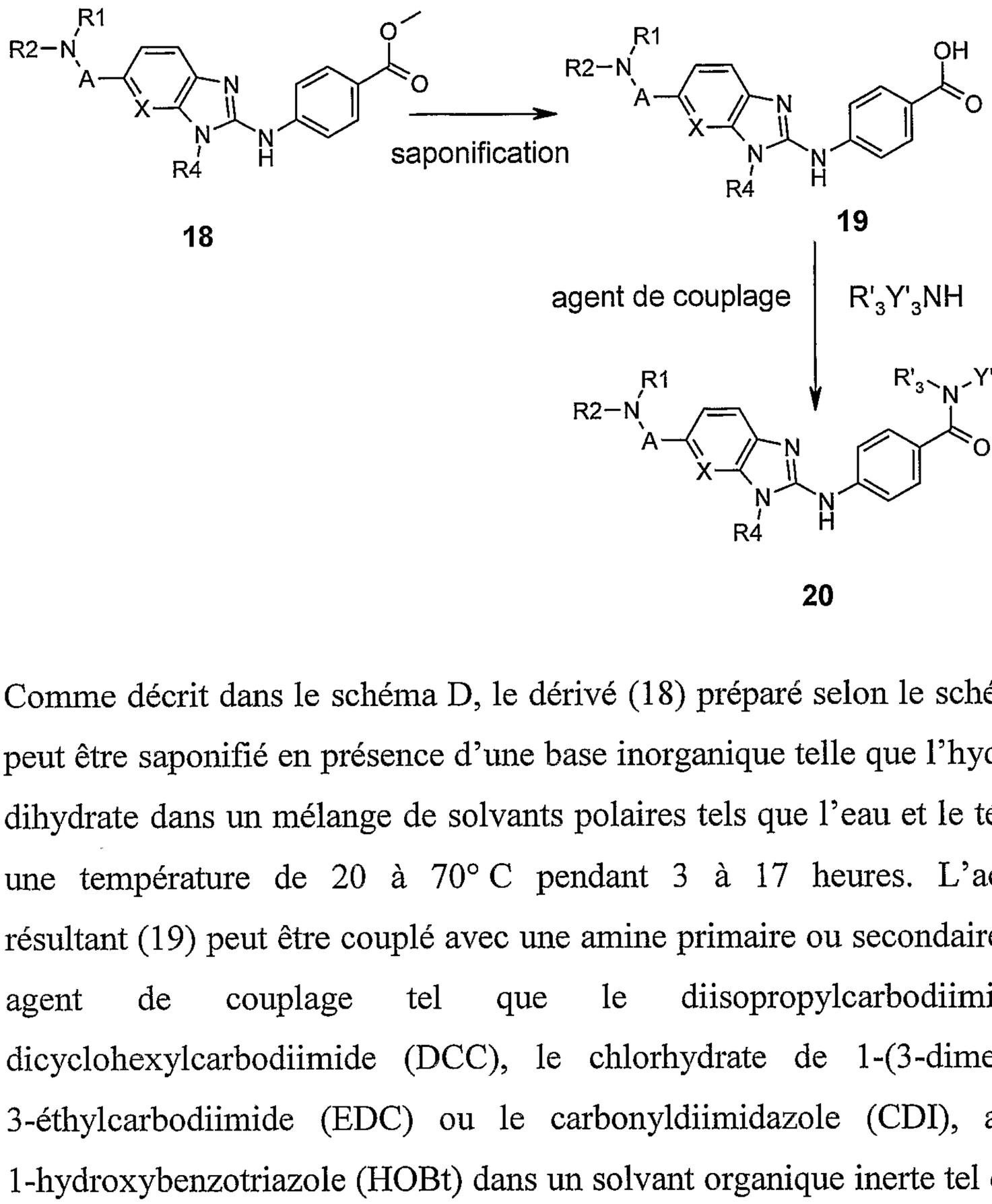
1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

H, F,Cl, Br, I, NO_2, Me, Et, tBu, iPr, CF_3, OCF_3, OMe, OEt

1 ou plusieurs substitutions choisies parmi :

H, F,Cl, Br, I, NO_2, Me, Et, tBu, iPr, CF_3, OCF_3, OMe, OEt

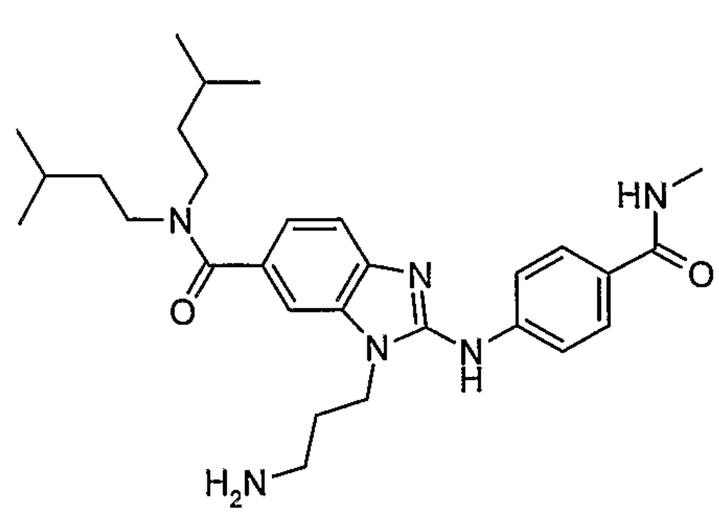
D. Préparation selon le schéma réactionnel D :



18 19 20

Comme décrit dans le schéma D, le dérivé (18) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium dihydrate dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le tétrahydrofuranne à une température de 20 à 70° C pendant 3 à 17 heures. L'acide carboxylique résultant (19) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures pour conduire au composé (20).

Exemple D1 : dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl] phényl} amino)-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : acide 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl) amino] propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoique

Au 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino] propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoate de méthyle préparé selon le schéma réactionnel A, exemple A1, (405 mg, 1 eq) dans un mélange de tétrahydrofuranne (4 ml) et d'eau (3 ml) est additionné l'hydroxyde de lithium (141 mg, 5 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est additionné de dichlorométhane (50 ml) et d'eau (20 ml). Le mélange est acidifié par addition d'acide acétique jusqu'à pH 5. Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est repris dans de l'éther éthylique pour donner le composé attendu (309 mg ; 79 %).

SM/CL : MM calculée = 593,8 ; m/z = 594,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : 0,77 (m, 12H), 1,22-1,55 (m, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 4,28 (m, 2H), 6,95- 7,90 (m, 8H), 9,24 (s, 1H).

Etape 2 : dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl] phényl}amino)-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide

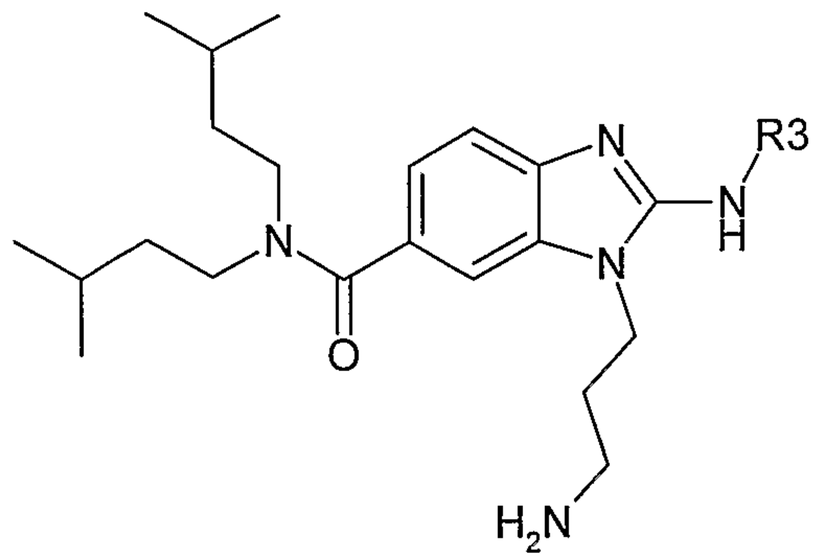
A l'acide 4-[(6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-1-{3-[(*tert*-butoxycarbonyl)

amino]propyl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)amino]benzoique (50 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne anhydre (1 ml) sont successivement additionnées une solution de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) (18 mg, 1,1 eq) dans le chloroforme (1 ml) et une solution de 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) (13 mg, 1,1 eq) dans le tétrahydrofuranne (1 ml). Le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis la méthylamine est additionnée (2M dans le THF ; 0,86 ml, 2 eq). Après 17 heures d'agitation à une température voisine de 20° C, le mélange est dilué par du dichlorométhane (3 ml) et additionné de résine aminométhylpolystyrène (2 eq), résine TBD–méthyl polystyrène (2 eq) et résine méthylisothiocyanate-polystyrène (4 eq). Après 6 heures d'agitation à environ 20° C, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu obtenu est dissous dans du dichlorométhane (3 ml) et lavé avec une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à une température voisine de 40° C. Le résidu obtenu est dissous dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml) et additionné d'une solution d'acide chlorhydrique (4N dans le dioxanne, 2 ml). Après 1 heure d'agitation à une température voisine de 20° C, le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (29 mg ; 60 % rendement).

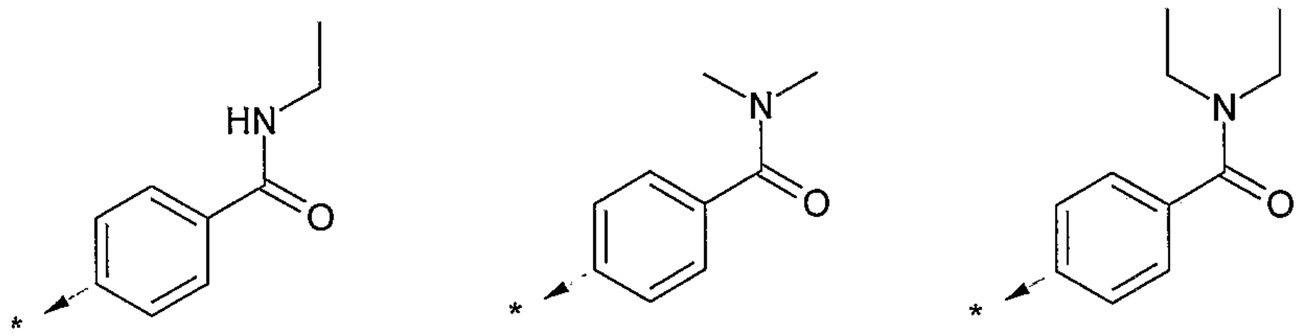
SM/CL : MM calculée = 506,7 ; m/z = 507,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : 0,78 (m, 12H), 1,46 (m, 6H), 2,0 (m, 2H), 2,77 (d, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,84 (m, 5H), 7,97 (m, 2H), 8,28 (m, 2H), 9,49 (m, 1H).

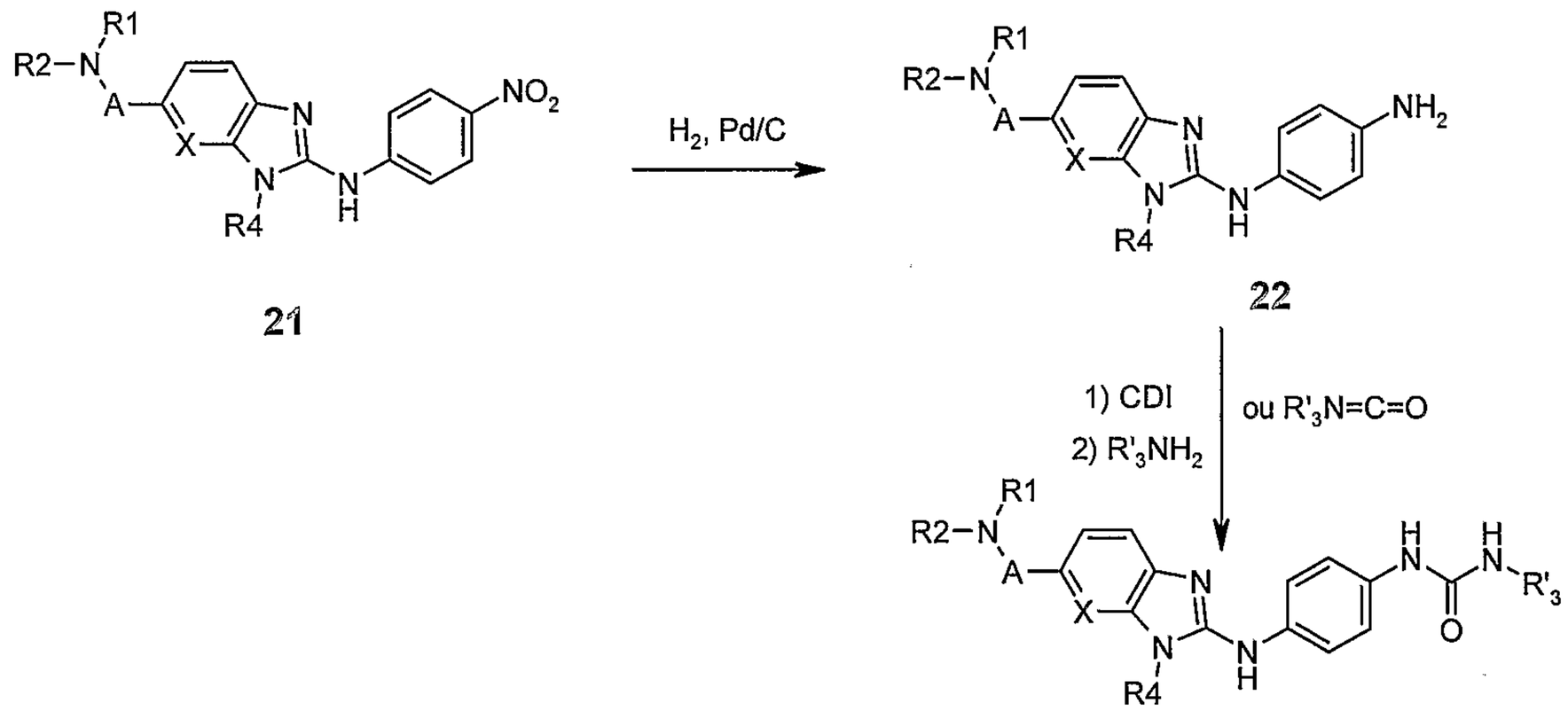
Selon le schéma réactionnel D et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de 1-(3-aminopropyl)-2-({4-[(méthylamino)carbonyl] phényl}amino)-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide, les composés suivants ont été préparés



dans lesquels R_3 représente l'un des radicaux ci-après :



E. <u>Préparation selon le schéma réactionnel E</u> :

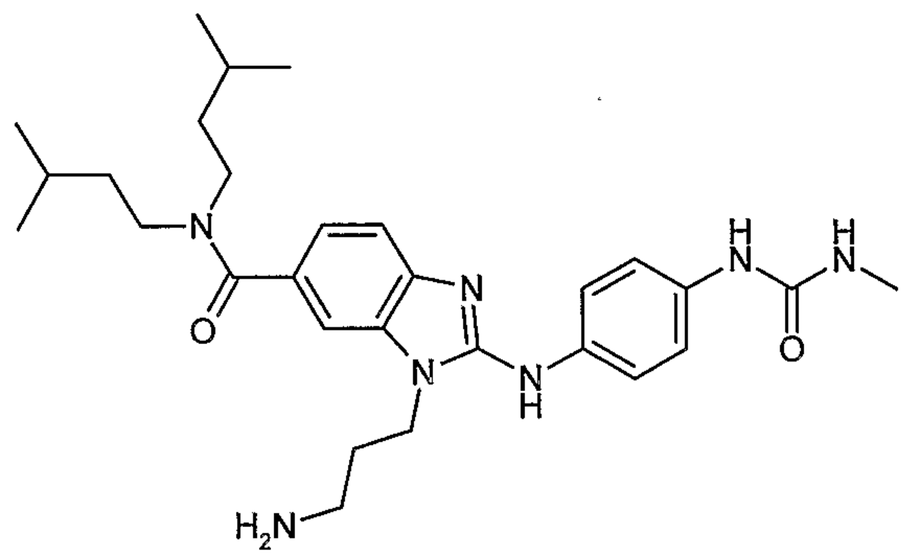


21 **22** **23**

Comme décrit dans le schéma E, le dérivé (21) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être réduit par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide, à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures, pour

conduire à l'aniline (22). Le composé 23 peut-être traité par un isocyanate dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tetrahydrofuranne à une température de 20-60° C pendant 2 à 24 heures ou alternativement par du carbonyldiimidazole (CDI) dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne à une température de 0-60° C pendant 6 à 24 heures, suivie d'une amine primaire à une température de 20-60° C pendant 2 à 24 heures, pour conduire à l'urée (23).

Exemple E1 : 1-(3-aminopropyl)-2-[(4-{[(méthylamino)carbonyl]amino} phényl)amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide



Etape 1 : *tert*-butyl 3-{6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-[(4-nitrophényl) amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl}propylcarbamate

A une solution de *tert*-butyl-3-[(2-amino-5-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl} phényl)amino] propylcarbamate préparé selon l'exemple A1 (500 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (30 ml) sont successivement additionnés le 4-nitrophényl isothiocyanate (305 mg, 1,5 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 1,75 g, 3 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 18 heures puis refroidi à température ambiante et filtré sur fritté. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 7 :3 à 2 :8) donne le composé attendu sous forme d'un solide jaune (584 mg ; 88 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 594,7 ; m/z = 595,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,64-0,95 (m, 12H), 1,36 (s, 9H), 1,31-1,65 (m, 6H), 1,82 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 3,15-3,39 (m, 4H), 4,32 (t, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 8,11 (AB, 2H), 8,26 (AB, 2H), 9,71 (s, 1H).

Etape 2 : *tert*-butyl 3-(2-[(4-aminophényl)amino]-6-{[bis(3-méthylbutyl)amino] carbonyl}-1*H*-benzimidazol-1-yl)propylcarbamate

Dans un autoclave sont additionnés le *tert*-butyl 3-{6-{[bis (3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-[(4-nitrophényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propylcarbamate (580 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle / méthanol 3 :1 (40 ml), et le palladium sur charbon 10 % (58 mg). Après 15 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une mousse (480 mg ; 87 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 564,7 ; m/z = 565,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,86 (m, 12H), 1,37 (s, 9H), 1,31-1,58 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,15-3,39 (m, 4H), 4,15 (t, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,21 (AB, 2H), 7,40 (AB, 2H), 8,45 (s, 1H).

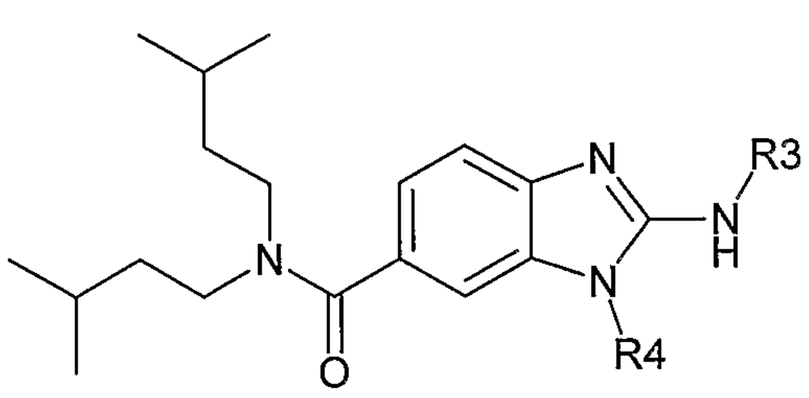
Etape 3 : dichlorhydrate de *tert*-butyl 3-{6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-[(4-{[(méthylamino)carbonyl]amino}phényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propyl carbamate

A une solution de *tert*-butyl 3-(2-[(4-aminophényl)amino]-6-{[bis (3-méthylbutyl)amino] carbonyl}-1*H*-benzimidazol-1-yl)propylcarbamate (50 mg, 1 eq) dans le dichlorométhane (2 ml) est additionnée une solution de carbonyldiimidazole (CDI) (29 mg, 2 eq) dans le dichlorométhane (2 ml). Le mélange est agité 18 heures à une température voisine de 20° C puis la méthylamine est additionnée (2M dans le THF, 0,440 ml, 10 eq). Le mélange est agité 4 heures à à une température voisine de 20° C puis concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est repris par du dichlorométhane (7 ml) et une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (3 ml). Après décantation et extractions les phases organiques réunies sont

lavées avec de la saumure puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 1 :1 à 1 :9) donne un composé sous forme de mousse qui est dissous dans l'acétate d'éthyle (0,5 ml). Une solution d'acide chlorhydrique (2N dans l'éther diéthylique, 2 ml) est additionnée et le mélange est agité 1 heure à une température voisine de 20° C puis le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé attendu (28 mg, 55 % rendement).

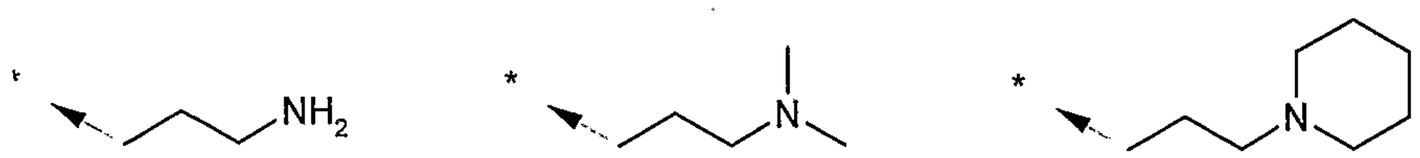
SM/CL : MM calculée = 521,7 ; m/z = 522,3 (MH+)

Selon le schéma réactionnel E et de façon analogue à la procédure décrite pour la synthèse du dichlorhydrate de *tert*-butyl 3-{6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]carbonyl}-2-[(4-{[(méthylamino)carbonyl]amino} phényl)amino]-1*H*-benzimidazol-1-yl} propyl carbamate, les composés suivants ont été préparés :



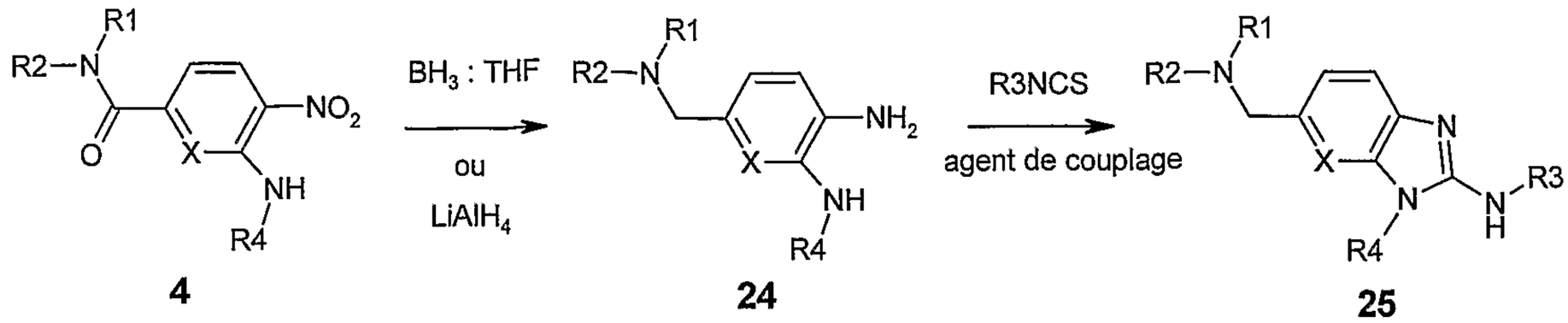
dans lesquels R_3 représente l'un des radicaux ci-après :

et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



F. <u>Préparation selon le schéma réactionnel F</u> :

Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente $-CH_2-$, peuvent être préparés selon les schémas F et F' suivants :

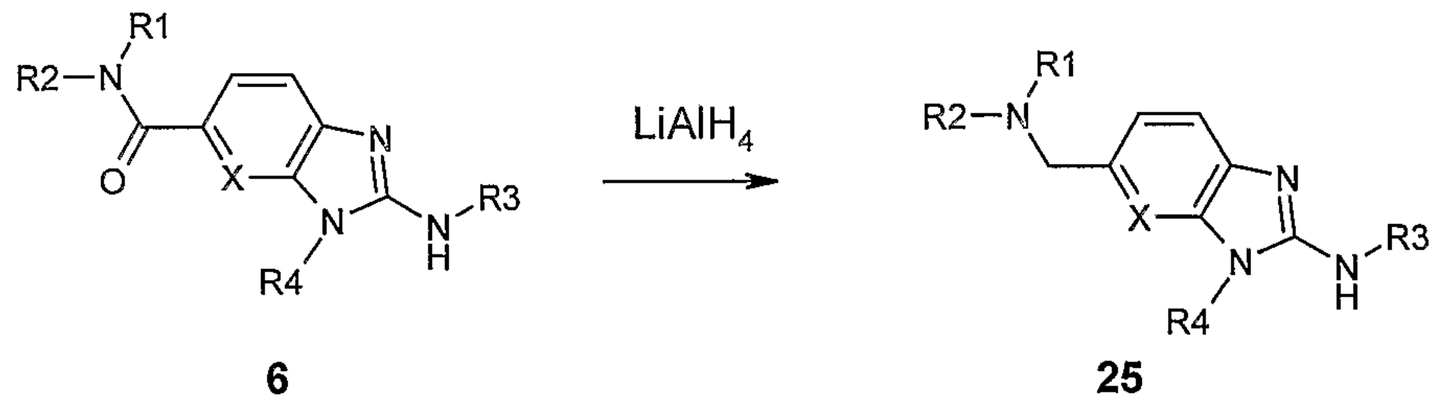


4 24 25

Comme décrit dans le schéma F, le dérivé (4) préparé selon le schéma réactionnel A, peut être réduit en composé (24) à l'aide de borane ou d'hydrure de lithium aluminium dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 18 à 24 heures. La dianiline (24) peut être ensuite traitée par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70°C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (25).

<u>Préparation selon le schéma réactionnel F'</u> :

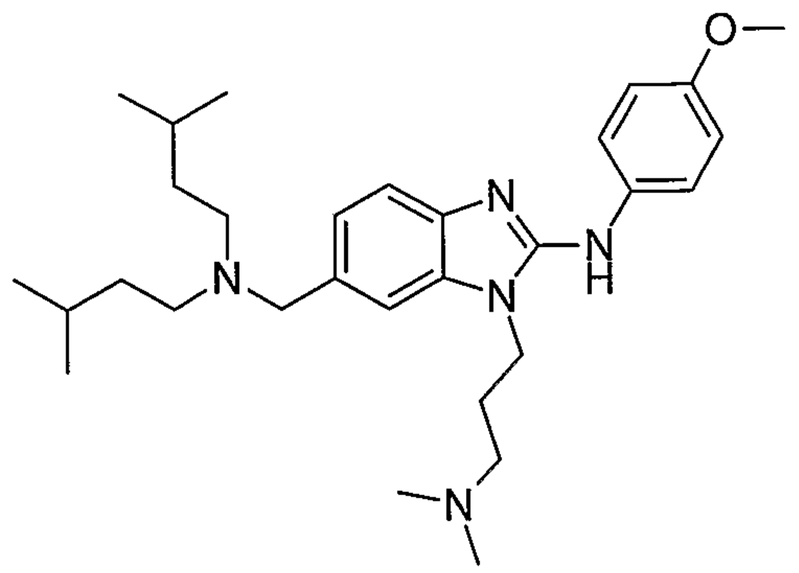
Les composés (25) peuvent également être préparés selon le schéma F' suivant :



6 25

Comme décrit dans le schéma F', l'amide (6) préparée selon les schémas réactionnels A ou B, peut être réduite en amine correspondante (25) à l'aide de borane ou d'hydrure de lithium aluminium dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne ou l'éther diéthylique à une température de 0 à 70° C, pendant 1 à 6 heures.

Exemple F'1 : chlorhydrate de 6-{[bis(3-méthylbutyl)amino]méthyl}-1-[3-(diméthylamino) propyl]-*N*-(4-méthoxyphényl)-1*H*-benzimidazol-2-amine

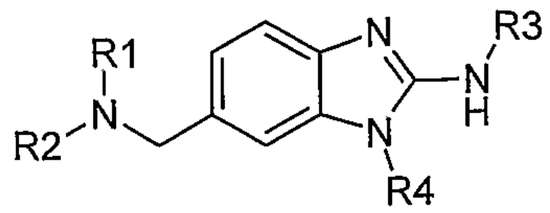


A une solution refroidie à 0° C de 1-[3-(diméthylamino)propyl]-2-[(4-méthoxyphényl) amino]-*N*,*N*-bis(3-méthylbutyl)-1*H*-benzimidazole-6-carboxamide préparé selon le schéma réactionnel A (80 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne anhydre (2 ml), est additionnée goutte à goutte une solution d'hydrure de lithium aluminium (0,785 ml ;1 M dans le THF). Le mélange est ramené à une température de 20° C puis chauffé à 60° C pendant 3 heures. Après refroidissement à 0° C, le milieu réactionnel est hydrolysé. Après addition d'acétate d'éthyle, décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatograhie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base. Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther diéthylique (61 mg ; 55 % rendement).

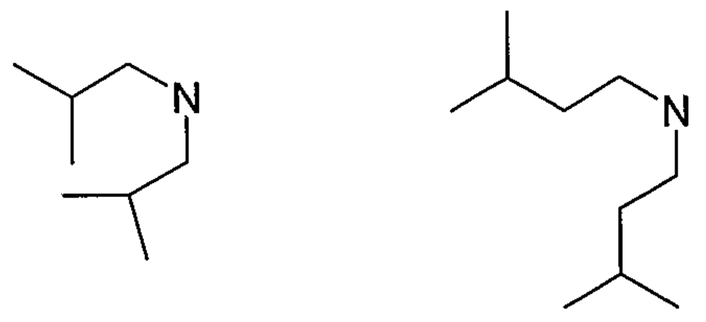
SM/CL : MM calculée = 493,7 ; m/z = 494,4 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0, 83 (m, 12H), 1,50-1,72 (m, 6H), 2,29 (m, 2H), 2,78 (m, 6H), 2,99 (m, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,41 (m, 4H), 6,90-8,50 (m, 7H), 10,5 (m, 1H), 10,85 (m, 1H), 12,9 (m, 1H).

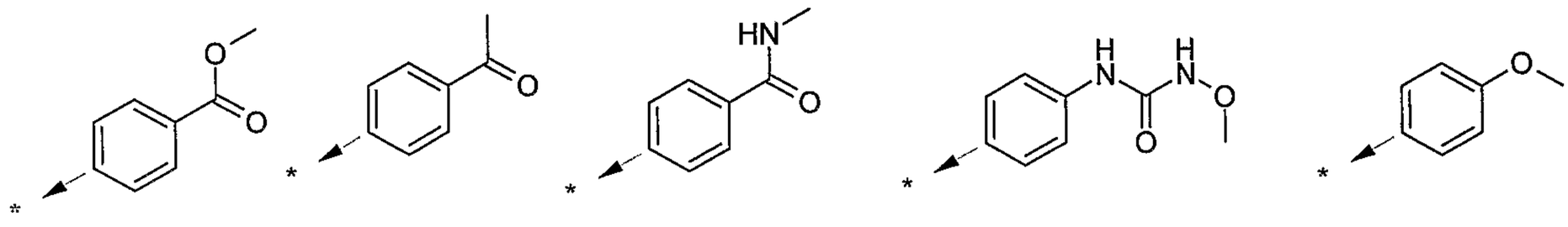
Les composés suivants ont été préparés selon les schémas réactionnels F ou F' :

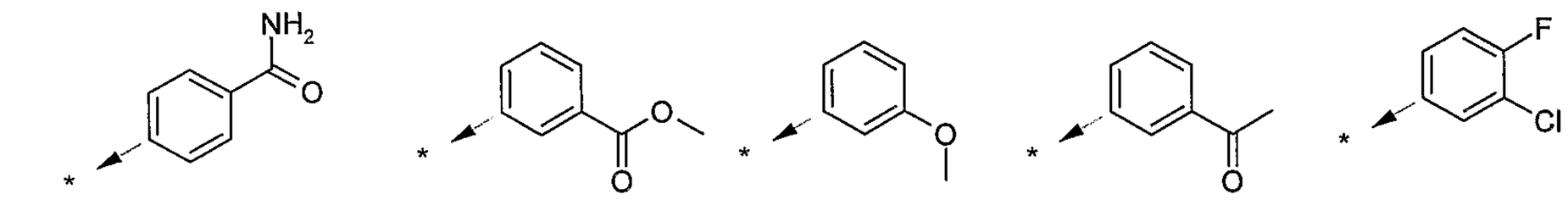


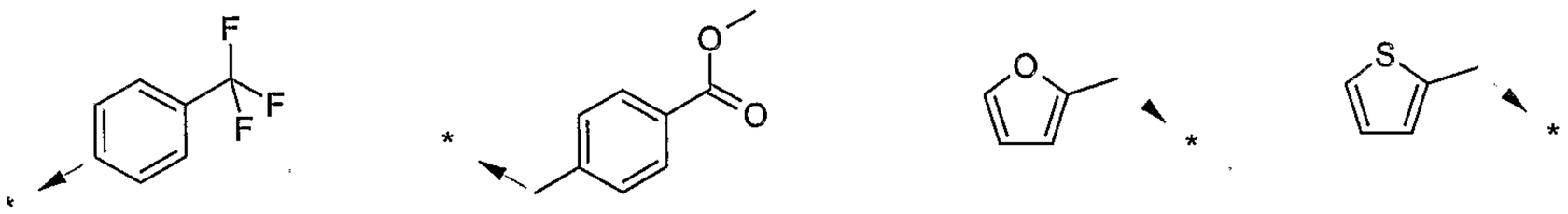
dans lesquels R_1R_2N représente l'un des radicaux ci-après :

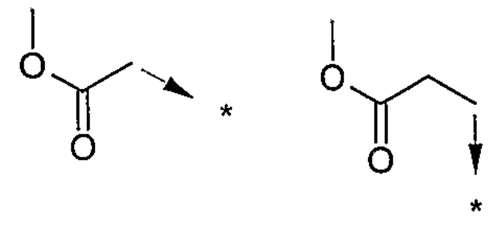


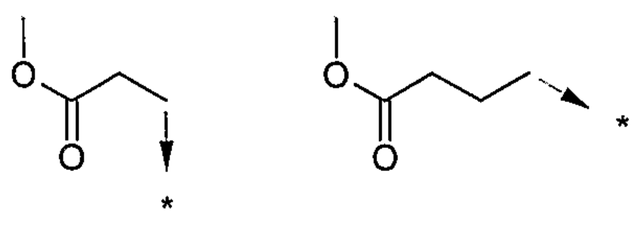
dans lesquels R_3 représente l'un des radicaux ci-après :

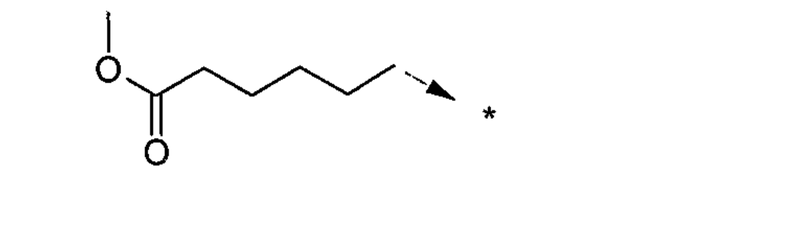




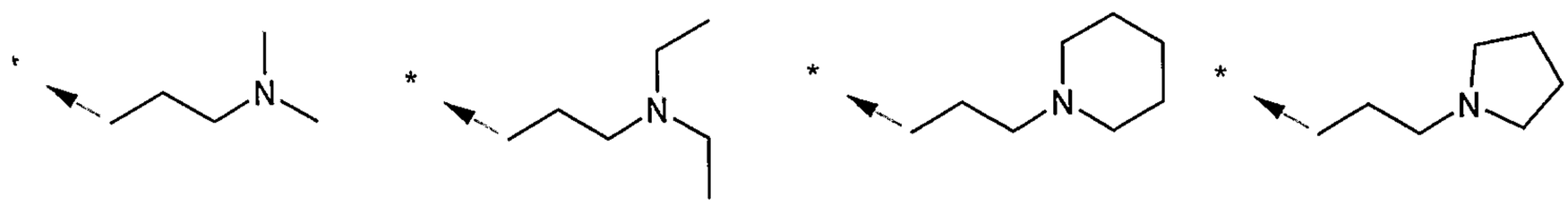






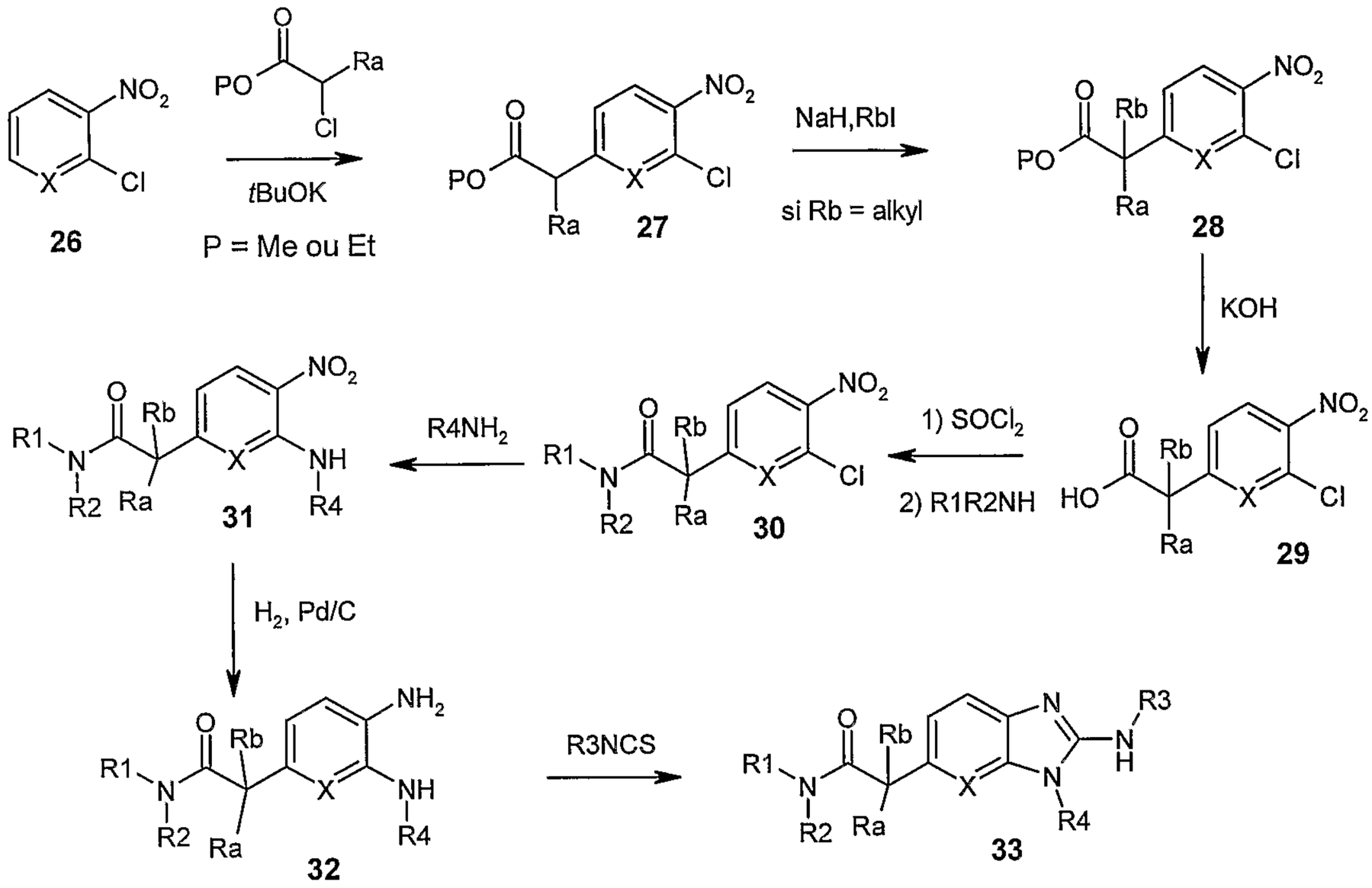


et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



G. Préparation selon le schéma réactionnel G :

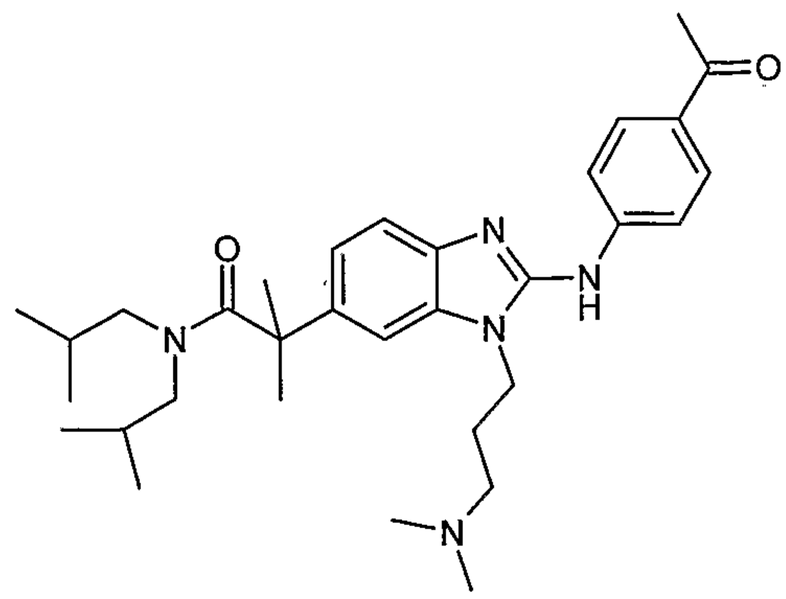
Les composés de formule (I) selon l'invention dans laquelle A représente -C(O)-$C(R_a)(R_b)$-, peuvent être préparés selon le schéma G suivant :



Comme décrit dans le schéma G, le dérivé (26) peut être alkylé en présence d'une base forte telle que le *tert*butylate de potassium, par un dérivé α-chloroester, dans un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide à une température de 0-20° C pendant 0,5-2 heures, pour conduire au composé (27). Le dérivé (27) peut-être éventuellement alkylé en présence d'une base forte telle que l'hydrure de sodium et d'un agent alkylant tel qu'un iodure d'alkyle dans un solvant aprotique tel que le diméthylformamide à une température de 0-20° C pendant 1-4 heures, pour conduire au composé (28). L'ester (28) peut-être saponifié en présence d'une base inorganique telle que l'hydroxyde de lithium ou potassium dans un mélange de solvants polaires tels que l'eau et le méthanol à une température de 20-80° C pendant 1-6 heures. L'acide carboxylique résultant (29) peut être couplé avec une amine primaire ou secondaire en présence d'un agent de couplage tel que le diisopropylcarbodiimide (DIC), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le chlorhydrate de 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (EDC) ou le carbonyldiimidazole (CDI), avec ou sans du 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) dans un solvant organique inerte tel que du chlorure de

méthylène, tétrahydrofuranne ou diméthylformamide à température ambiante pendant 3 à 24 heures. Alternativement l'acide (29) peut-être traité avec du chlorure de thionyle ou d'oxalyle dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou toluène à une température de 40-60° C pendant 2-16 heures puis le chlorure d'acide ainsi obtenu peut réagir avec une amine primaire ou secondaire, en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou tétrahydrofuranne à une température de 0-20° C pendant 0,5-4 heures pour conduire à l'amide (30). Le traitement du dérivé fluoré ou chloré (30) par une amine primaire en présence d'une base inorganique telle que du carbonate de césium ou de potassium dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide ou l'acétonitrile à une température de 20-100° C pendant 2 à 48 heures conduit au dérivé (31). La fonction nitro du composé (31) est réduite par traitement avec du chlorure d'étain dihydrate dans un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle ou le diméthylformamide à une température de 60-80° C pendant 3 à 15 heures, ou par hydrogénation catalytique en présence de palladium sur charbon 10 % dans un solvant inerte tel que le méthanol, éthanol, acétate d'éthyle ou un mélange de ces solvants, à une température de 18-25° C, pendant 2 à 8 heures pour conduire à la dianiline (32). Le dérivé (32) est ensuite traité par un isothiocyanate en présence d'un agent de couplage supporté sur une résine ou non tel que le diisopropylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide ou la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide *N*-méthyl polystyrène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, ou chloroforme à une température de 20-70° C pendant 2 à 72 heures pour conduire au dérivé (33). Alternativement, le dérivé (32) peut être traité par un isothiocyanate dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofuranne, chlorure de méthylène, chloroforme ou éthanol à une température de 20-80° C pendant 1-16 heures puis la thiourée résultante peut être traitée par de l'iodure de méthyle ou de l'oxyde de mercure (II) jaune en présence d'une quantité catalytique de soufre dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pendant 2 à 24 heures à une température de 20-80° C pour conduire à (33). Le composé (6) peut être isolé soit par chromatographie éclair sur gel de silice, soit par addition au mélange réactionnel d'un réactif nucléophile supporté sur un polymère comme par exemple une résine aminométhylpolystyrène et / ou d'un réactif électrophile supporté sur un polymère comme par exemple la résine méthylisothiocyanate-polystyrène, suivie d'une filtration et de l'évaporation du filtrat.

Exemple G1 : dichlorhydrate de 2-{2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[3-(diméthylamino) propyl]-1*H*-benzimidazol-6-yl}-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide



Etape 1 : 2-(3-chloro-4-nitrophényl)propanoate d'éthyle

A une solution de DMF (80 ml) refroidie à 0° C, est additionné le *tert*-butylate de potassium (11,22 g, 2 eq). Une solution de 1-chloro-2-nitrobenzene (7,87 g, 1 eq) et de 2-chloropropanoate d'éthyle (7 ml, 1,1 eq) est additionnée goutte à goutte en 45 min au mélange en maintenant la température réactionnelle inférieure à 5° C. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue 2 heures à 0° C puis le mélange est hydrolysé à cette température par une solution d'acide chlorhydrique 1N et additionné d'acétate d'éthyle. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite. La purification par chromatograhie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / dichlorométhane 8 :2 à 6 :4) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (8,28 g ; 64 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,14 (t, 3H), 1,42 (d, 3H), 3,99 (q, 1H), 4,08 (m, 2H), 7,52 (AB, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,05 (AB, 1H).

Etape 2 : 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoate d'éthyle

A une suspension d'hydrure de sodium (60 % dans l'huile, 2,4 g, 1,1 eq) dans le DMF (15 ml), refroidie à 0° C, est additionnée goutte à goutte une solution de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)propanoate d'éthyle (14,1 g). Après 1 heure d'agitation à cette température, une solution d'iodure de méthyle (3,72 ml, 1,1 eq) dans le DMF (40 ml) est additionnée goutte à goutte au mélange. L'agitation est poursuivie 3 heures à

température ambiante. Le milieu réactionnel est refroidi à 0° C puis additionné d'acétate d'éthyle, d'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium goutte à goutte, puis d'eau. Après décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise. Les cristaux sont lavés à l'heptane et séchés (13,8g ; 94 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,12 (t, 3H), 1,54 (s, 6H), 4,09 (q, 1H), 7,50 (AB, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (AB, 1H).

Etape 3 : acide 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoique

A une solution de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoate d'éthyle (1 g) dans le méthanol (20 ml) est additionnée à une température voisine de 20° C, une solution d'hydroxyde de potassium 2N (18 ml). Le mélange est ensuite chauffé à 80° C pendant 1,5 heures puis refroidi à température ambiante. Le méthanol est évaporé par concentration du mélange sous pression réduite. La phase aqueuse restante est lavée au dichlorométhane puis refroidie à 0° C et acidifiée par de l'acide acétique. Après addition de dichlorométhane, décantation et extractions, les phases organiques réunies sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise (852 mg, 95 % rendement).

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 1,52 (s, 6H), 7,53 (AB, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (AB, 1H), 12,72 (s, 1H).

Etape 4 : 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

A une solution d'acide 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-2-méthylpropanoique (500 mg) dans le dichlorométhane (1 ml) est additionné le chlorure de thionyle (0,54 ml, 4 eq). Le mélange est chauffé au reflux pendant 16 heures puis refroidi à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite à 40° C (co-évaporation avec du toluène). A une solution du chlorure d'acide ainsi obtenu dans le dichlorométhane (1 ml), refroidie à 0° C, sont successivement additionnées la diisopropyléthylamine (0,42 ml, 1,2 eq) et la diisobutylamine (0,36 ml, 1 eq). A la fin de l'addition, l'agitation est

poursuivie 3 heures à température ambiante puis le mélange est concentré sous pression réduite à 40° C. Le résidu est dissous dans l'éther éthylique et la phase organique est lavée successivement avec de la soude 1N, une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, de la saumure puis séchée sur Na_2SO_4 et concentrée sous pression réduite à 40° C. La purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle 8 :2 à 7 :3) donne le composé attendu sous forme d'une huile qui cristallise (0,585g ; 82 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 354,9 ; m/z = 355,2 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : δ 0,58 (d, 6H), 0,90 (d, 6H), 1,58 (m, 6H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,65 (d, 2H), 3,27 (d, 2H), 7,30 (AB, 1H), 7,44 (s,1H), 7,91 (AB, 1H).

Etape 5 : 2-(3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-4-nitrophényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

Un mélange de 2-(3-chloro-4-nitrophényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide (78 mg, 1 eq), de 3-diméthylaminopropylamine (45 mg, 2 eq) et de carbonate de potassium (62 mg, 2 eq) dans le DMF (2 ml) est chauffé au reflux pendant 3 heures puis refroidi à température ambiante. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle (20 ml) et de l'eau (8 ml). Après décantation et extractions, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure, séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 8 :2) donne le composé attendu sous forme d'une huile jaune (44 mg ; 48 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 420,6 ; m/z = 421,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, $CDCl_3$) : δ 0,60 (d, 6H), 0,90 (d, 6H), 1,57 (m, 6H), 1,75 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,45 (t, 1H), 2,75 (d, 2H), 3,26 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 6,57 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,49 (m, 1H).

Etape 6 : 2-(4-amino-3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}phényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

Dans un autoclave sont additionnés le 2-(3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}-4-nitrophényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide (44 mg) en solution dans un mélange d'acétate d'éthyle/ éthanol 2 :1 (3 ml), et le palladium sur charbon 10 % (5 mg). Après 4 heures d'agitation sous atmosphère d'hydrogène (3 bars) à une température d'environ 20° C, le catalyseur est éliminé par filtration sur célite et le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C pour donner le composé attendu sous forme d'une huile (39 mg ; 95 % rendement).

SM/CL : MM calculée = 390,6 ; m/z = 391,3 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,49 (m, 6H), 0,81 (m, 6H), 1,36 (s, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,39 (t, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,11 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 6,30 (AB,1H), 6,48 (AB, 1H).

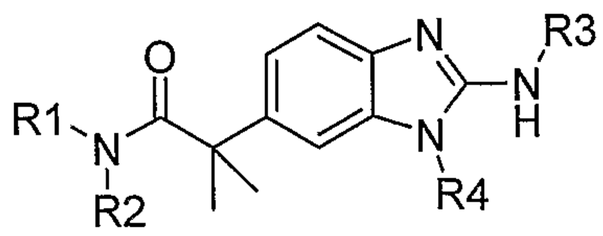
Etape 7 : dichlorhydrate de 2-{2-[(4-acétylphényl)amino]-1-[3-(diméthylamino)propyl] -1*H*-benzimidazol-6-yl}-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide

A une solution de 2-(4-amino-3-{[3-(diméthylamino)propyl]amino}phényl)-*N*,*N*-diisobutyl-2-méthylpropanamide (39 mg, 1 eq) dans le tétrahydrofuranne (2 ml) sont successivement additionnés le 4-acétylphényl isothiocyanate (14 mg, 1,2 eq) et la résine *N*-méthylcyclohexylcarbodiimide-*N*-méthyl-polystyrène (acquise auprès de Novabiochem ; charge 1,9 mmol/g ; 210 mg, 4 eq). Le mélange est chauffé à reflux pendant 17 heures puis refroidi à température ambiante et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite à 40° C. La purification du résidu par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : dichlorométhane 100 % à dichlorométhane/méthanol 9 :1) donne le composé attendu sous forme de base (409 mg ; 60 % rendement). Le sel de chlorhydrate correspondant est formé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N dans l'éther. Le précipité obtenu est filtré et séché pour donner le composé dichlorhydrate attendu (51 mg, 85 % rendement).

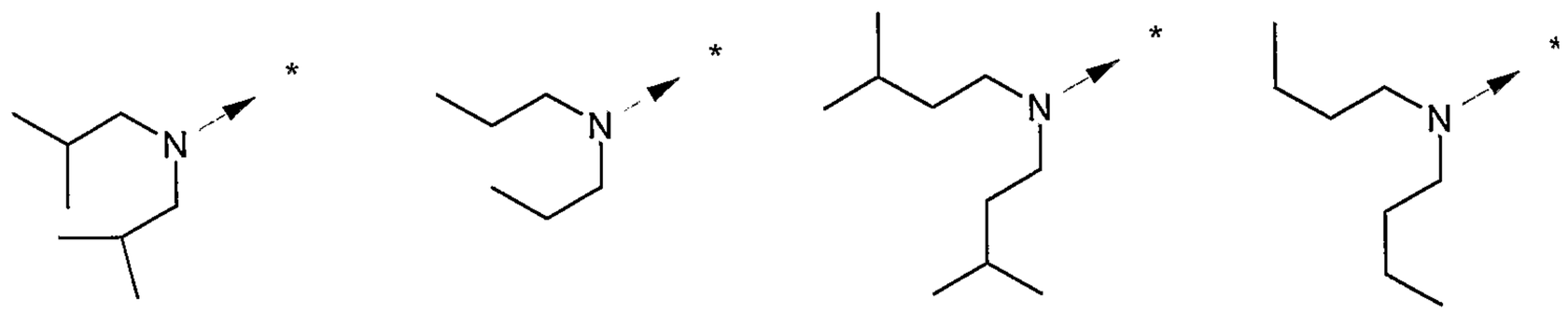
SM/CL : MM calculée = 533,7 ; m/z = 534,4 (MH+)

RMN (^{1}H, 400 MHz, DMSO-d_6) : δ 0,40 (m, 6H), 0,82 (m, 6H), 1,53 (s, 6H), 1,64 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,75 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 4,60 (t, 2H), 7,10 (AB, 1H), 7,41 (AB, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,05 (m, 2H), 10,79 (m, 1H), 11,4 (m, 1H).

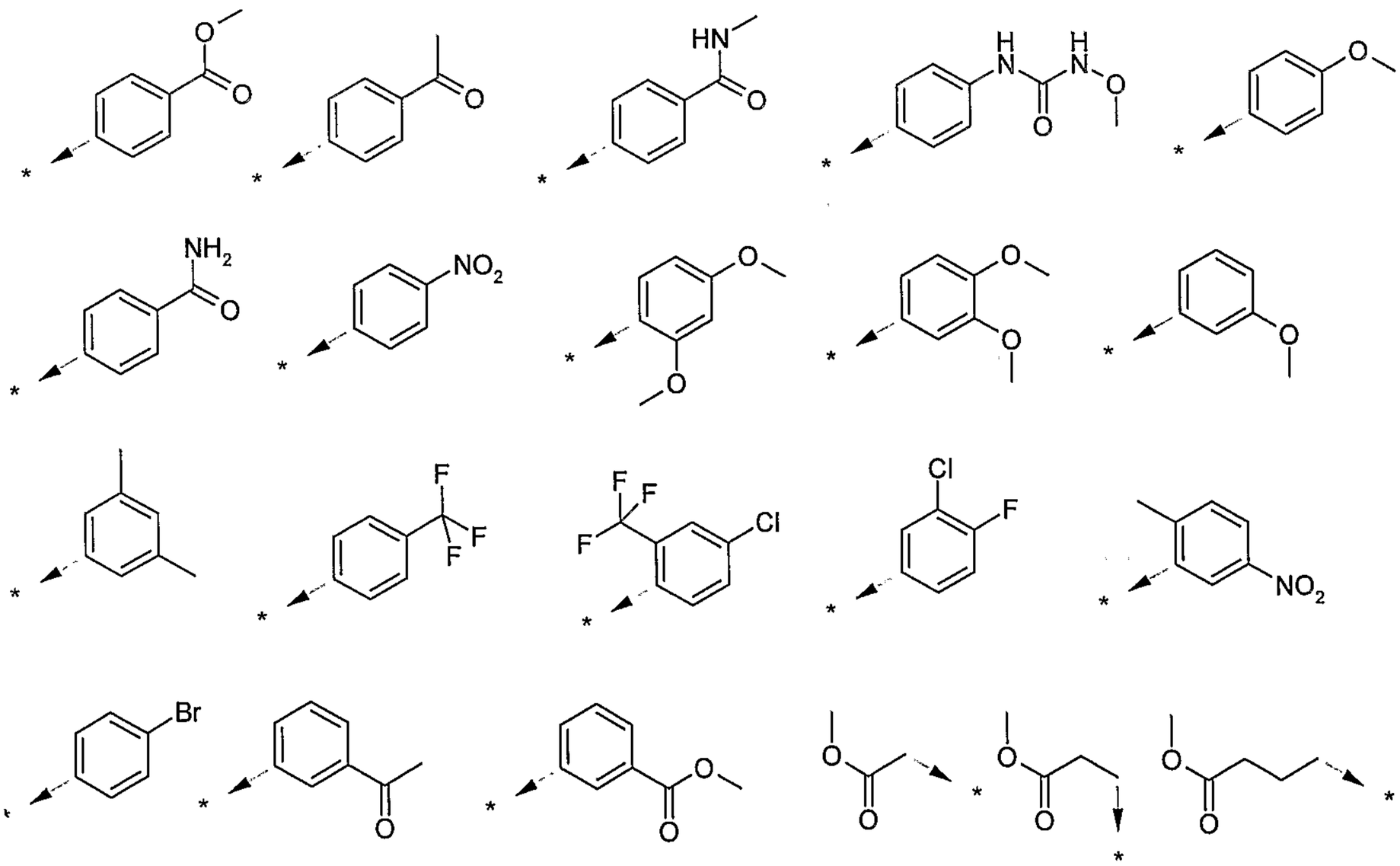
Selon le schéma réactionnel G, les composés suivants ont été préparés :



dans lesquels R_1R_2N représente l'un des radicaux ci-après :

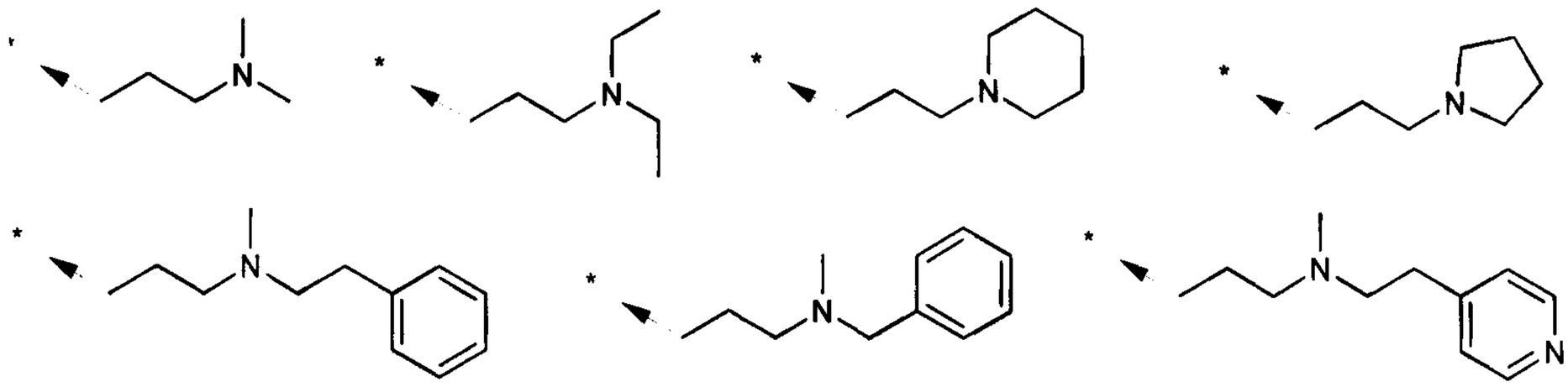


R_3 représente l'un des radicaux ci-après :

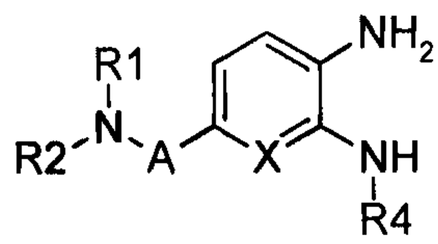


10

et R_4 représente l'un des radicaux ci-après :



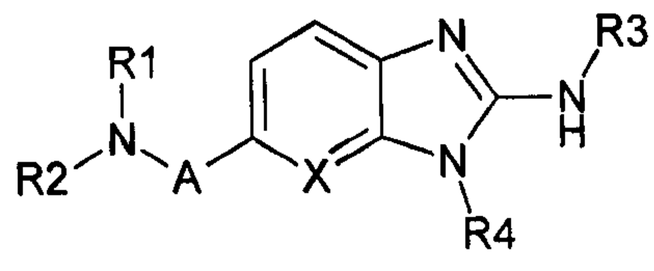
L'invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'on traite le composé de formule générale :



dans laquelle A, X, R_1, R_2, R_4 ont la signification indiquée ci-dessus, par un isothiocyanate de formule générale $R_3N=C=S$ dans lequel R_3 a la signification indiquée ci-dessus, en présence d'un agent de couplage ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique, à une température de 50 à 80°C.

L'agent de couplage peut être supporté tel que la résine N-méthylcyclohexylcarbodiimide N-méthyl polystyrène ou non supporté tel que diisopropylcarbodiimide, diéthylcarbodiimide ou dicyclohexylcarbodiimide. On peut utiliser un solvant protique tel que le méthanol ou l'éthanol ou aprotique tel que le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile.

L'invention concerne également un composé de formule générale (II)



(II)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente $-CH_2-$,$-C(O)-$, $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X représente -C- ou -N- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C_2-C_6)alkényle ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

X_1 représente (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

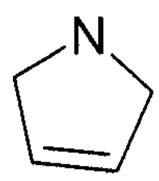
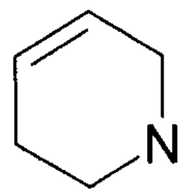
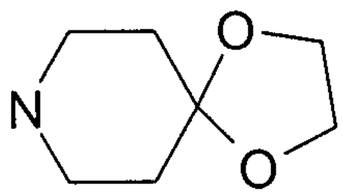
les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$, halo, nitro et cyano ;

V_1 représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente ni le radical hydroxy ni le radical alkoxy) ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)hydroxyalkyle, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, $-C(O)NV_1'Y_1'$ avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :

R_3 représente $-(CH_2)_p—Z_3$ ou $-C(O)—Z'_3$

Z_3 représente un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle, $(C_2\text{-}C_6)$alkényle, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

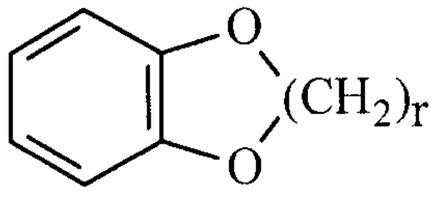
les radicaux $(C_3\text{-}C_7)$ cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, azido ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

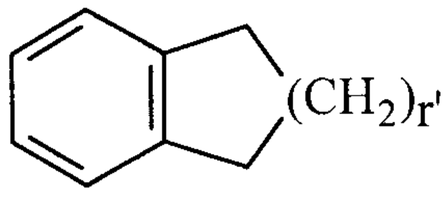
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-, $-C(O)\text{-}NR'_3$-, $-NH\text{-}C(O)\text{-}NR'_3$- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z_3 représente un radical de formule



r =1 ou 2



r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_{p''}\text{-}V'_3\text{-}Y'_3$;

V'_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)\text{-}NR'_3$-, -NH-C(O)-, $-NH\text{-}C(O)\text{-}NR'_3$- ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ;

p, p'et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s\text{-}R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, $(C_1\text{-}C_8)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkylthio et hydroxy ; $(C_2\text{-}C_6)$alkényle ; $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants $(C_1\text{-}C_6)$alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle ; aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi : $-(CH_2)_{s''}\text{-}V_4\text{-}Y_4$, hydroxy, halo, nitro et cyano ;

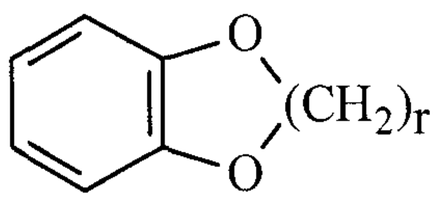
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, $-NV_4'$- ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et lorsque R_3 représente -C(O)—Z'_3 et R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-$NW_4W'_4$ et W_4 et W'_4 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical (C_1-C_6)alkyle, alors -$(CH_2)_s$ ne représente ni le radical éthylène ni le radical -(CH_2)-CH((C_1-C_4)alkyle)- ;

De préférence, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente -C(O)- et X représente -C- ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C_2-C_6)alkényle ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

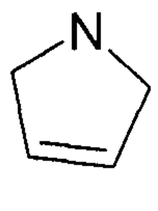
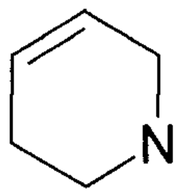
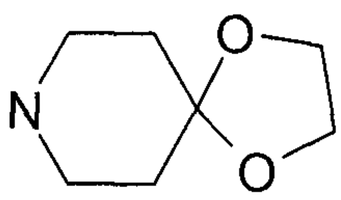
X_1 représente (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : -$(CH_2)_{n'}$-V_1-Y_1, halo ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; ou aryle ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)hydroxyalkyle, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, -C(O)NV_1'Y_1' avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle, et hétérocycloalkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :

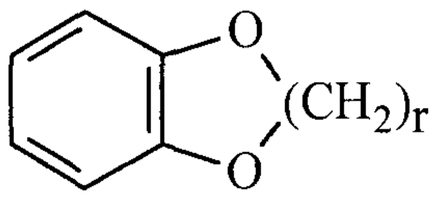
R_3 représente $-(CH_2)_p—Z_3$ ou $-C(O)—Z'_3$

Z_3 représente un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle, hétéroaryle, ou aryle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

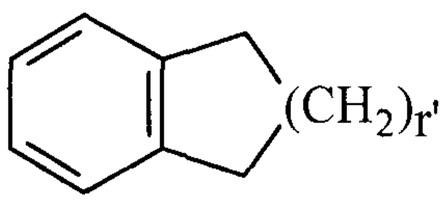
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)\text{-}NR'_3$-, -NH-C(O)-, $-NH\text{-}C(O)\text{-}NR'_3$- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien Z_3 représente un radical de formule



r =1 ou 2



r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et $-(CH_2)_{p''}\text{-}V'_3\text{-}Y'_3$;

V'_3 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ;

p est égal à 0 ou 1, et p'et p'' sont égaux à 0 ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s\text{-}R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou benzyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, $(C_1\text{-}C_8)$alkyle, $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ou aryle ;

et plus particulièrement

le radical cycloalkyle est choisi parmi le radical cyclopropyle, cyclohexyle et cycloheptyle,

le radical hétérocycloalkyle est choisi parmi le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, azacycloheptyle, azacyclooctyle et décahydro-isoquinolinyle,

le radical aryle est le radical phényle,

le radical hétéroaryle est choisi parmi le radical furyle, pyridyle et imidazolyle,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De manière très préférentielle également, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente -C(O)- et X représente -C- ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

R_3 représente $-(CH_2)_p—Z_3$

Z_3 représente un radical phényle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : nitro ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)\text{-}NR'_3$-, NH-C(O)-, $-NH\text{-}C(O)\text{-}NR'_3$- ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ;

p est égal à 0 ou 1 ; p' est égal à 0 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s\text{-}R'_4$

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

et plus particulièrement le radical hétérocycloalkyle que représente R'_4 est le radical pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle, et le cycloalkyle que représente Z_4 est le cyclohexyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence également, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente $-C(O)\text{-}C(R_a)(R_b)\text{-}$; X représente –C- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

R_3 représente $-(CH_2)_p—Z_3$

Z_3 représente un radical phényle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs substituants de formule $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$ identiques ou différents ;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)\text{-}NR'_3$-, $-NH\text{-}C(O)\text{-}NR'_3$- ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_3 représente un radical(C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p et p' sont égaux à 0 ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, le radical phényle ou un hétéroaryle ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

De préférence également, l'invention concerne des composés de formule II telle que définie ci-dessus et dans laquelle

A représente -CH_2- ; X représente –C- ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

R_3 représente -$(CH_2)_p$—Z_3

Z_3 représente un radical phényle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs substituants de formule -$(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 identiques ou différents ;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3- ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_3 représente un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p et p' sont égaux à 0 ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

Les composés I et II de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que l'on a découvert que les composés I et II de la présente invention possèdent une bonne affinité pour certains sous-types de récepteurs des mélanocortines, en particulier des récepteurs MC4.

Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ils peuvent avantageusement être utilisés pour traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un ou plusieurs récepteurs des mélanocortines sont impliqués tels que les états inflammatoires, les désordres pondéraux (l'obésité, la cachexie, l'anorexie), les désordres de l'activité sexuelle (les troubles de l'érection), la douleur, mais également les troubles mentaux (l'anxiété, la dépression), les toxicomanies, les maladies de la peau (l'acné, les dermatoses, les mélanomes). On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

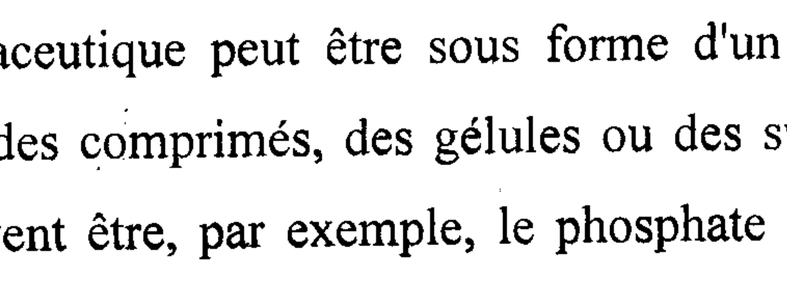
La présente demande concerne également des compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un produit de formule I telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables dudit produit de formule I, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

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

La présente demande concerne également l'utilisation des composés selon la présente invention, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux tels que l'obésité la cachexie et plus particulièrement la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie cardiaque, cachexie rénale, cachexie de l'arthrite rhumatoïde, et l'anorexie, le traitement de la douleur et plus particulièrement la douleur neuropathique, des troubles mentaux tels que l'anxiété et la dépression, des désordres de l'activité sexuelle tels que les troubles de l'érection.

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule générale **(I')**



(I')

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A' représente -CH_2- ,-C(O)-, -C(O)-C(R_a)(R_b)- ;

X' représente -CH- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkenyle ; ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

R'_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, adamantyle, hétérocycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

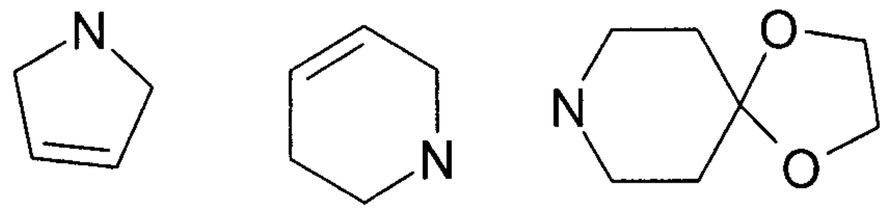
les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : -$(CH_2)_{n'}$-V_1-Y_1, halo, nitro, cyano et aryle ;

V_1 représente -O-, -S- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2 (étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy)

ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : hydroxy, (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle et -C(O)N$V_1'Y_1'$ avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle ; ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble un radical de formule :



R_3 représente $-Z_3$, $C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ ou $-C(O)—Z'_3$

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_3 représente Z_{3a}, Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d}, ou Z_{3e} ;

Z_{3a} représente un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylamino ou di((C_1-C_6)alkyl)amino ;

Z_{3c} représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkylamino-carbonyle, di((C_1-C_6)alkyl)amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH- , (C_3-C_7)cycloalkyle, hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C_3-C_7) cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C_1-C_6)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents , (C_1-C_6)alkyle éventuellement susbtitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents , (C_1-C_6)alkyl-carbonyle, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkylamino-carbonyle, di((C_1-C_6)alkyl)amino-carbonyle et oxy,

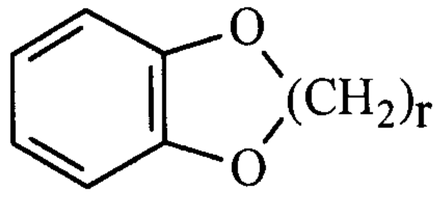
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, cyano, nitro, azido, oxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, (C_1-C_6)alkylamino-carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, $-SO_2-NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

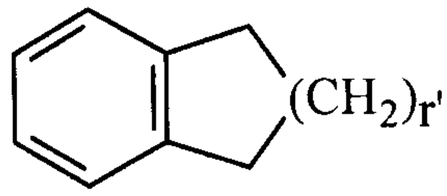
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(O)-, -SO_2-, -SO_2NH-, -NR'$_3$-SO_2-, -NR'$_3$-, -NR'$_3$-C(O)-, -C(O)-NR'$_3$-, -NH-C(O)-NR'$_3$- ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C_1-C_6)alkyle et (C_1-C_6)alkoxy ; ou un radical aryl-(C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro, (C_1-C_6)alkyle et (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3e} représente un radical de formule



r =1 ou 2



r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : halo, nitro et -(CH_2)$_{p''}$-V'$_3$-Y'$_3$;

V'$_3$ représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'$_3$, -NH-C(O)-NR'$_3$ ou une liaison covalente ;

Y'$_3$ représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'$_3$ représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p'et p" représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule-(CH_2)$_s$-R'$_4$;

R'_4 représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, $(C_1\text{-}C_8)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi : $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy, $(C_1\text{-}C_6)$alkylthio et hydroxy ; $(C_2\text{-}C_6)$alkényle ; $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants $(C_1\text{-}C_6)$alkyle identiques ou différents ; cyclohexène ; hétéroaryle et aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis de formule $-(CH_2)_{s''}\text{-}V_4\text{-}Y_4$, hydroxy, halo, nitro et cyano ;

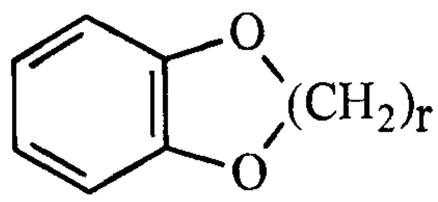
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, $-NV'_4$ ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ;

s" représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier ;

pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

La présente invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation d'un composé de formule générale (I') telle que définie ci-dessus, caractérisé en ce que

R'_1 et R'_2 représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

R_3 représente Z_{3c} et Z_{3c} représente un radical phényle ou naphtyle, chacun substitué au moins par cyano ;

R_4 représente un radical de formule-$(CH_2)_s$-R'_4 avec R'_4 qui représente le radical pyrrolidinyle ou pipéridinyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 qui représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}\text{-}Z_4$ avec Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau, additionnés à des huiles ou des graisses pharmaceutiquement acceptables. Les compositions liquides stériles peuvent être utilisées pour les injections intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées et les compositions stériles peuvent également être administrées par intraveineuse.

Tous les termes techniques et scientifiques utilisés dans le présent texte ont la signification connue de l'homme de l'art.

Partie expérimentale :

Les composés selon l'invention obtenus selon les procédures des exemples A, B, C, C', D, E, F, F' et G précédemment décrites, sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

Les composés sont caractérisés par leur temps de rétention (tr) et leur pic moléculaire déterminé par spectrométrie de masse (MH+).

Pour la spectrométrie de masse, un spectromètre de masse simple quadripôle (Micromass^{MC}, modèle Platform) equipé d'une source *electrospray* est utilisé avec une résolution de 0,8 Da à 50 % de vallée. Un calibrage est effectué mensuellement entre les masses 80 et 1000 Da à l'aide d'un mélange calibrant d'iodure de sodium et d'iodure de rubidium en solution dans un mélange isopropanol/eau (1/1 Vol.).

Pour la chromatographie liquide, un système Waters incluant un dégazeur en ligne, une pompe quaternaire Waters 600, un injecteur plaque Gilson 233 et un détecteur UV Waters PAD 996, est utilisé.

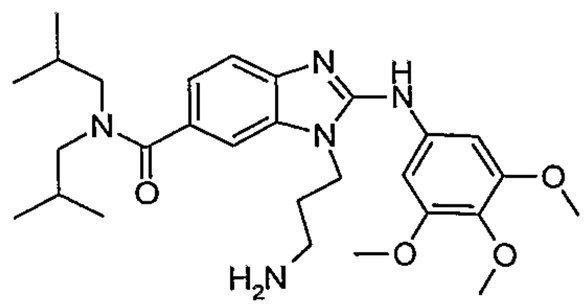
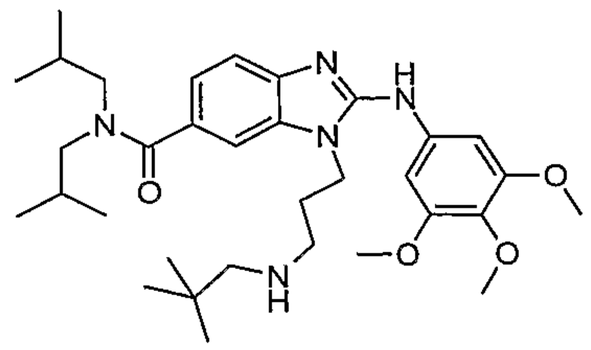
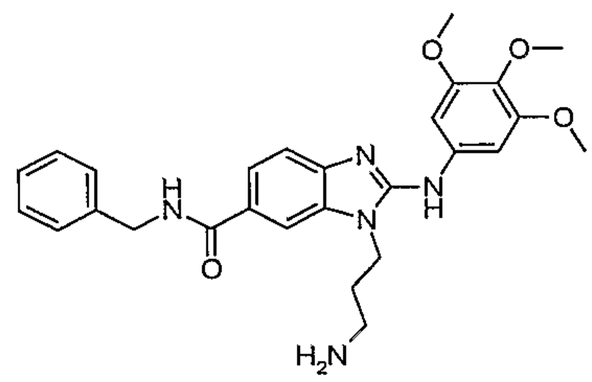
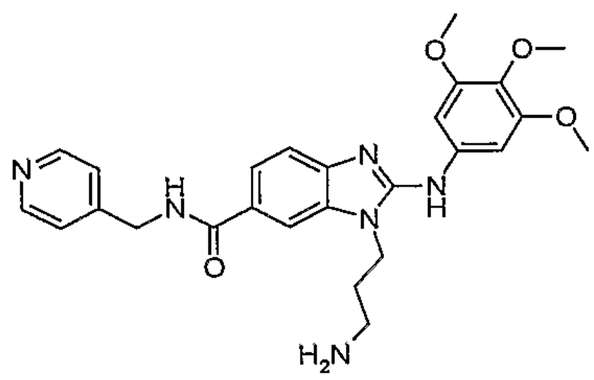
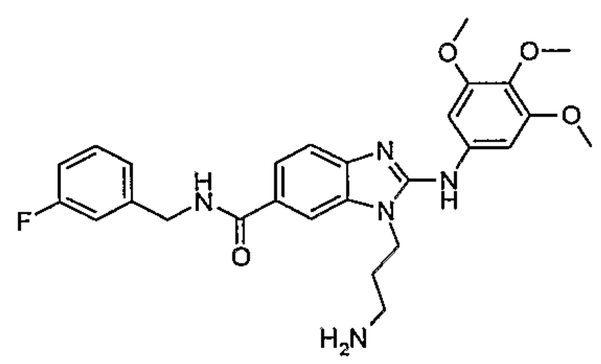
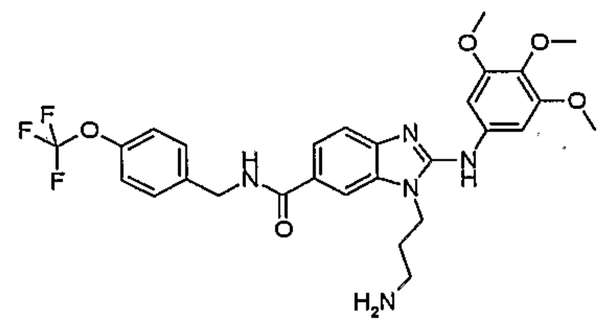
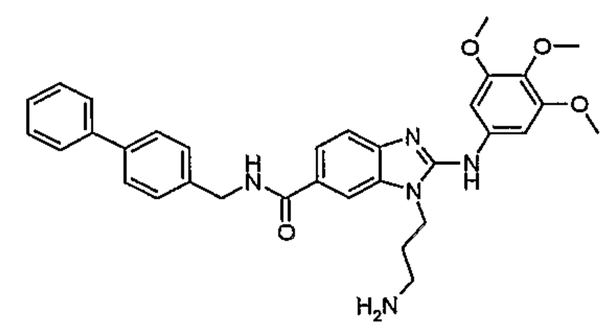
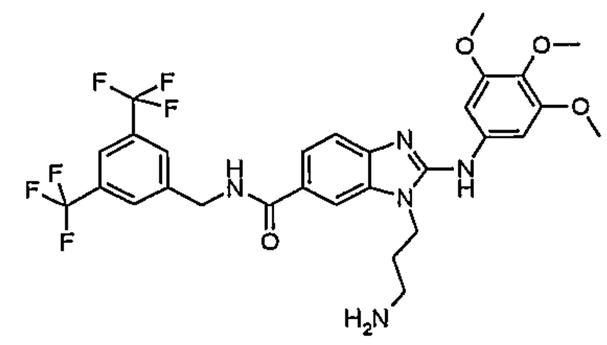
Les conditions d'élution employées sont les suivantes :

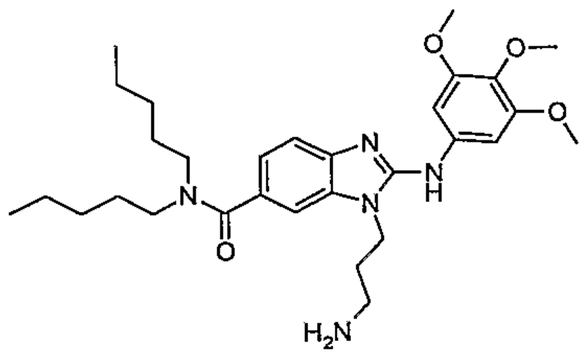
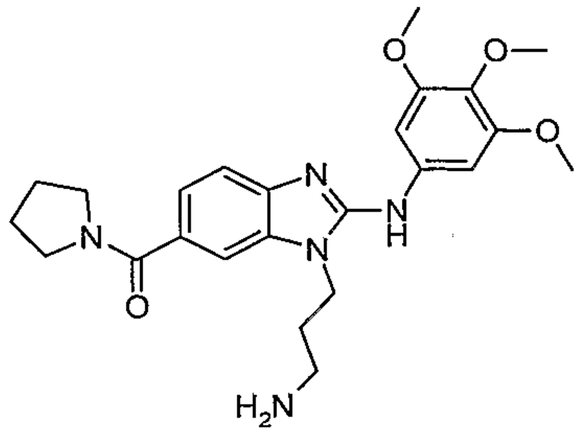
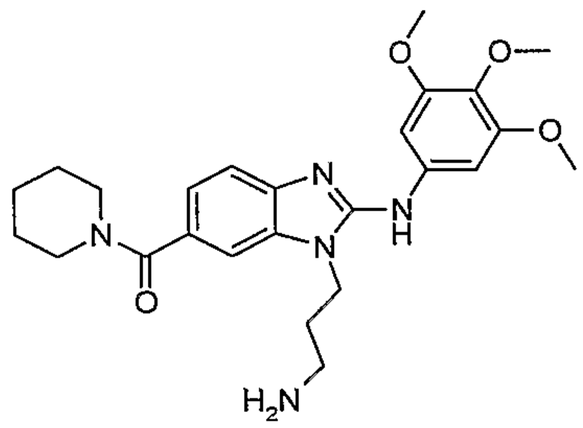
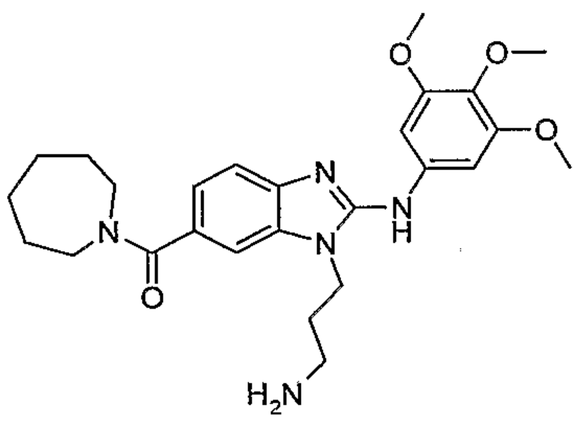
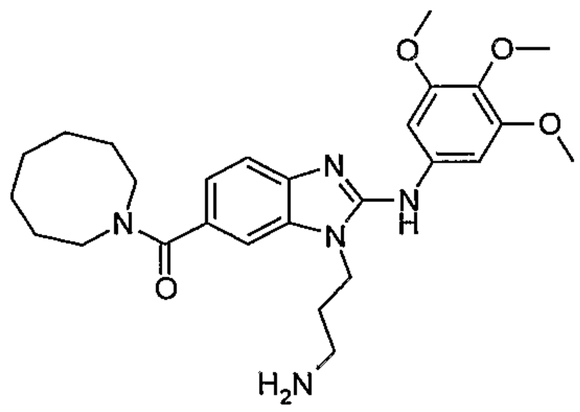
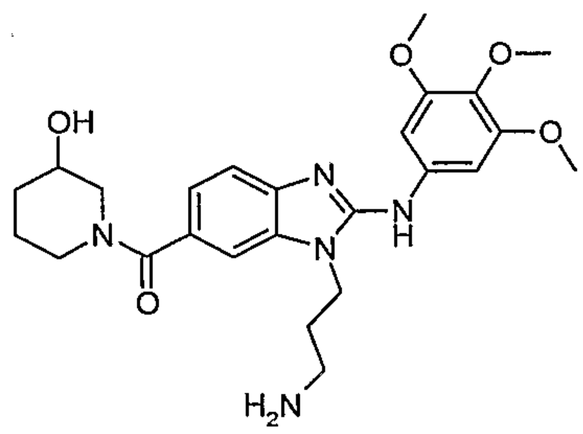
Eluant : **A** eau + 0.04 % acide trifluoroacétique ; **B** acétonitrile

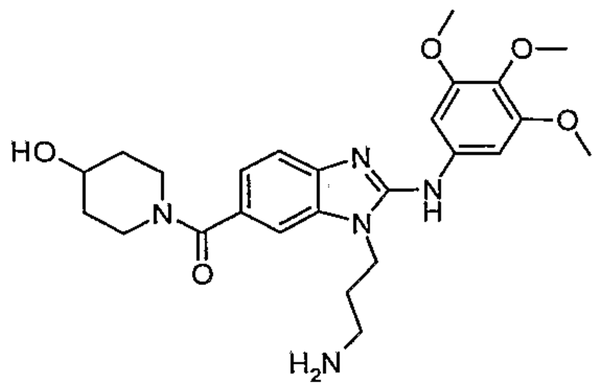
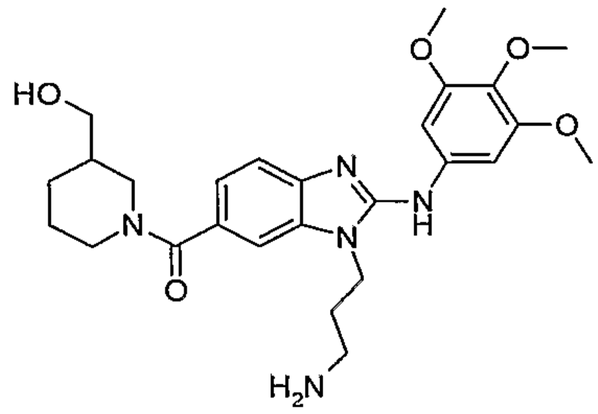
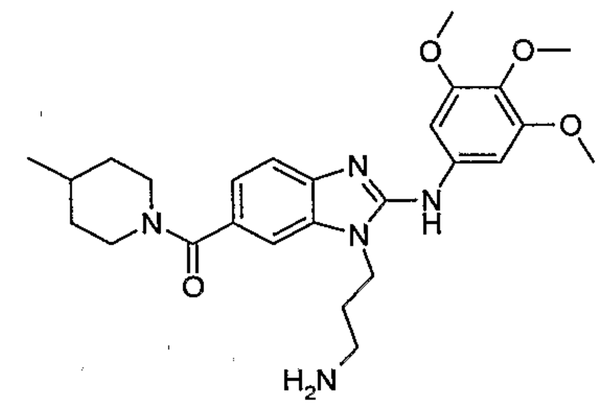
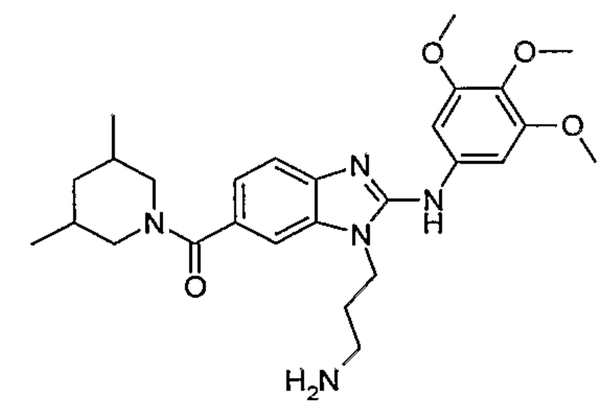
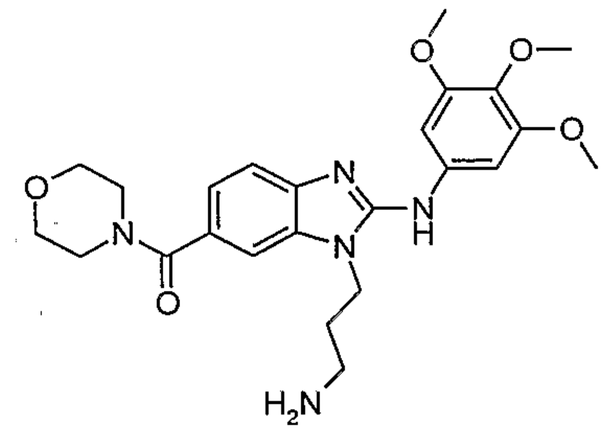
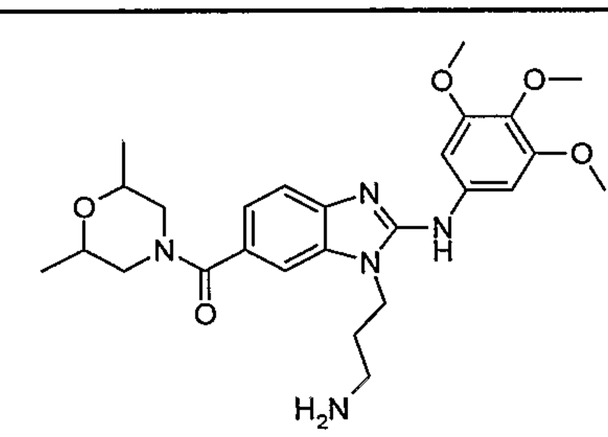
T (min)	**A%**	**B%**
1	95	5
8,5	5	95
10,5	5	95
10,6	95	5
14,9	95	5
15,0	95	5

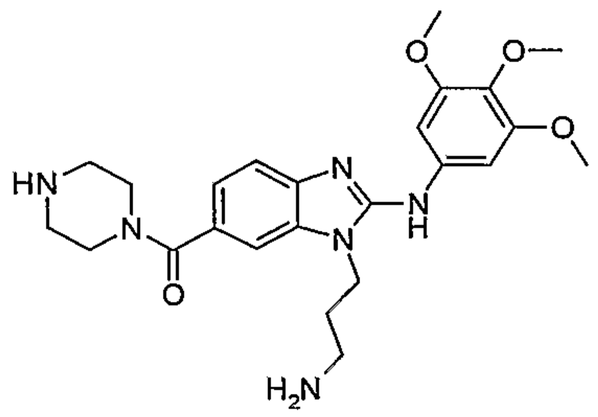
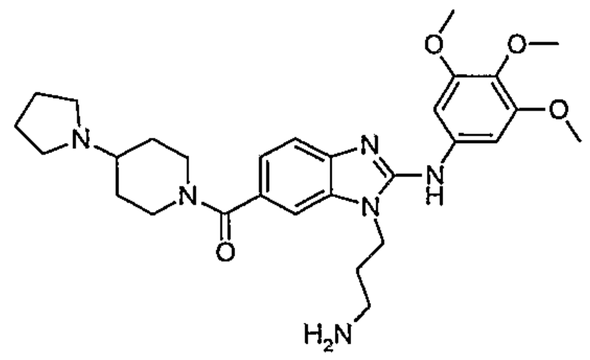
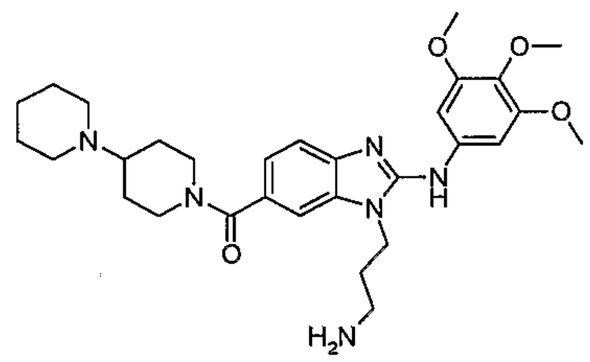
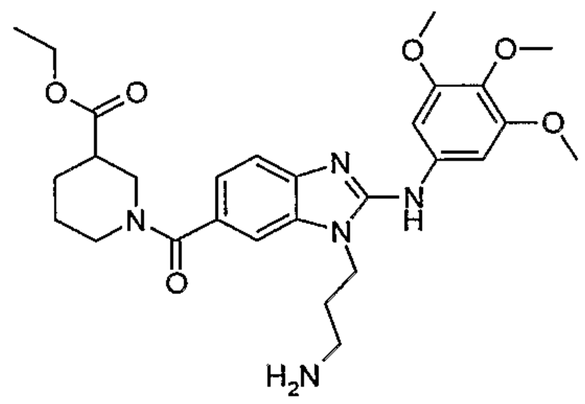
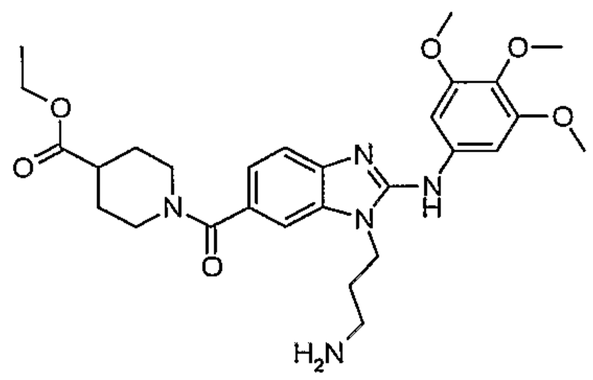
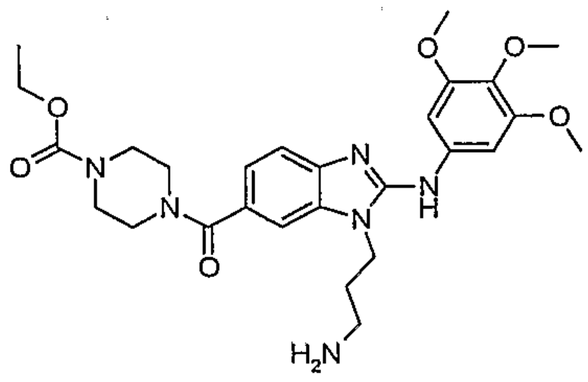
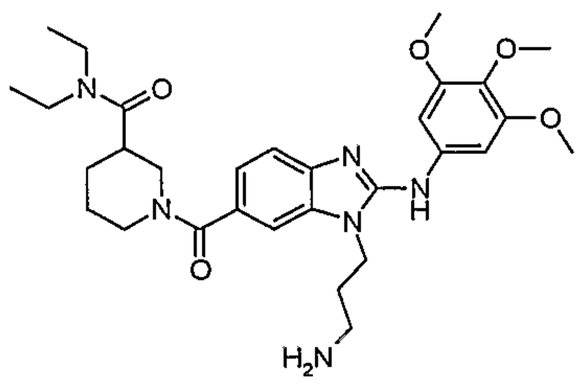
Débit : 1 ml/min ; Injection : 10 µl ; Colonne : Uptisphere ODS 3 µm 75*4,6 mm i.d.

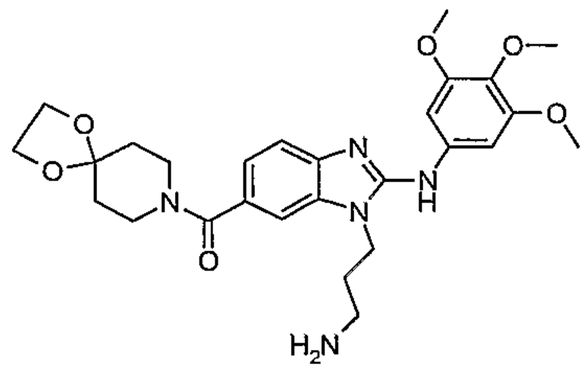
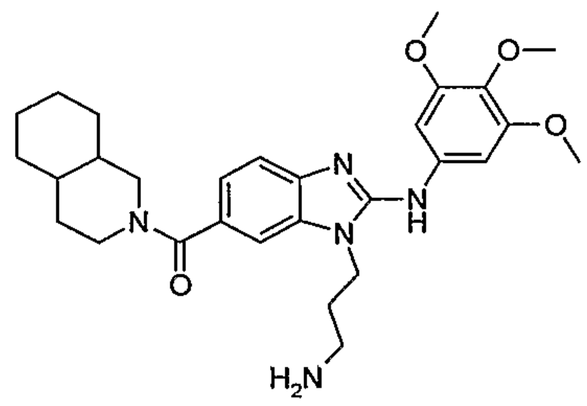
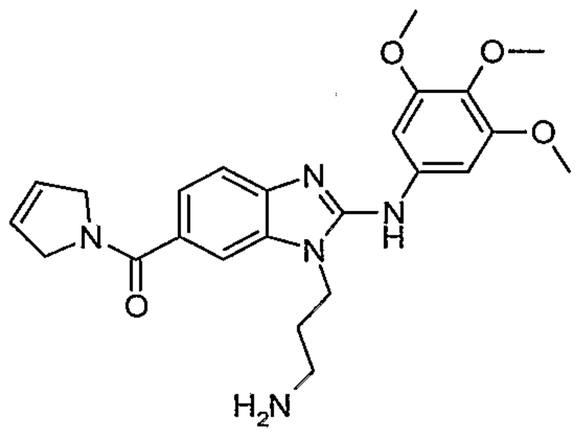
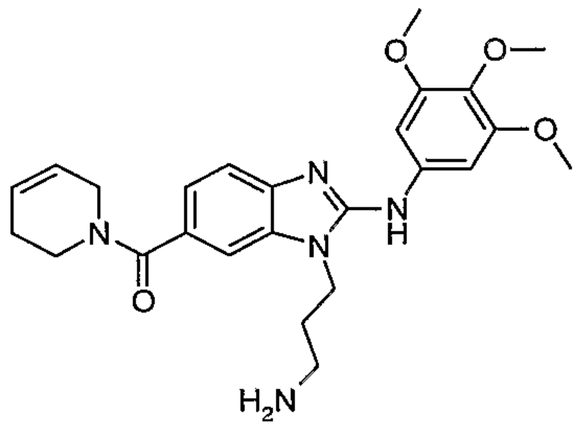
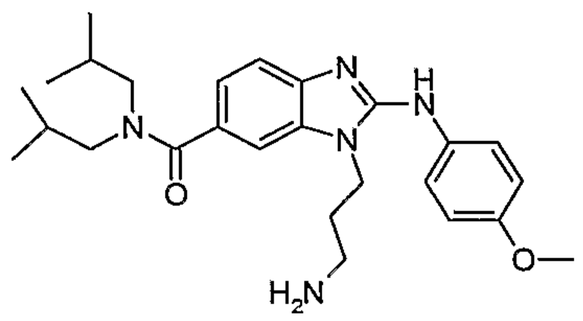
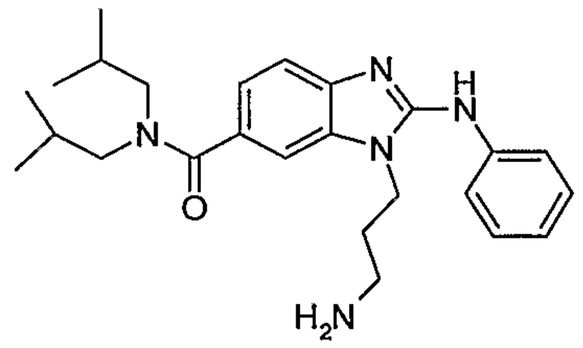
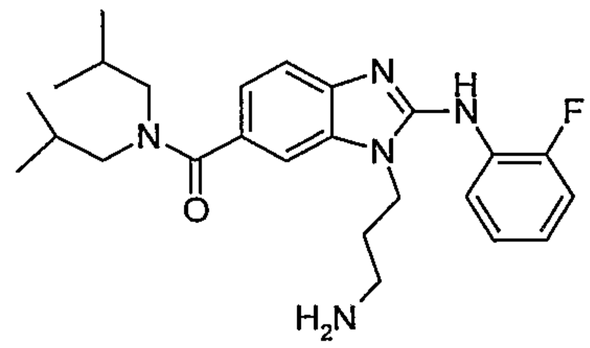
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

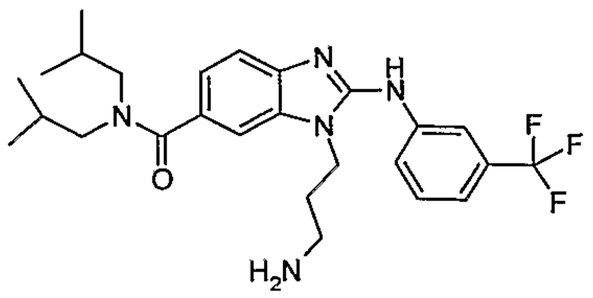
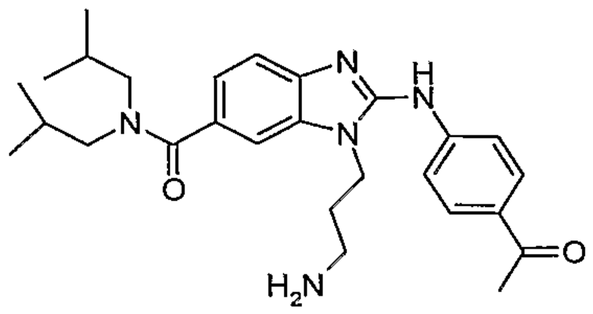
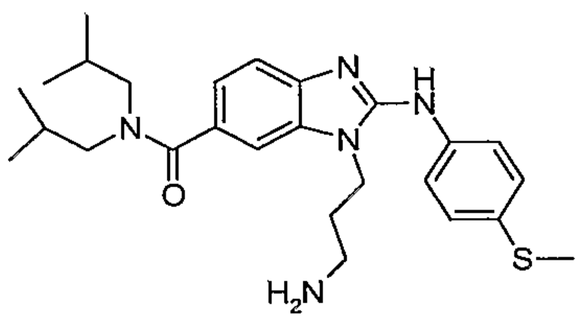
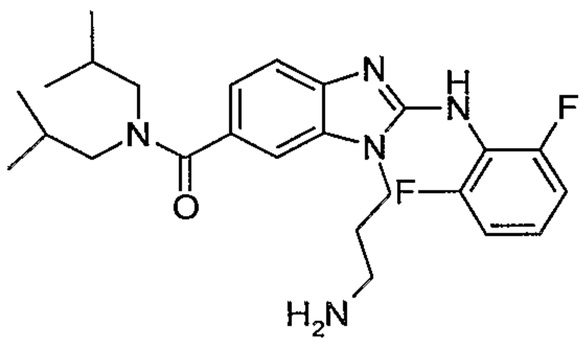
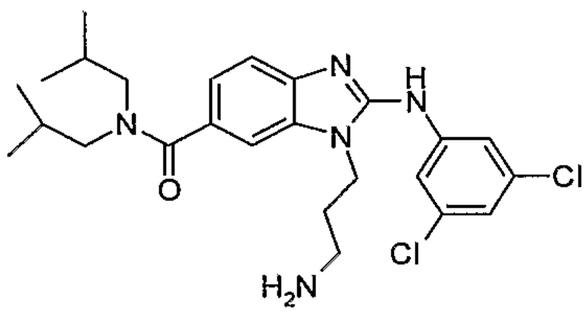
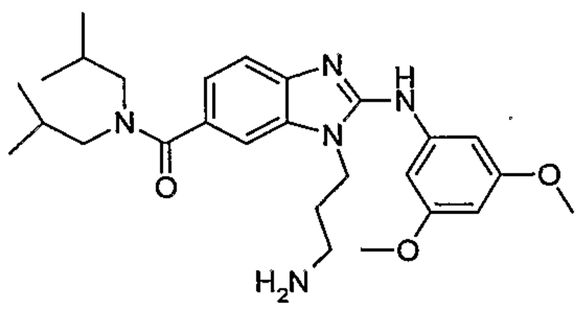
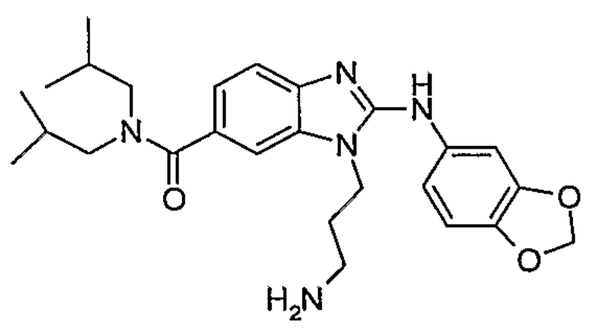
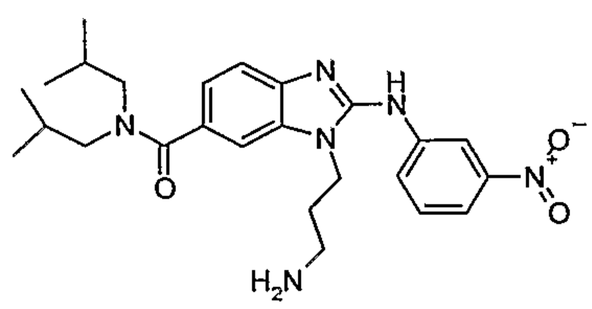
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
1		512,3	7,8
2		582,3	8,0
3		490,5	7,5
4		491,4	6,9
5		508,4	7,6
6		574,4	8,0
7		566,4	8,1
8		626,4	8,2

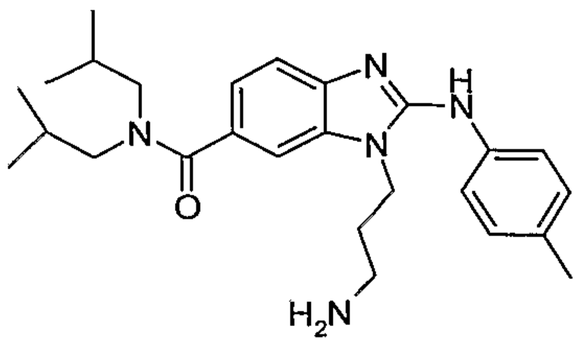
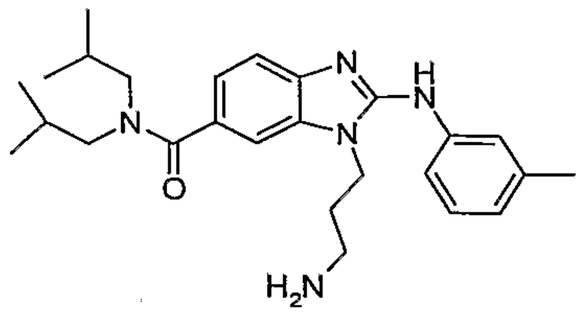
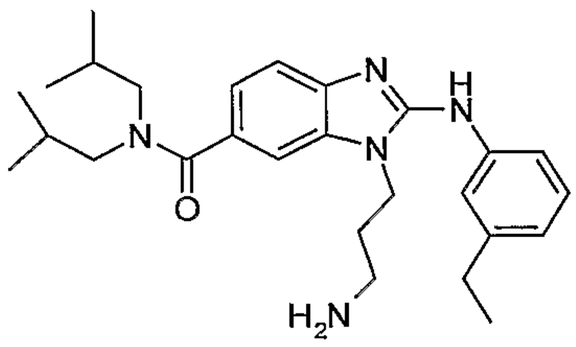
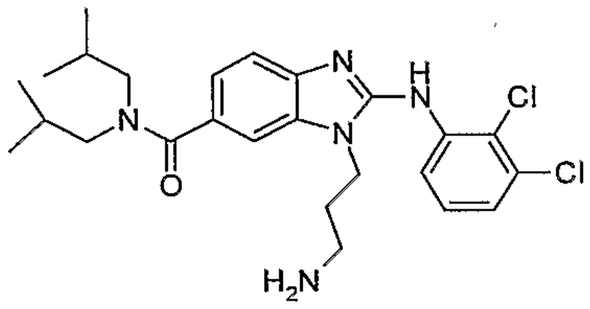
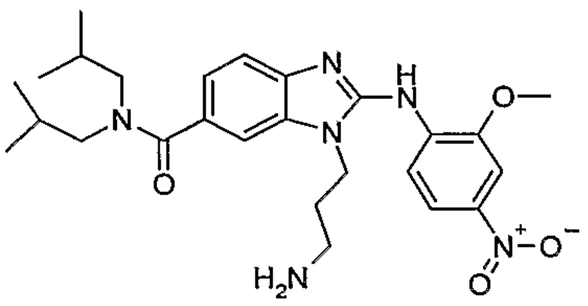
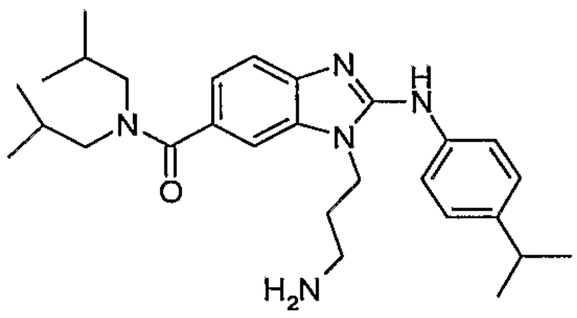
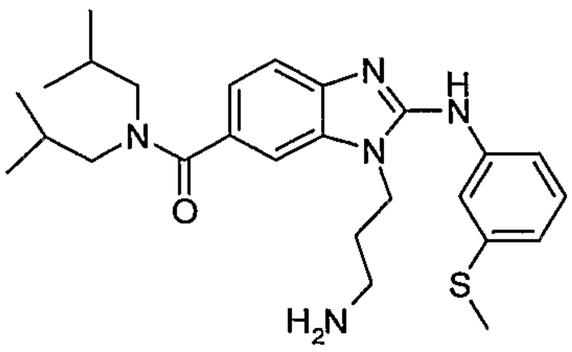
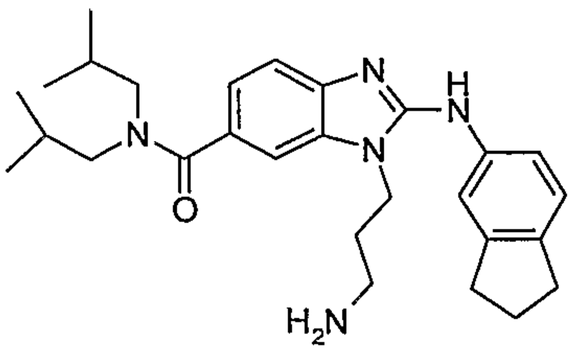
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
9		540,3	8,2
10		454,3	7,2
11		467,9	7,3
12		482,3	7,4
13		496,1	7,5
14		484,5	7,0

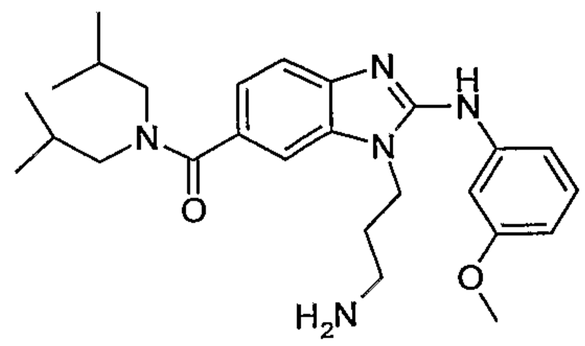
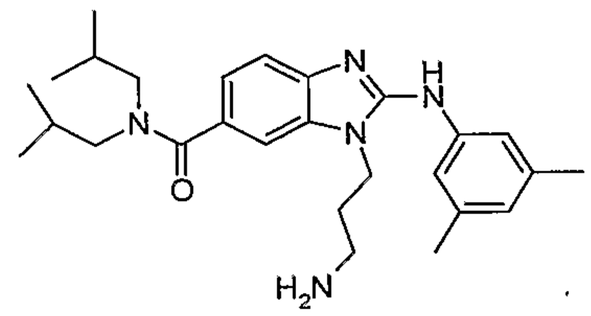
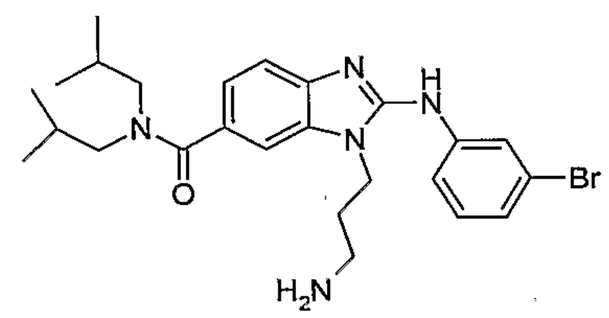
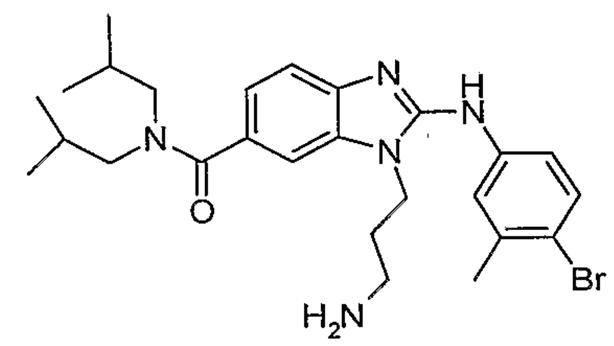
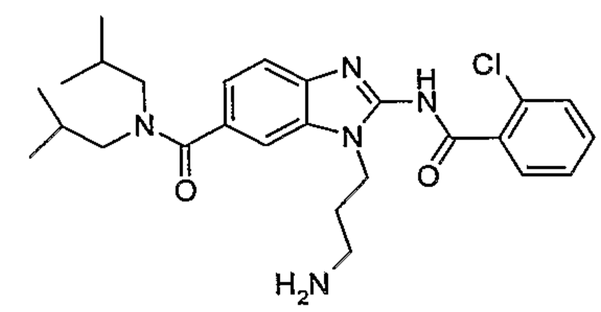
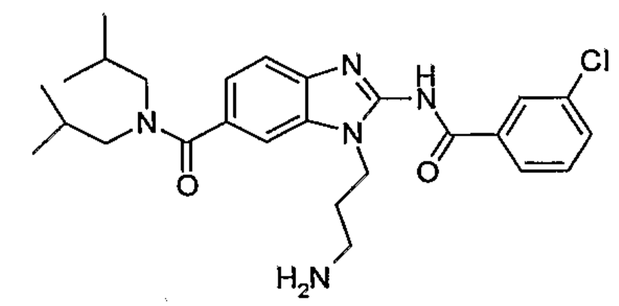
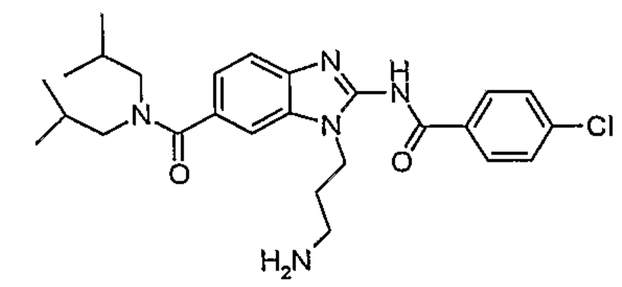
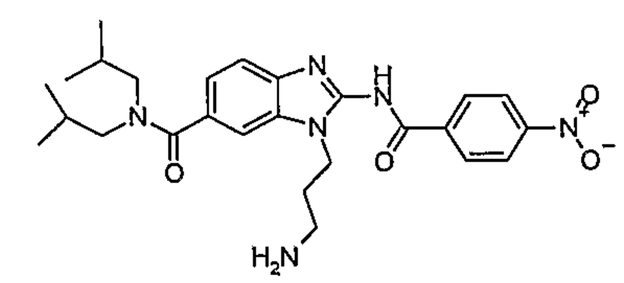
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
15		484,3	7,0
16		498,3	7,1
17		482,3	7,5
18		496,2	7,6
19		470,2	7,0
20		498,3	7,2

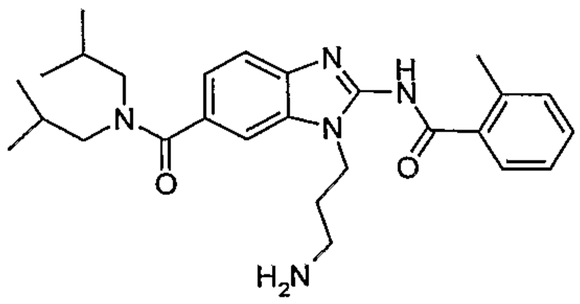
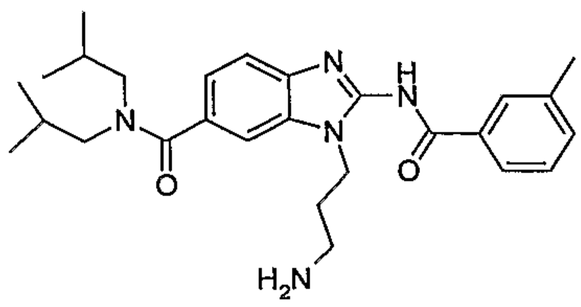
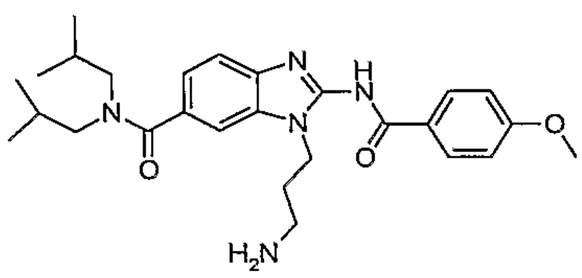
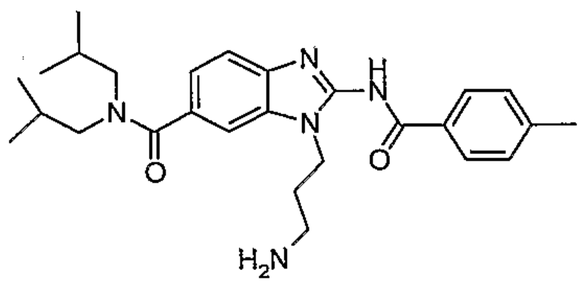
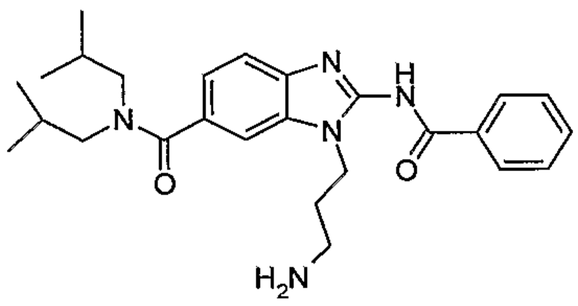
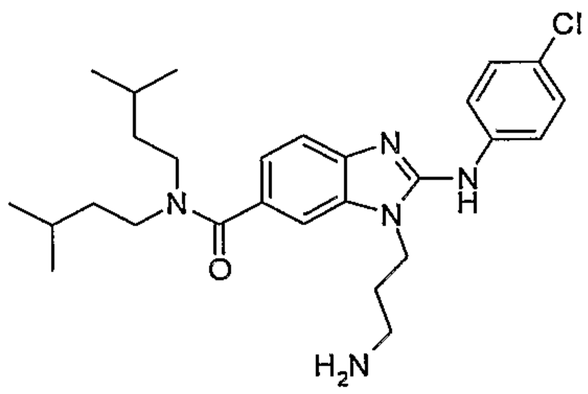
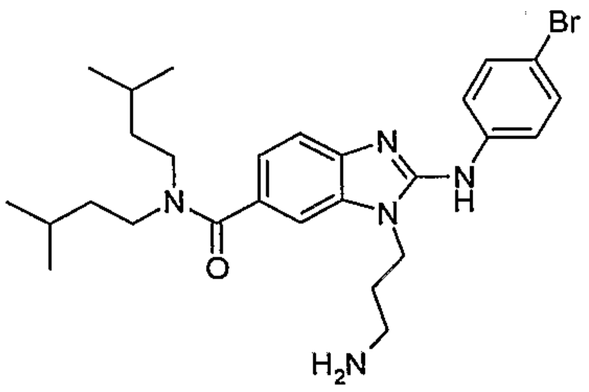
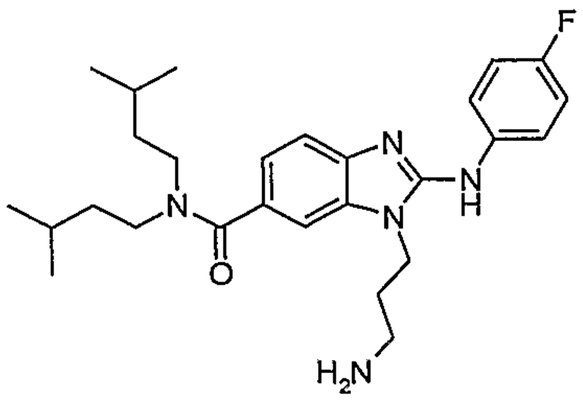
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
21		469,1	6,2
22		537,1	6,8
23		551,0	6,9
24		540,2	7,4
25		540,0	7,4
26		541,0	7,3
27		566,9	7,3

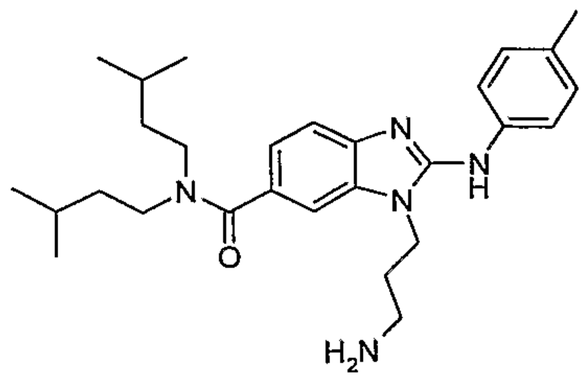
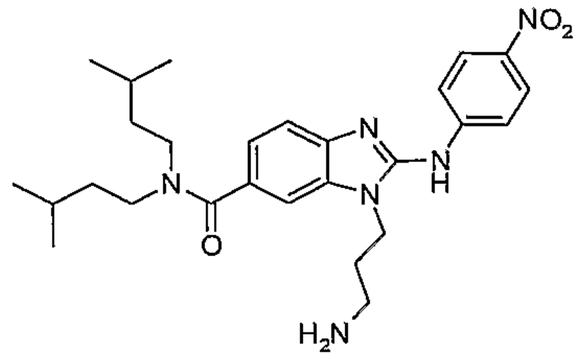
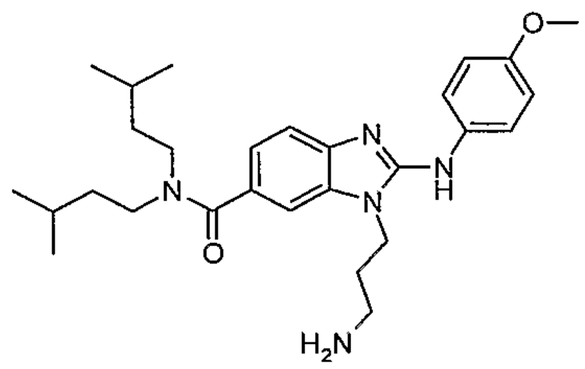
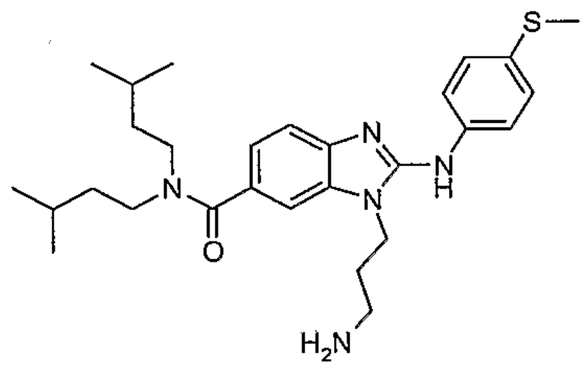
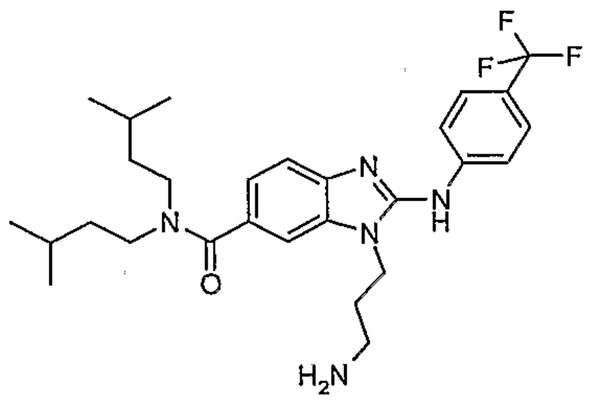
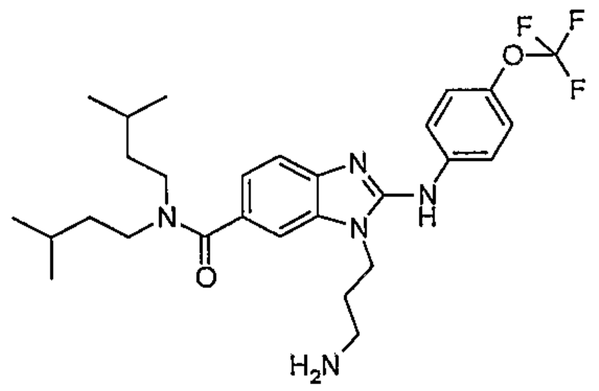
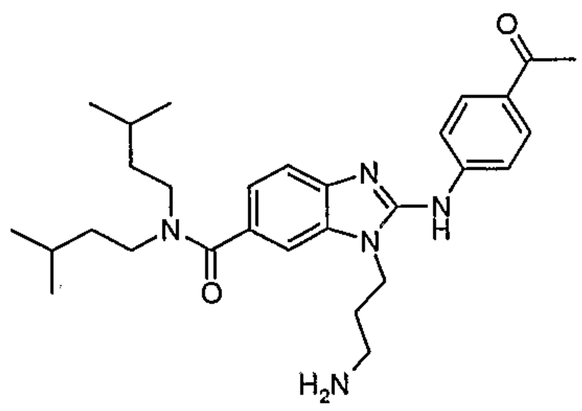
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
28		526,0	7,2
29		522,3	7,7
30		452,2	7,2
31		466,1	7,3
32		452,3	7,8
33		422,3	7,7
34		440,3	7,8

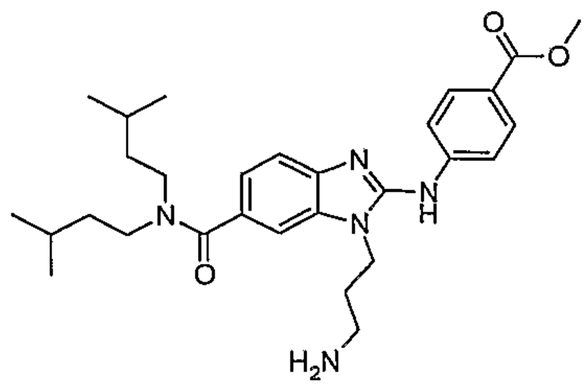
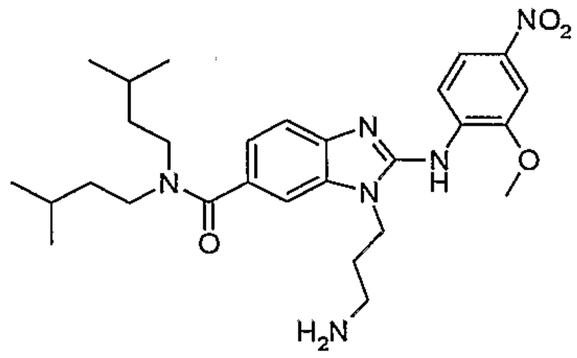
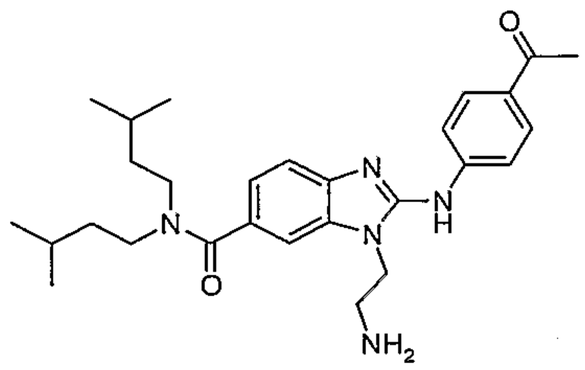
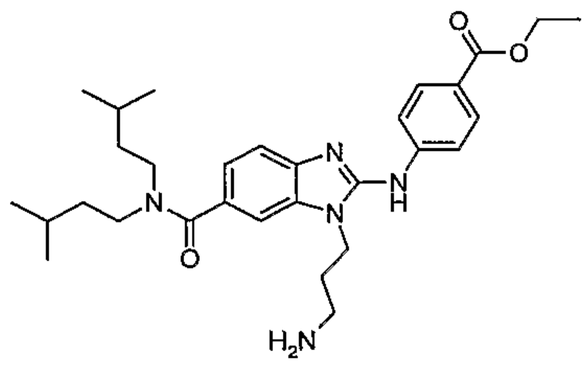
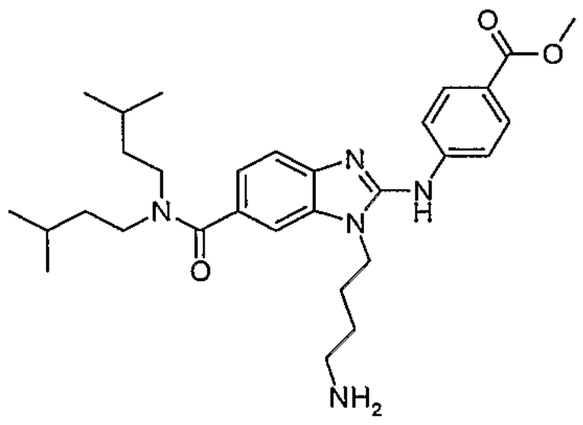
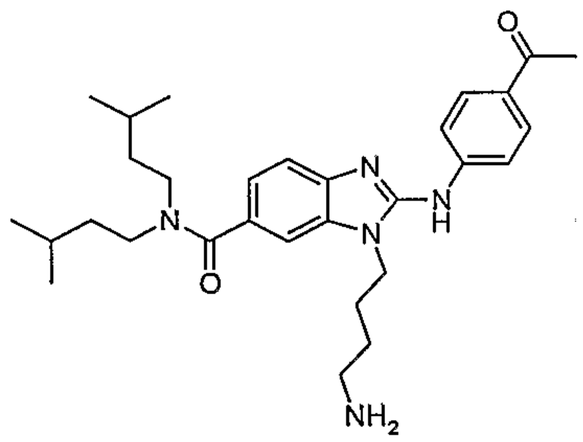
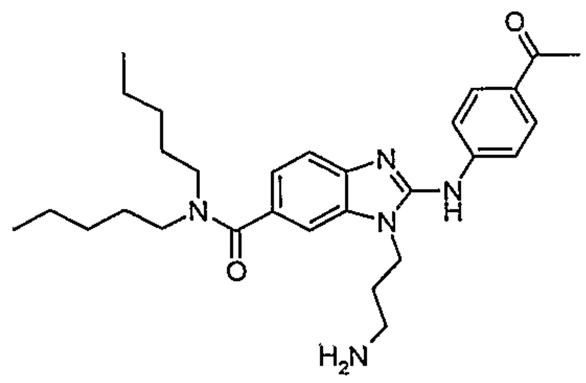
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
35		490,3	8,3
36		464,3	8,0
37		468,3	7,9
38		458,3	8,0
39		490,3	8,9
40		482,3	7,9
41		466,3	7,8
42		467,3	8,3

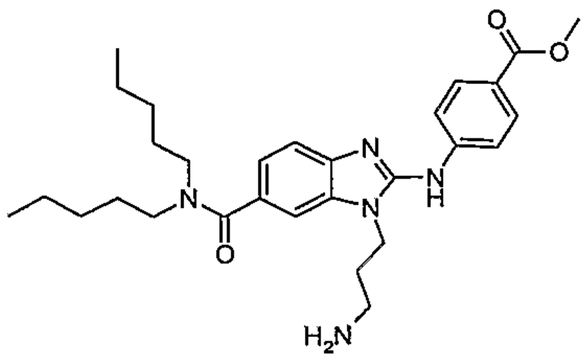
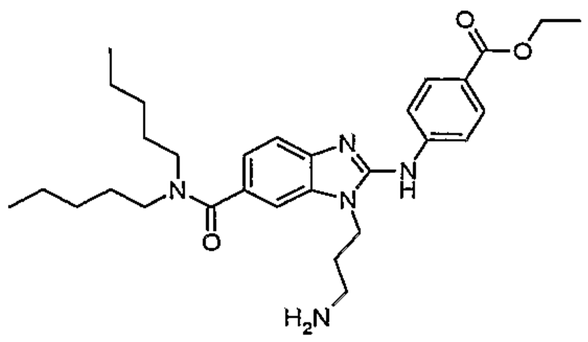
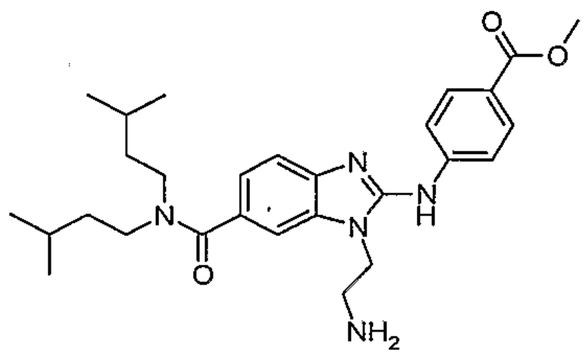
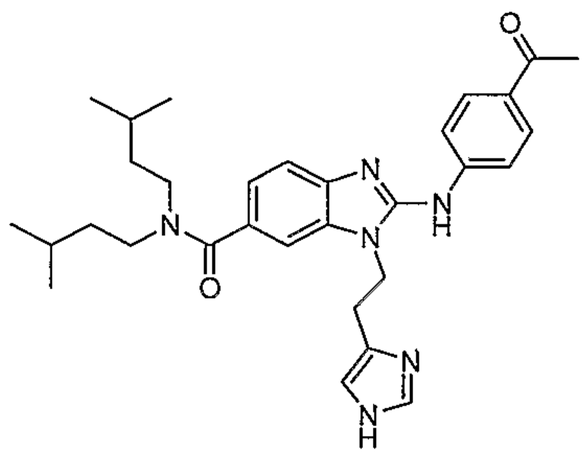
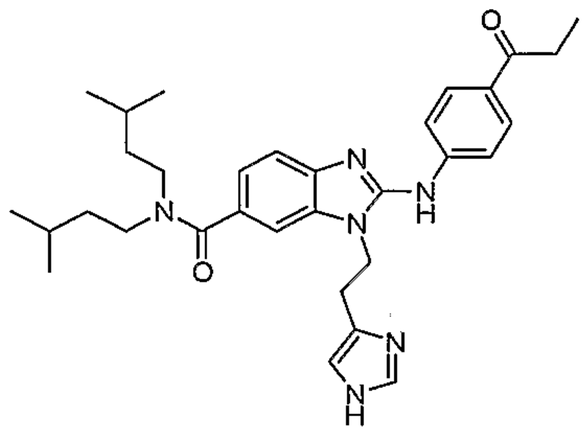
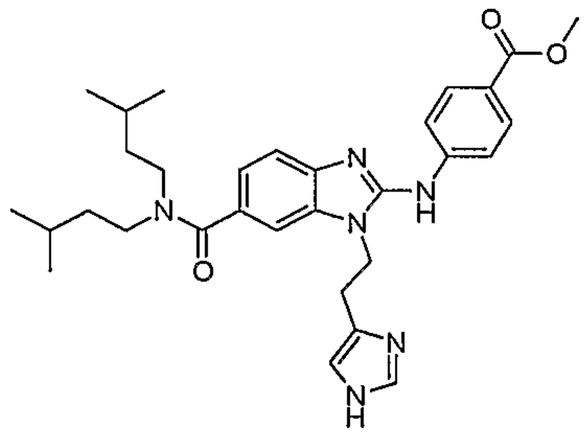
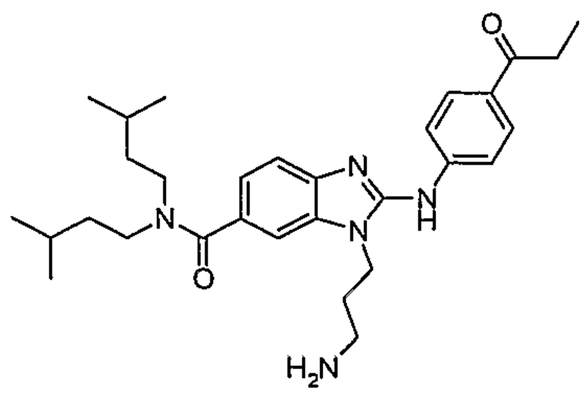
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
43		436,3	7,8
44		436,3	7,8
45		450,3	8,0
46		490,3	8,2
47		497,3	8,5
48		464,3	8,1
49		468,3	8,0
50		462,4	8,0

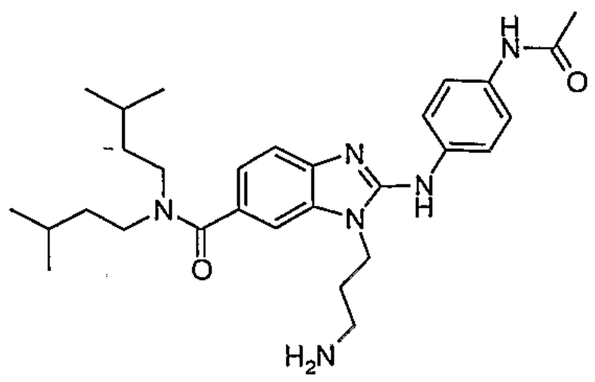
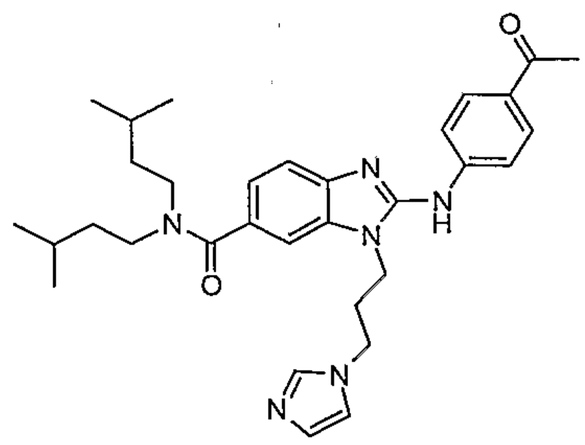
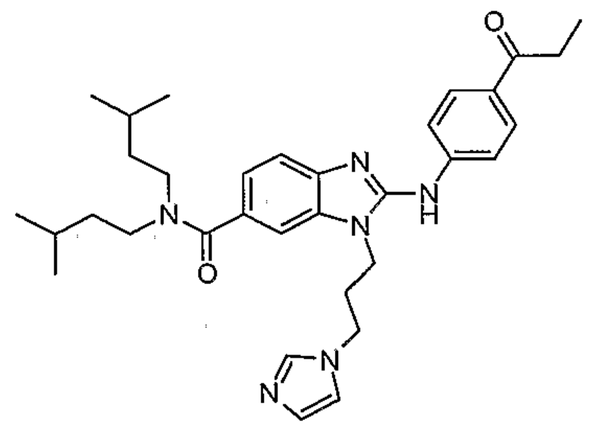
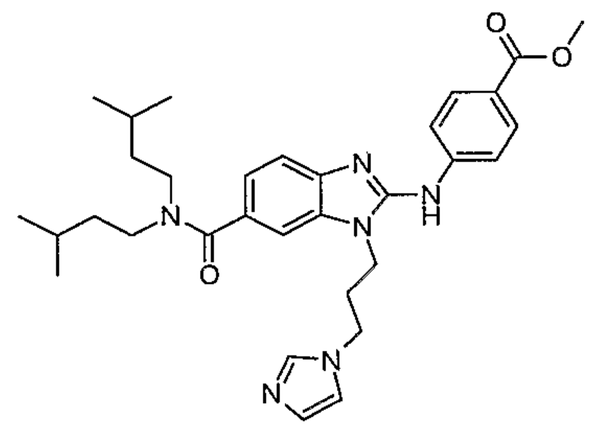
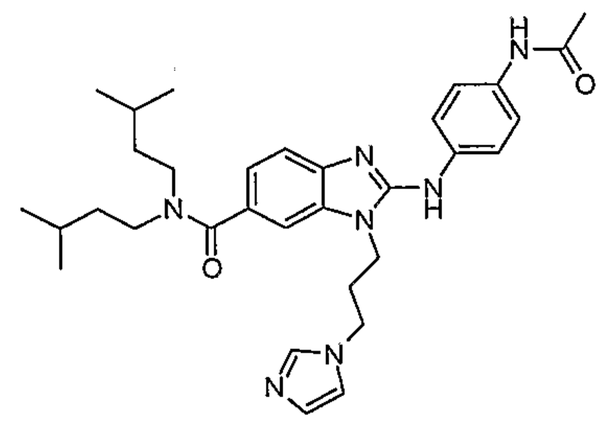
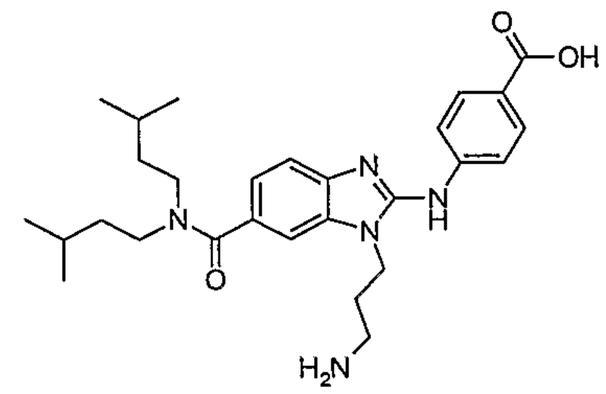
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
51		452,4	7,8
52		450,4	8,0
53		500,2	8,2
54		514,3	8,2
55		484,2	8,7
56		484,2	9,1
57		484,2	9,0
58		495,3	8,9

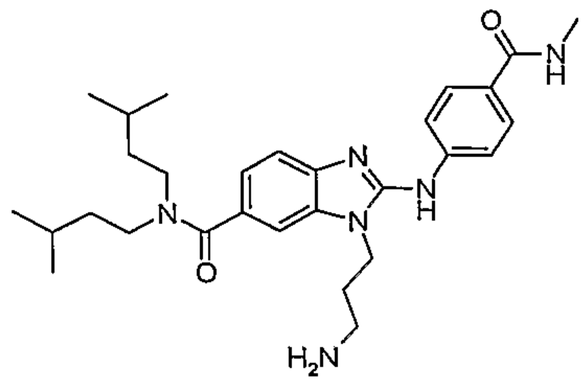
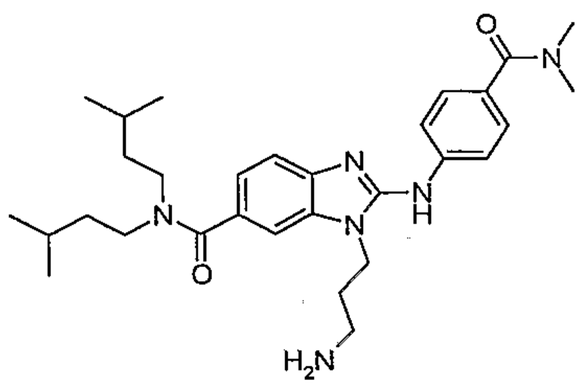
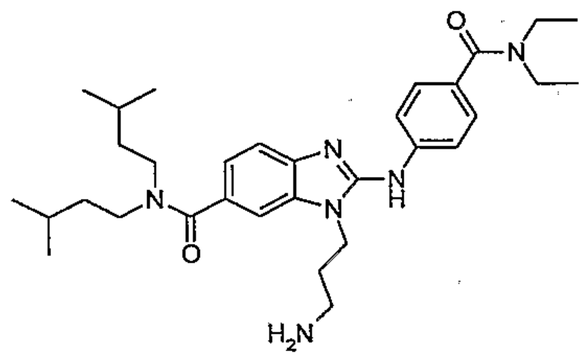
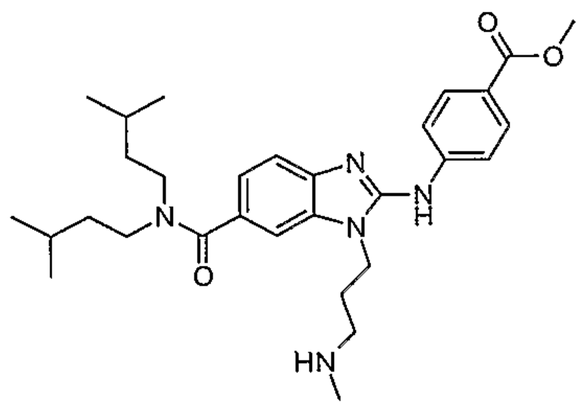
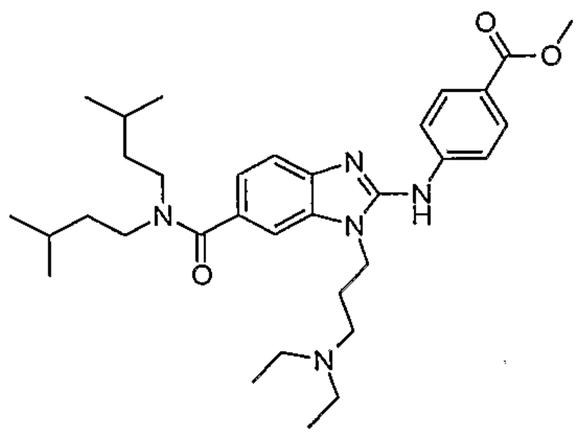
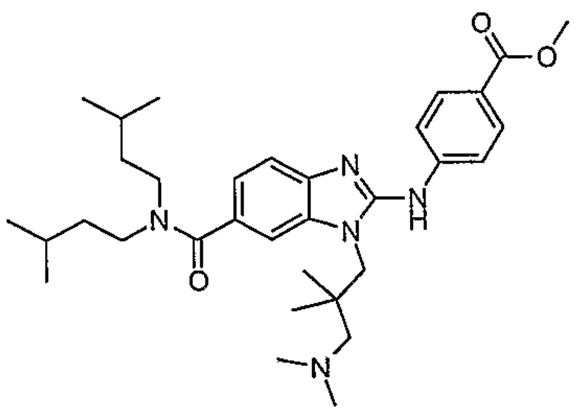
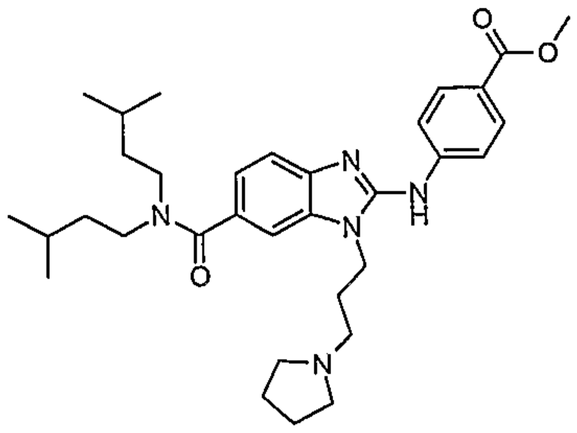
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
59		464,3	8,7
60		464,3	8,9
61		480,3	8,7
62		464,3	8,9
63		450,3	8,7
64		484,2	8,4
65		528,2	8,5
66		468,3	8,2

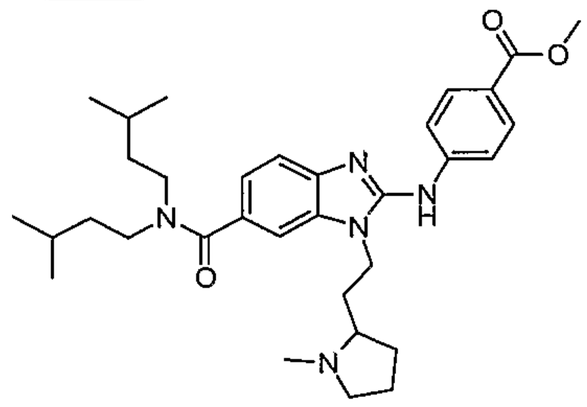
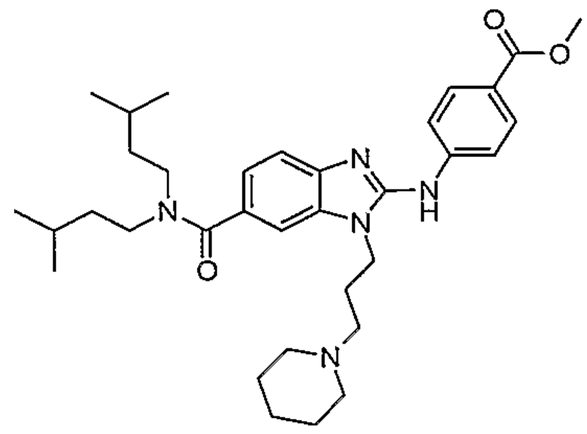
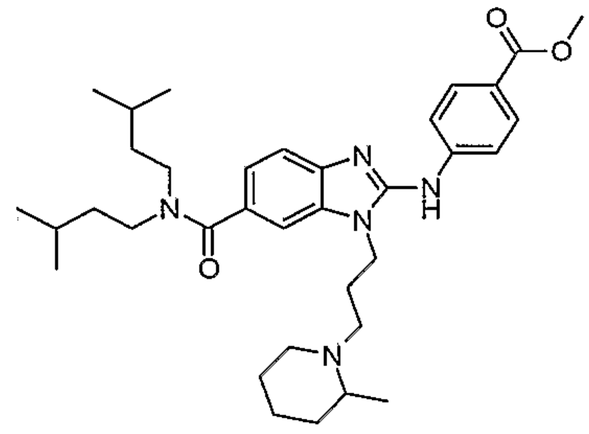
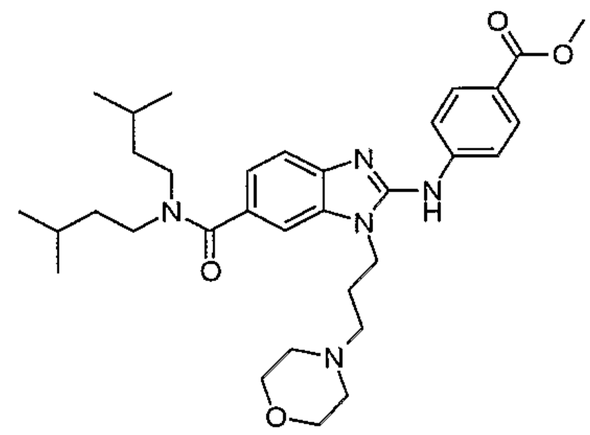
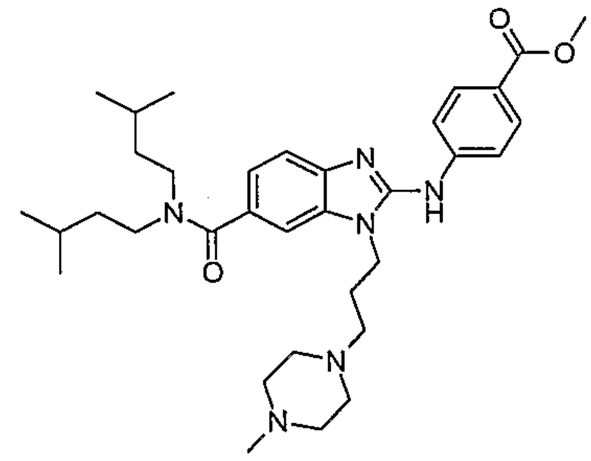
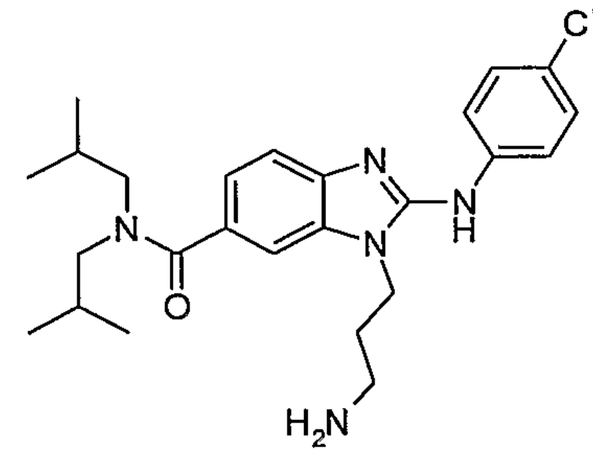
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
67		464,3	8,1
68		495,3	9,1
69		480,3	8,1
70		496,3	8,3
71		518,2	9,0
72		534,2	8,7
73		492,3	8,4

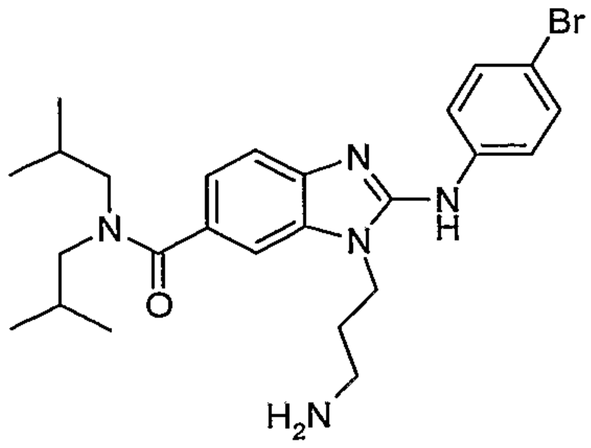
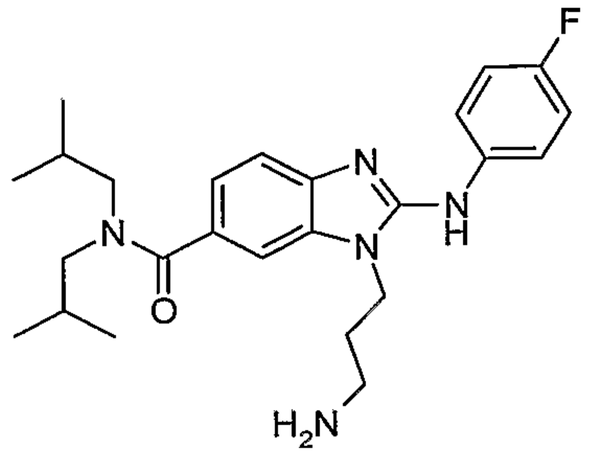
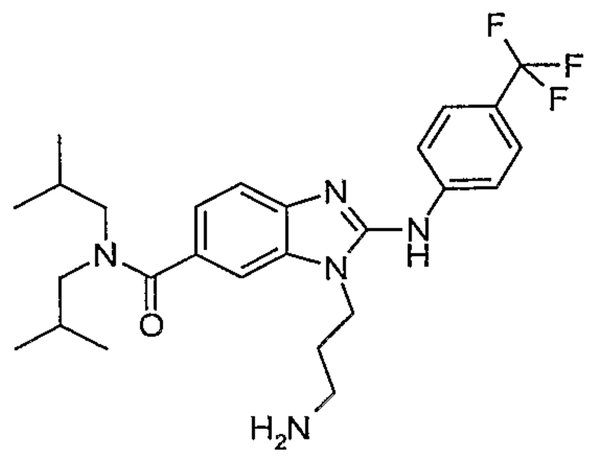
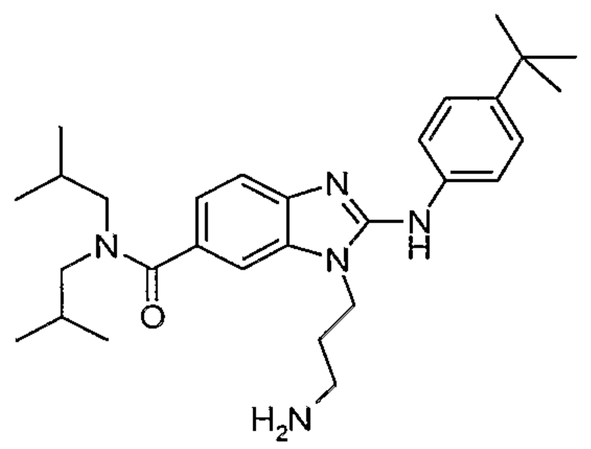
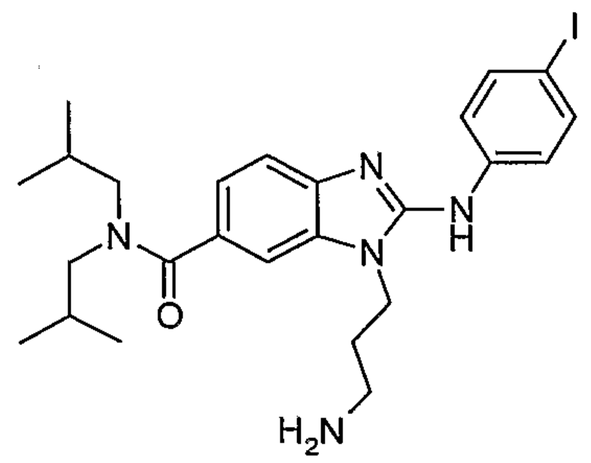
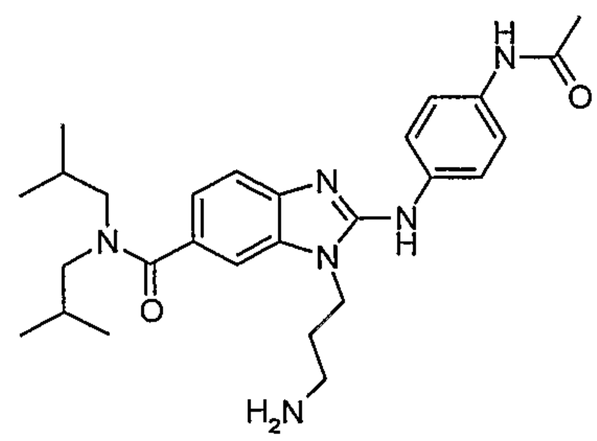
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
74		508,3	8,5
75		525,3	8,9
76		478,2	8,5
77		522,2	8,6
78		522,2	8,4
79		506,2	8,2
80		492,2	8,5

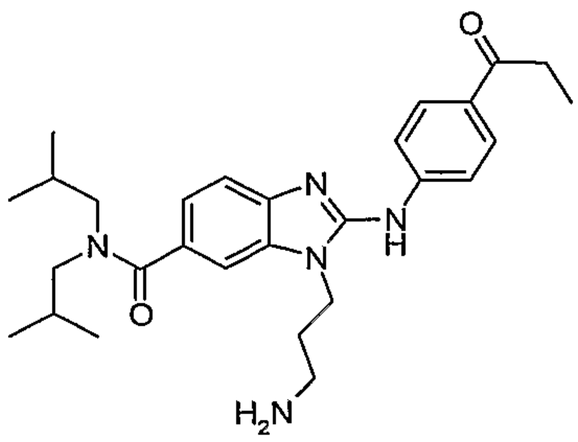
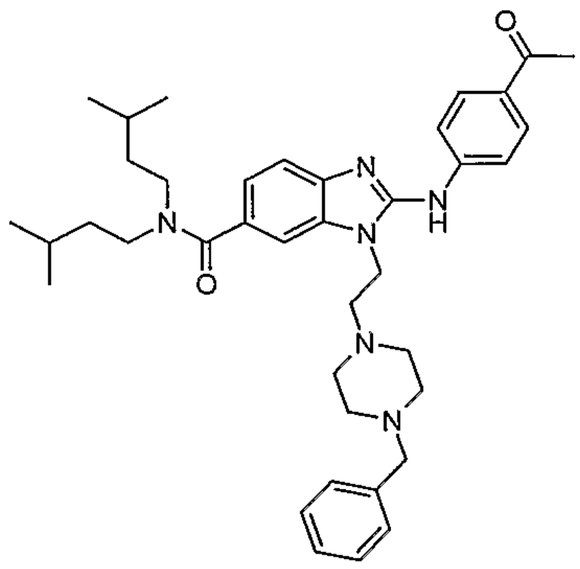
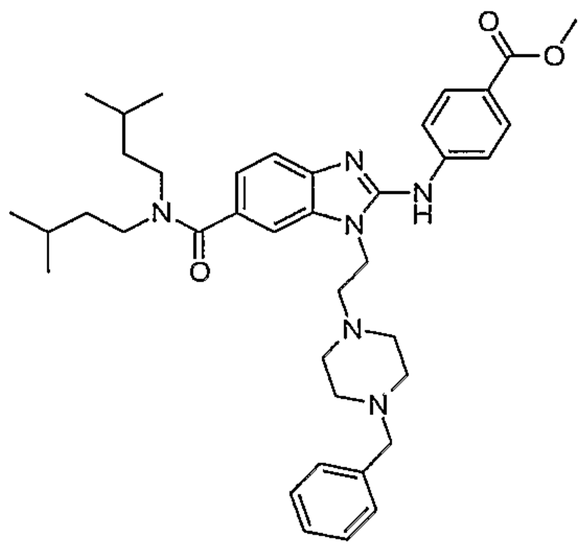
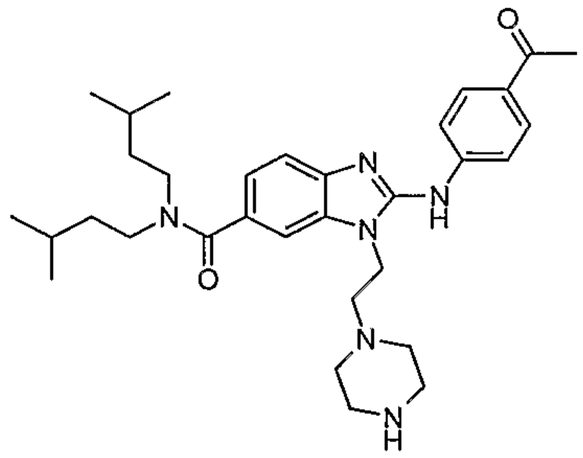
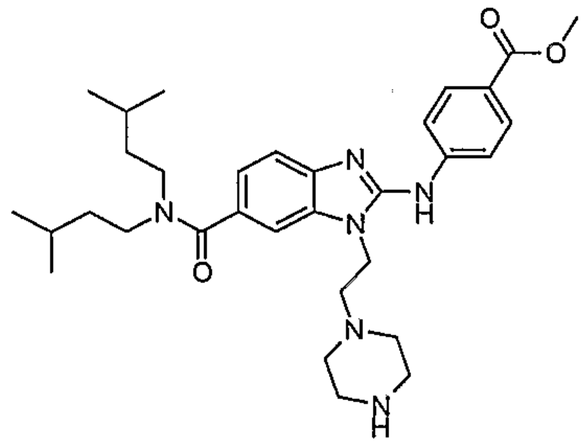
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
81		508,2	8,6
82		522,3	8,8
83		494,2	8,7
84		529,3	8,5
85		543,3	8,7
86		545,3	8,6
87		506,3	8,5

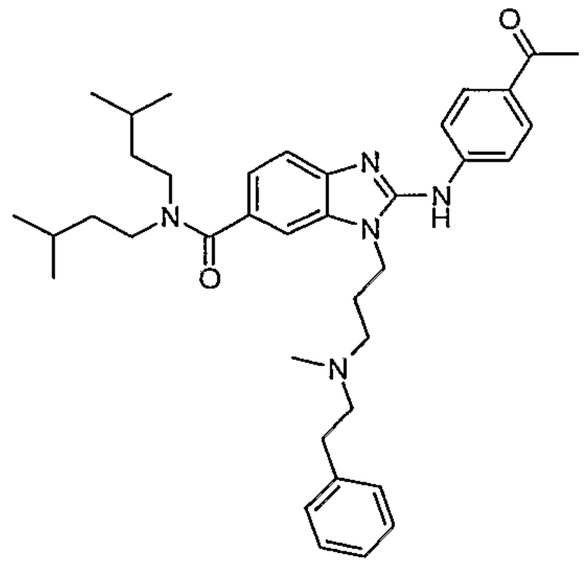
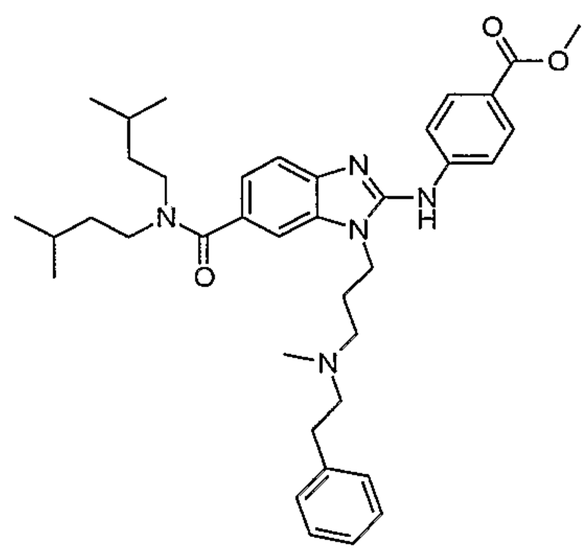
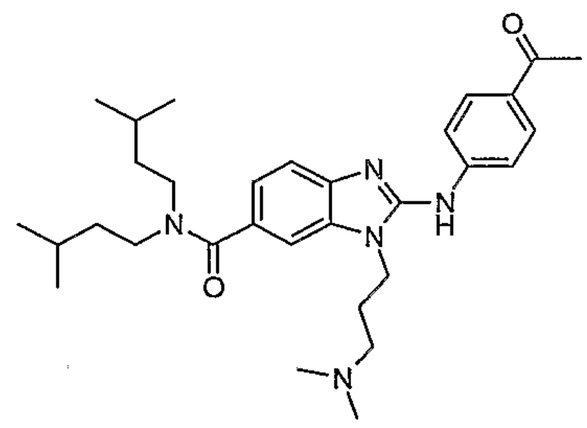
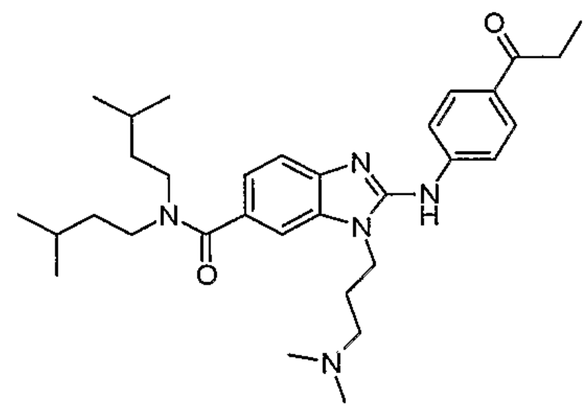
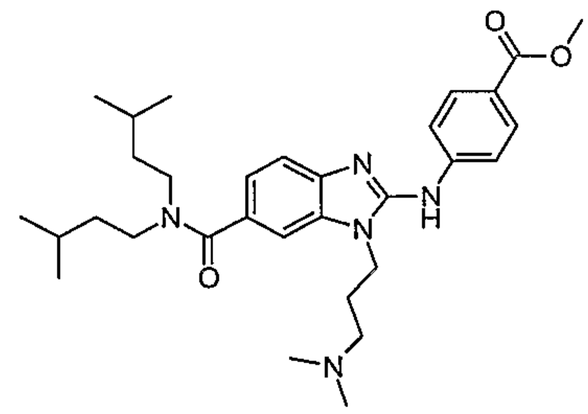
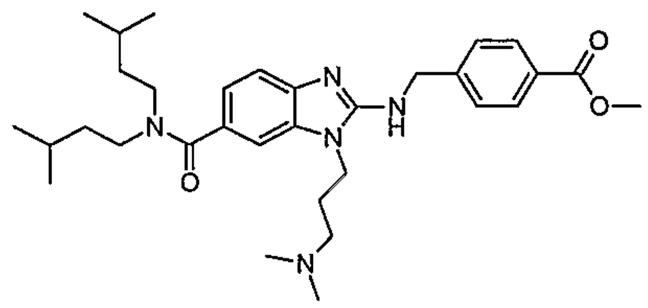
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
88		507,3	7,9
89		543,3	8,5
90		557,3	8,7
91		559,3	8,7
92		558,3	8,0
93		494,3	8,1

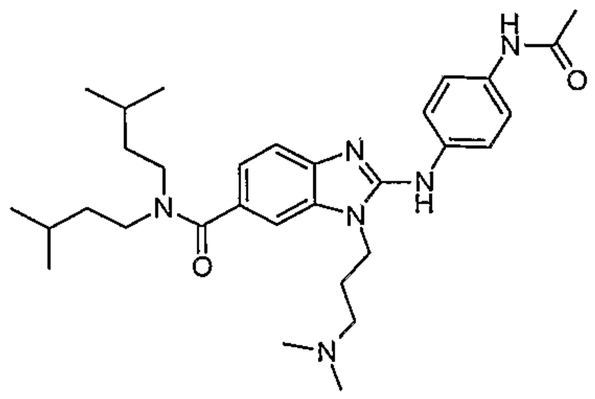
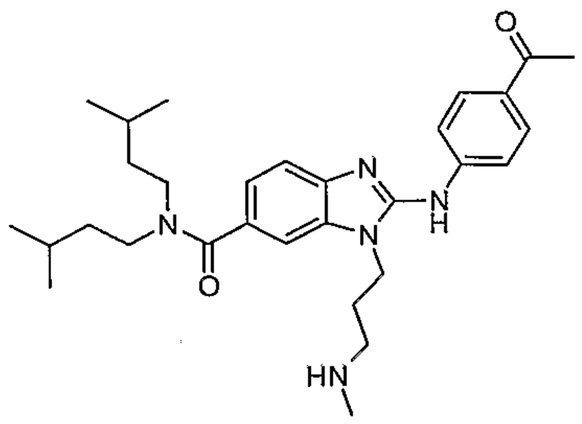
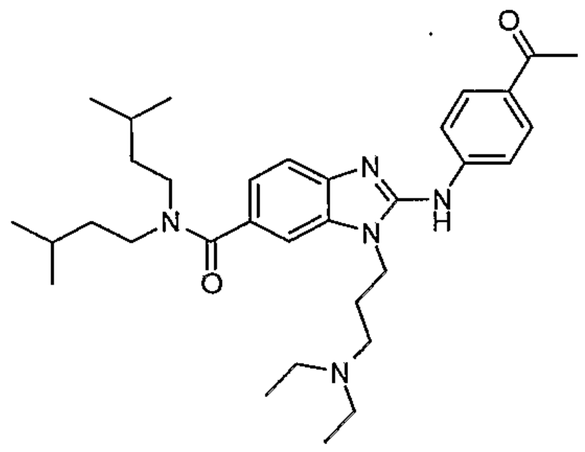
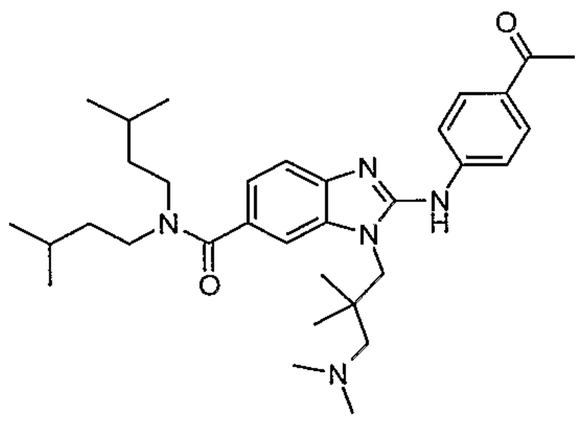
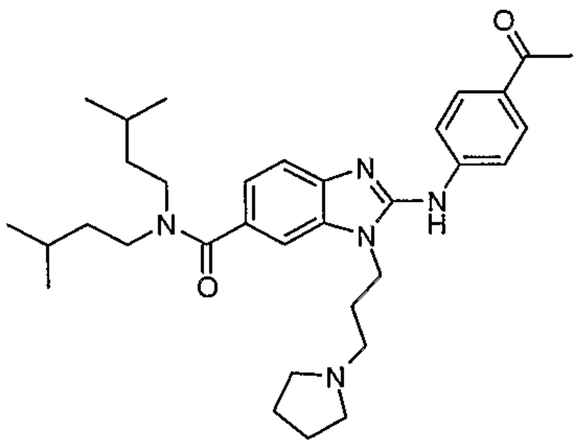
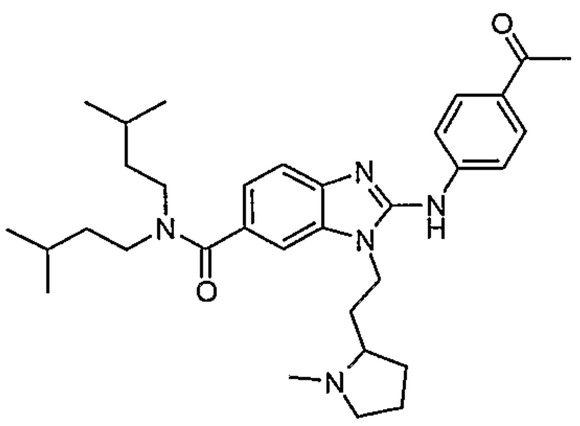
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
94		507,2	8,0
95		521,2	8,0
96		549,3	8,2
97		522,3	8,6
98		564,3	8,9
99		564,3	9,1
100		562,3	8,8

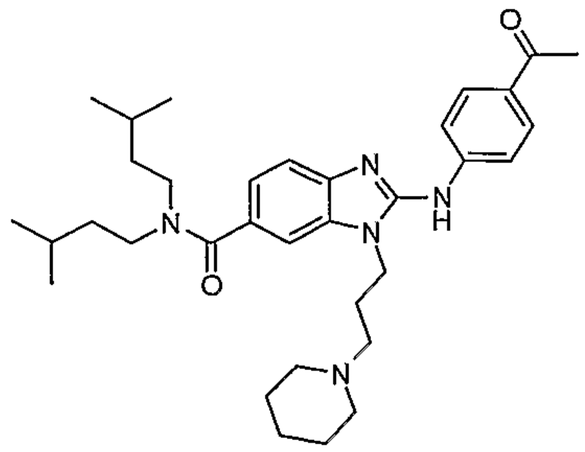
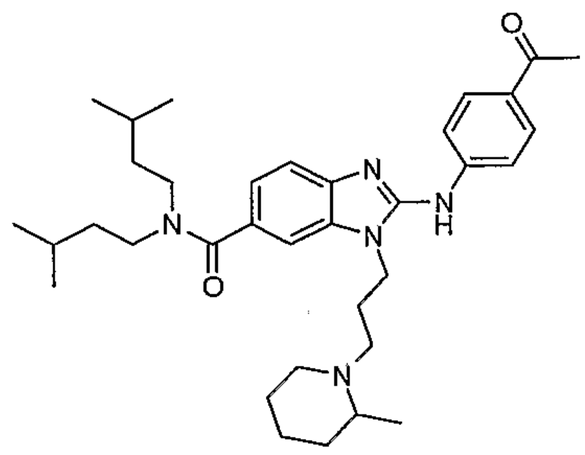
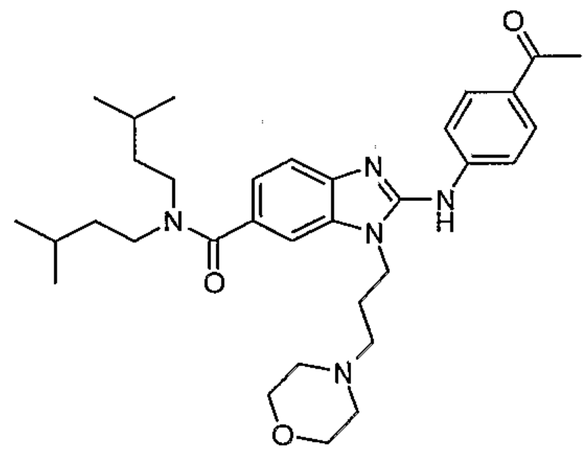
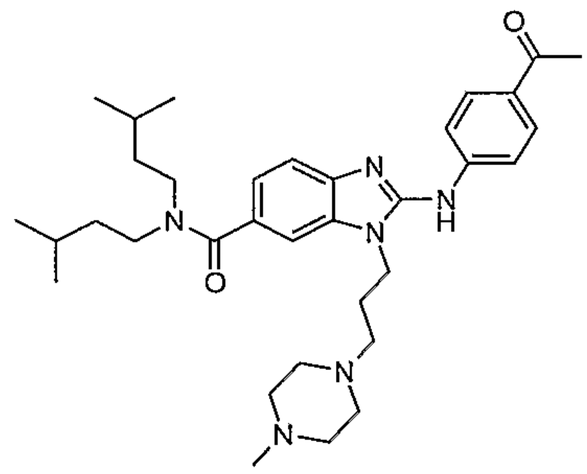
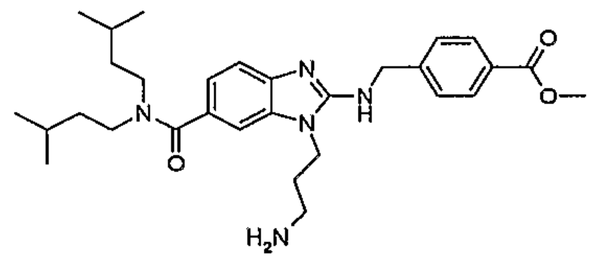
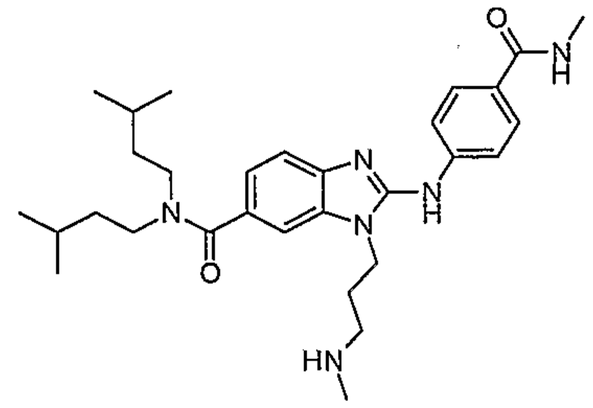
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
101		562,3	8,8
102		576,3	8,9
103		590,3	9,0
104		578,3	8,7
105		591,3	8,5
106		456,2	8,0

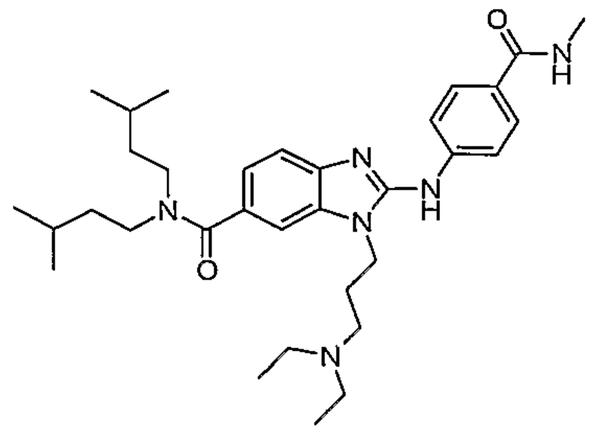
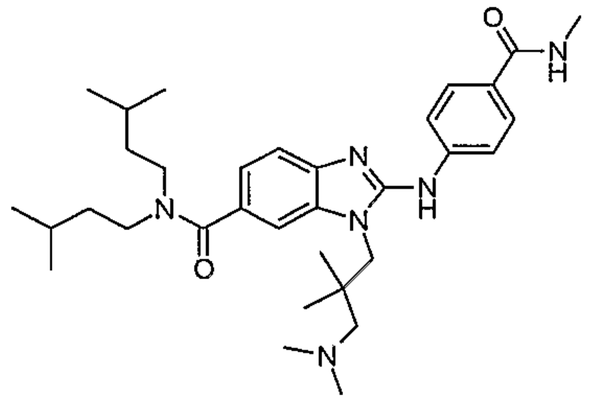
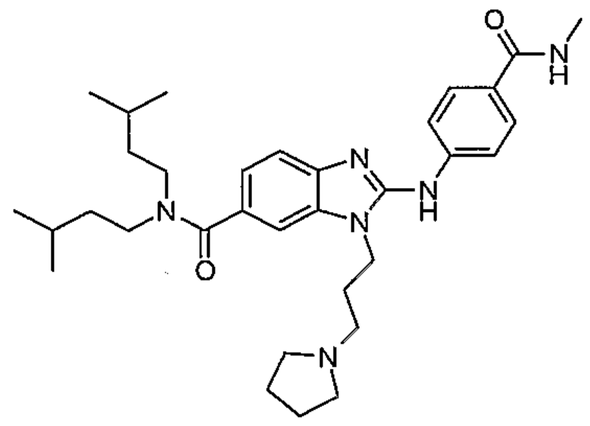
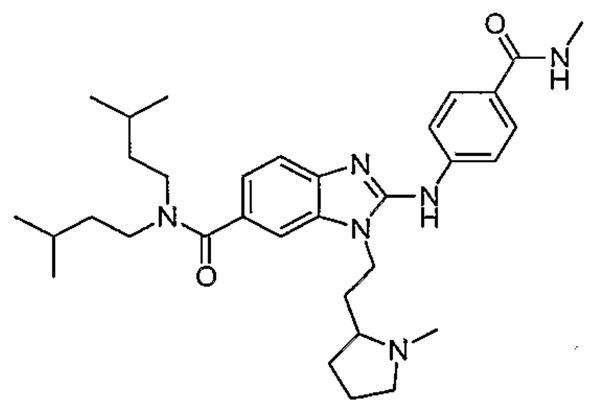
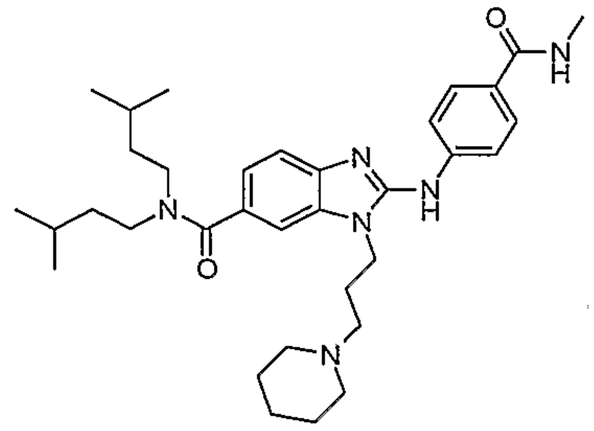
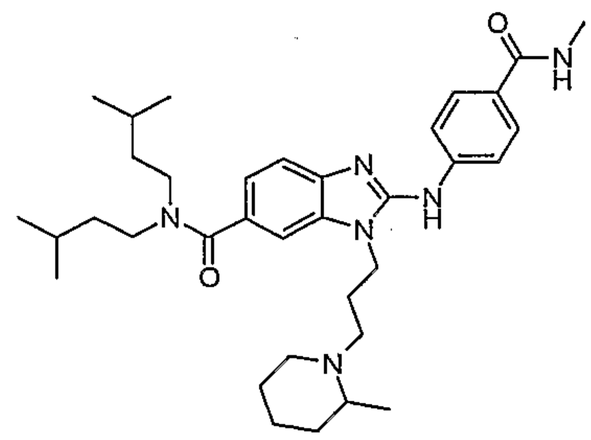
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
107		500,1	8,0
108		440,2	7,7
109		490,2	8,4
110		478,3	8,2
111		548,1	8,1
112		479,2	7,6

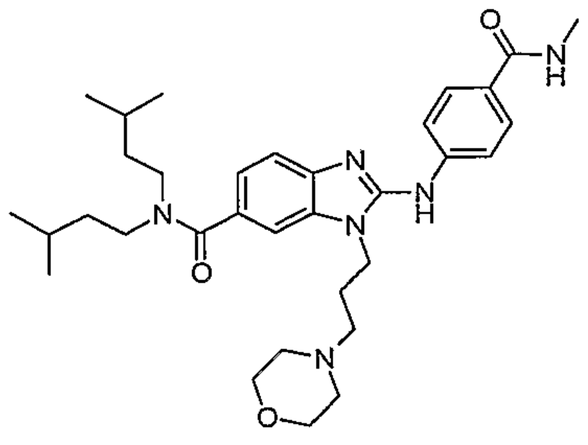
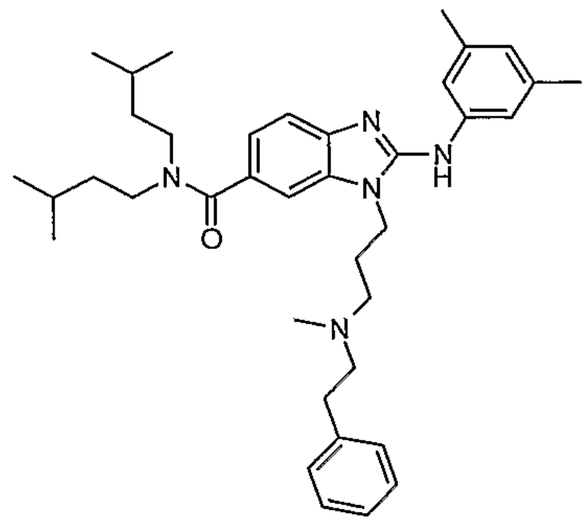
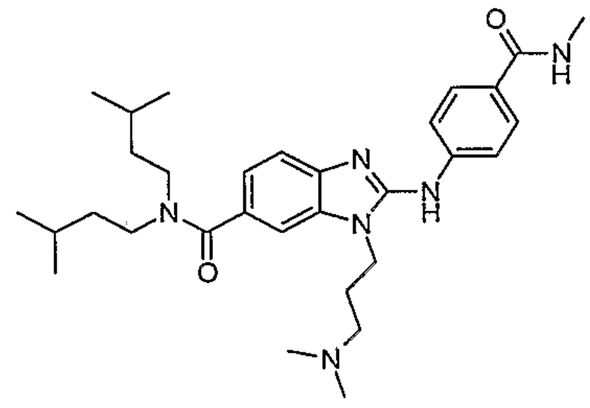
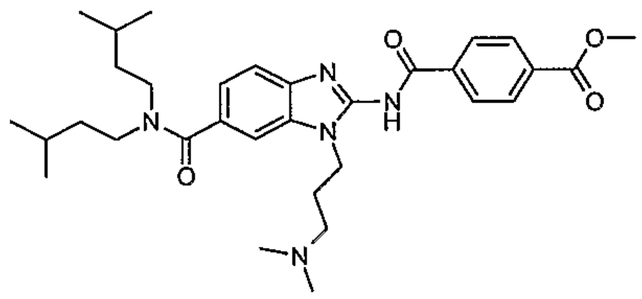
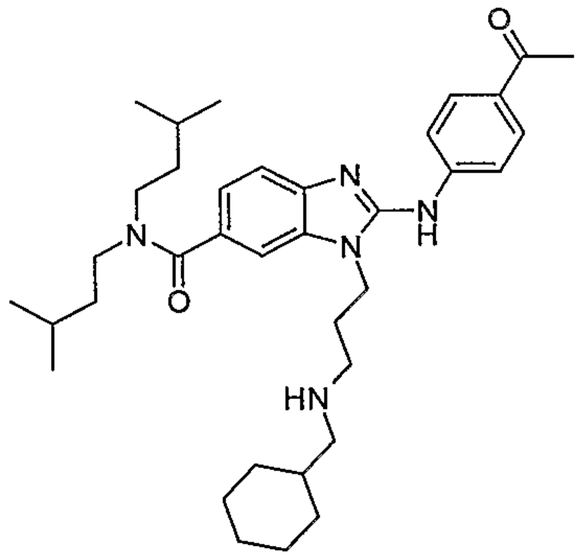
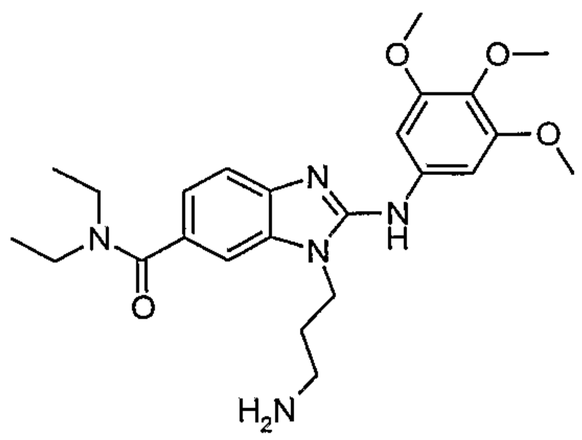
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
113		478,2	8,1
114		637,3	8,8
115		653,3	9,0
116		547,3	8,8
117		563,3	9,0

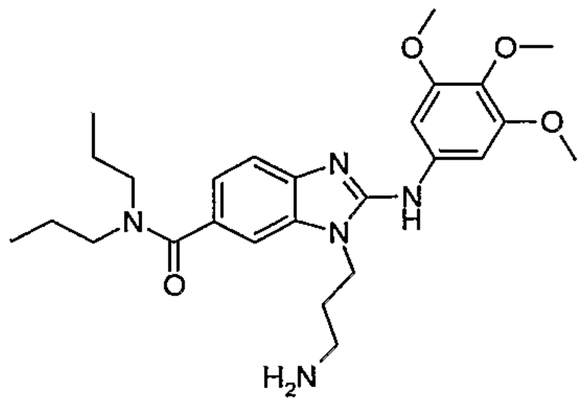
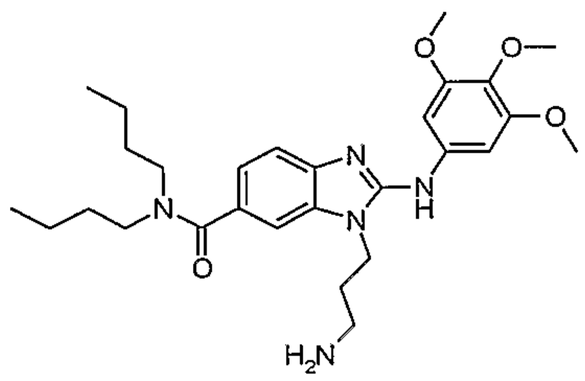
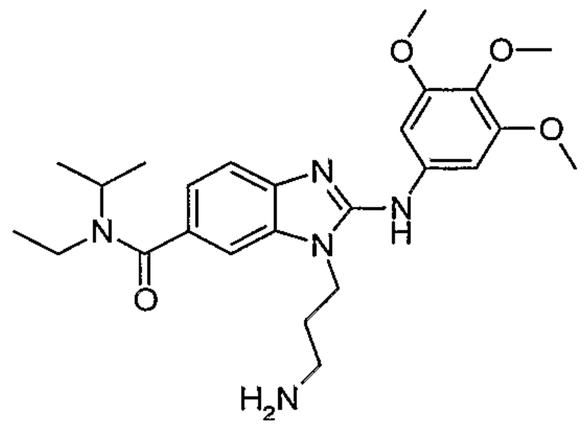
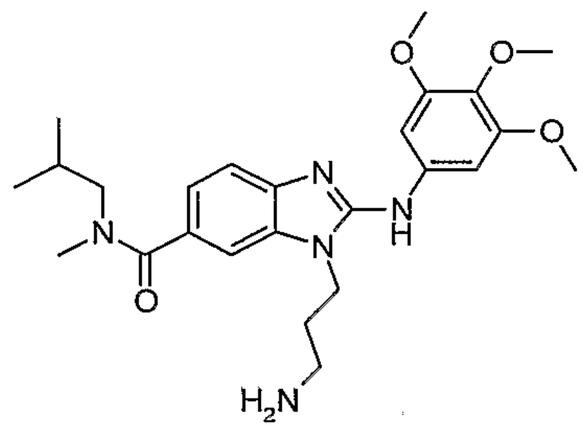
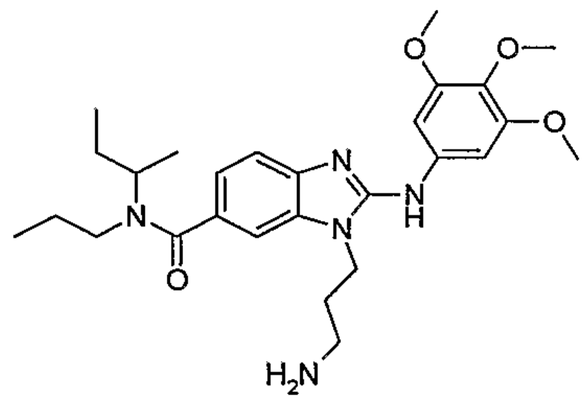
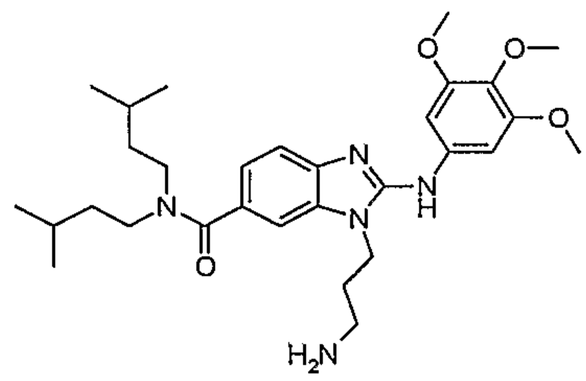
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
118		610,4	9,1
119		626,4	9,3
120		520,3	8,5
121		534,3	8,7
122		536,3	8,6
123		550,3	8,2

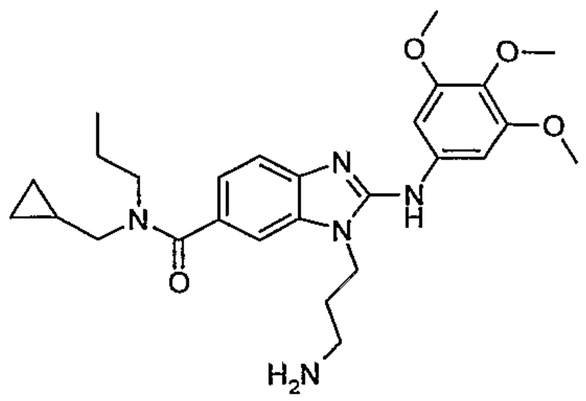
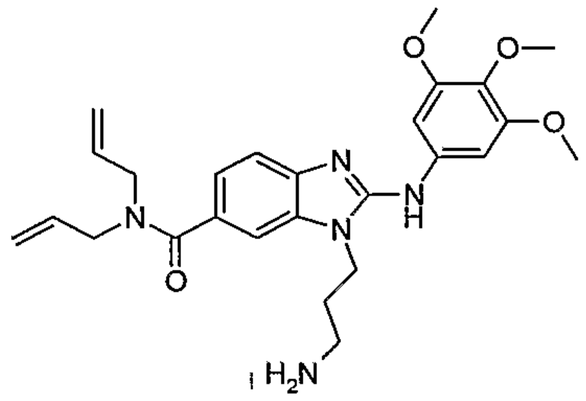
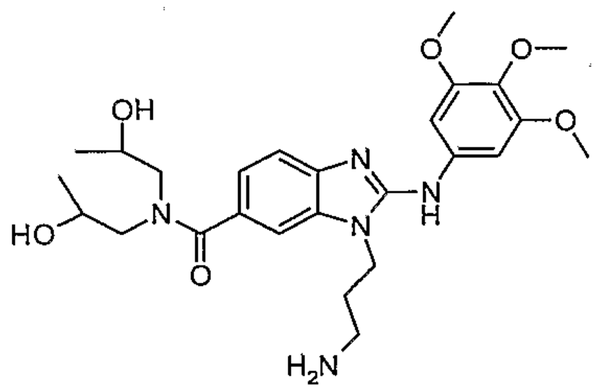
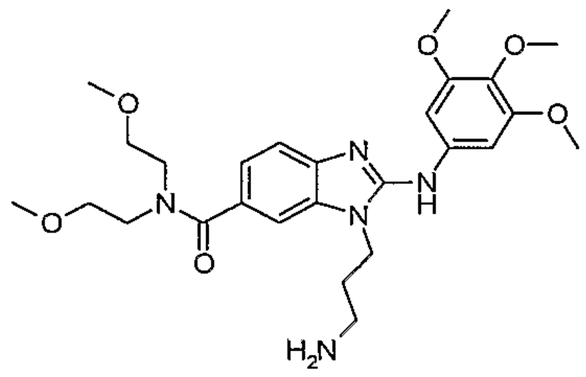
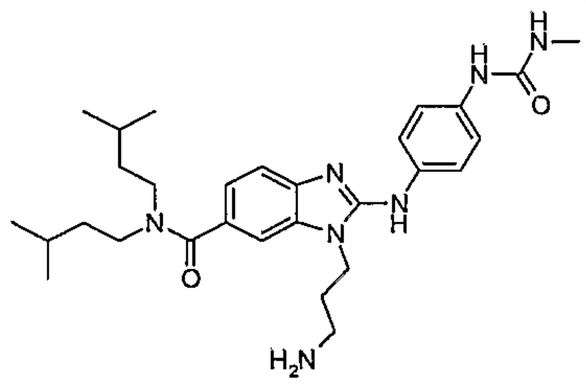
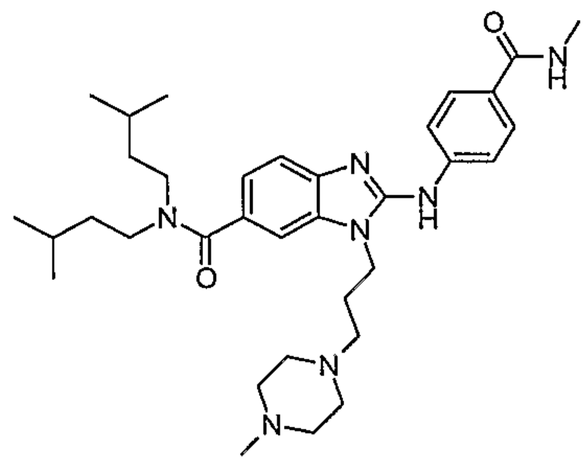
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
124		535,3	8,0
125		506,3	8,4
126		548,3	8,6
127		548,3	8,8
128		546,3	8,6
129		546,3	8,6

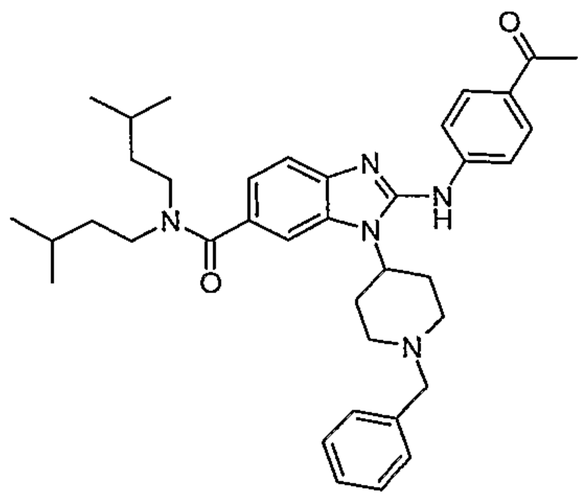
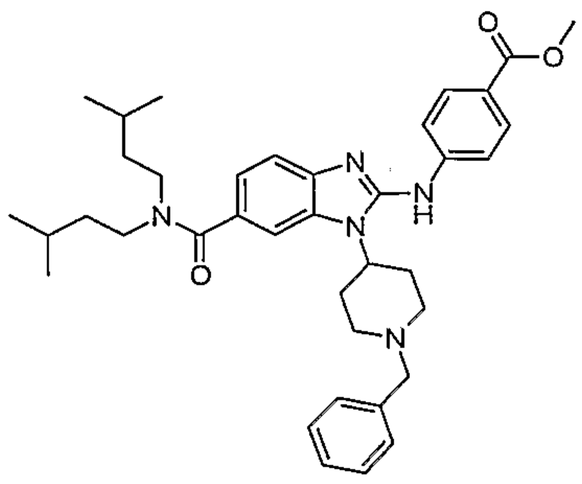
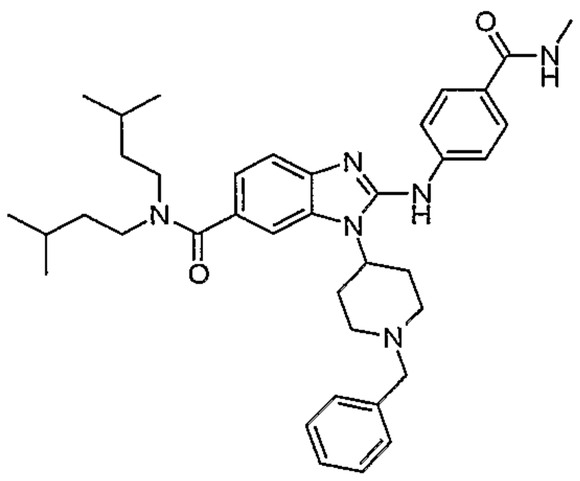
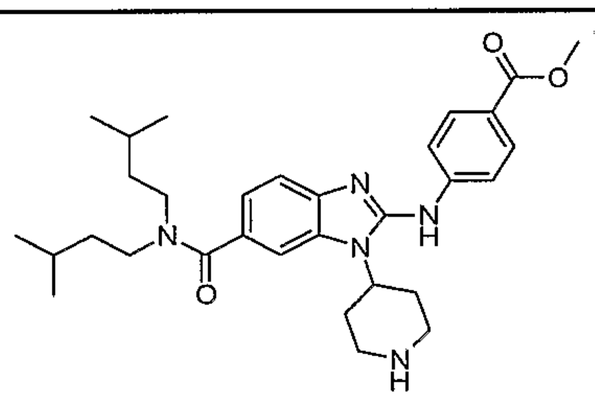
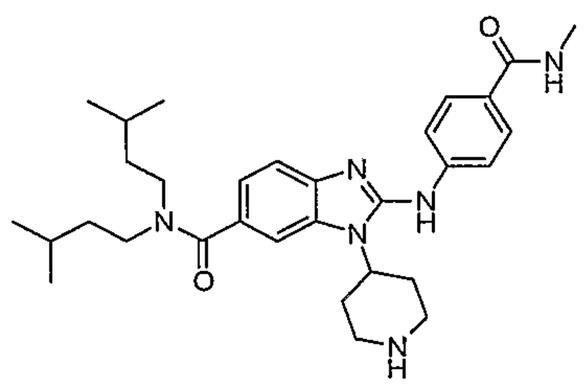
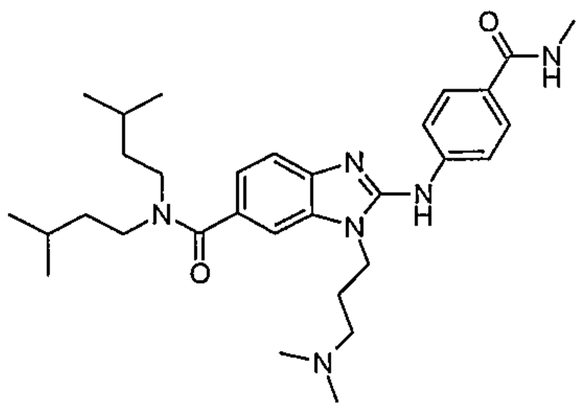
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
130		560,3	8,6
131		574,3	8,7
132		562,3	8,5
133		575,3	8,3
134		522,3	8,2
135		521,2	8,1

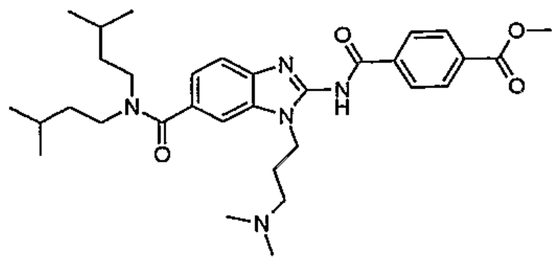
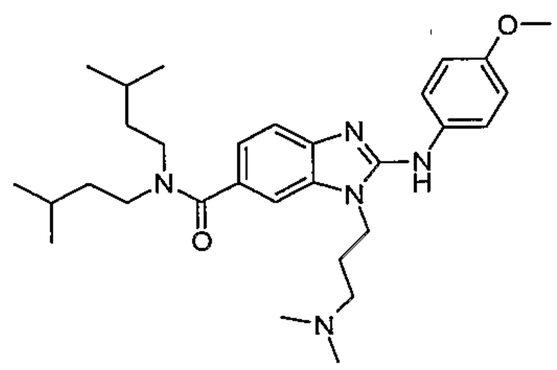
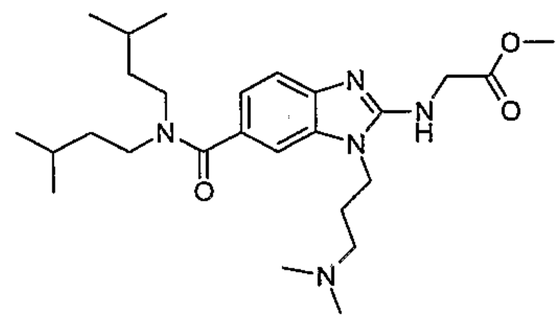
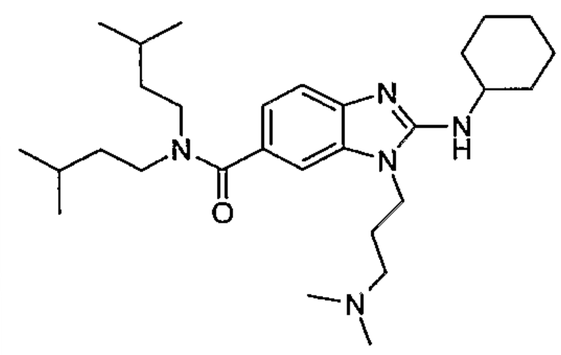
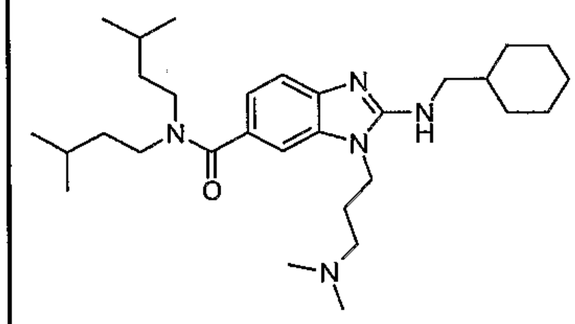
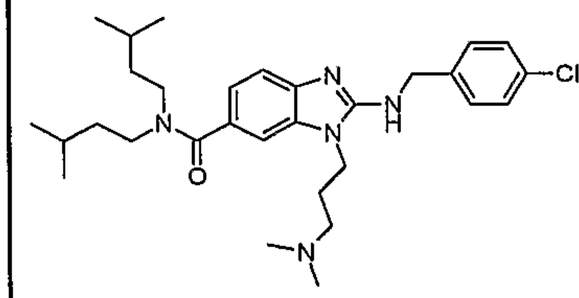
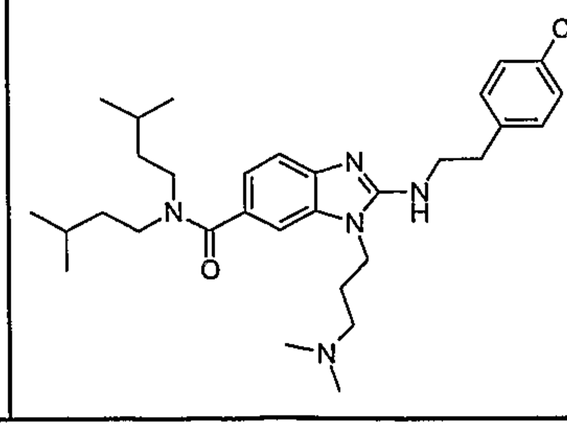
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
136		563,2	8,2
137		563,2	8,3
138		561,2	8,2
139		561,2	8,2
140		575,2	8,2
141		589,2	8,3

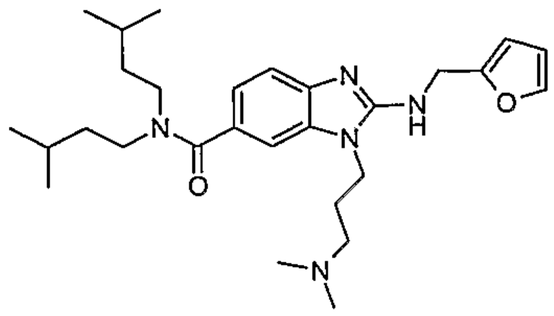
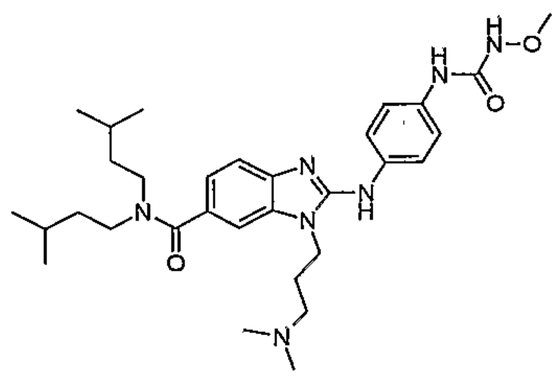
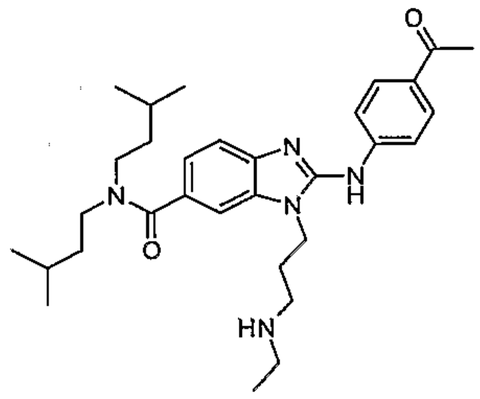
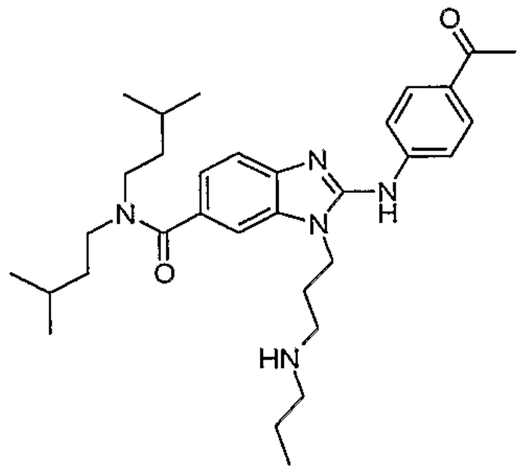
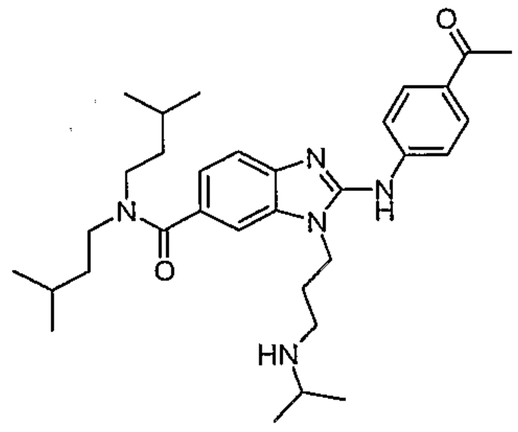
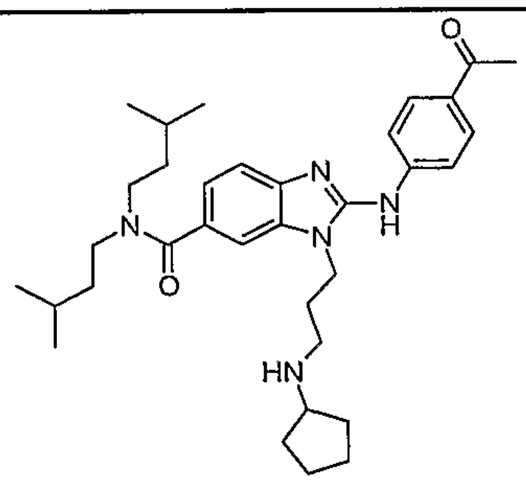
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
142		577,2	8,1
143		594,4	8,8
144		535,4	8,0
145		564,4	9,5
146		588,4	9,2
147		456,2	7,2

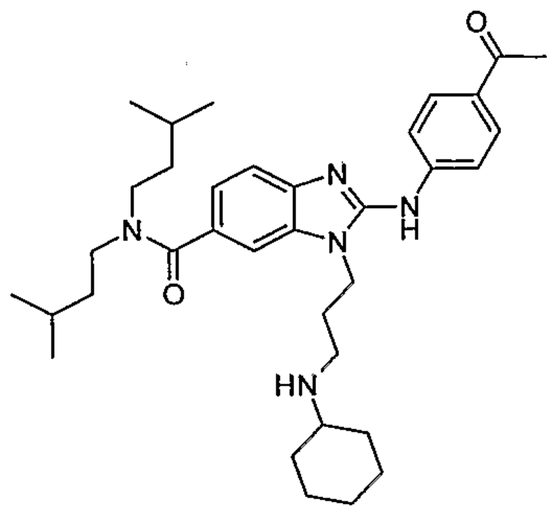
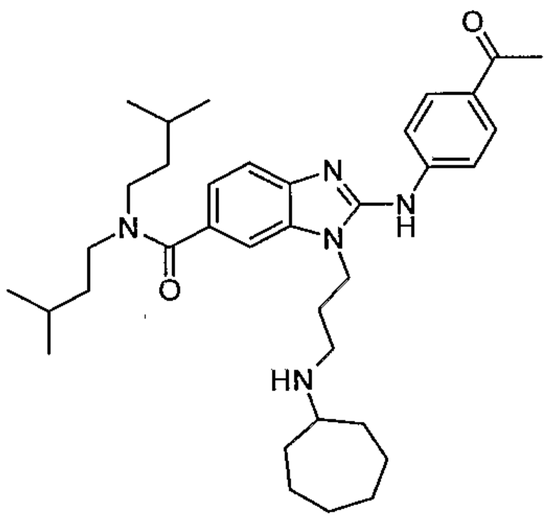
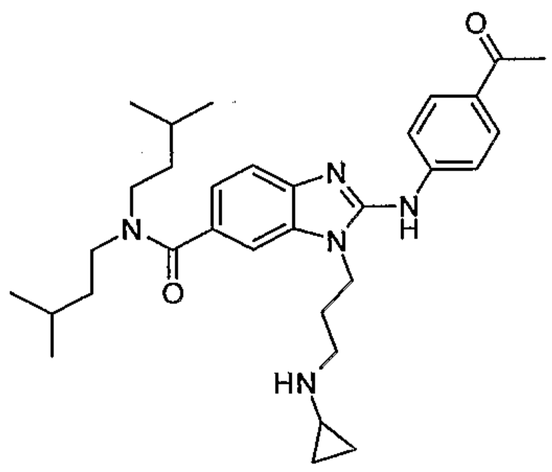
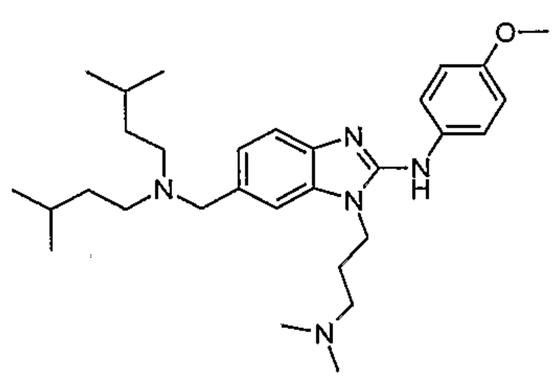
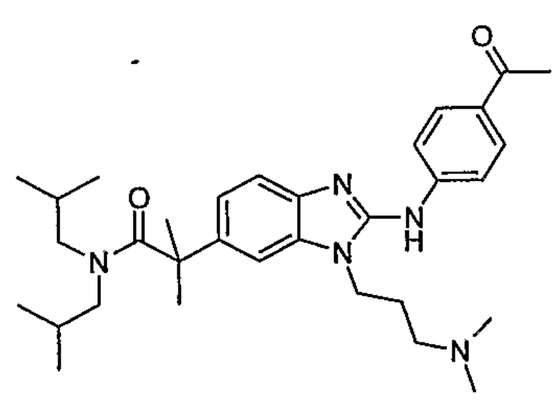
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
148		484,3	7,5
149		512,2	7,8
150		470,3	7,3
151		470,2	7,4
152		498,3	7,6
153		540,2	8,1

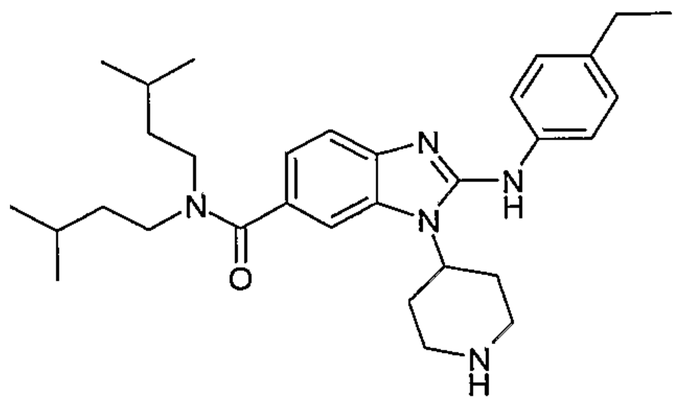
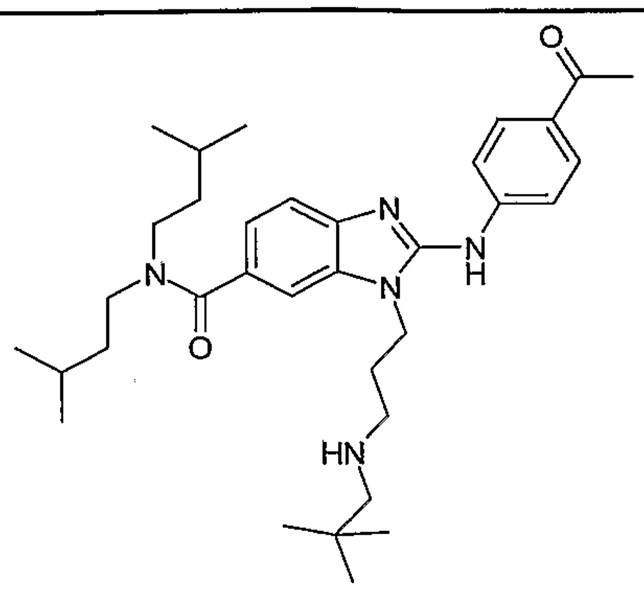
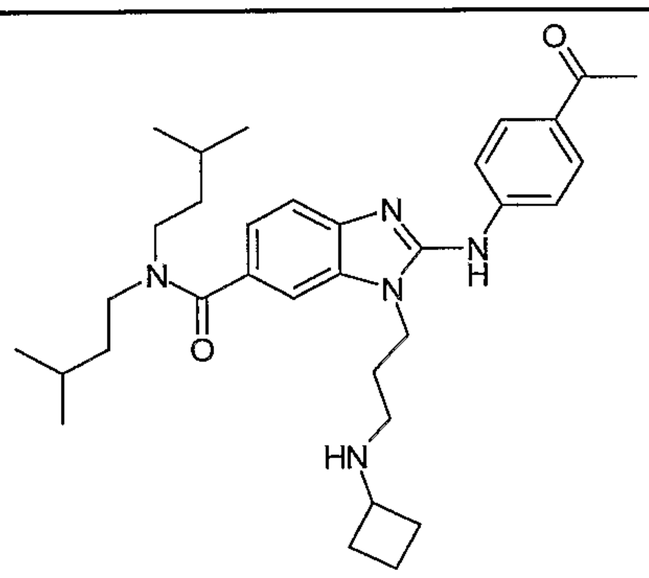
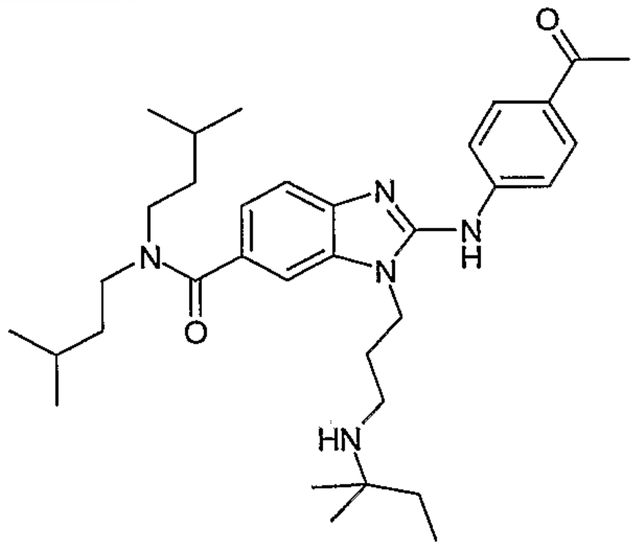
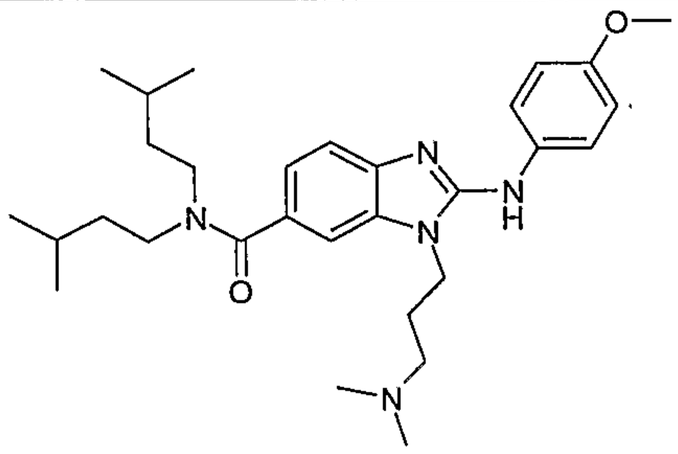
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
154		496,3	7,6
155		480,3	7,4
156		516,0	7,0
157		516,2	7,2
158		522,3	7,9
159		590,2	8,0

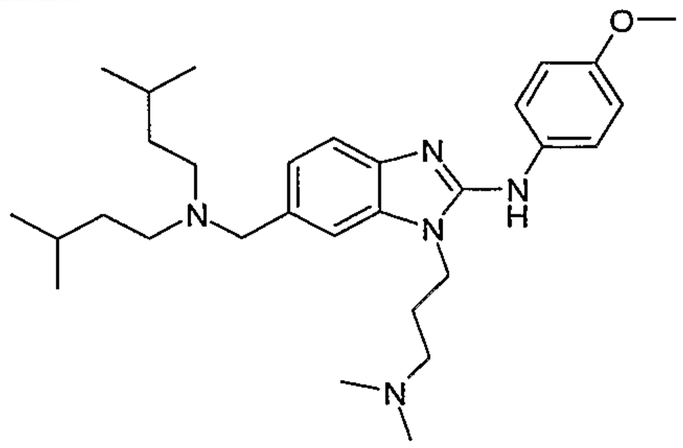
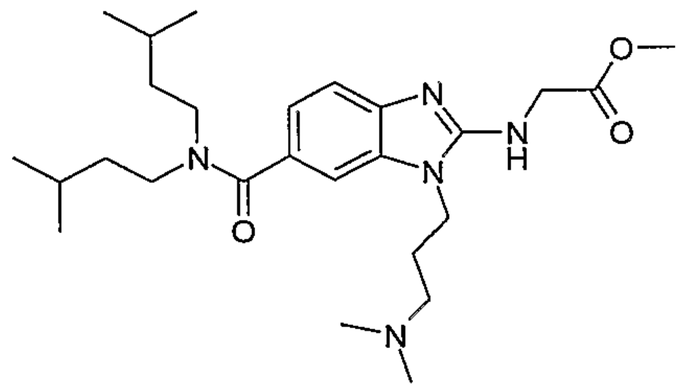
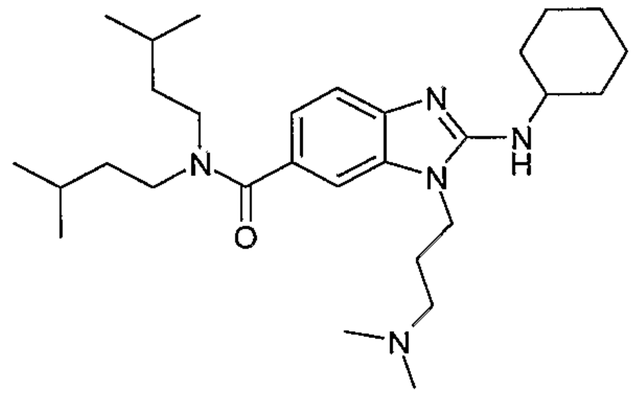
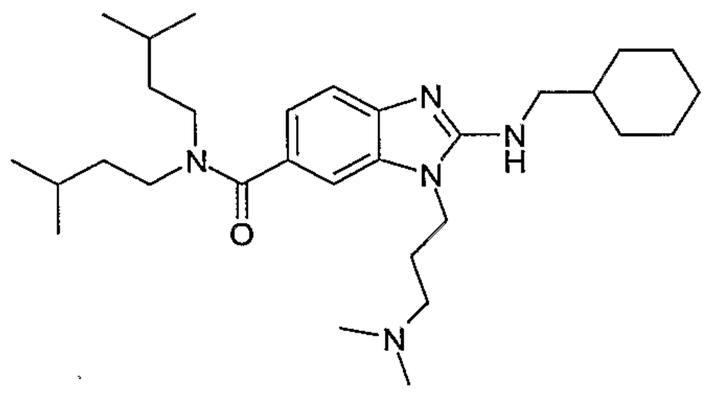
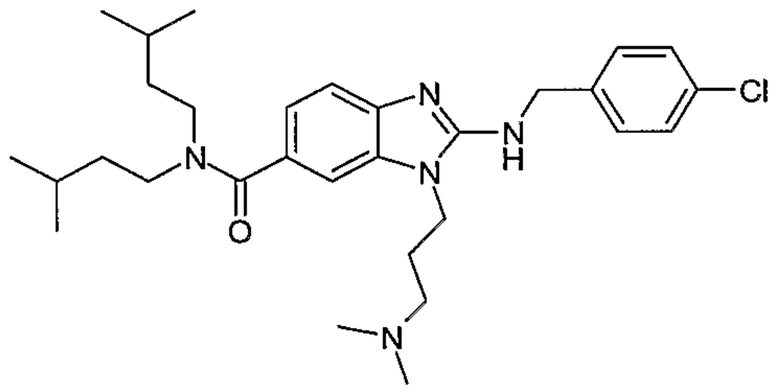
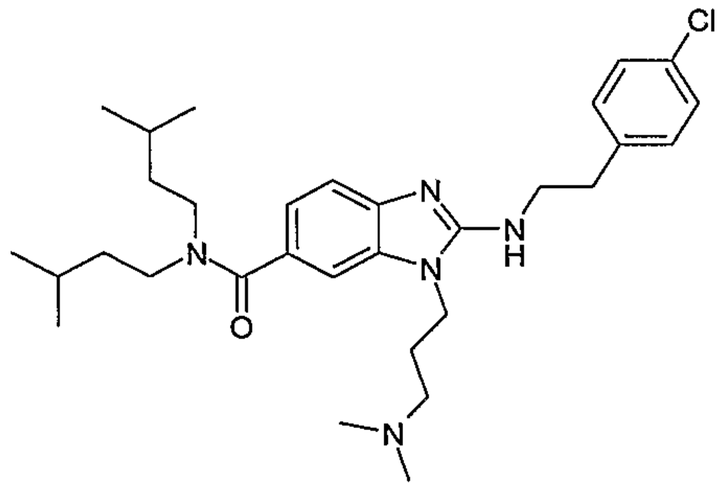
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
160		608,5	9,2
161		624,5	9,4
162		623,5	8,5
163		534,3	8,7
164		533,3	8,0
165		535,4	8,0

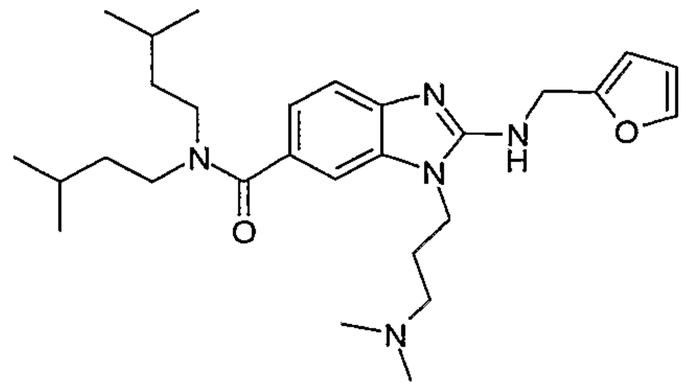
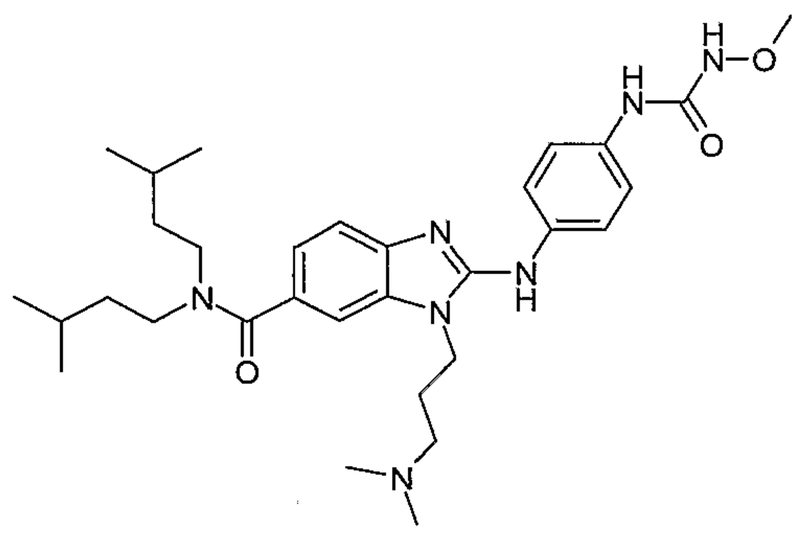
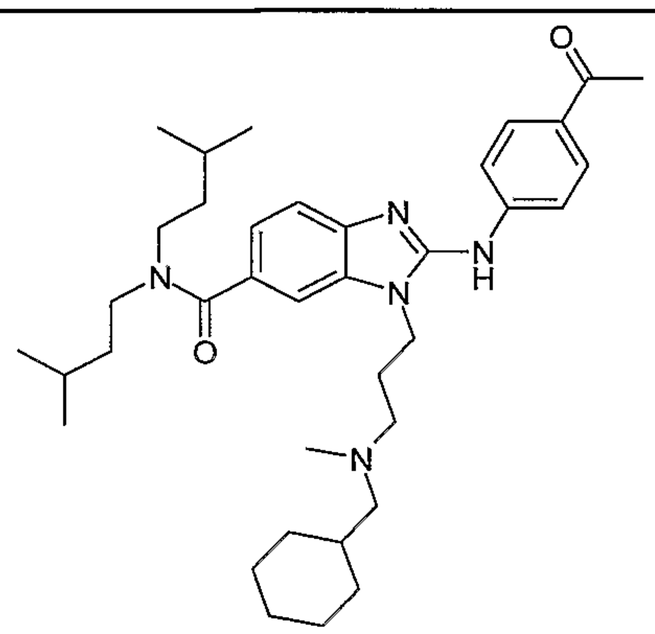
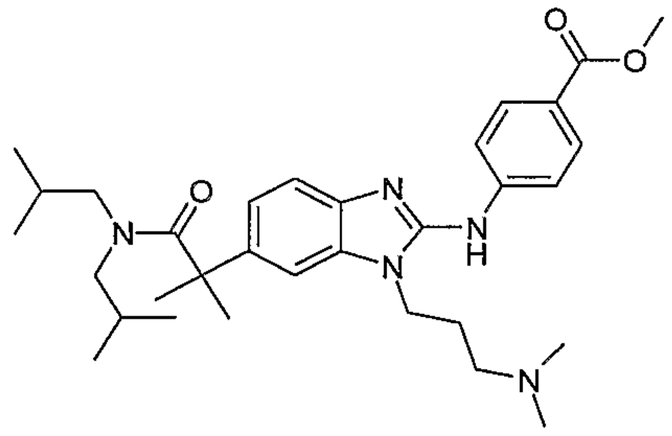
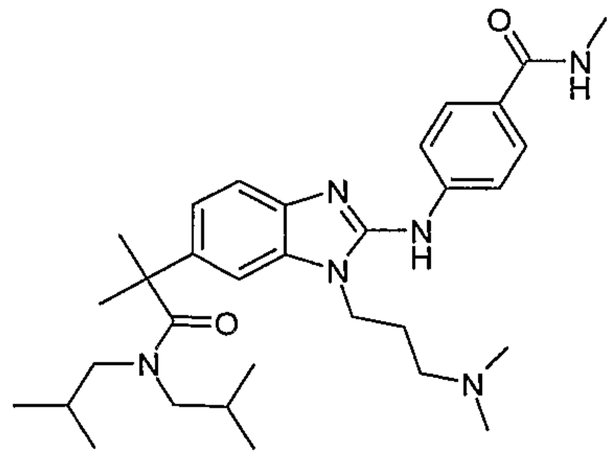
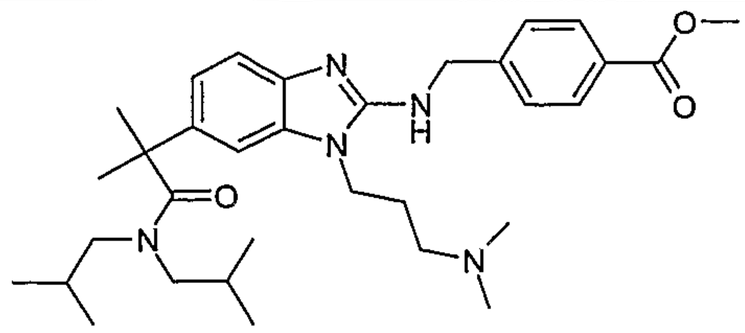
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
166		564,4	9,5
167		508,2	8,2
168		474,3	8,0
169		484,4	8,2
170		498,4	8,4
171		526,3	8,4
172		540,3	8,5

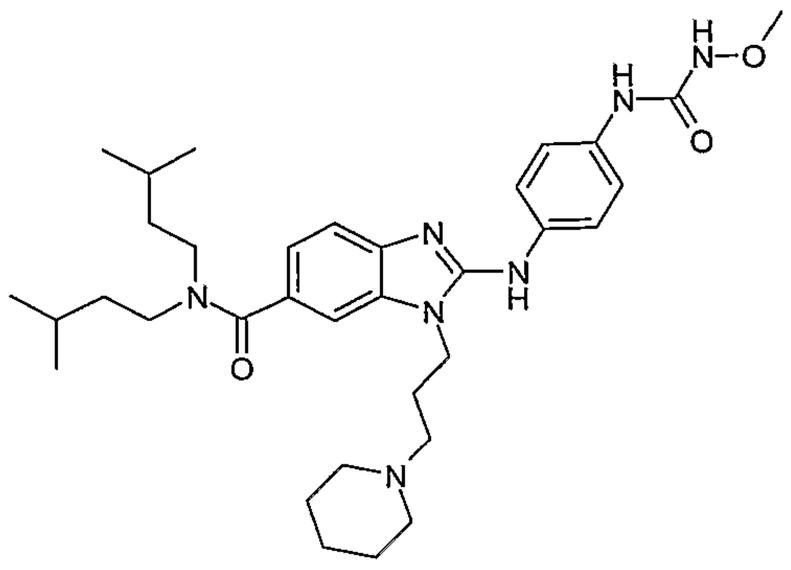
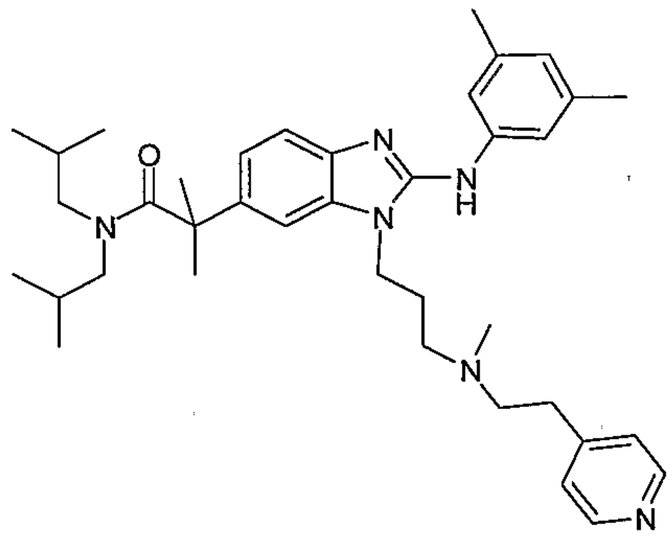
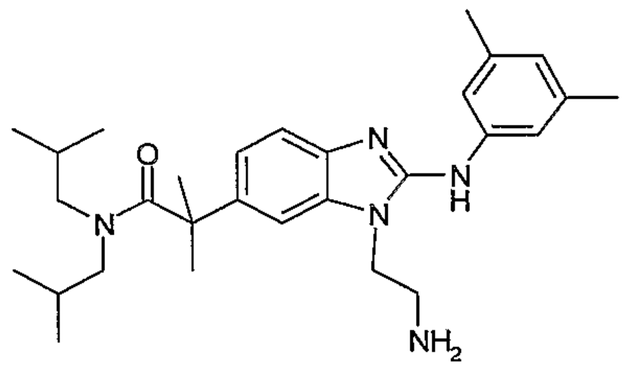
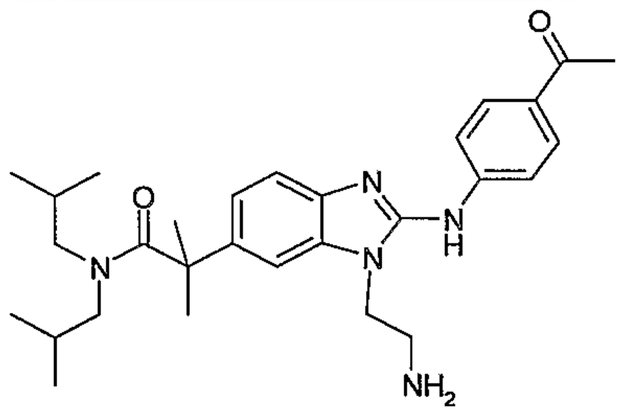
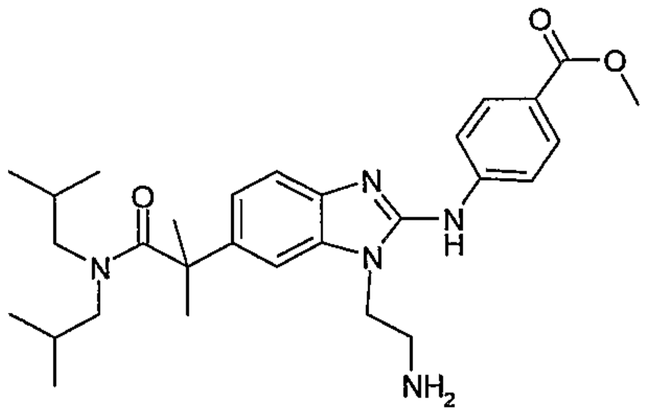
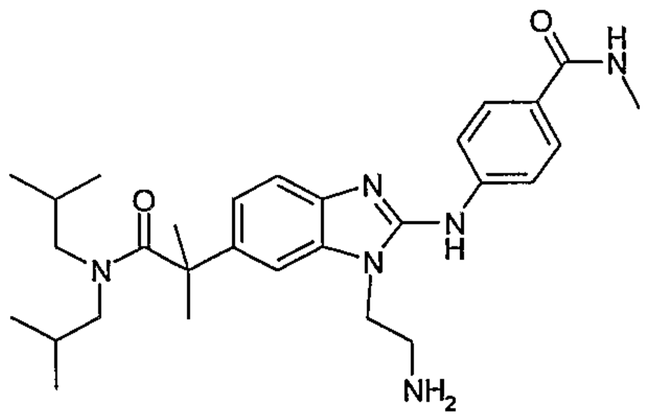
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
173		482,3	8,1
174		566,4	8,1
175		520,2	8,6
176		534,2	8,7
177		534,2	8,7
178		560,2	8,9

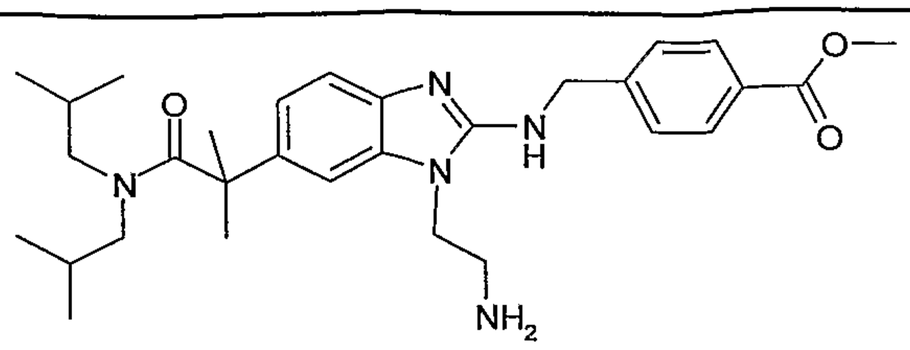
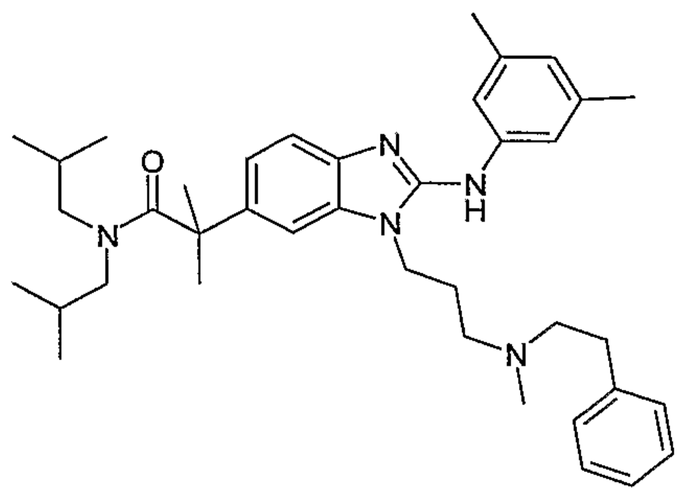
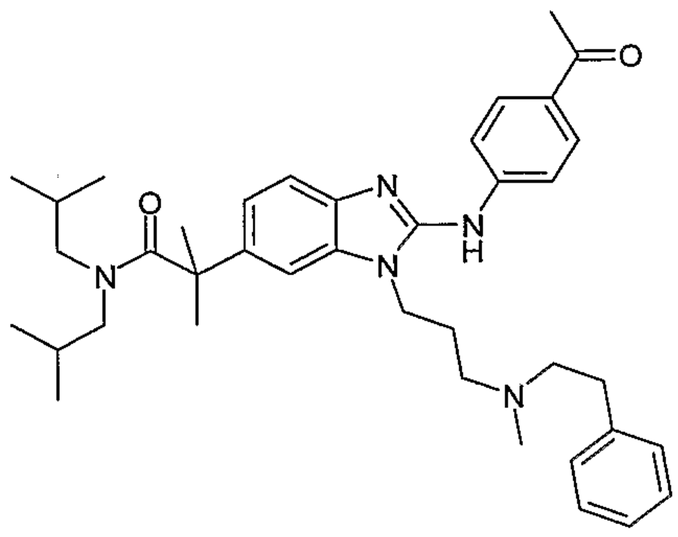
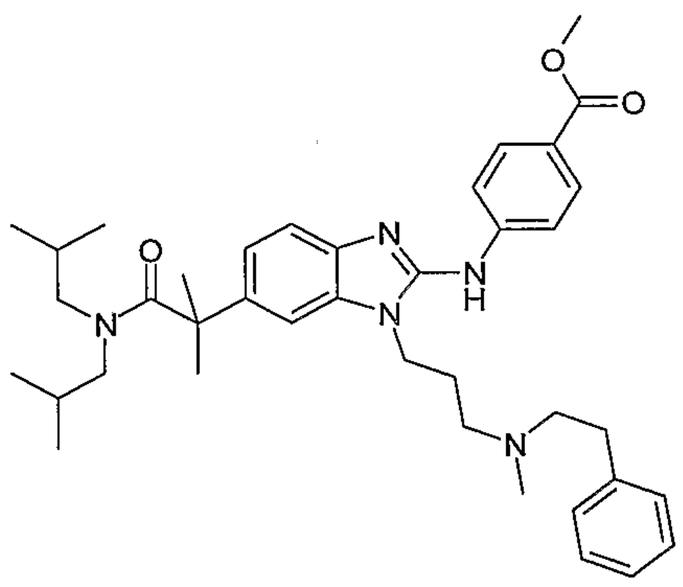
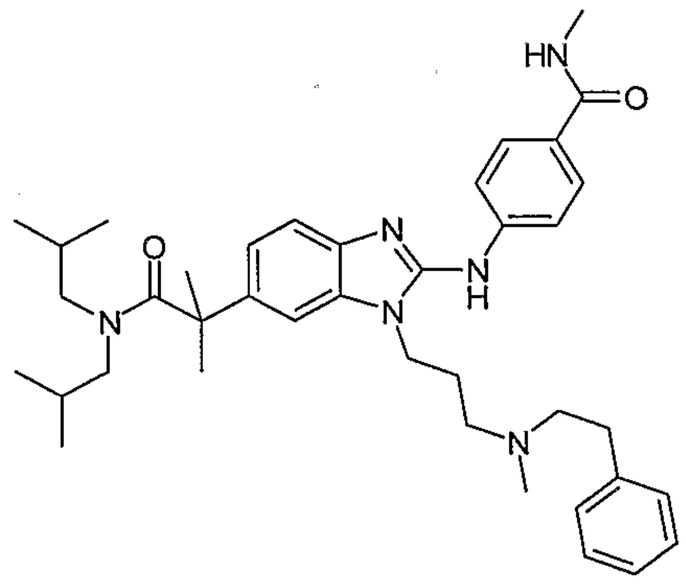
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
179		574,2	9,0
180		588,2	9,1
181		532,2	8,6
182		494,4	7,5
183		534,4	8,1

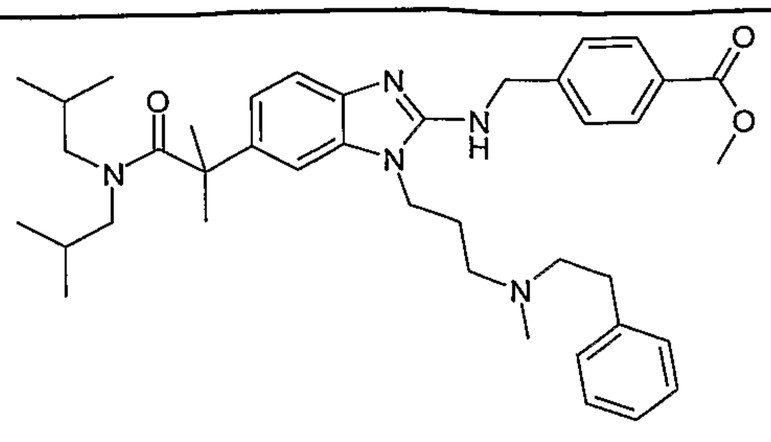
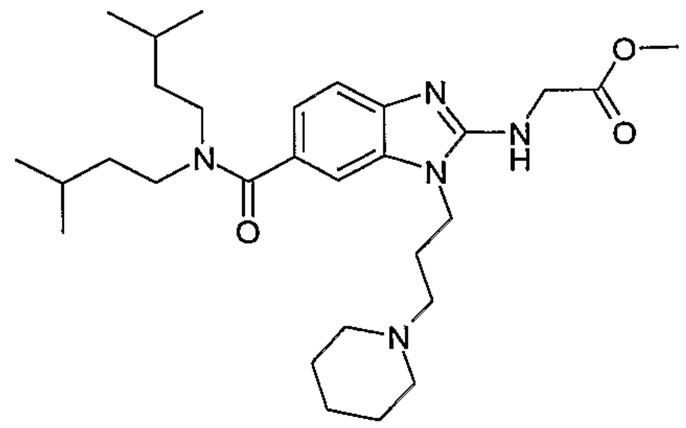
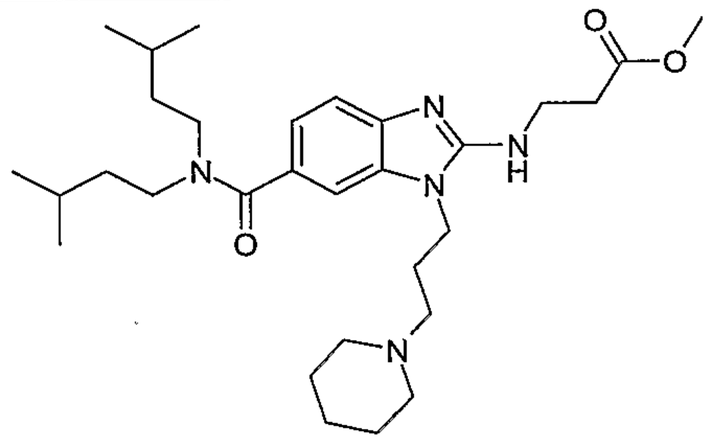
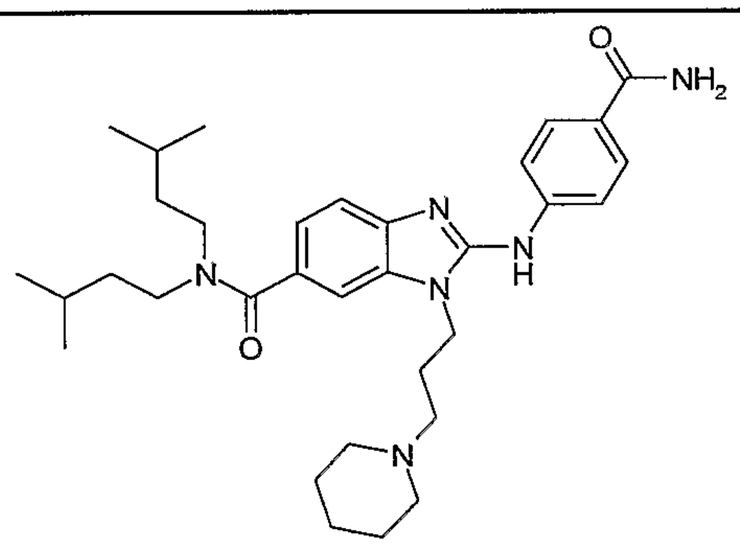
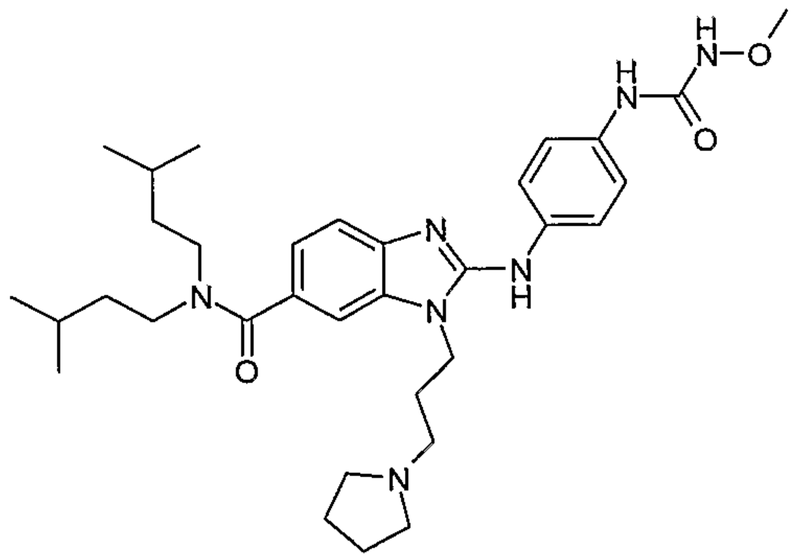
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
184		504,4	8,4
185		562,2	8,9
186		546,2	8,7
187		562,2	8,9
188		508,2	8,2

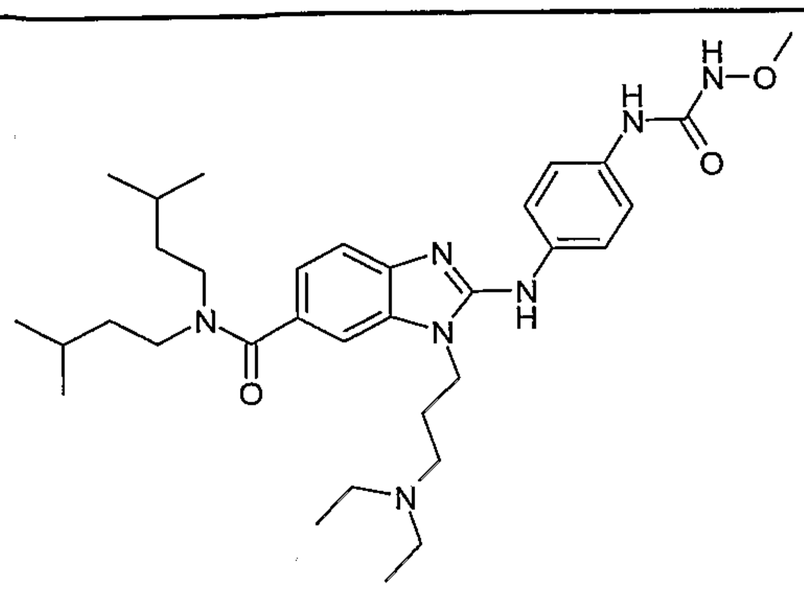
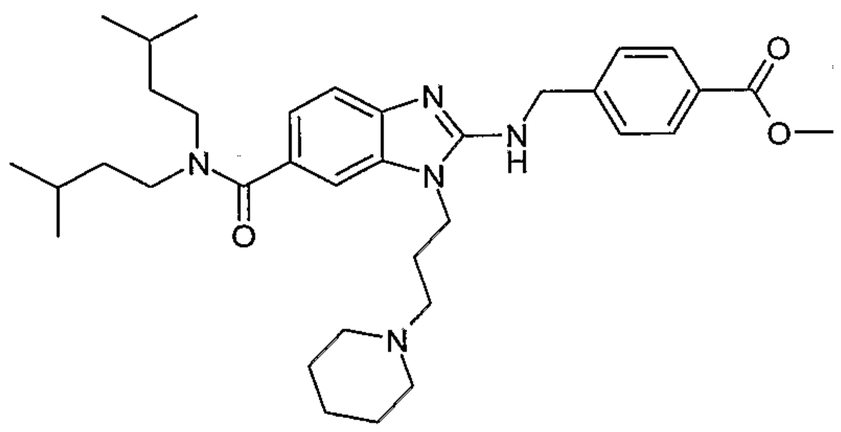
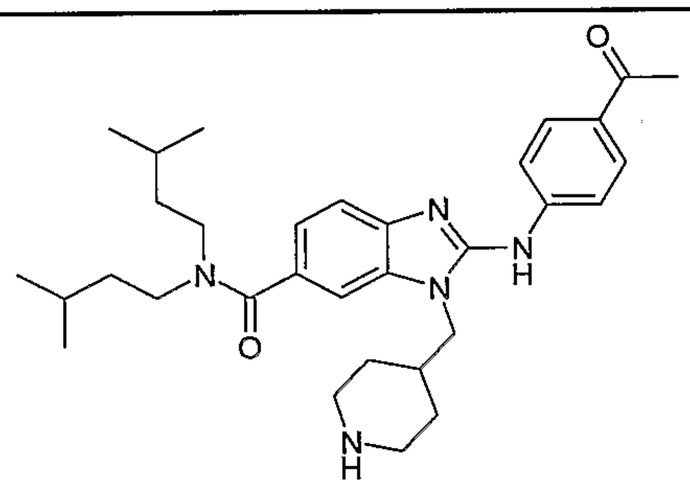
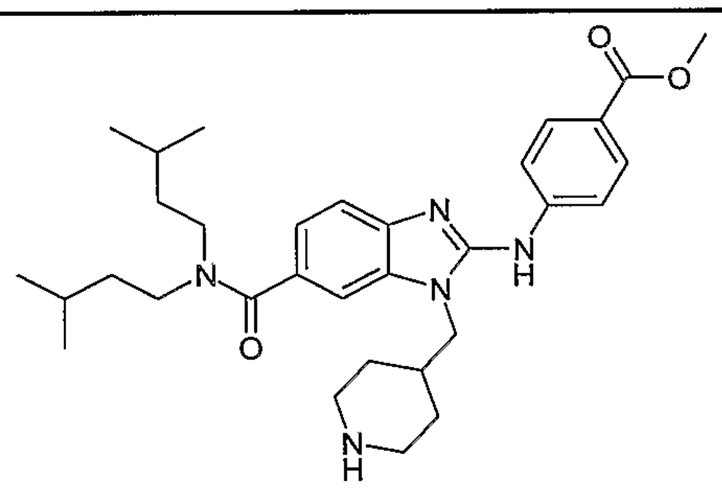
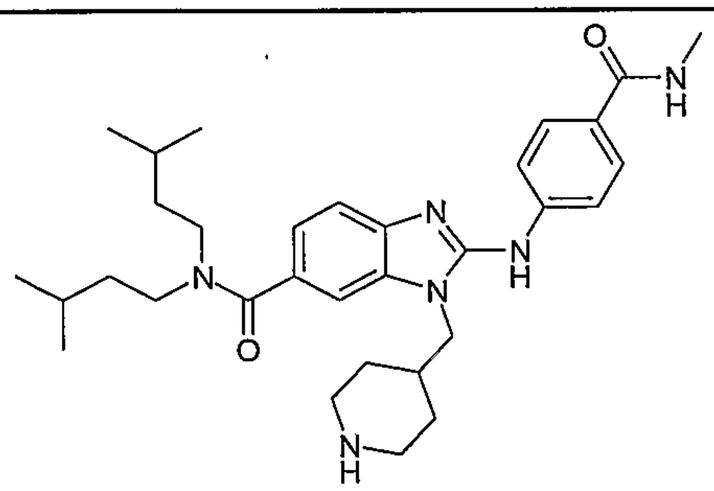
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
189		494,4	7,5
190		474,3	8,0
191		484,4	8,2
192		498,4	8,4
193		526,3	8,4
194		540,3	8,5

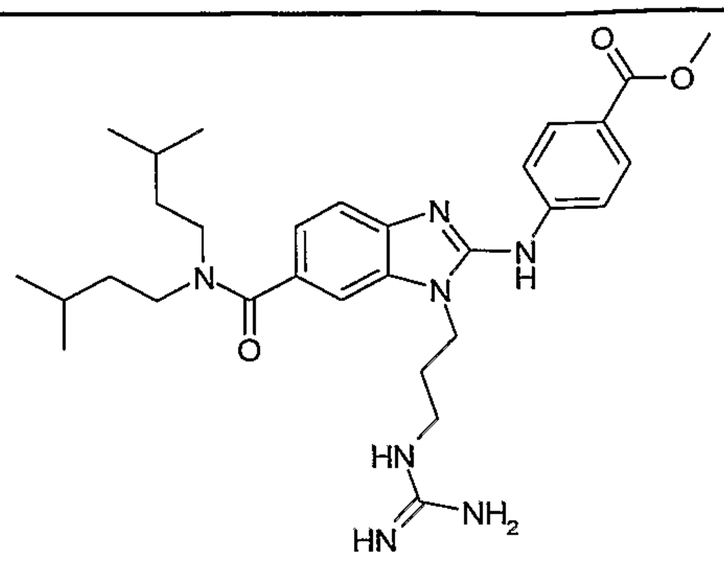
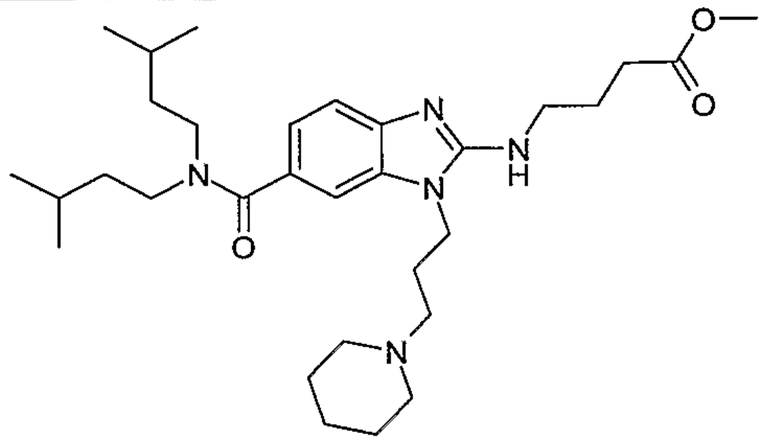
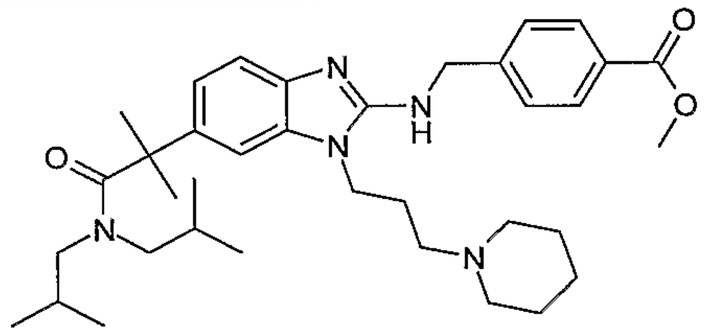
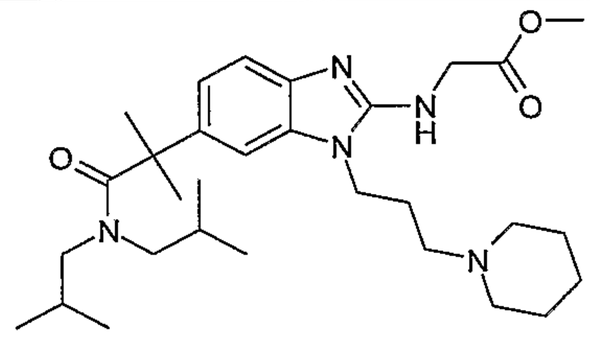
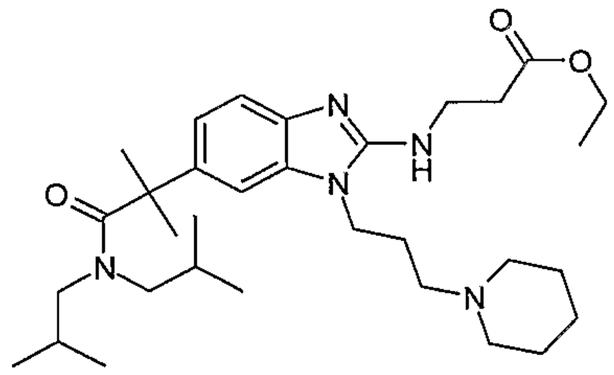
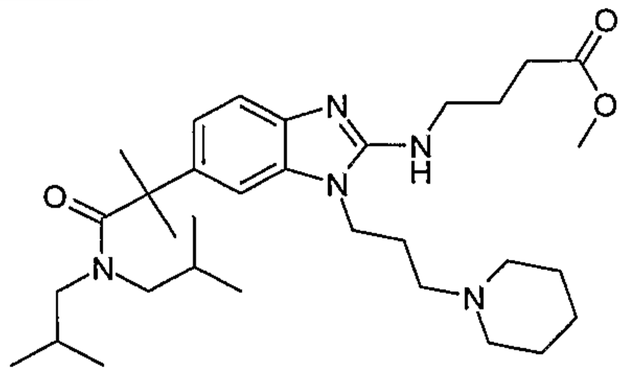
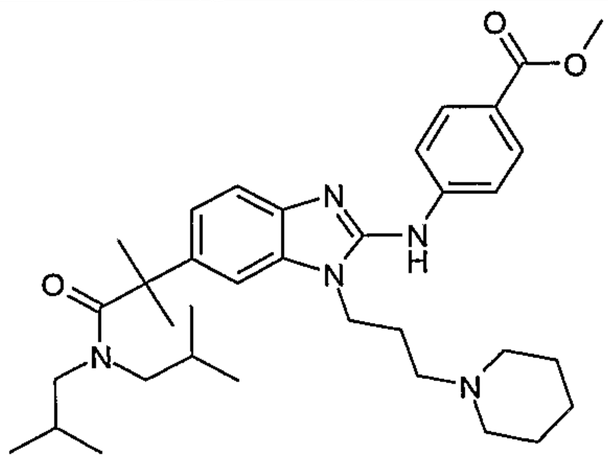
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
195		482,3	8,1
196		566,4	8,1
197		602,3	9,2
198		550,3	8,1
199		549,3	7,8
200		564,4	8,1

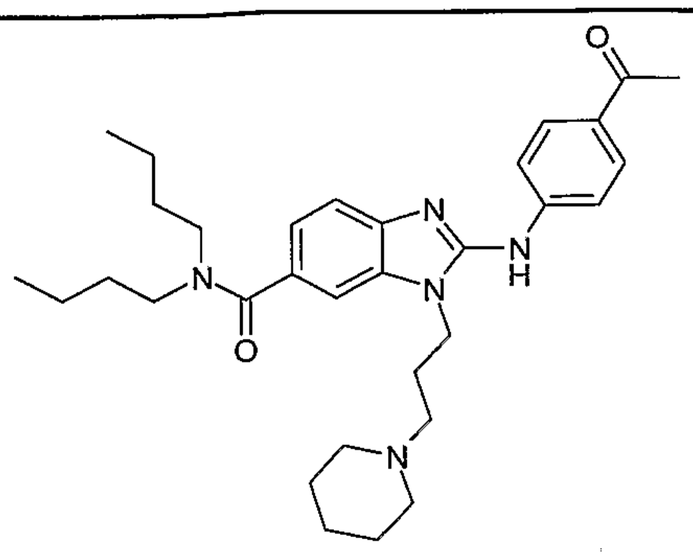
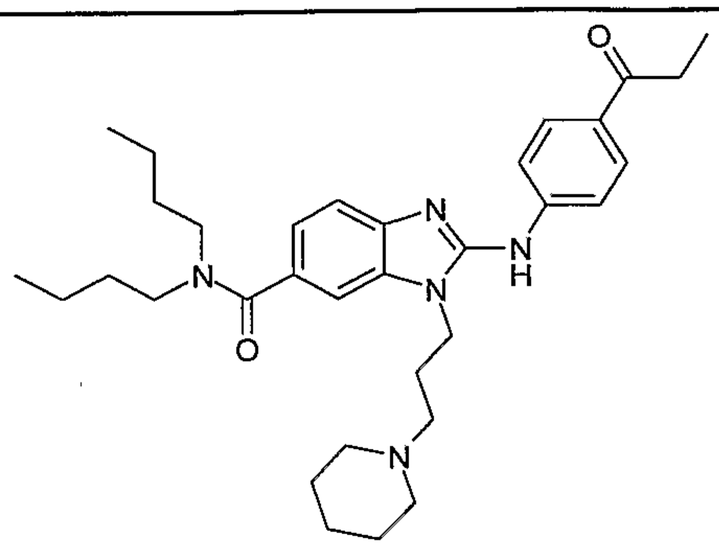
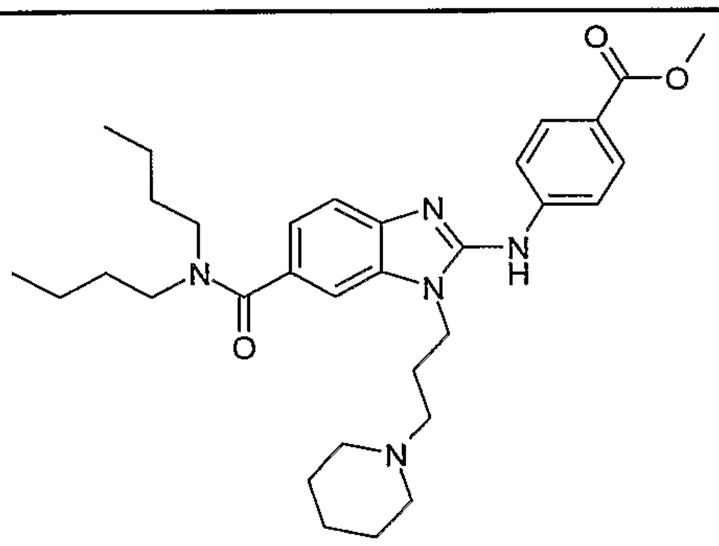
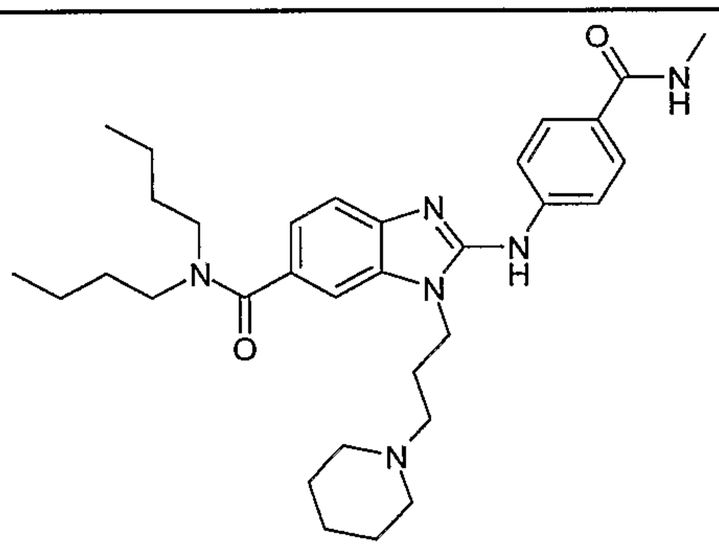
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
201		606,4	8,2
203		611,4	7,4
204		478,4	7,5
205		492,4	7,5
206		508,3	7,6
207		507,3	7,3

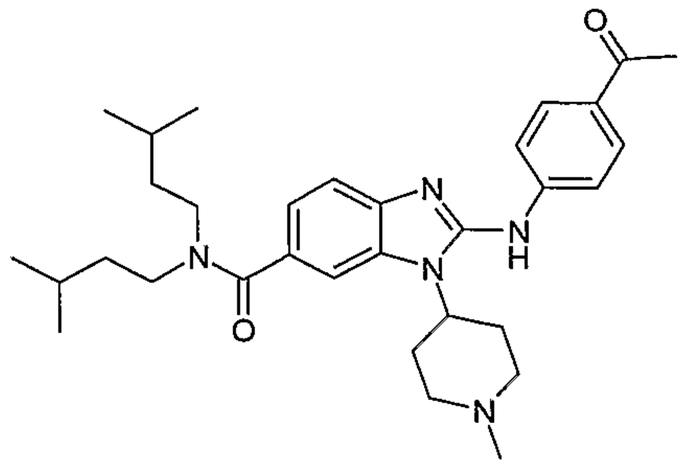
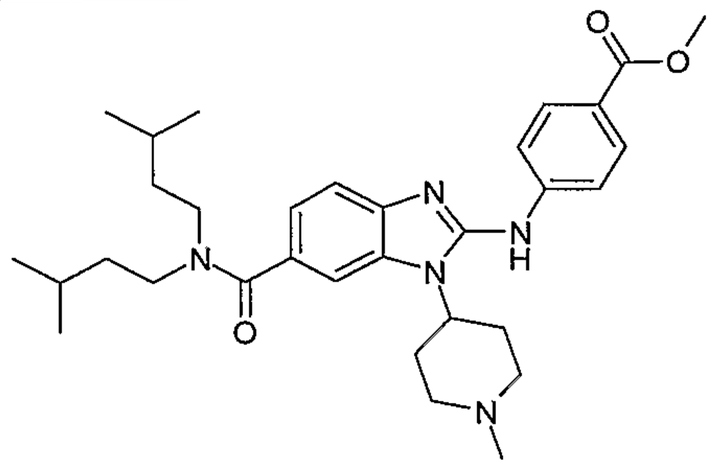
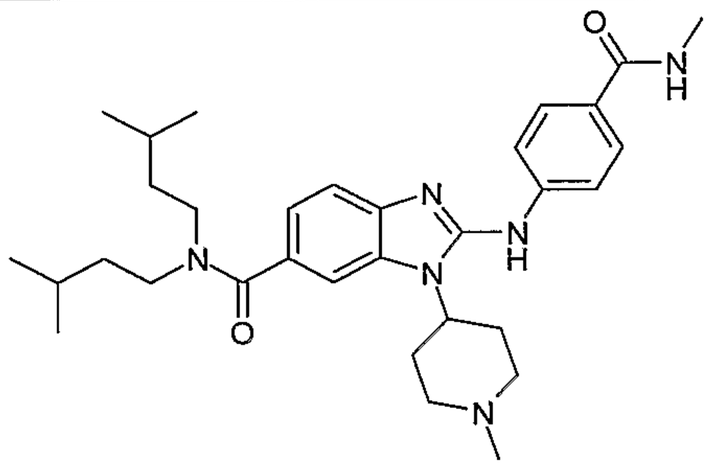
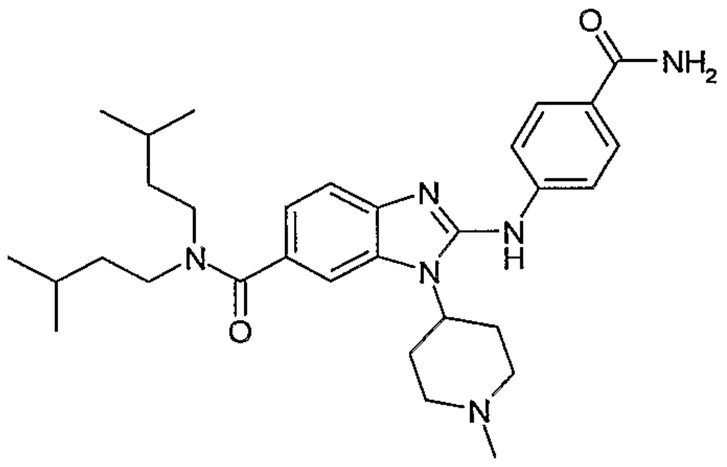
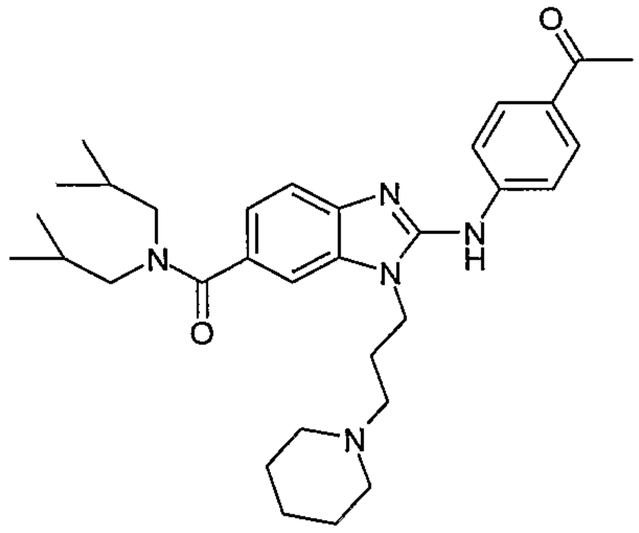
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
208		522,3	7,4
209		610,3	8,7
210		624,4	8,7
211		640,4	8,8
212		639,3	8,3

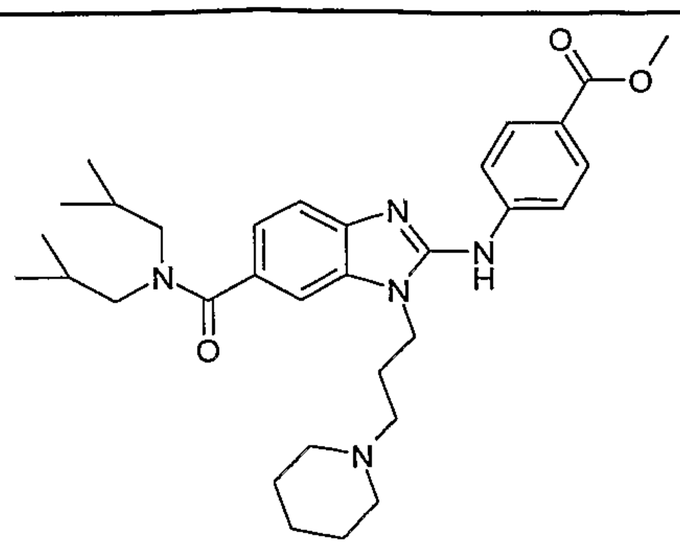
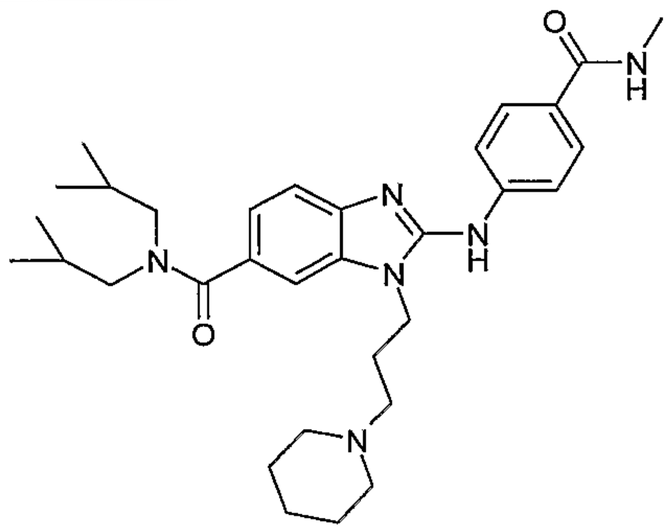
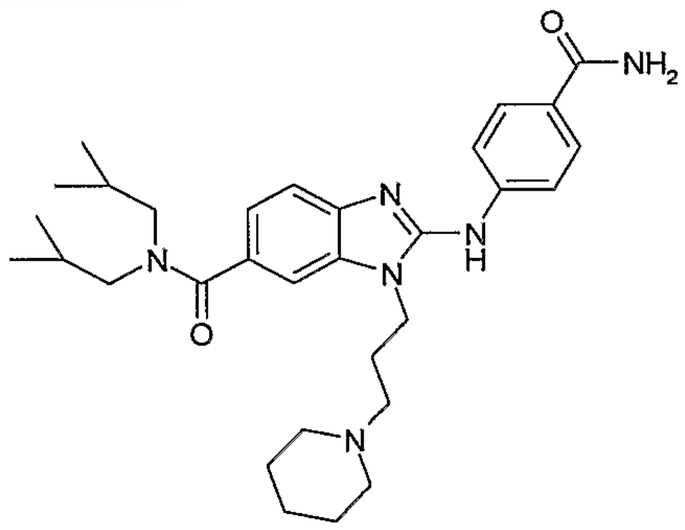
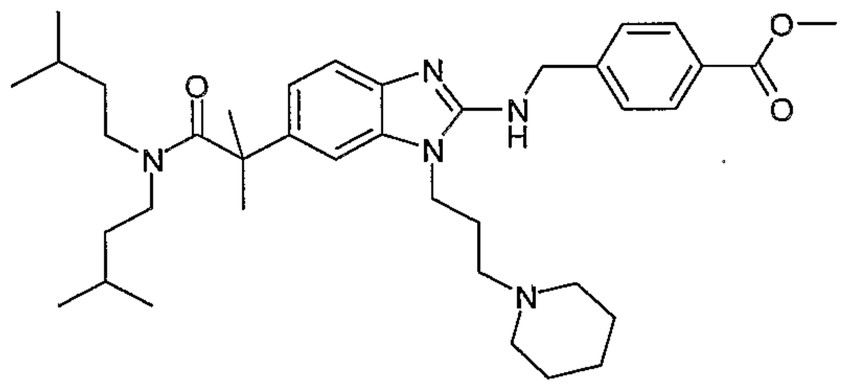
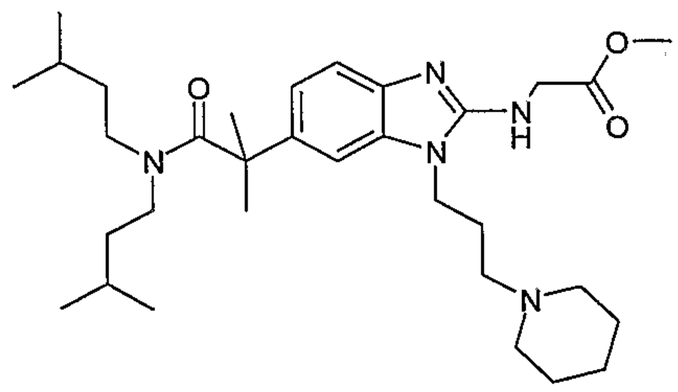
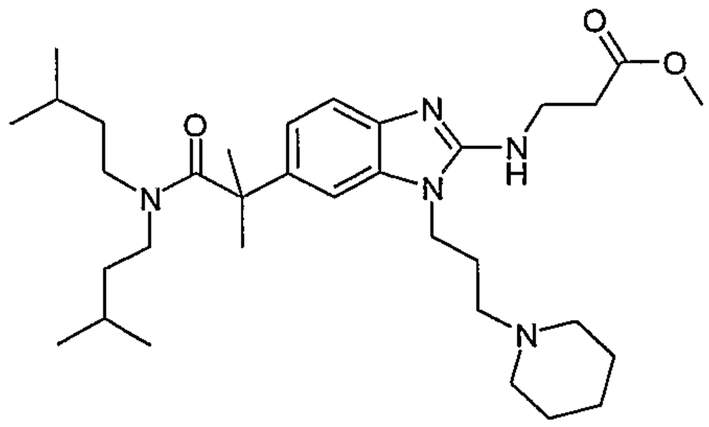
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
213		654,4	8,5
214		514,4	8,2
215		528,4	8,2
216		560,4	8,2
217		592,4	8,1

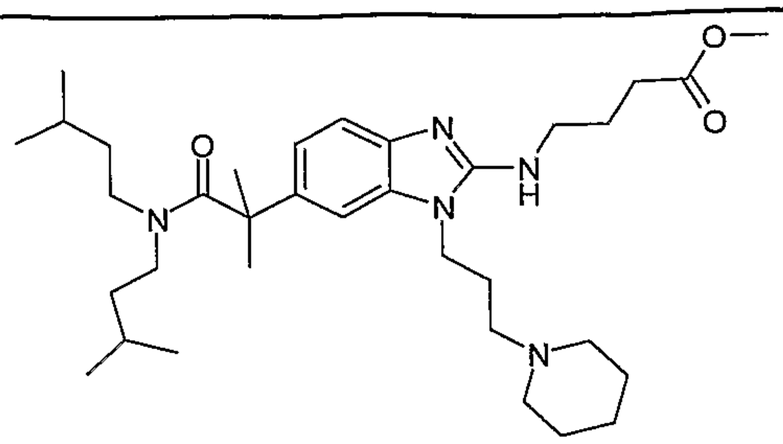
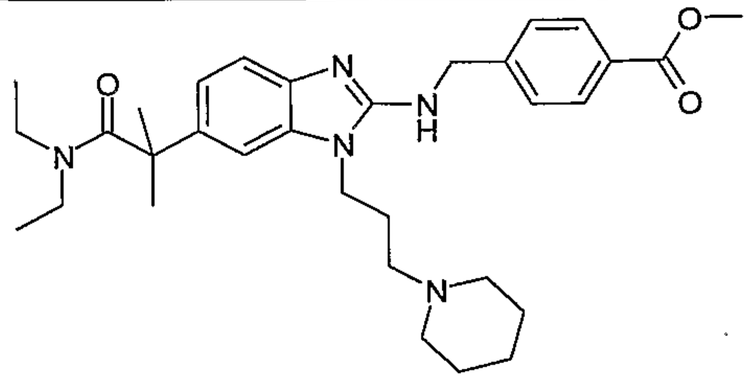
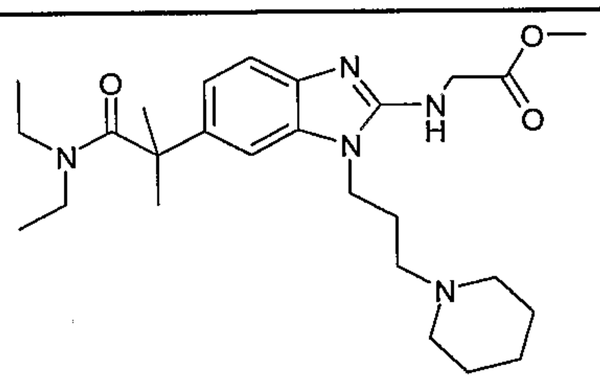
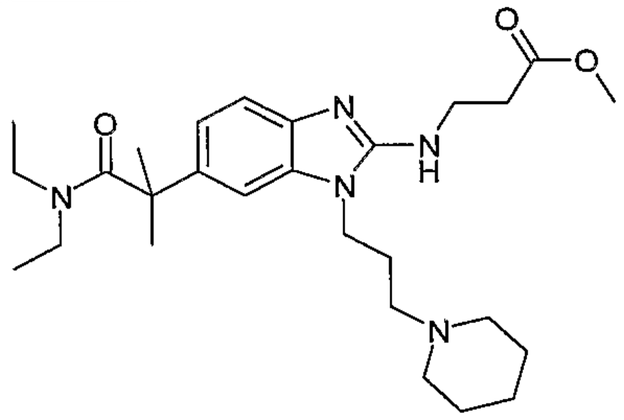
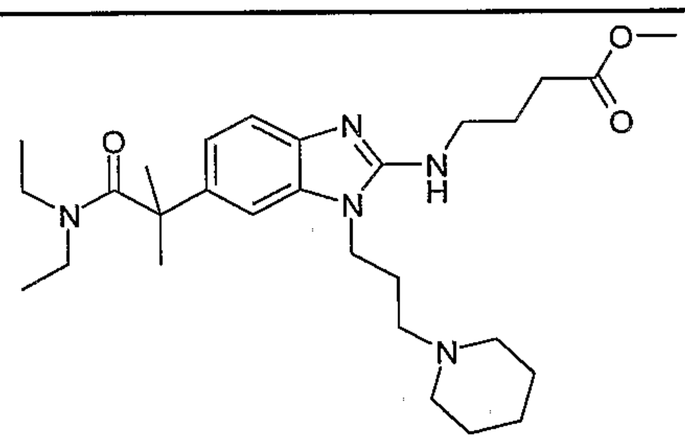
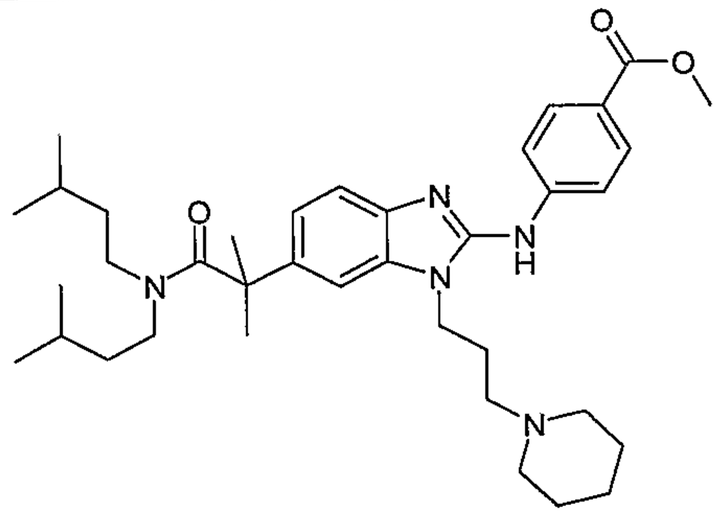
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
218		594,3	8,1
219		590,4	8,4
220		532,3	8,4
221		548,2	8,6
222		547,4	8,0

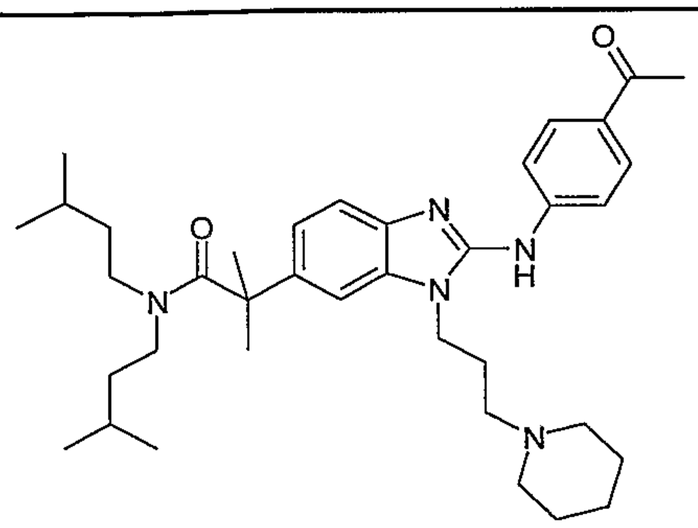
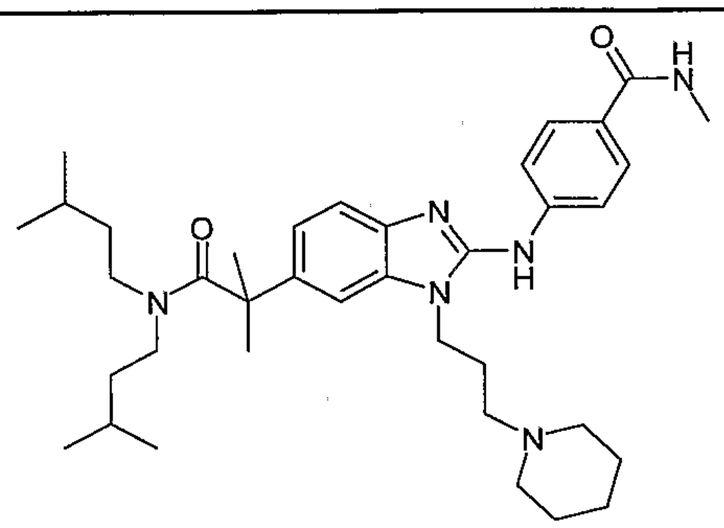
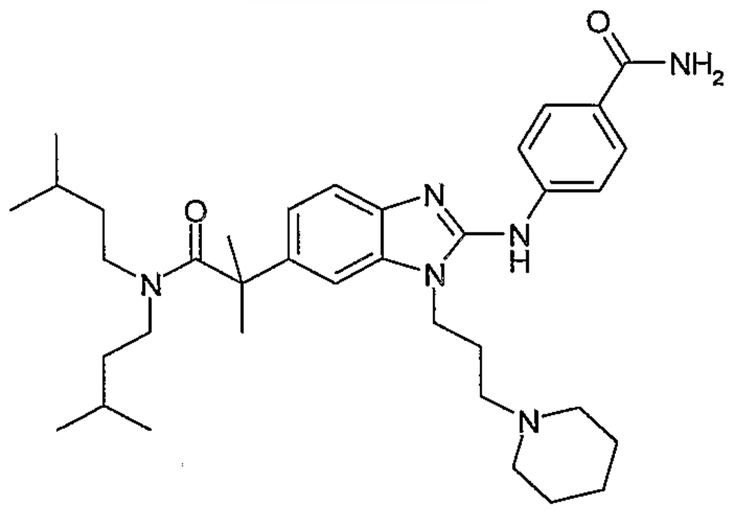
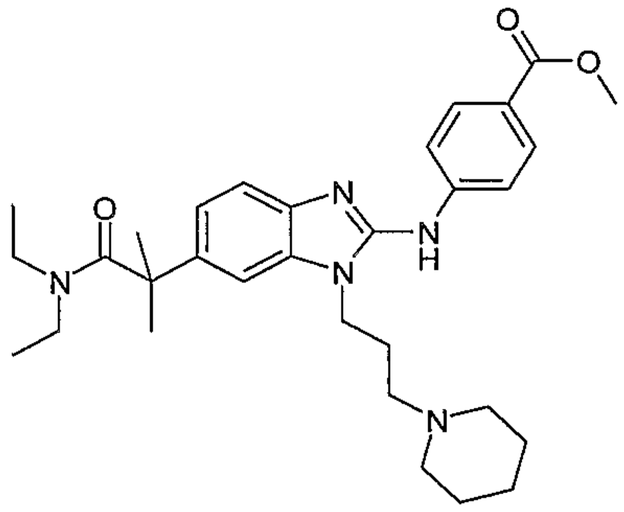
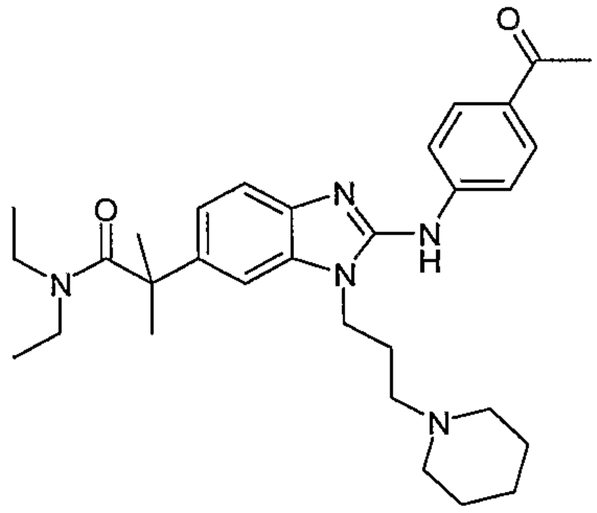
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
223		550,4	8,5
224		542,4	8,2
225		604,5	8,3
226		528,4	7,9
227		556,5	8,1
228		556,5	8,0
229		590,4	8,4

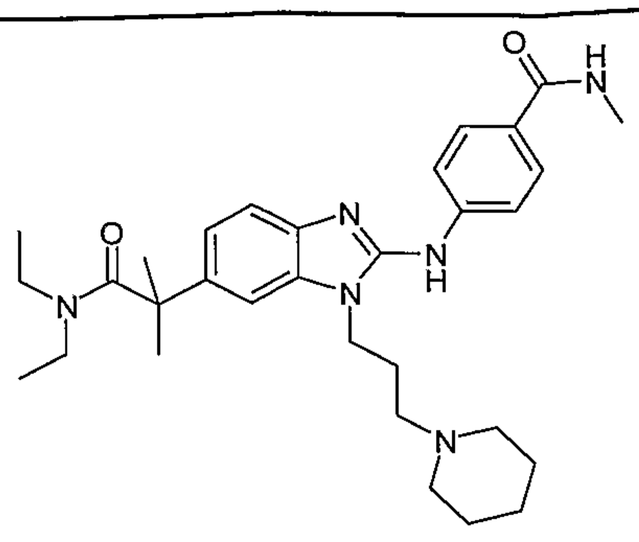
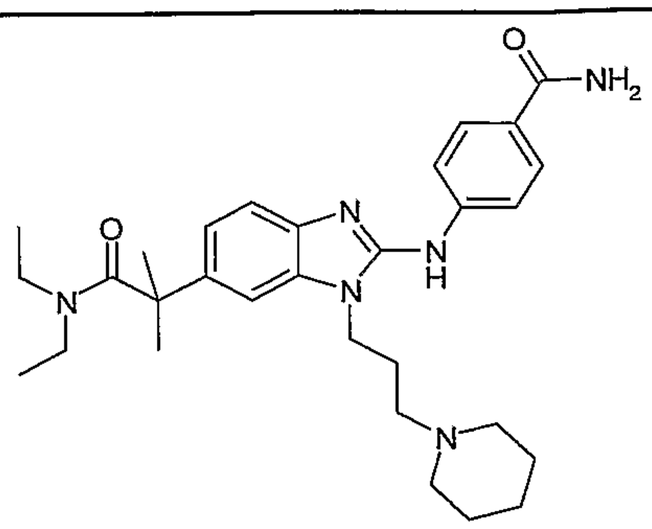
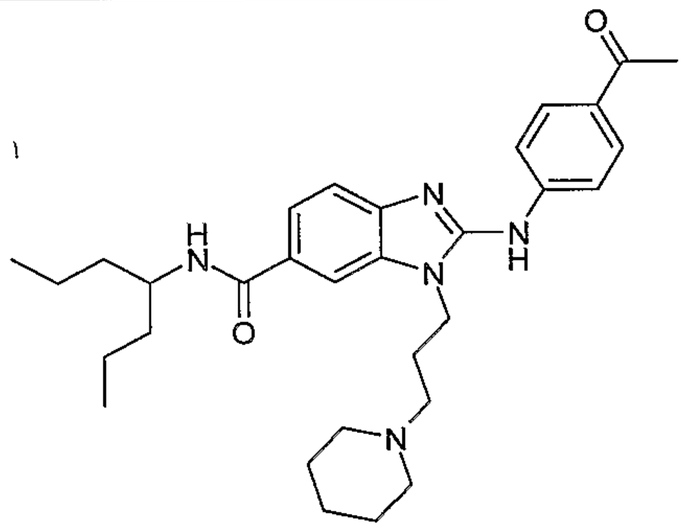
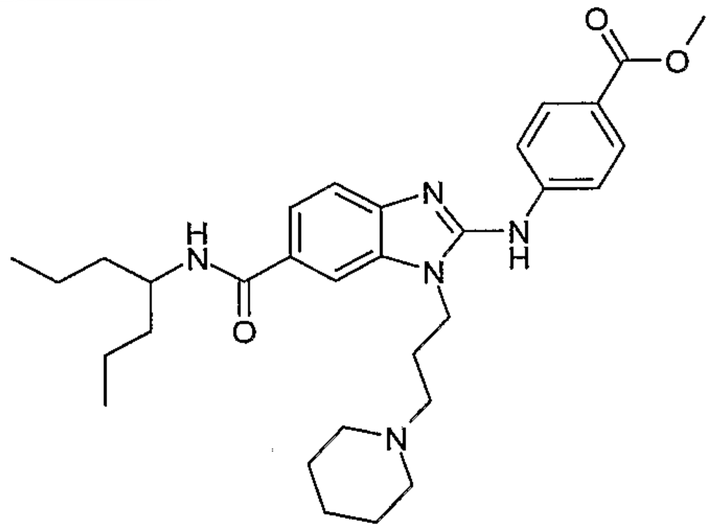
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
230		532,4	8,6
231		546,4	8,6
232		548,3	8,5
233		547,4	7,9
234		533,4	7,9

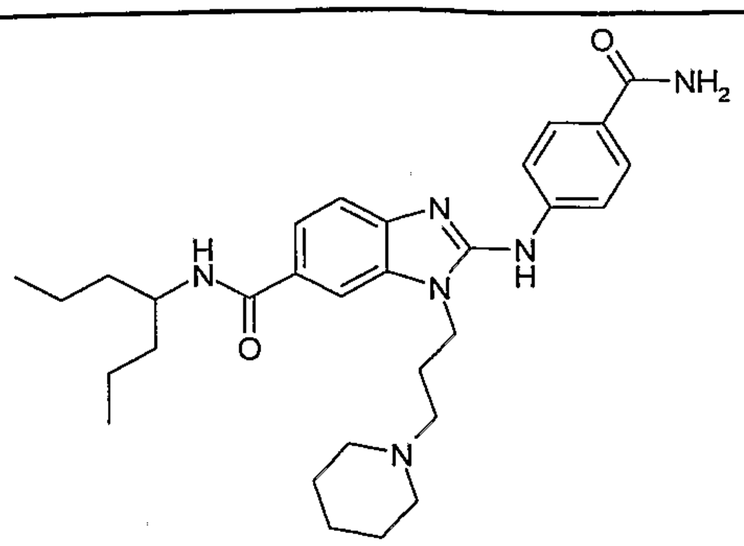
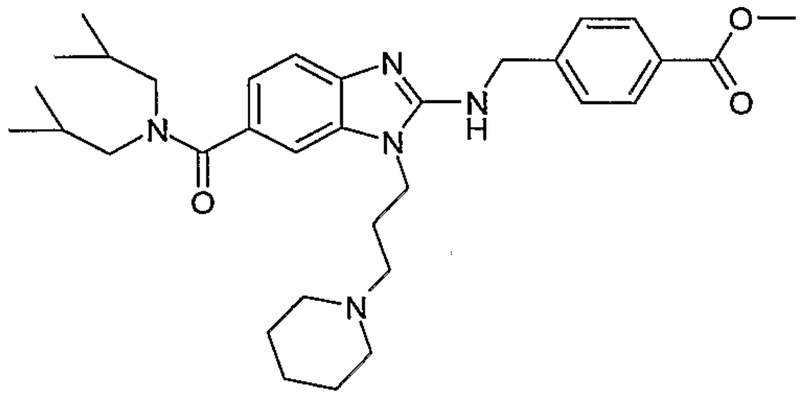
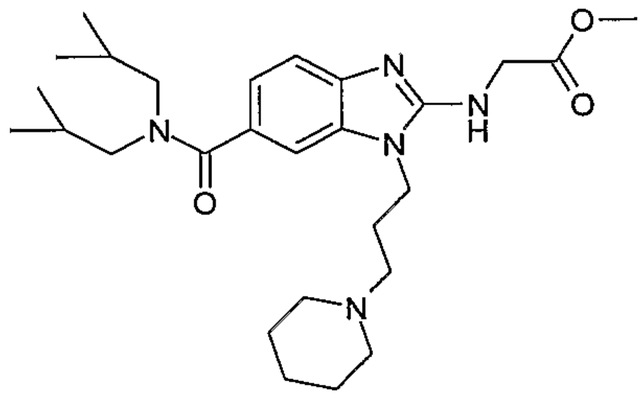
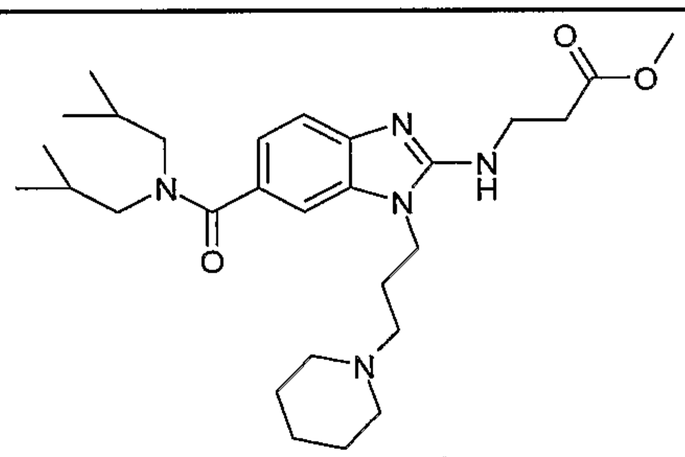
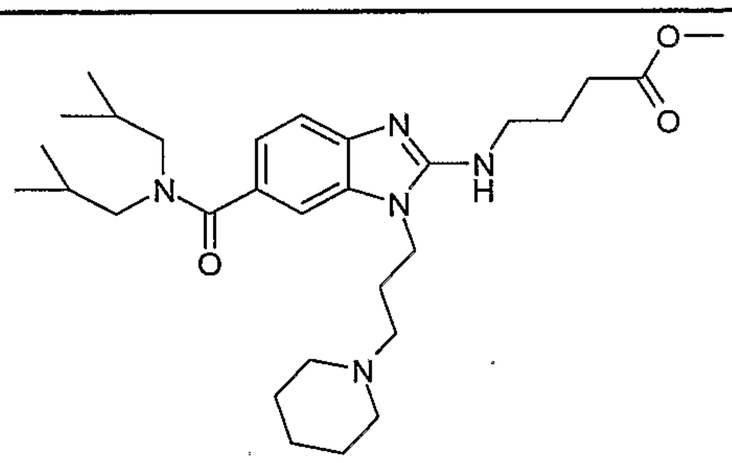
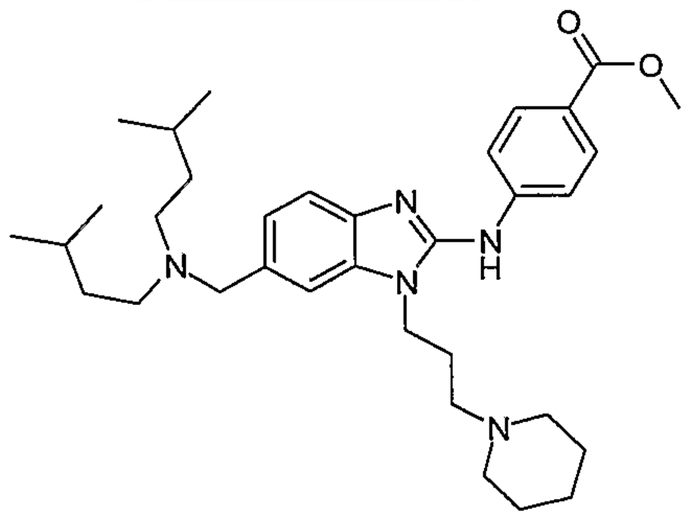
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
235		532,5	8,7
236		548,4	8,8
237		547,5	8,1
238		533,4	8,0
239		532,4	8,1

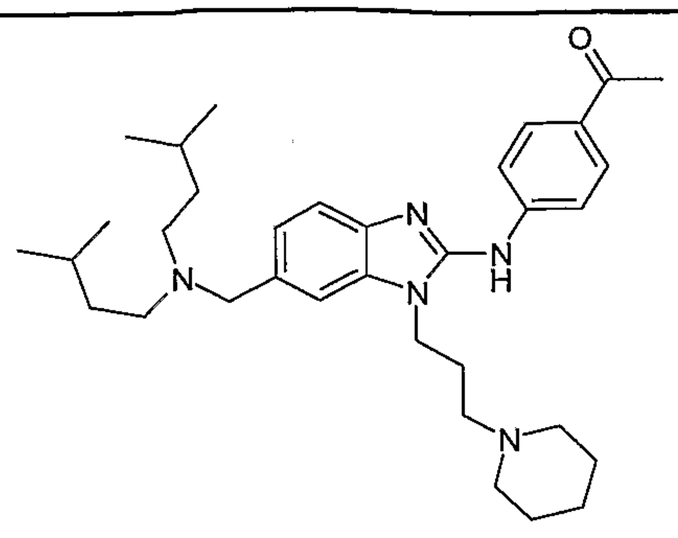
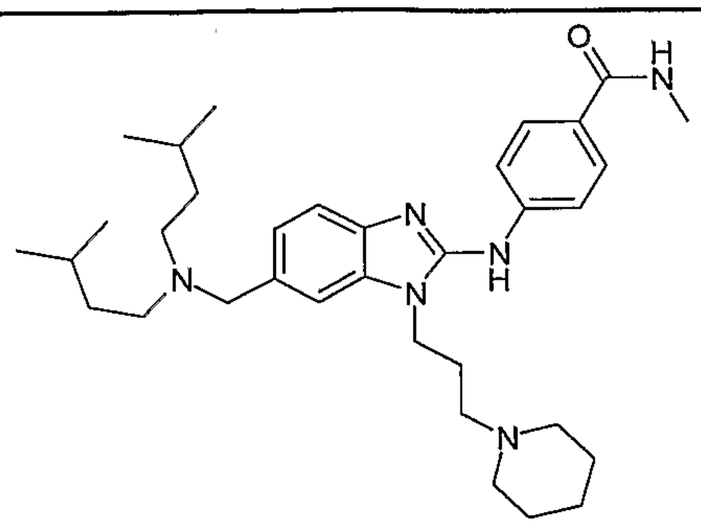
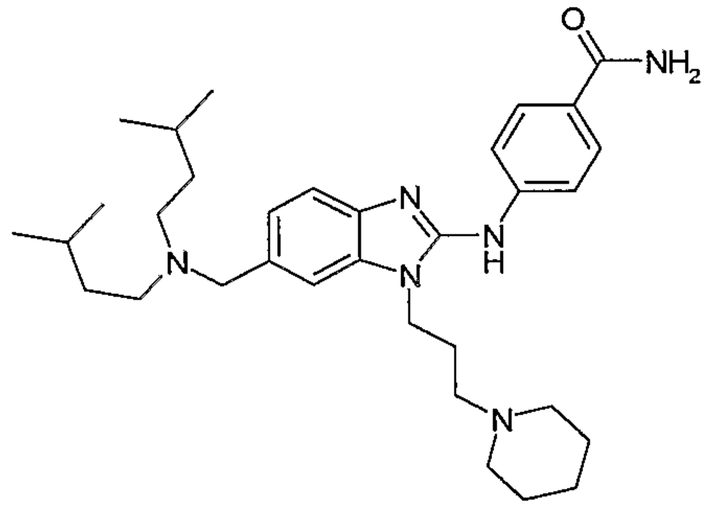
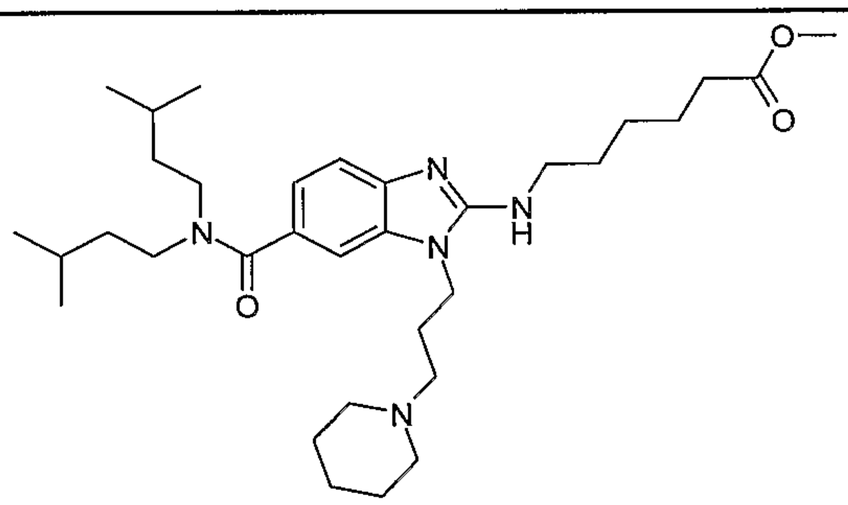
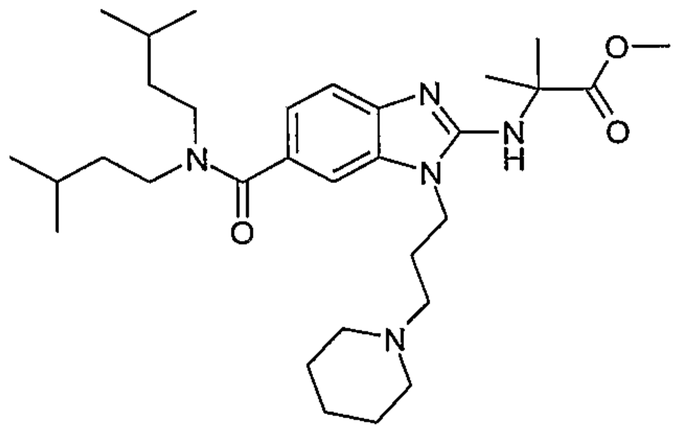
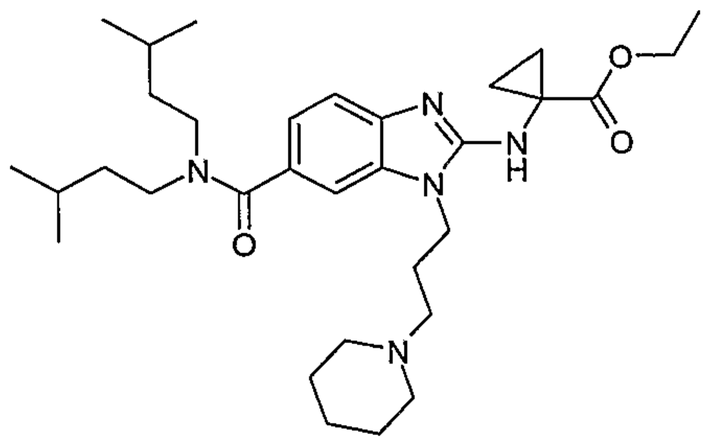
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
240		548,4	8,3
241		547,4	7,7
242		533,4	7,7
243		632,5	8,3
244		556,4	8,1
245		570,4	8,1

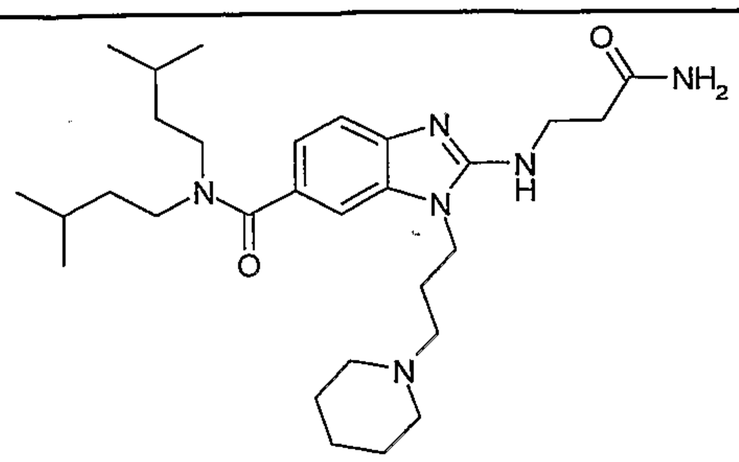
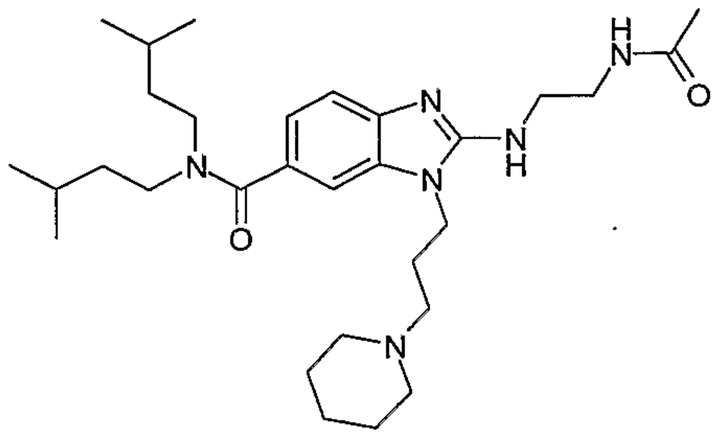
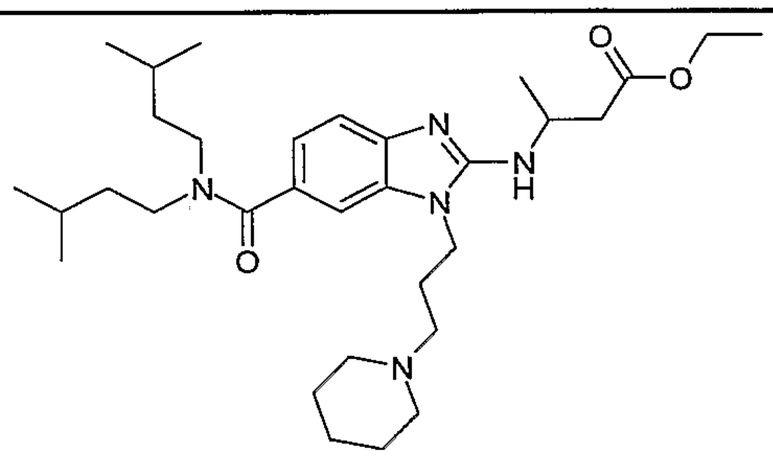
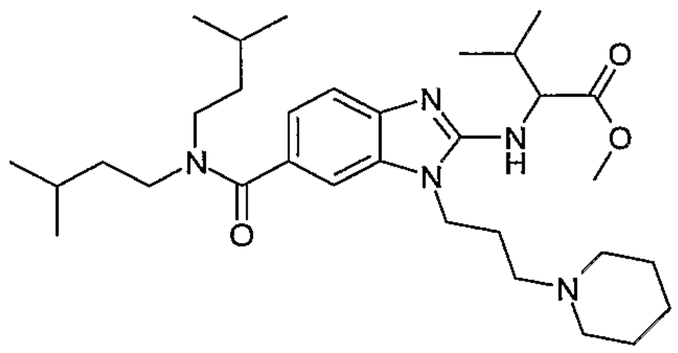
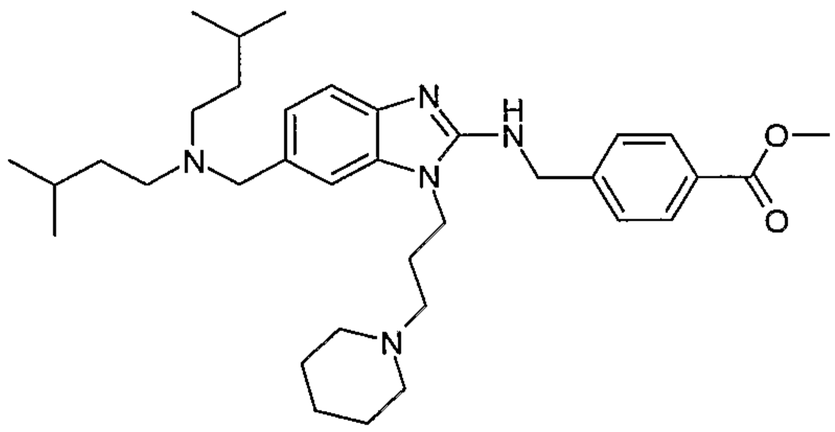
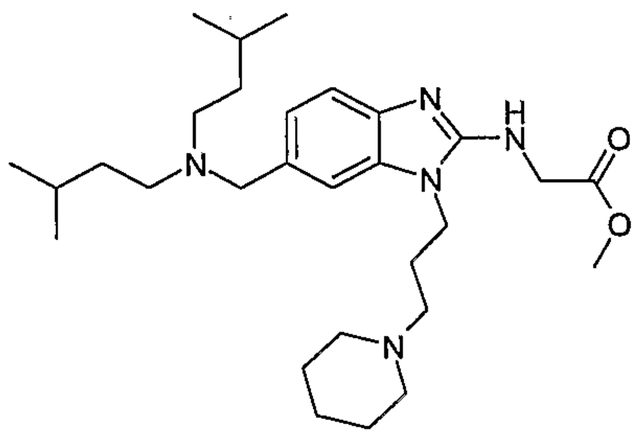
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
246		584,5	8,2
247		548,4	7,5
248		472,4	7,2
249		486,4	7,3
250		500,4	7;3
251		618,5	8,7

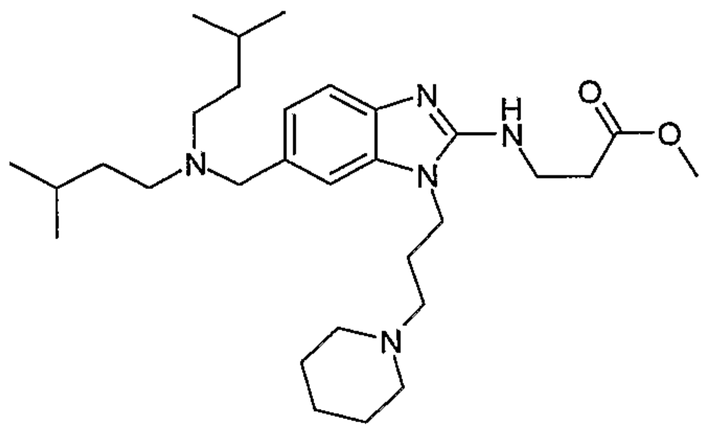
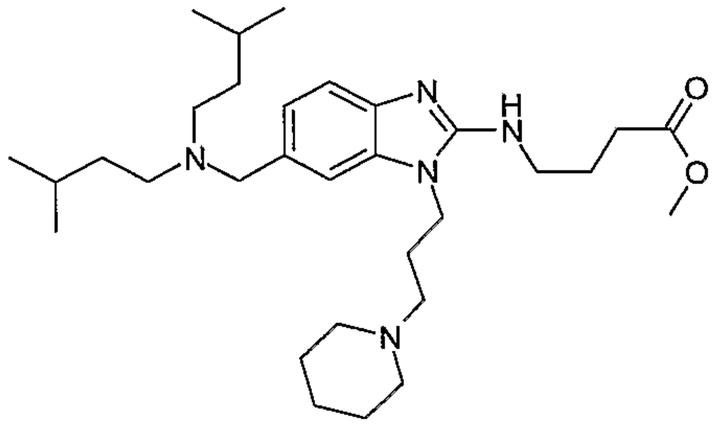
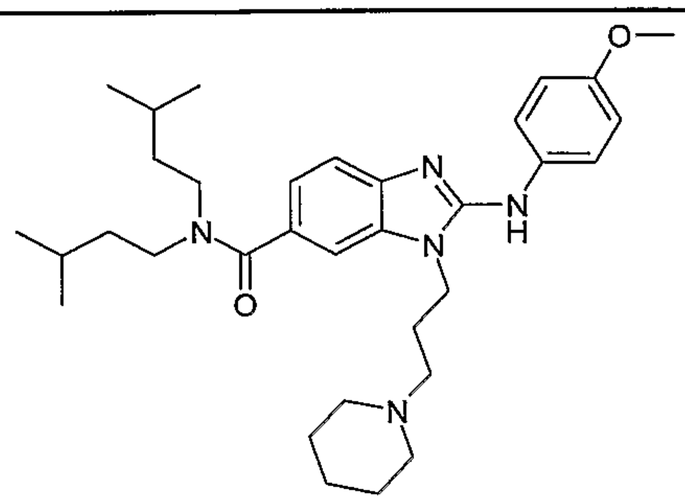
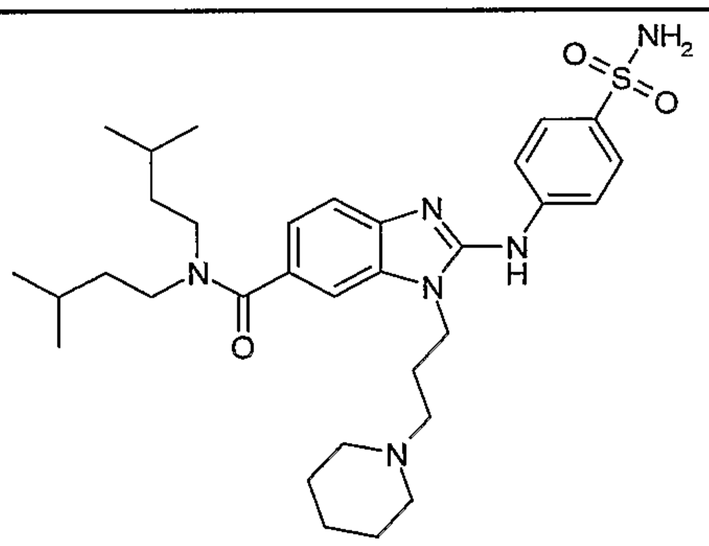
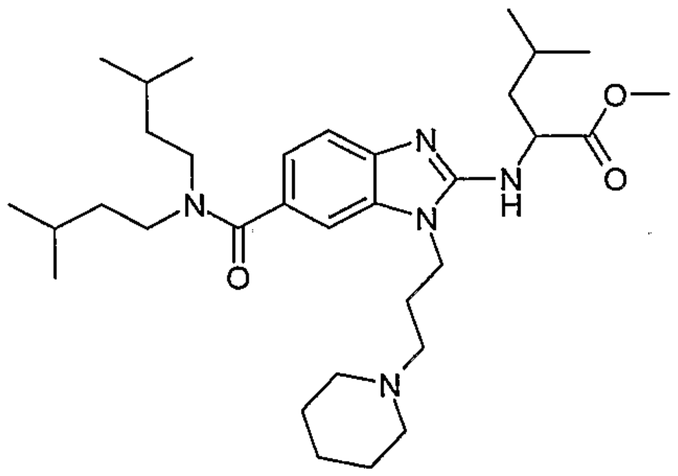
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
252		602,5	8,6
253		617,5	8,1
254		603,5	8,1
255		534,4	7,6
256		518,4	7,5

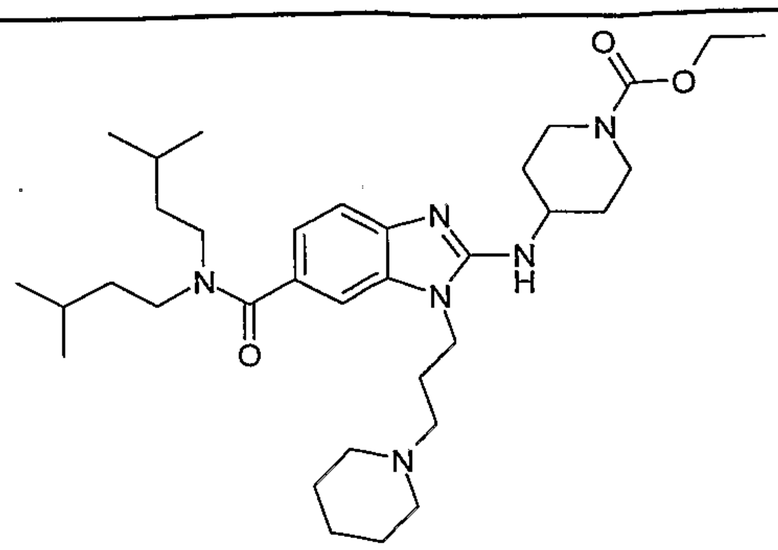
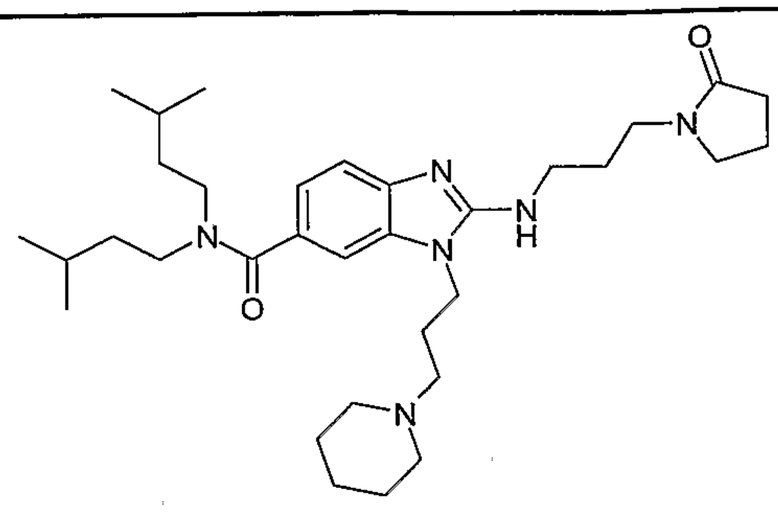
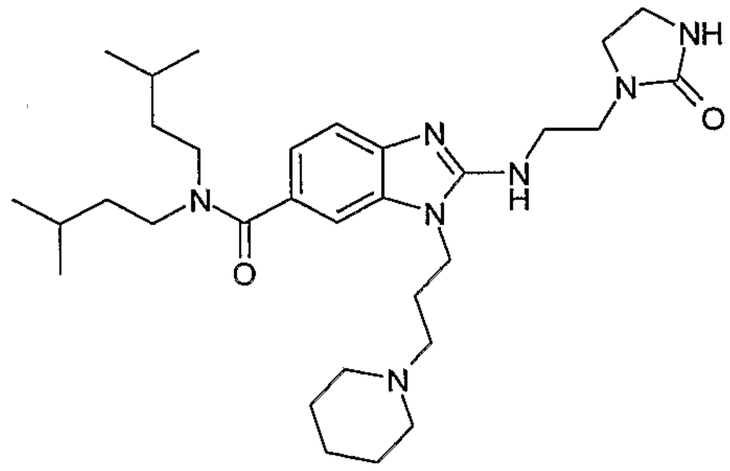
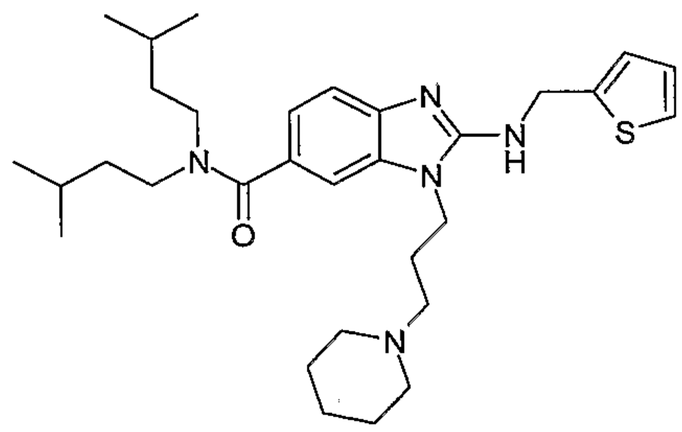
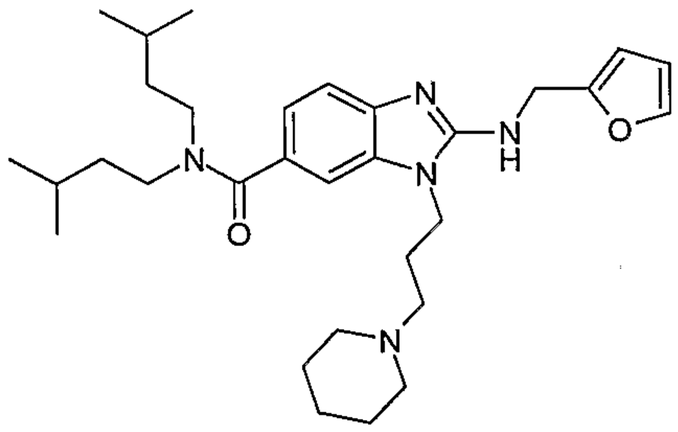
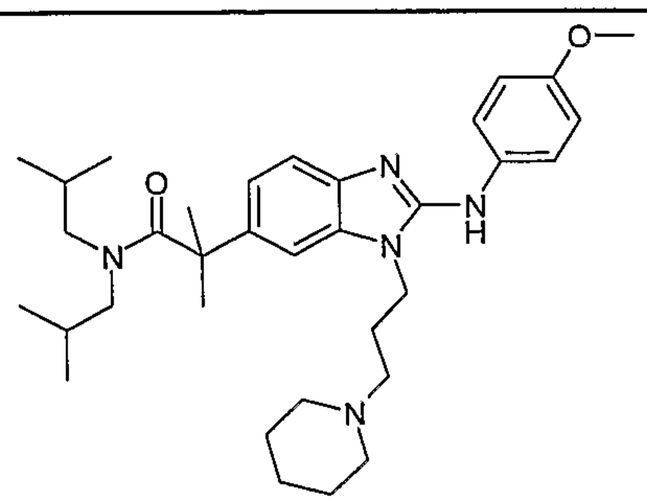
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
257		533,4	7,3
258		519,4	7,2
259		518,4	8,1
260		534,4	8,2
261		533,4	7,7

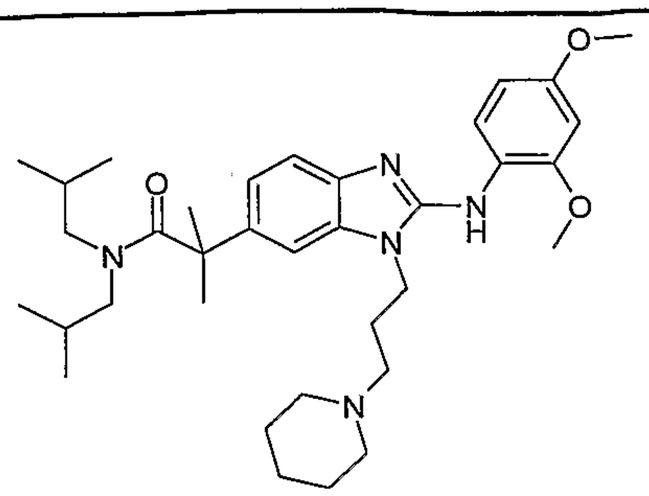
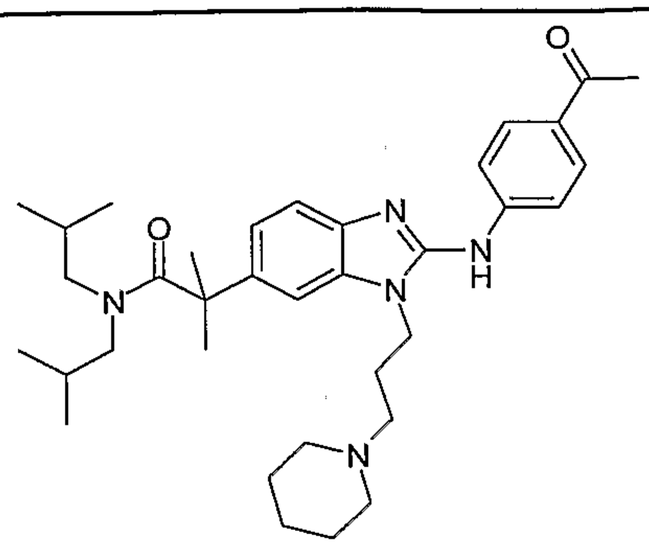
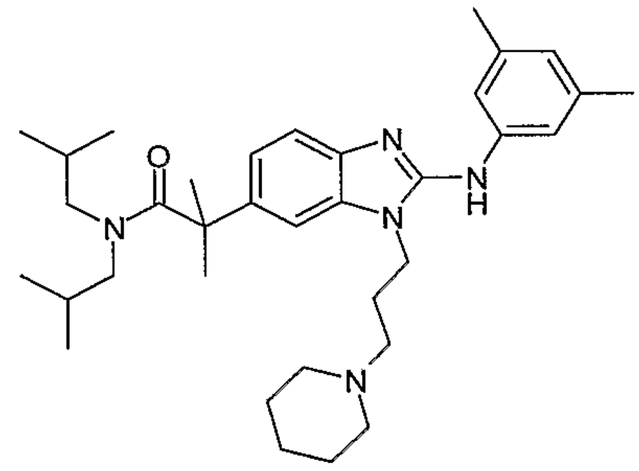
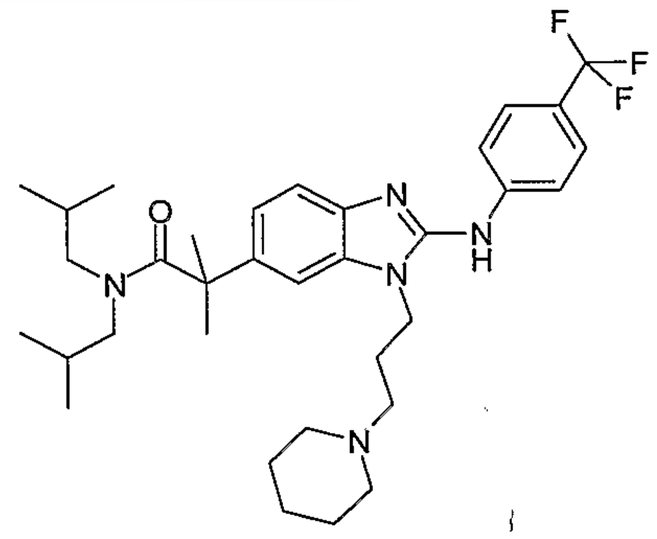
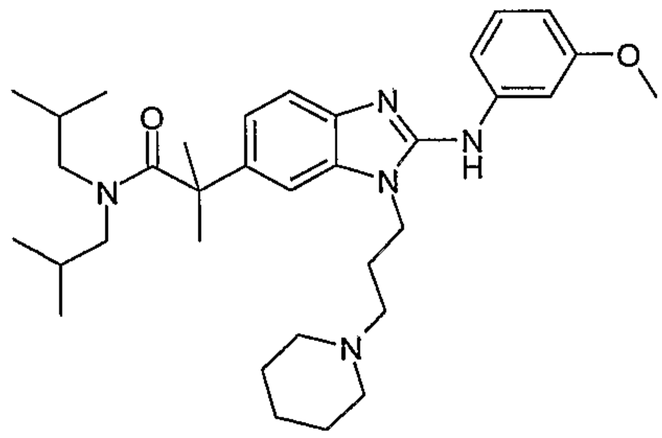
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
262		519,4	7,7
263		562,4	7,8
264		486,3	7,6
265		500,4	7,6
266		514,4	7,7
267		562,4	8,2

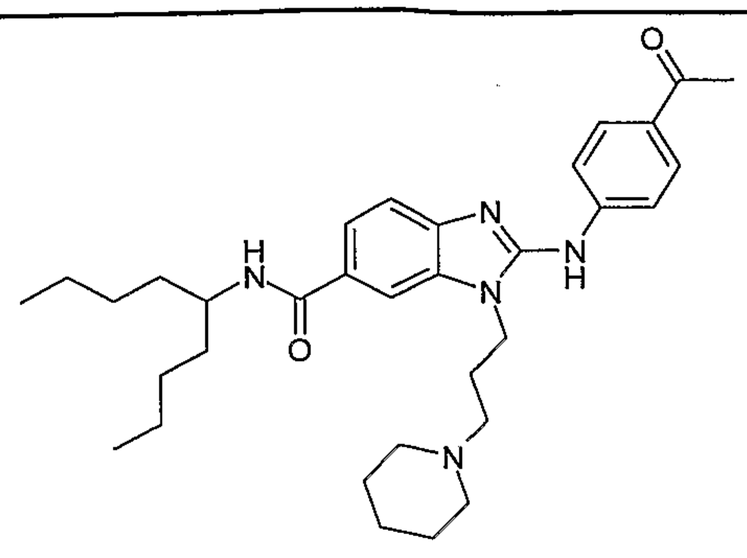
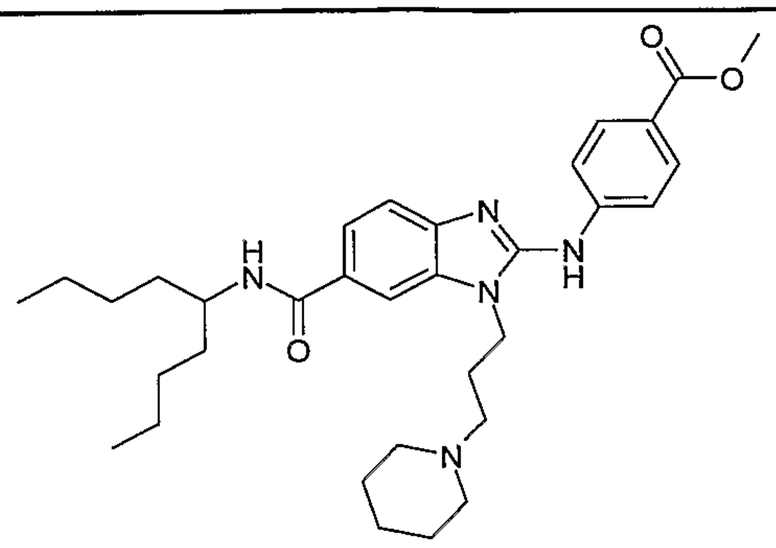
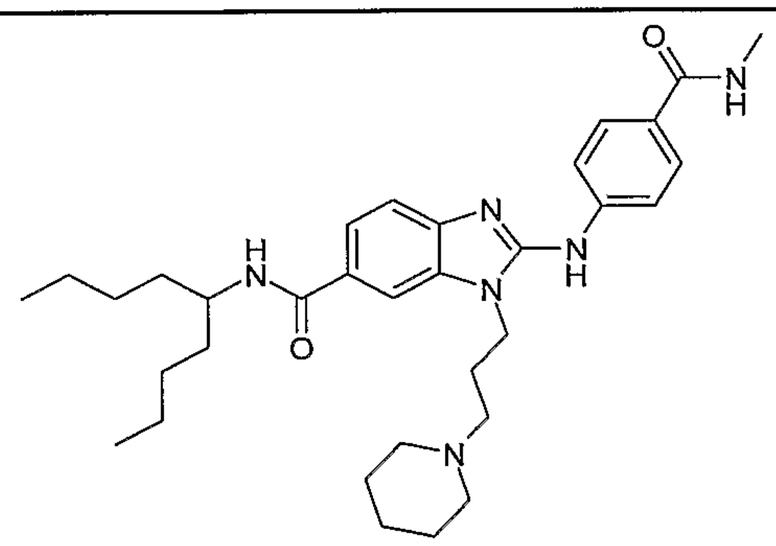
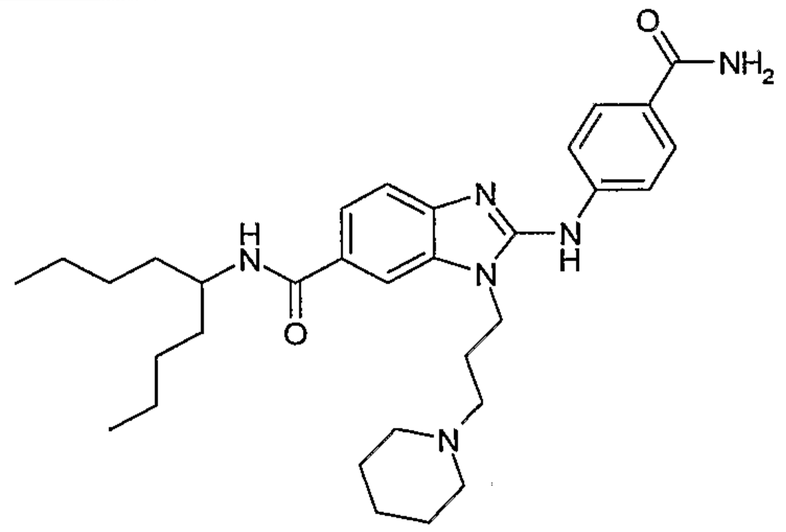
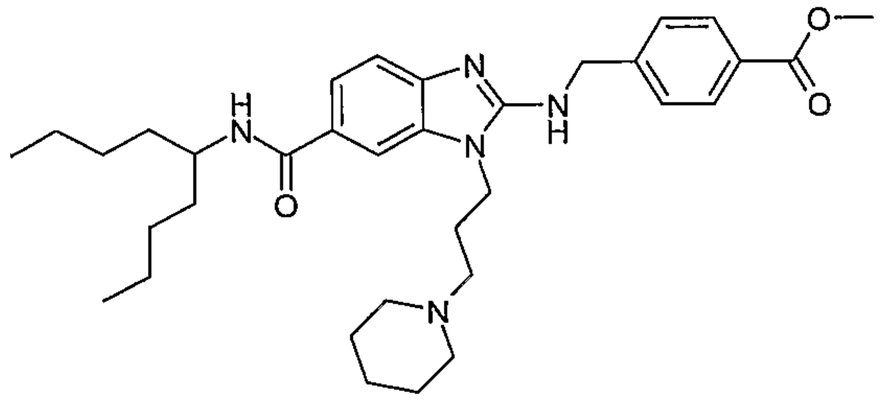
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
268		546,4	8,1
269		561,4	7,8
270		547,4	7,8
271		570,4	8,7
272		542,4	8,7
273		554,4	8,6

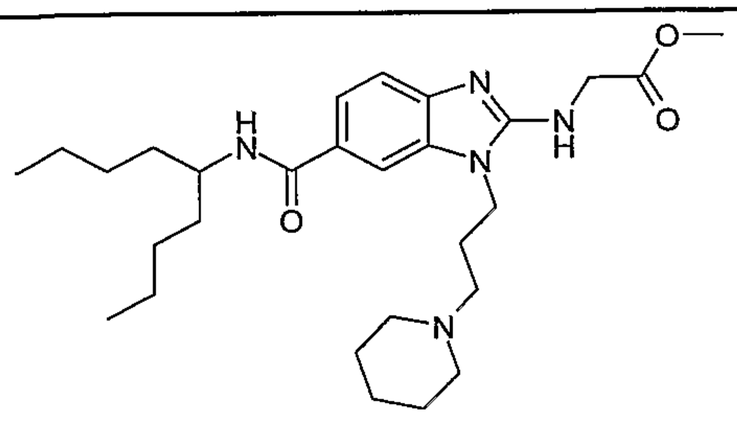
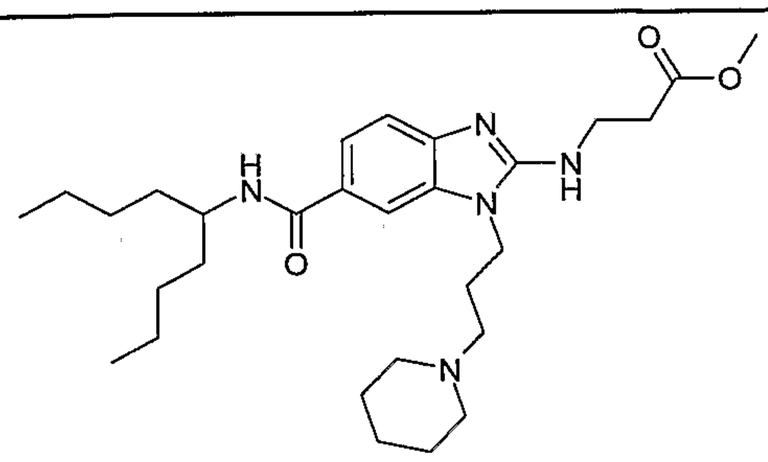
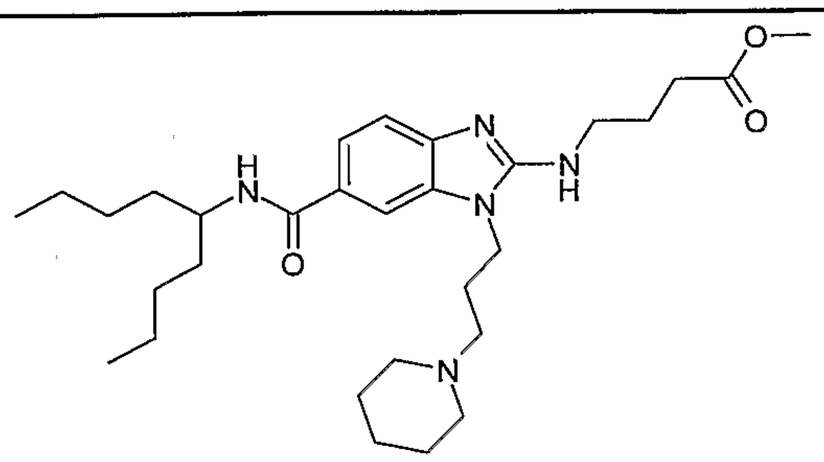
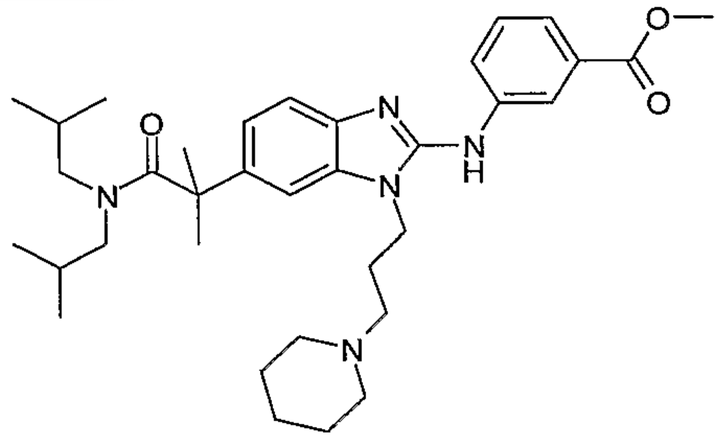
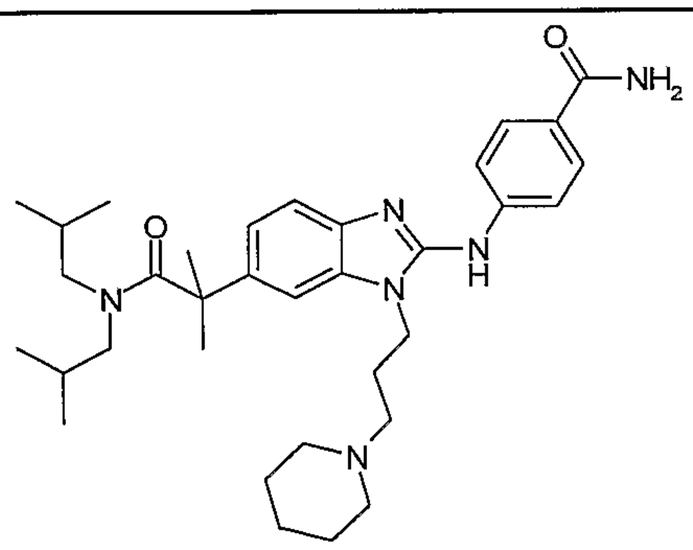
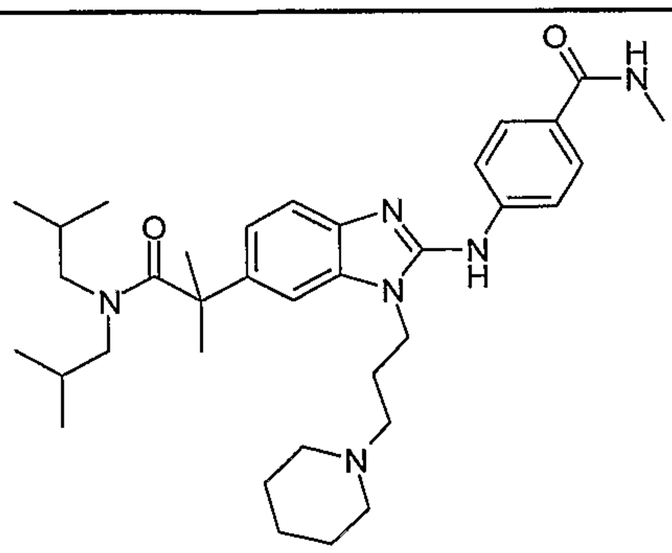
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
274		513,4	8,3
275		527,4	8,4
276		556,4	8,6
277		556,4	8,8
278		576,4	7,9
279		500,4	7,6

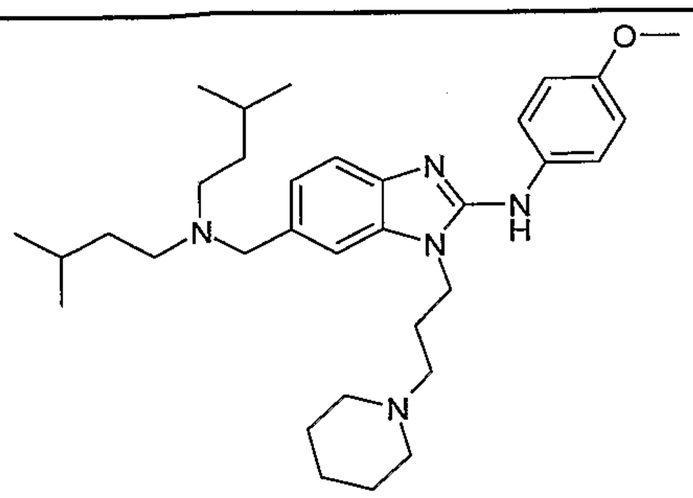
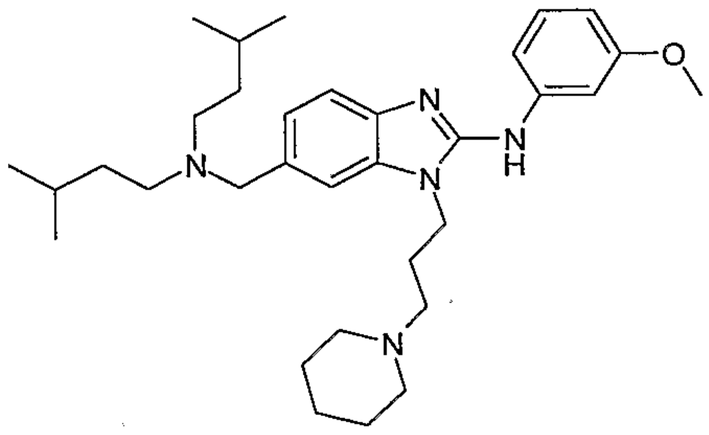
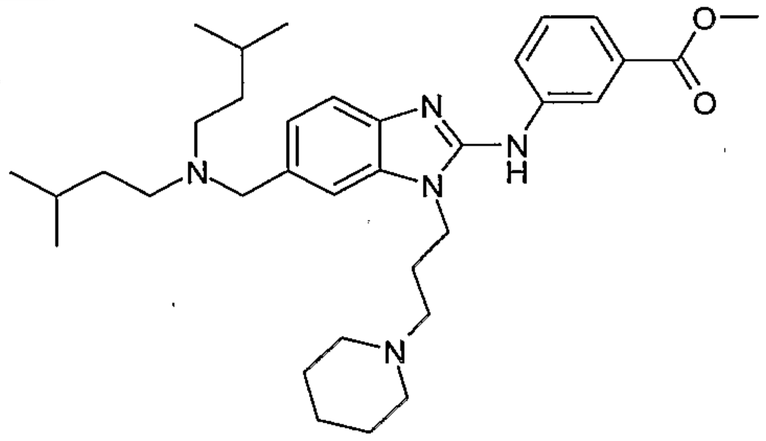
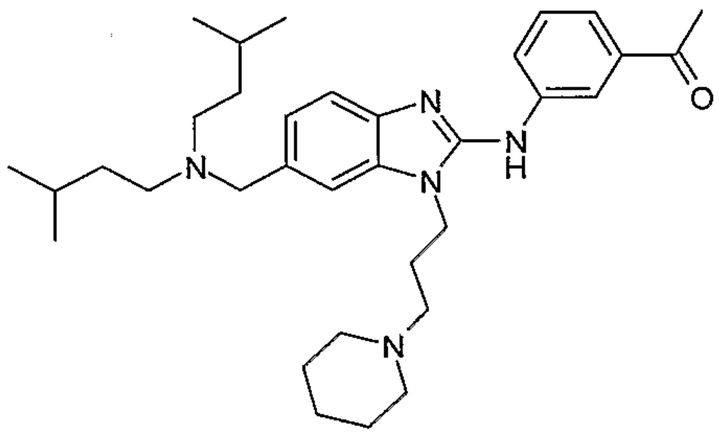
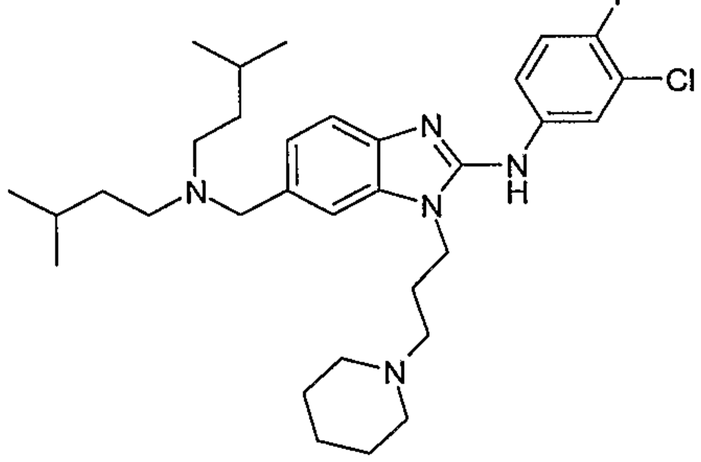
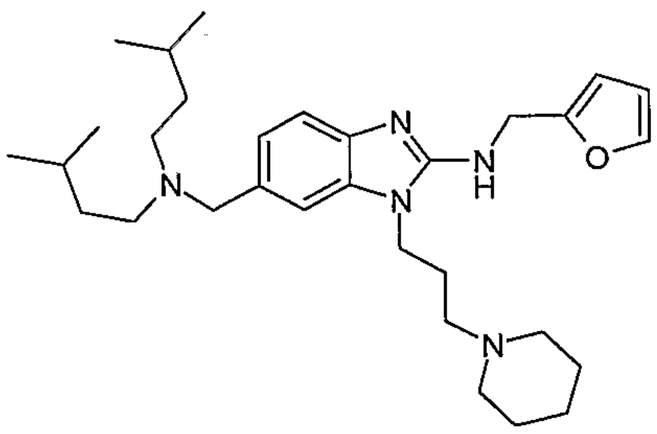
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
280		514,4	7,6
281		528,5	7,7
282		548,4	8,7
283		597,4	8,9
284		570,4	8,9

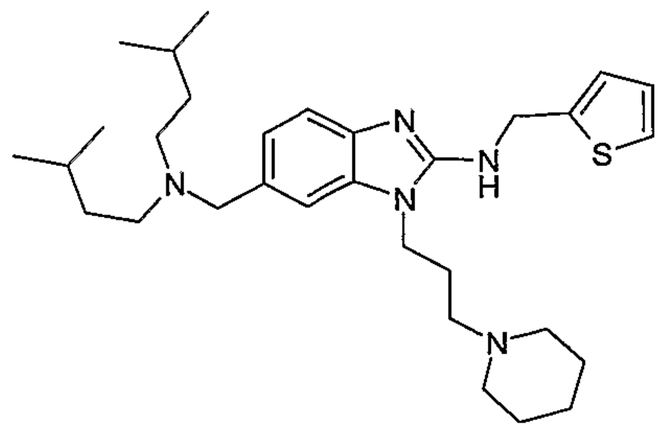
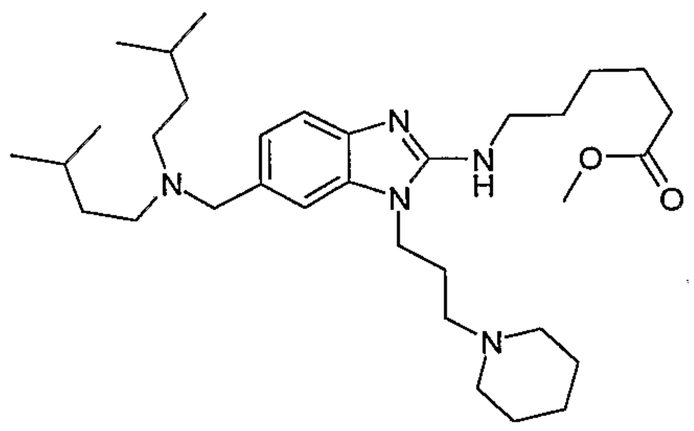
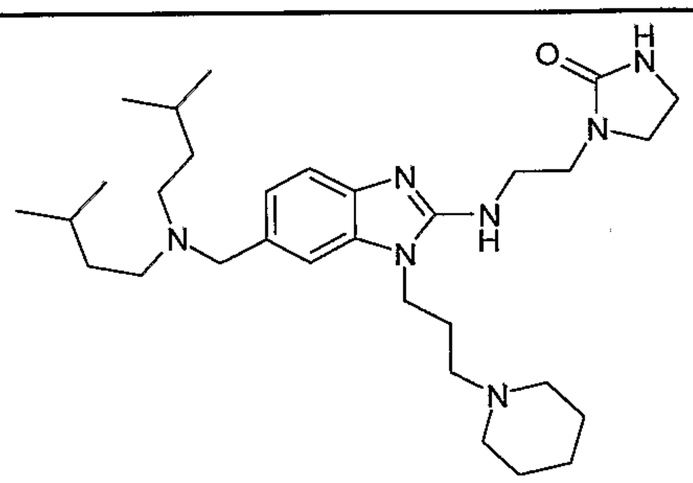
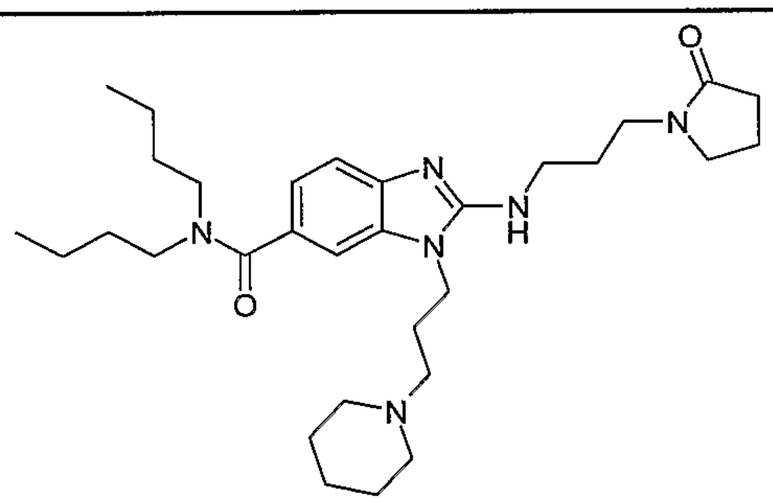
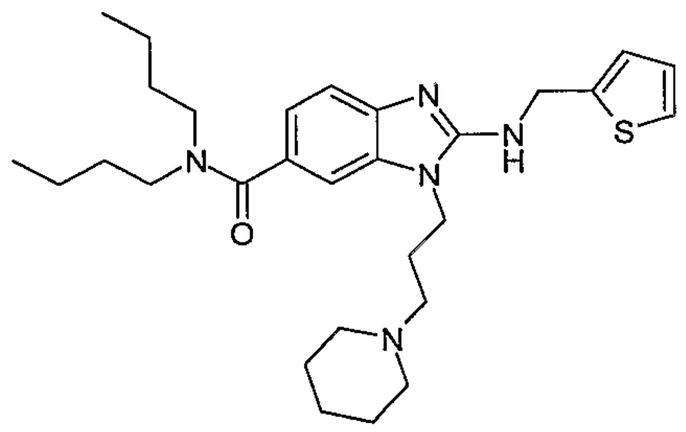
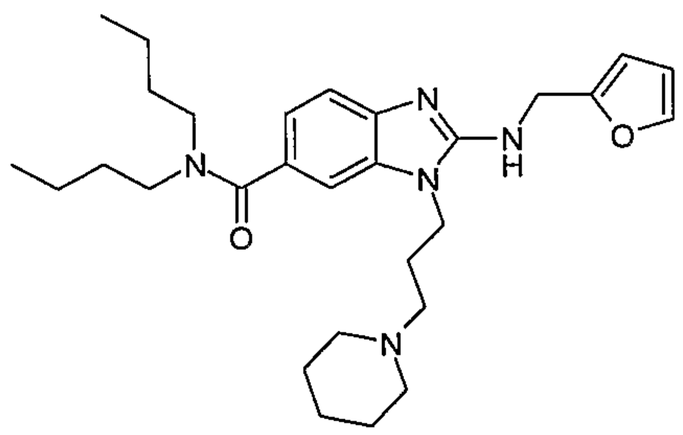
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
285		597,4	8,7
286		567,4	8,5
287		554,4	8,4
288		538,3	8,7
289		522,4	8,6
290		562,4	8,5

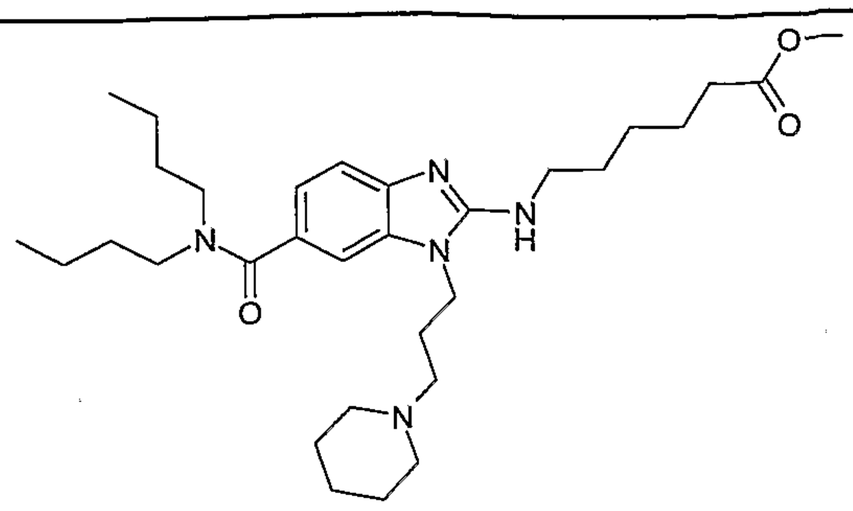
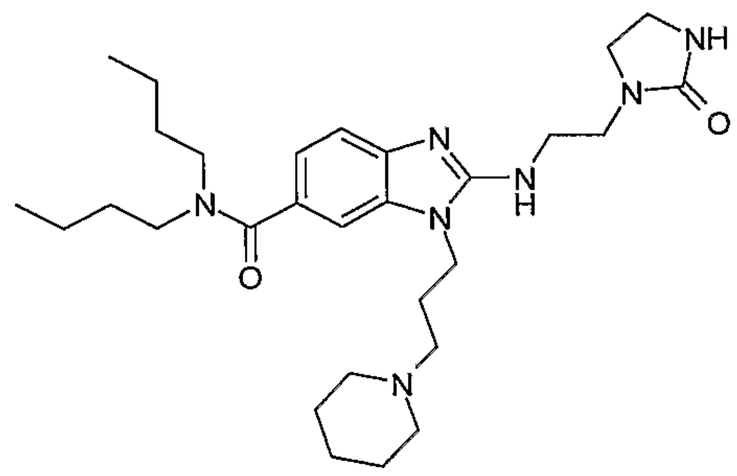
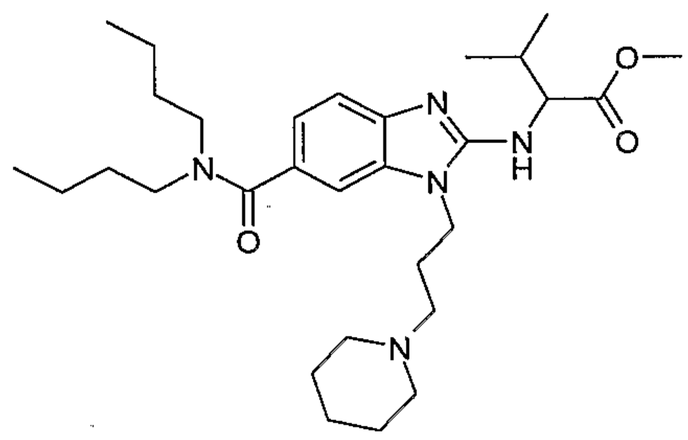
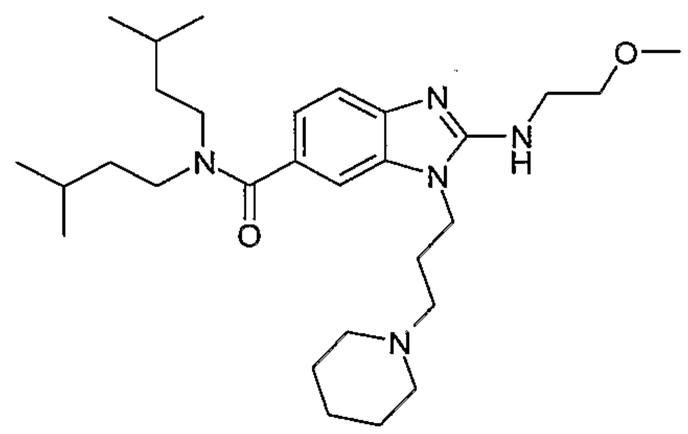
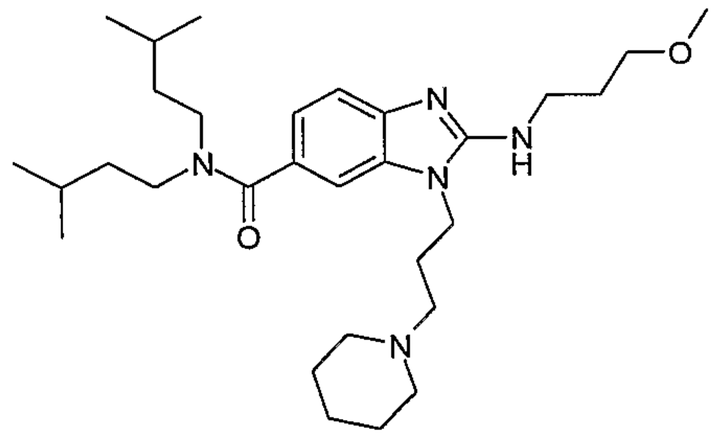
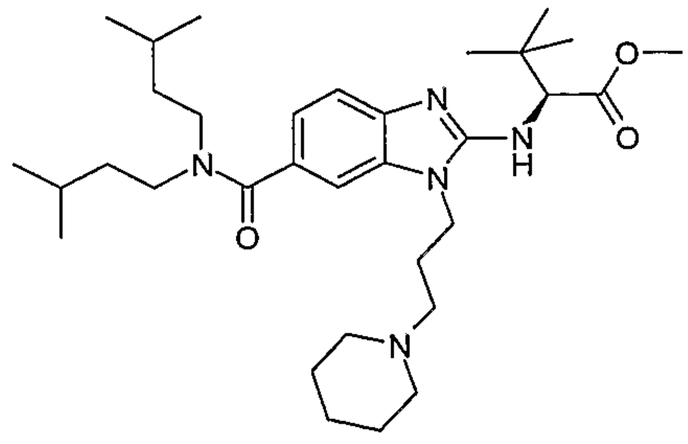
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
291		592,4	8,6
292		574,4	8,6
293		560,4	8,7
294		600,3	9,2
295		562,4	8,5

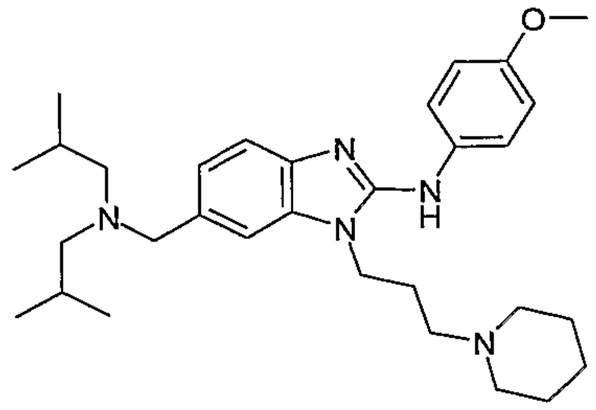
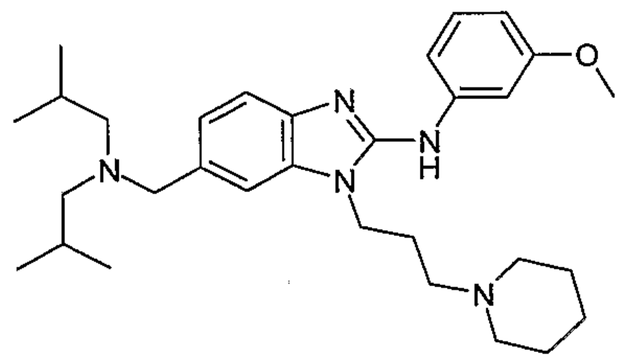
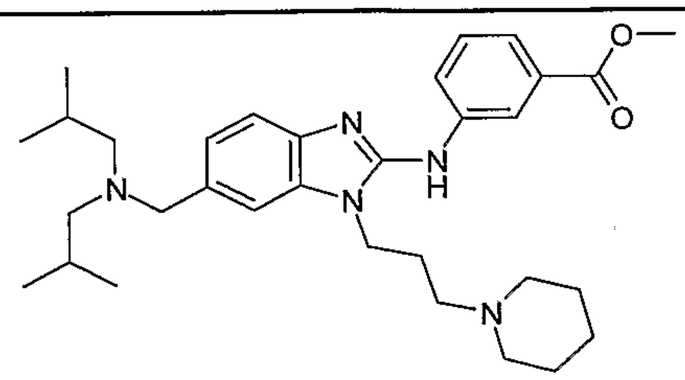
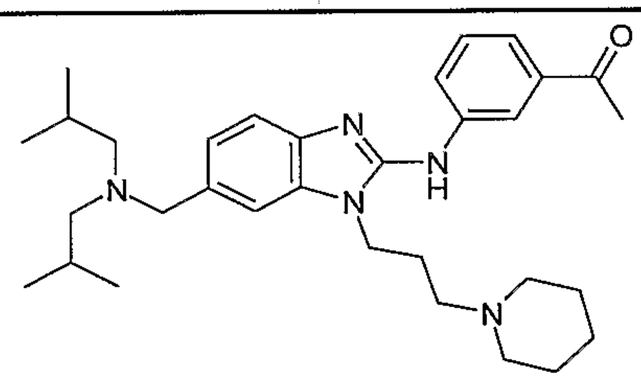
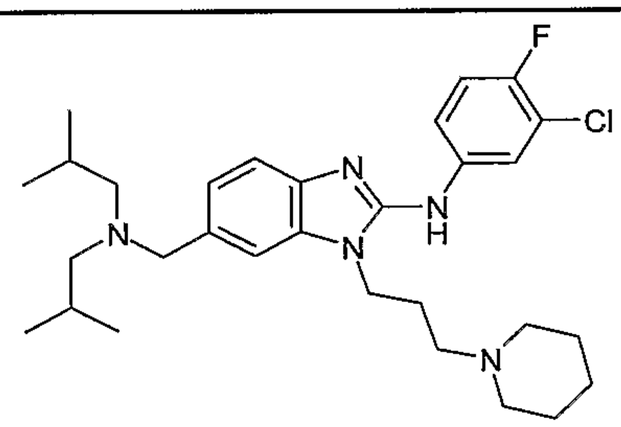
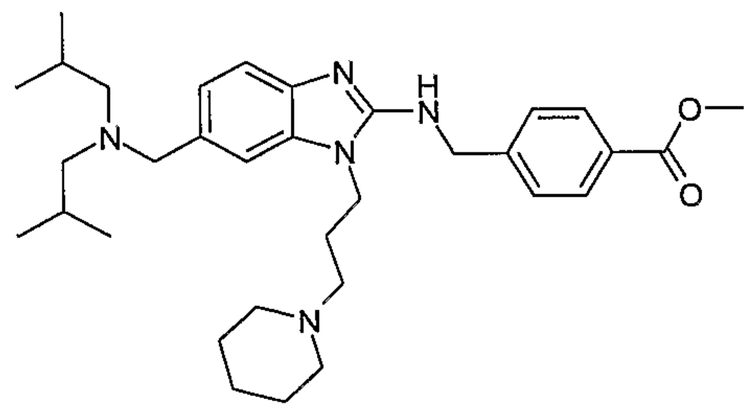
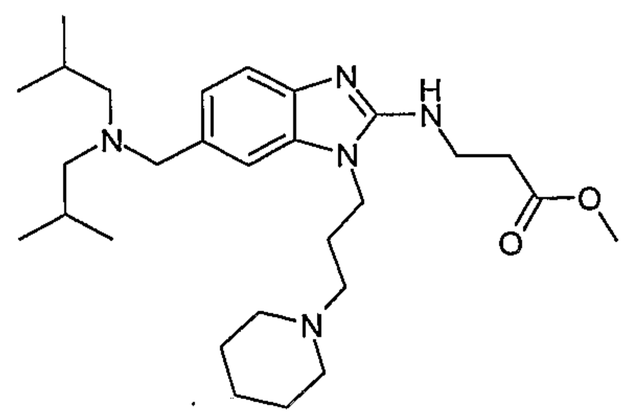
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
296		546,3	8,9
297		562,3	9,1
298		561,3	8,5
299		547,3	8,5
300		576,4	8,6

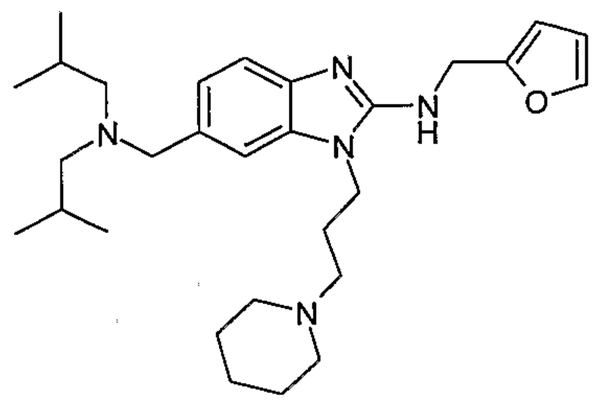
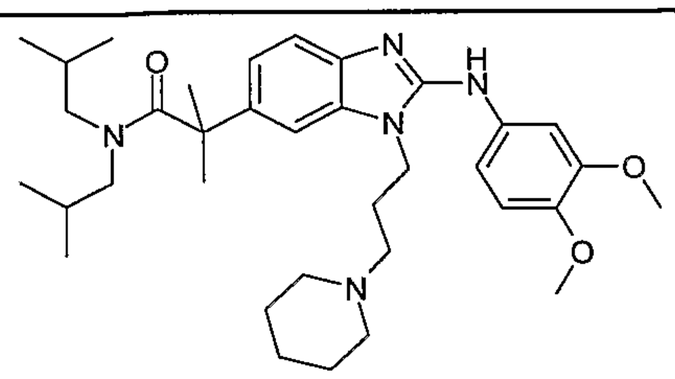
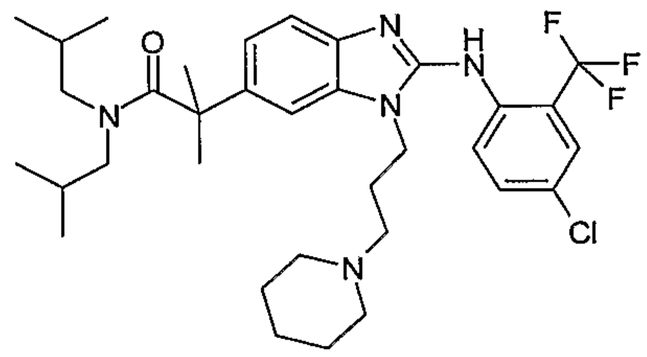
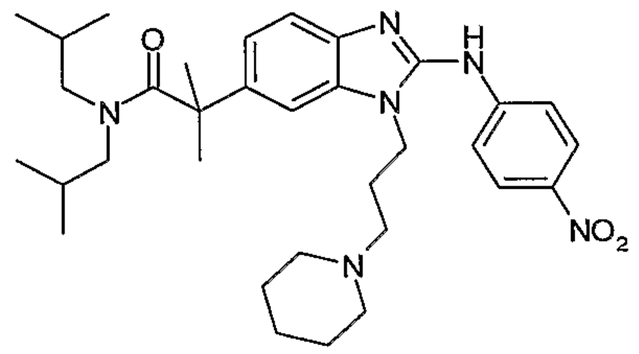
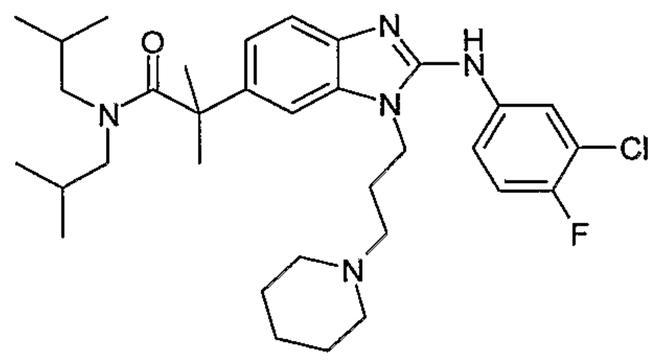
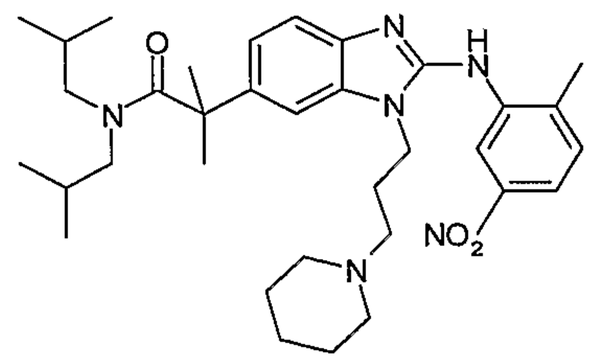
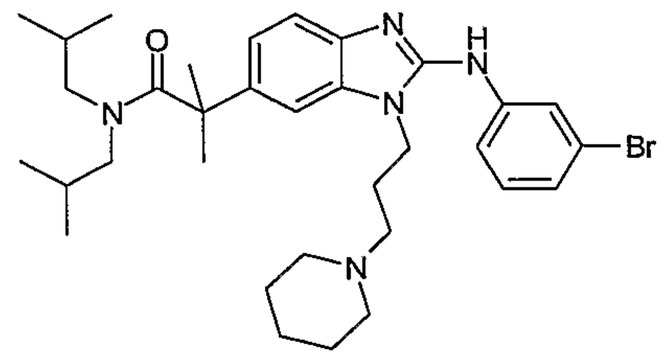
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
301		500,4	8,4
302		514,4	8,4
303		528,4	8,4
304		590,4	8,5
305		575,4	8,1
306		589,4	8,2

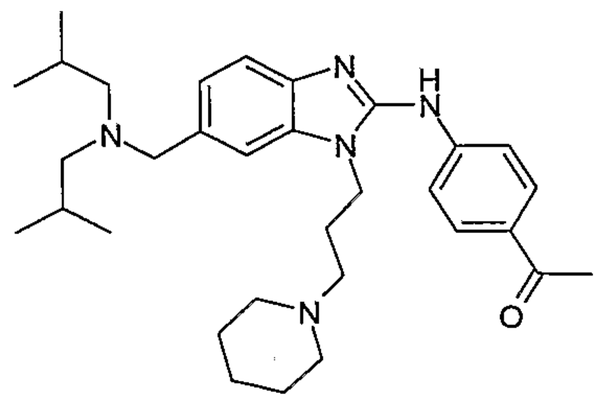
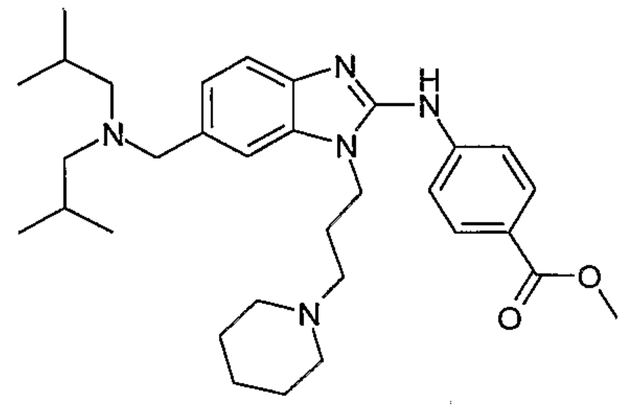
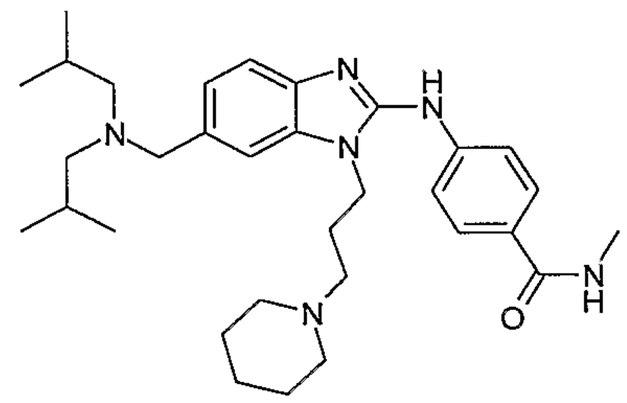
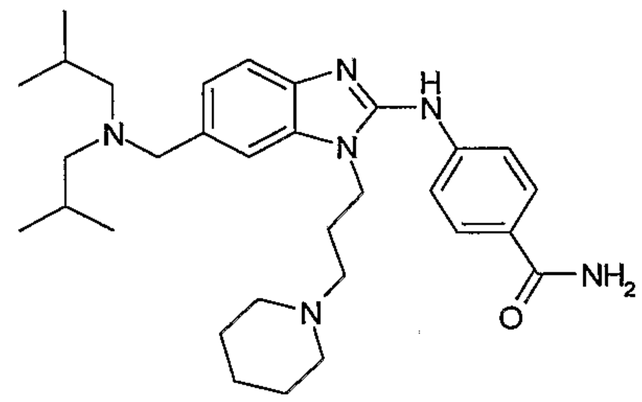
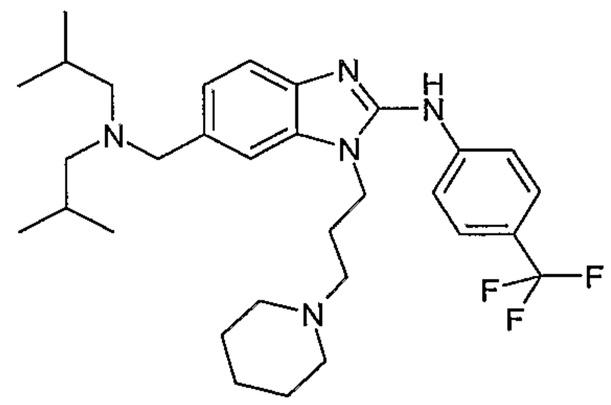
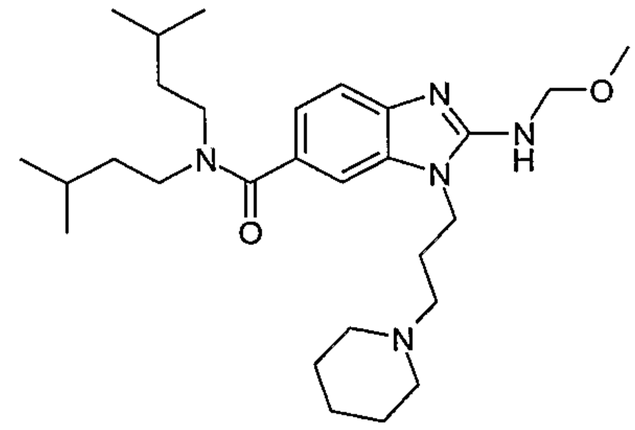
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
307		534,5	7,7
308		534,5	7,8
309		562,5	7,9
310		546,5	7,8
311		556,4	8,2
312		508,5	7,7

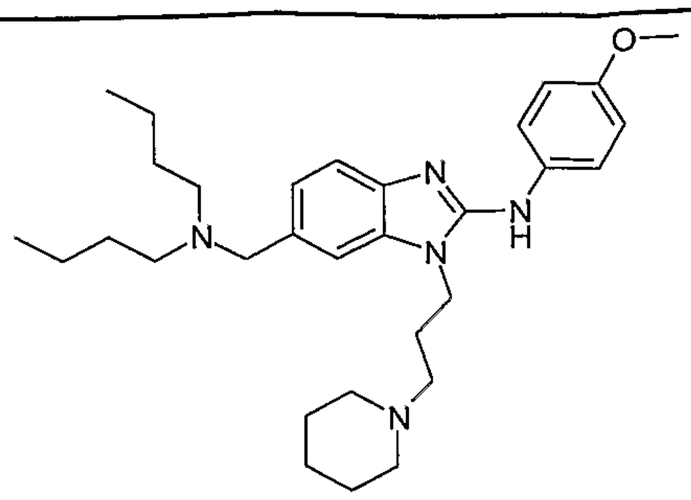
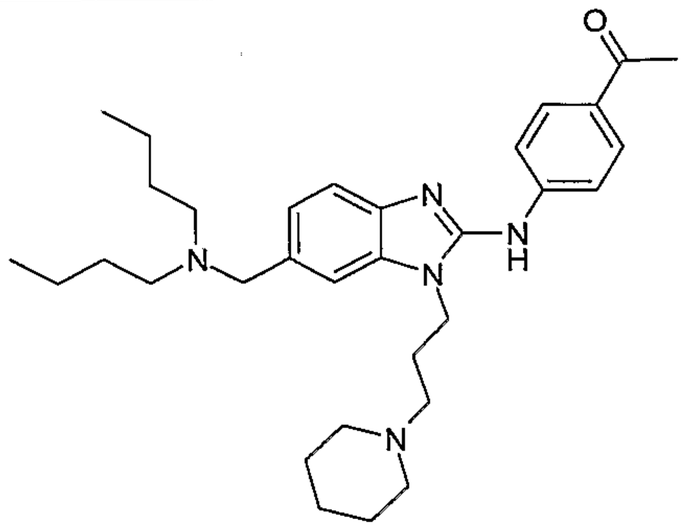
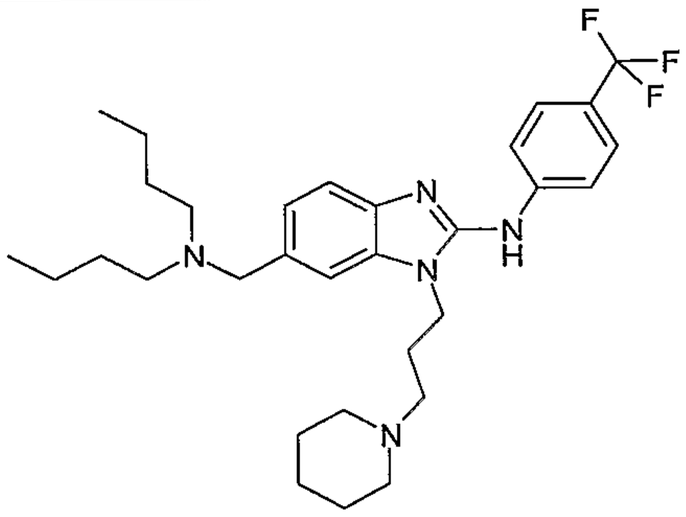
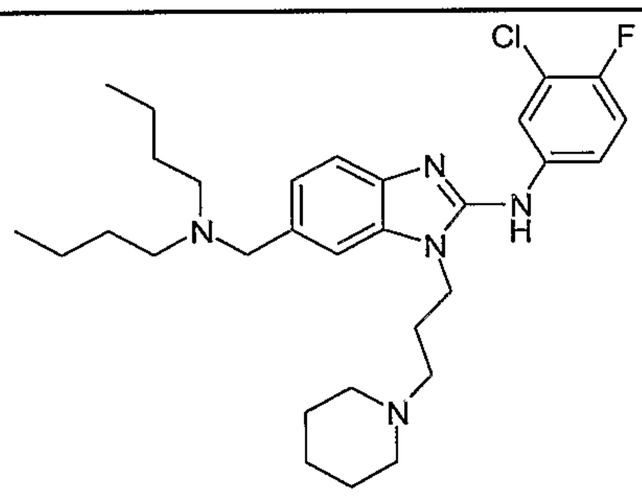
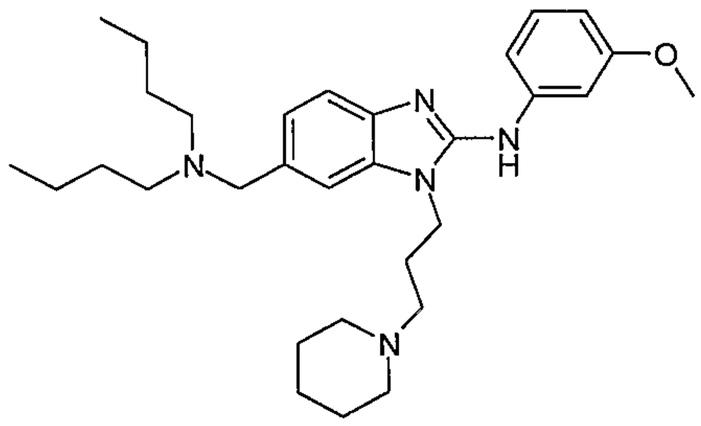
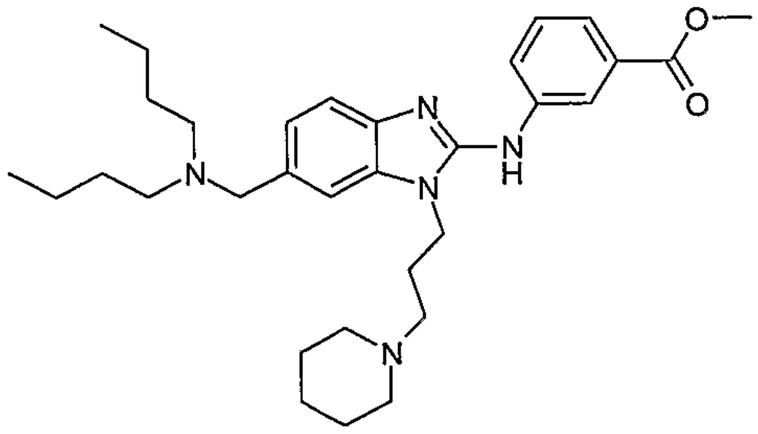
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
313		524,3	7,5
314		556,4	7,5
315		540,3	7,5
316		539,5	7,9
317		510,4	8,1
318		494,4	8,0

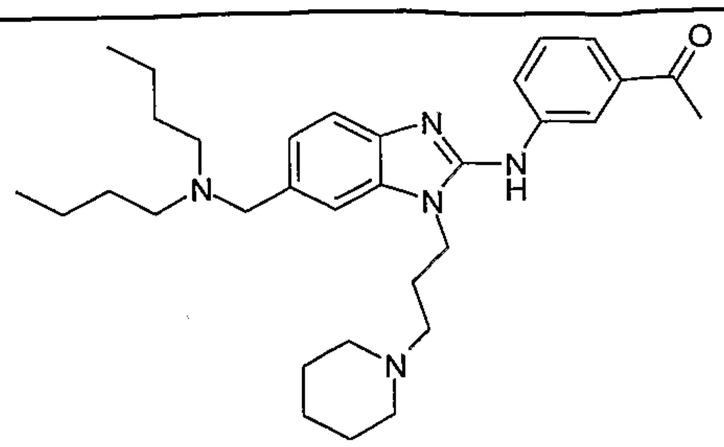
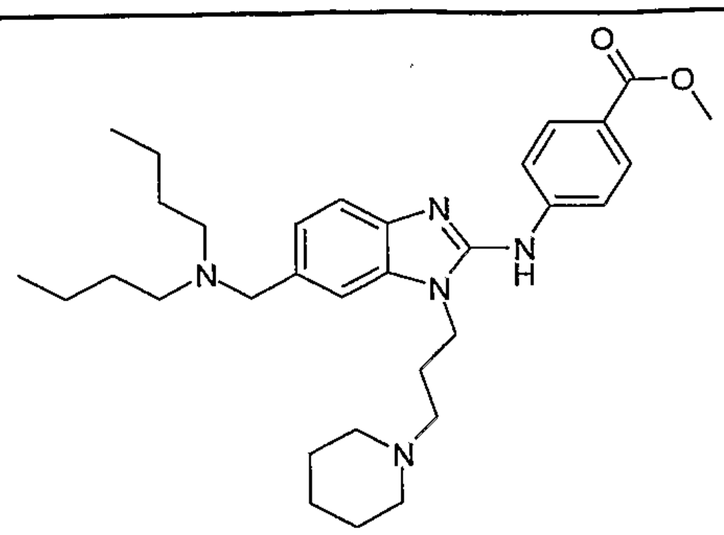
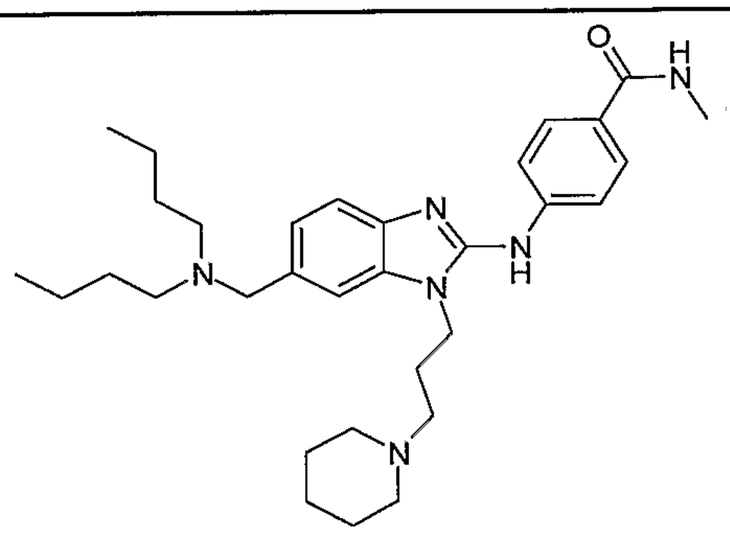
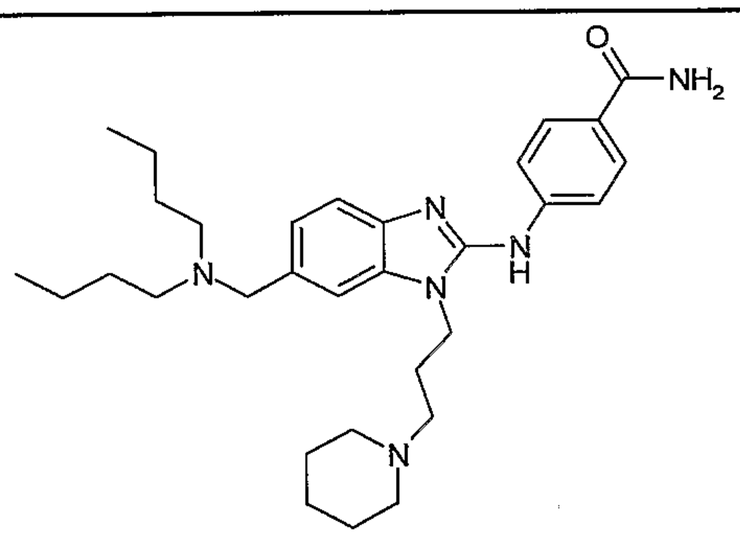
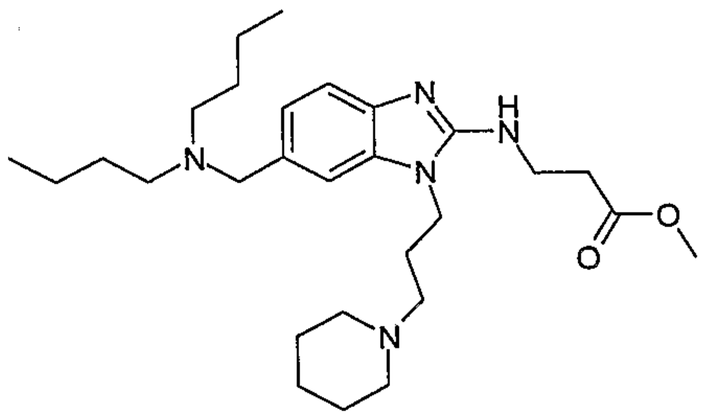
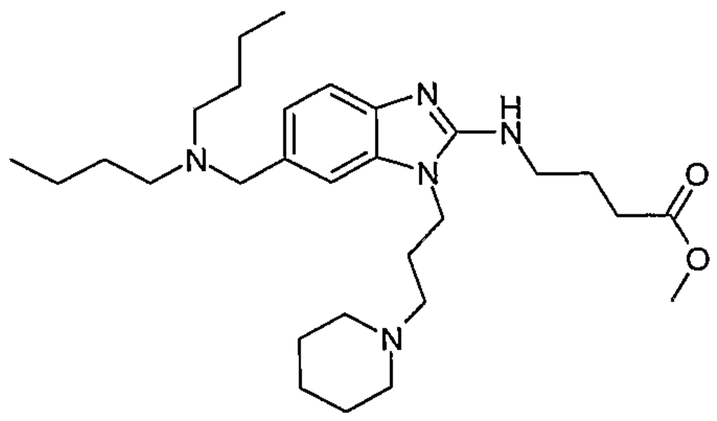
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
319		542,4	8,1
320		526,4	7,8
321		528,4	8,3
322		500,4	8,4
323		514,4	8,4
324		570,4	8,8

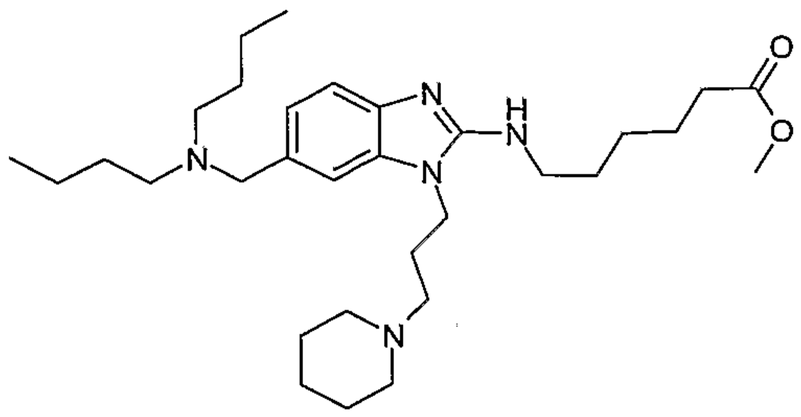
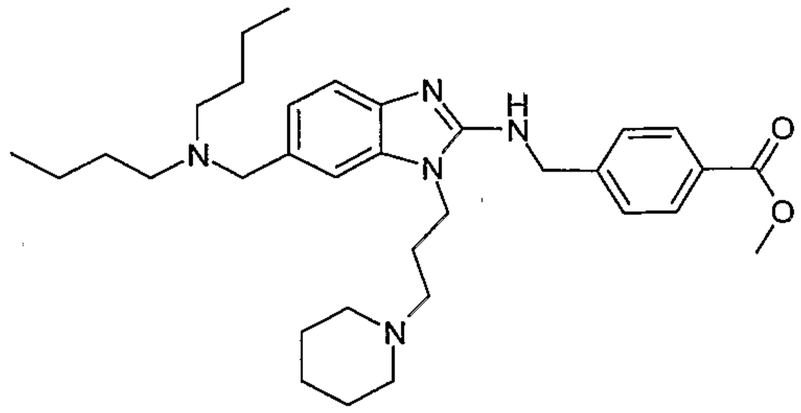
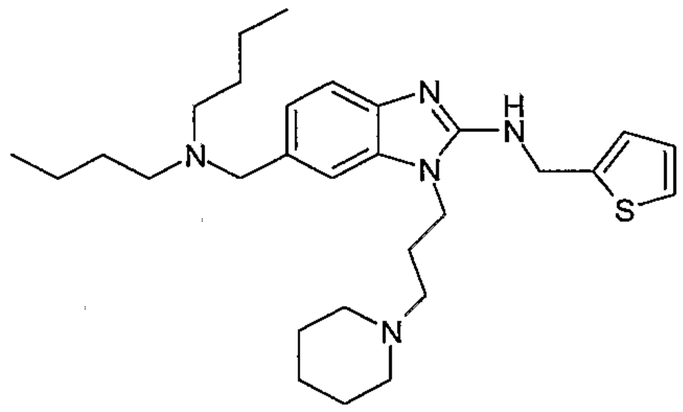
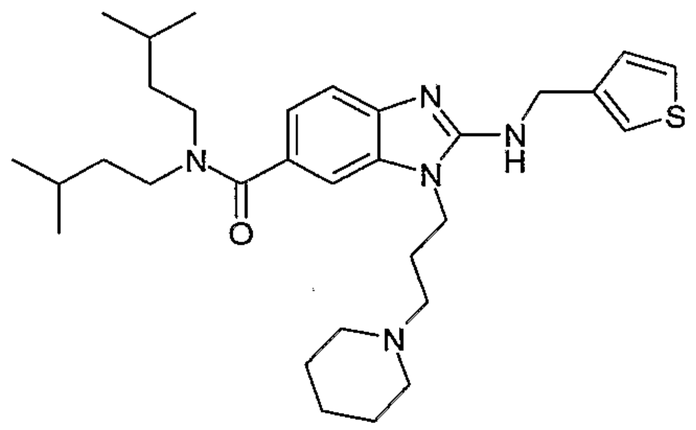
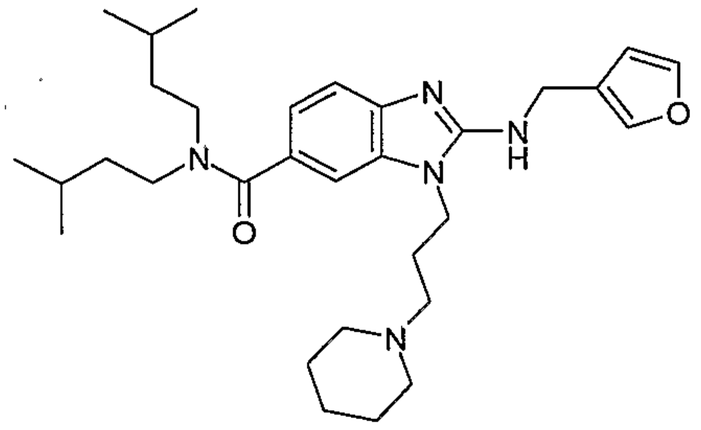
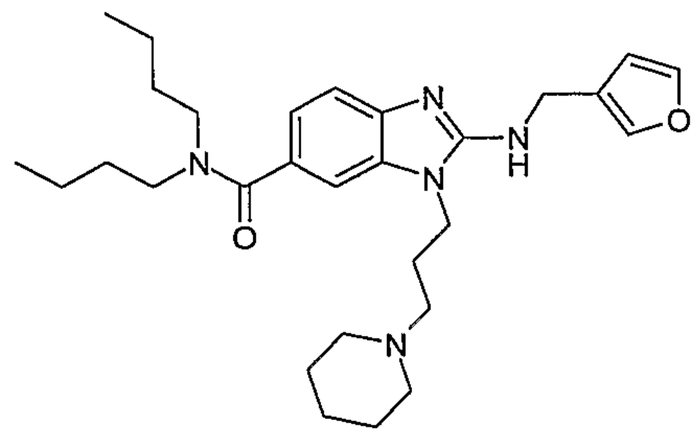
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
325		506,4	7,3
326		506,4	7,3
327		534,4	7,4
328		518,4	7,3
329		528,3	7,6
330		548,3	7,3
331		486,3	7,0

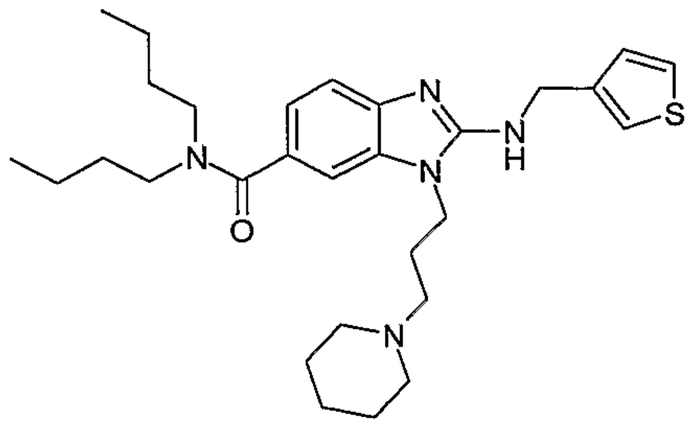
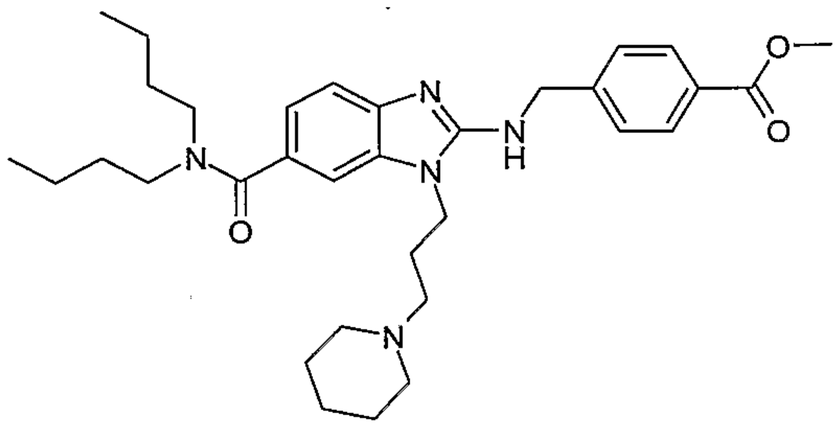
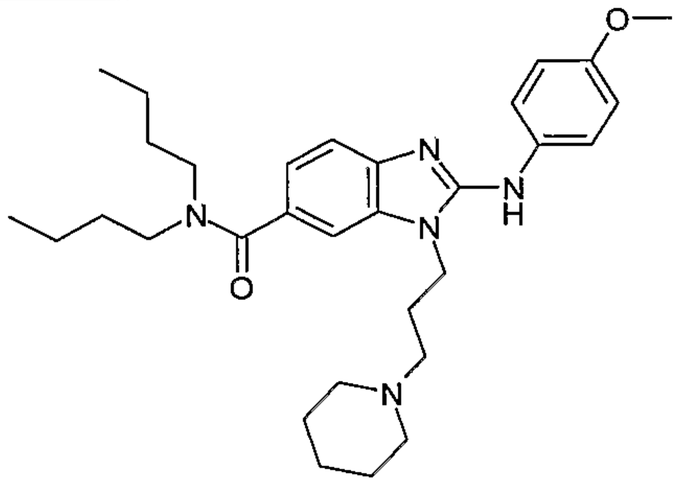
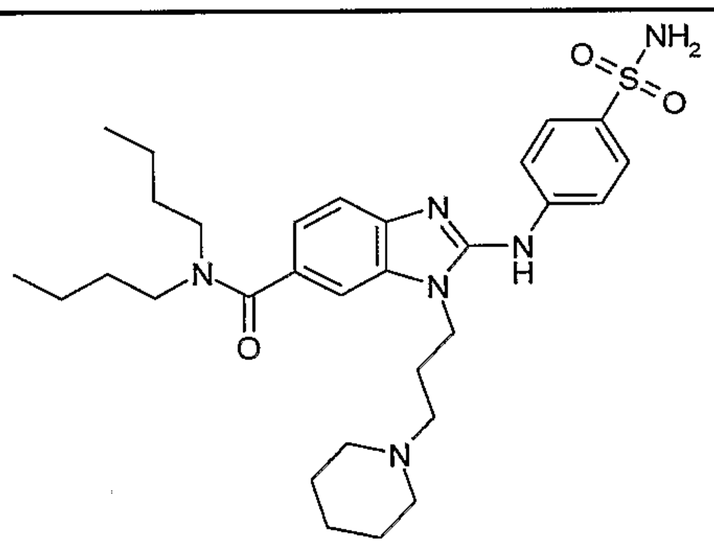
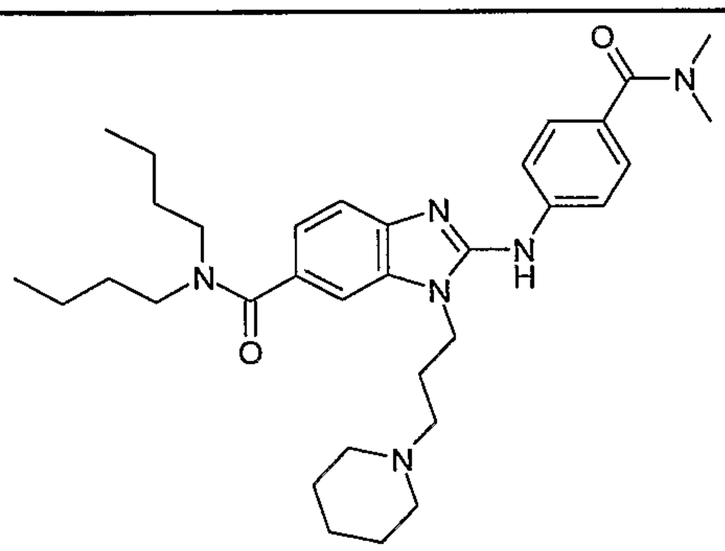
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
332		480,4	7,1
333		592,4	8,1
334		634,3	9,2
335		577,4	9,0
336		584,3	8,4
337		591,4	8,3
338		610,3	8,4

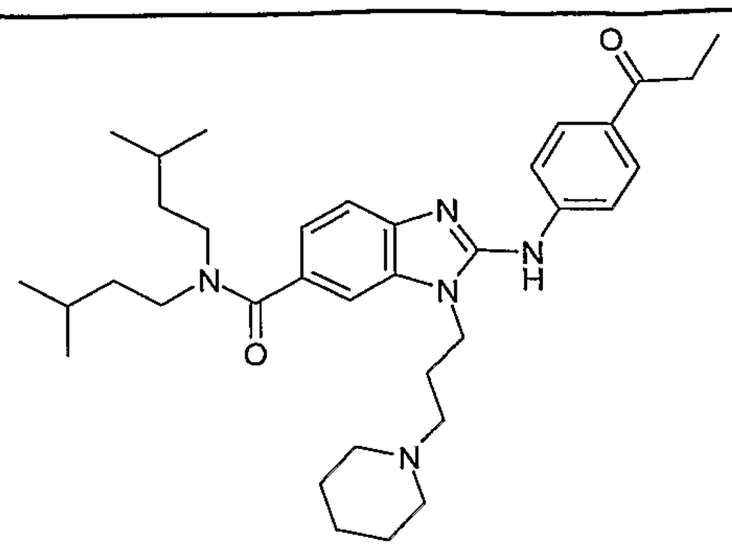
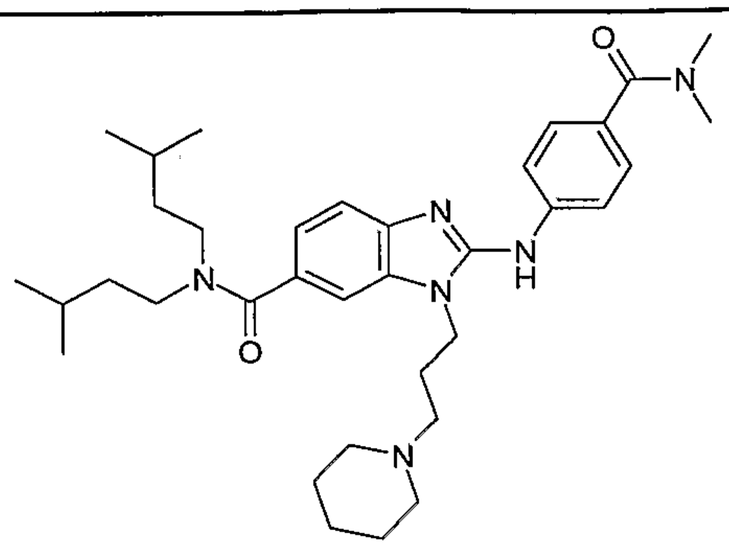
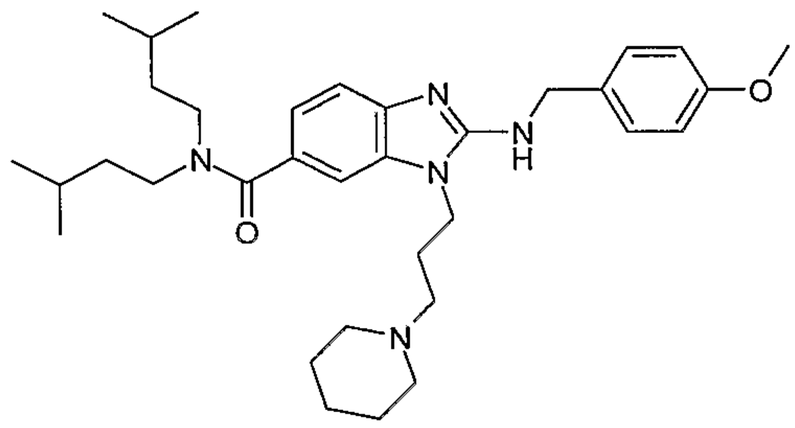
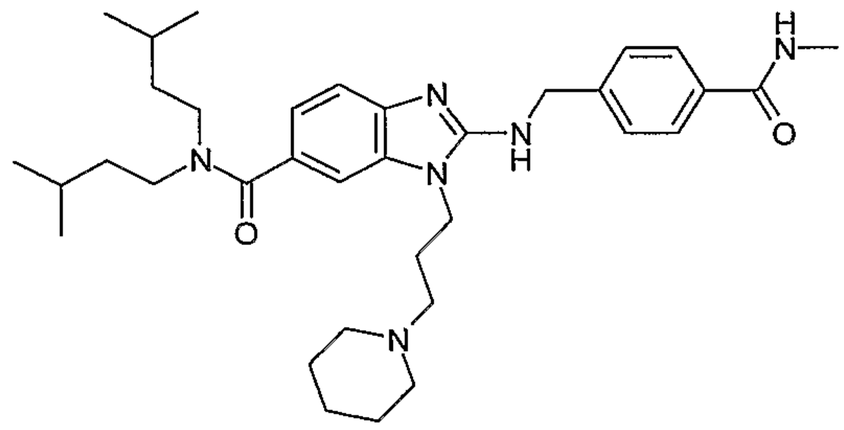
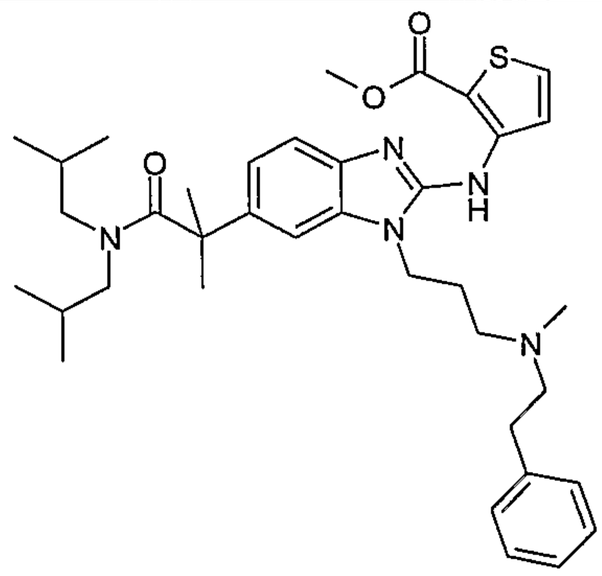
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
339		518,4	7,4
340		534,3	7,5
341		533,3	7,2
342		519,3	7,1
343		544,3	7,8
344		486,3	8,1

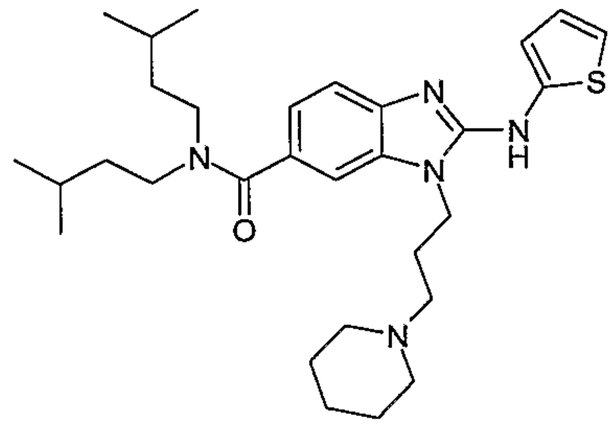
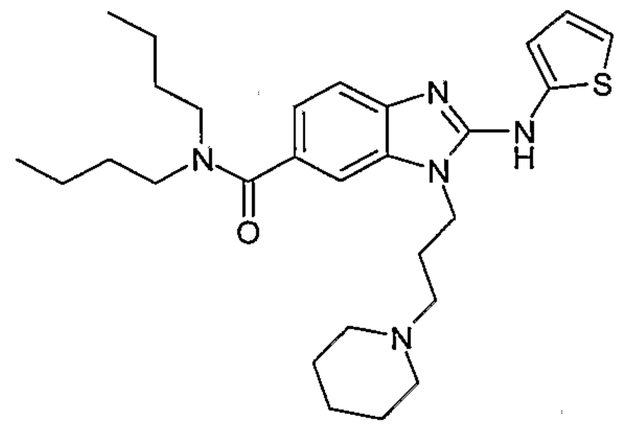
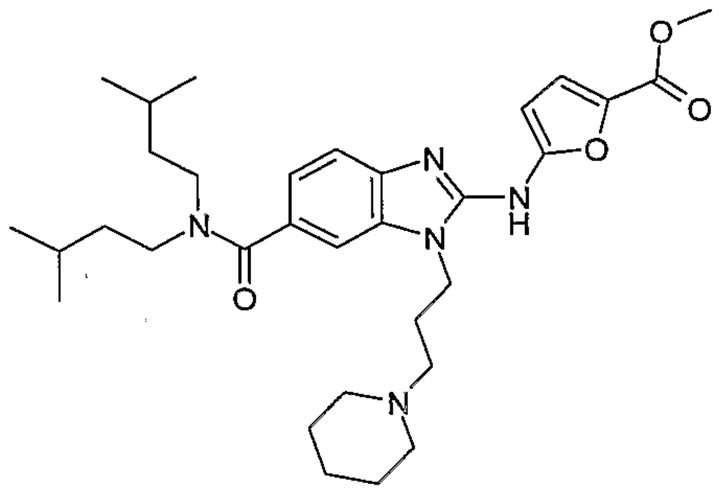
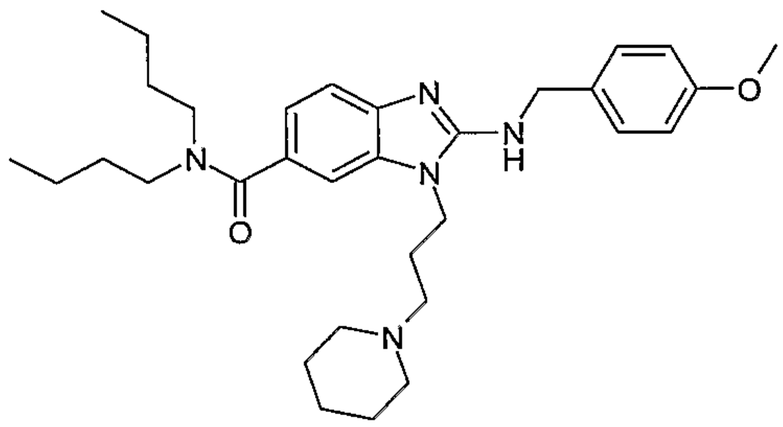
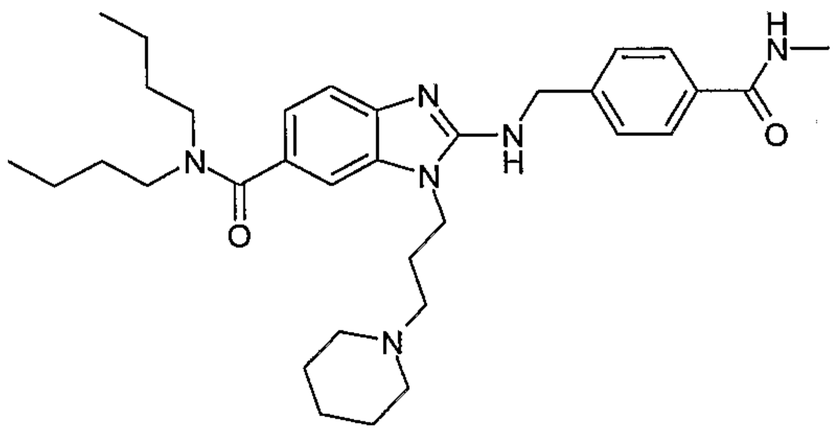
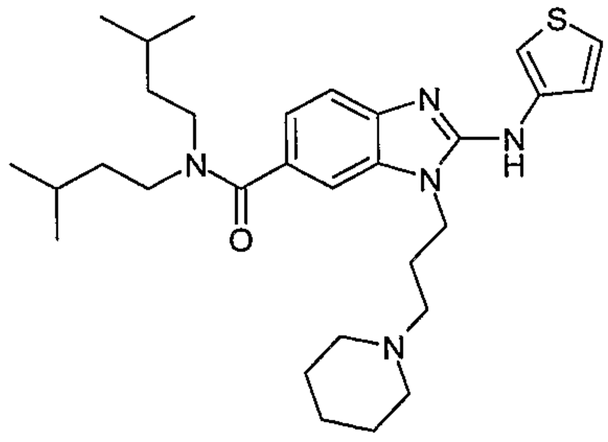
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
345		506,5	7,3
346		518,5	7,5
347		544,4	7,9
348		528,4	7,7
349		506,5	7,4
350		534,4	7,4

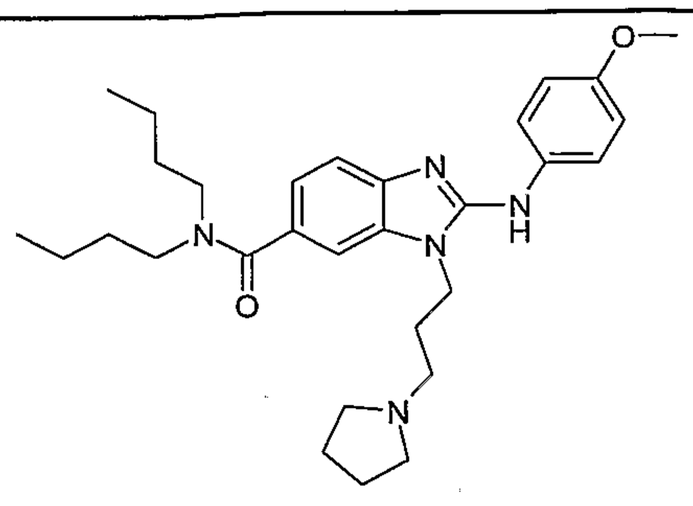
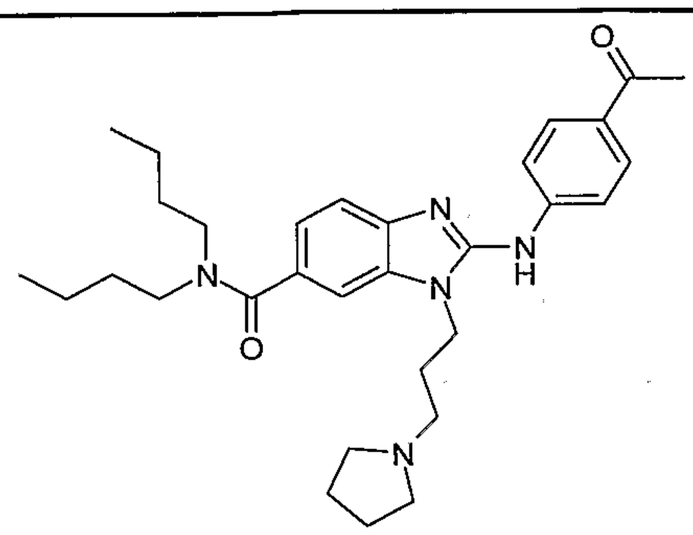
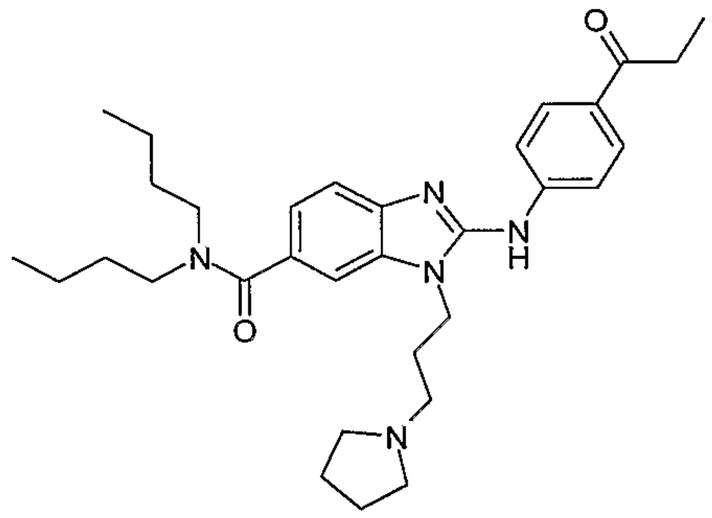
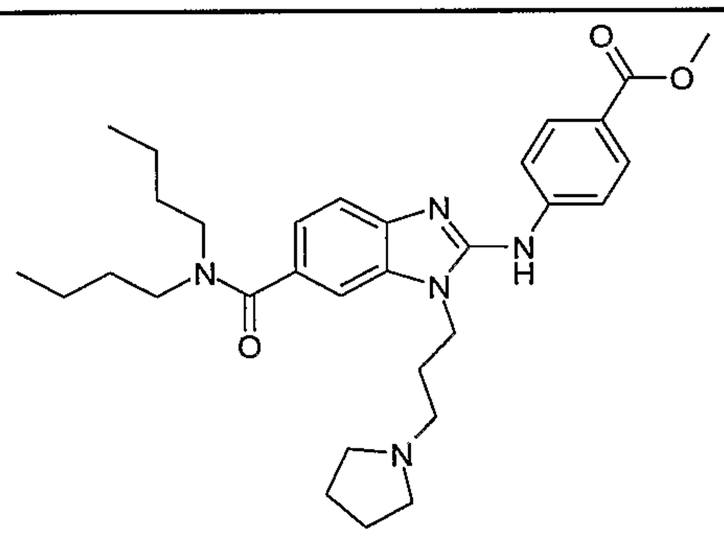
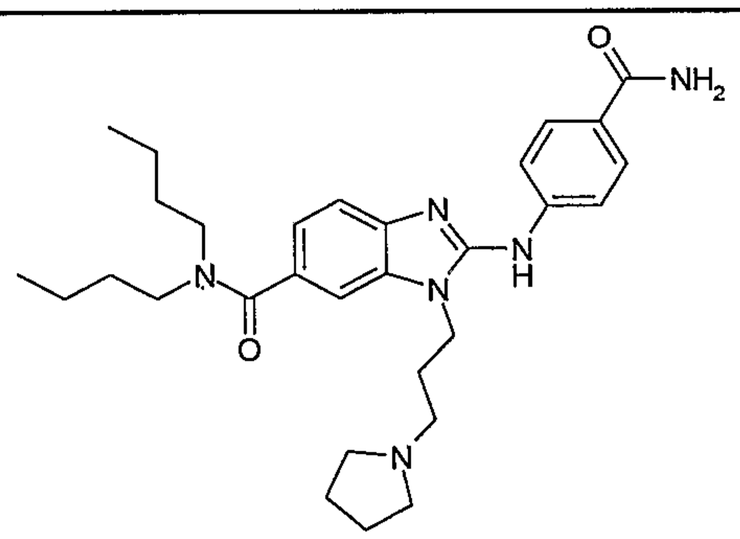
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
351		518,4	7,4
352		534,4	7,6
353		533,5	7,3
354		519,4	7,3
355		486,4	7,2
356		500,4	7,2

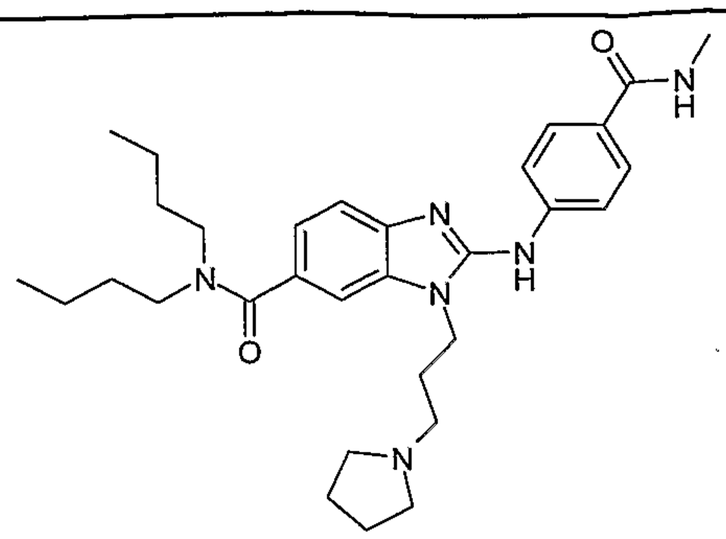
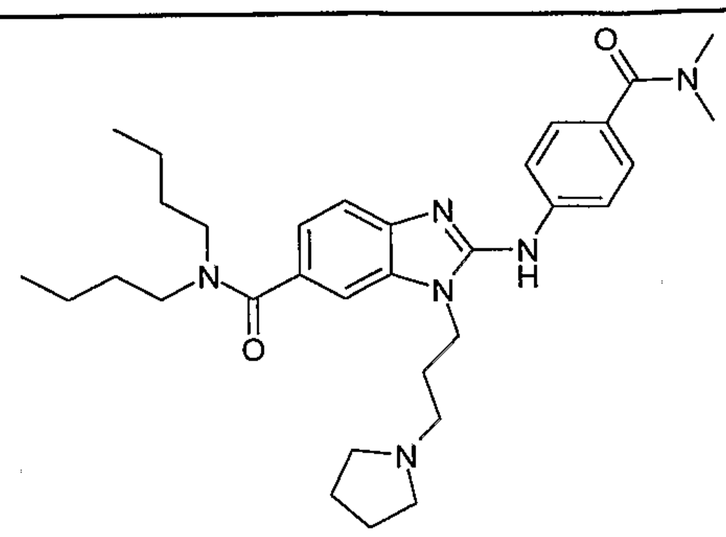
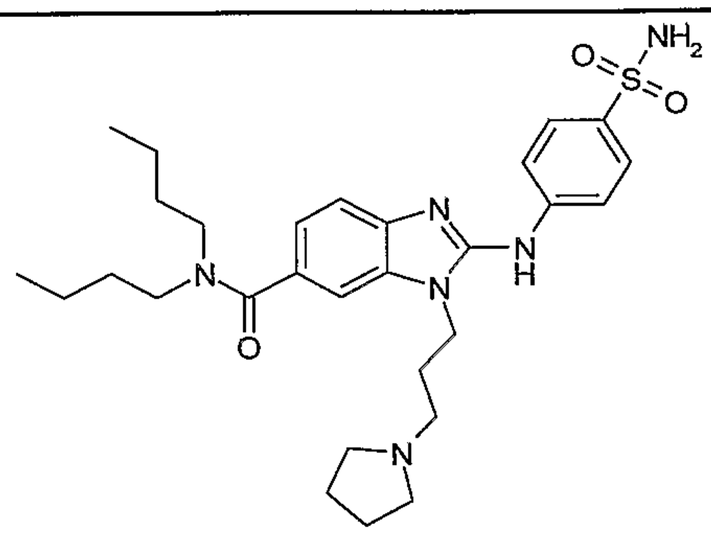
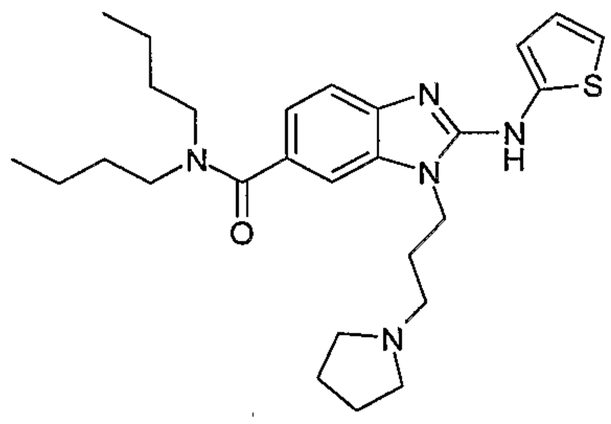
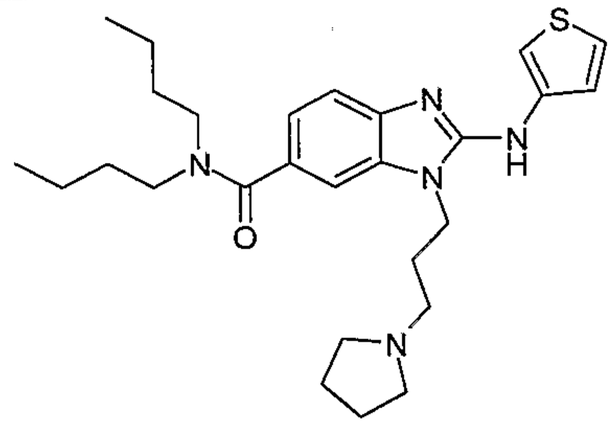
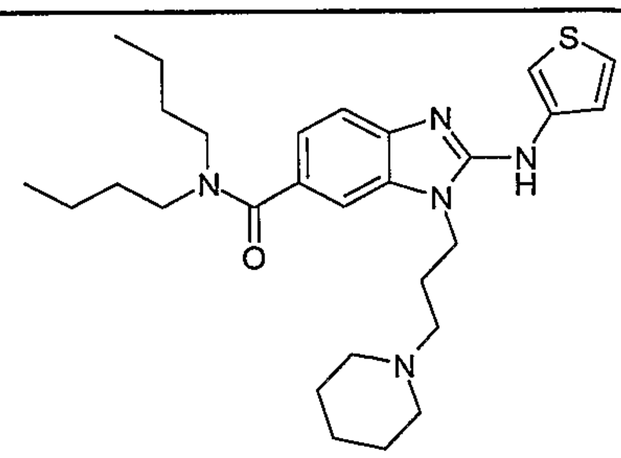
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
357		528,5	7,3
358		548,4	7,4
359		496,4	7,3
360		538,5	8,3
361		522,5	8,2
362		494,5	8,0

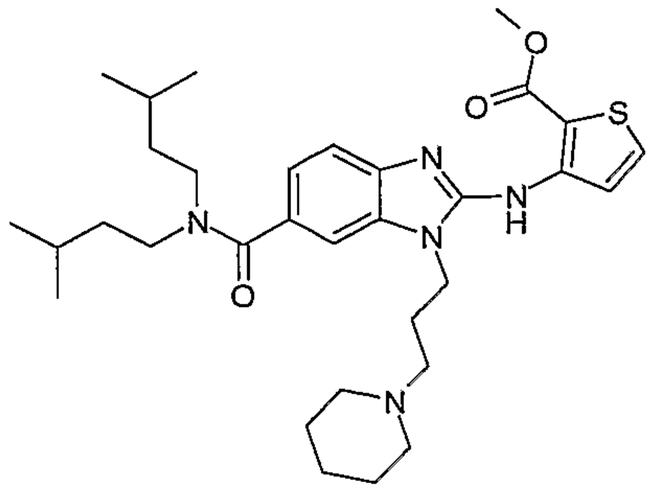
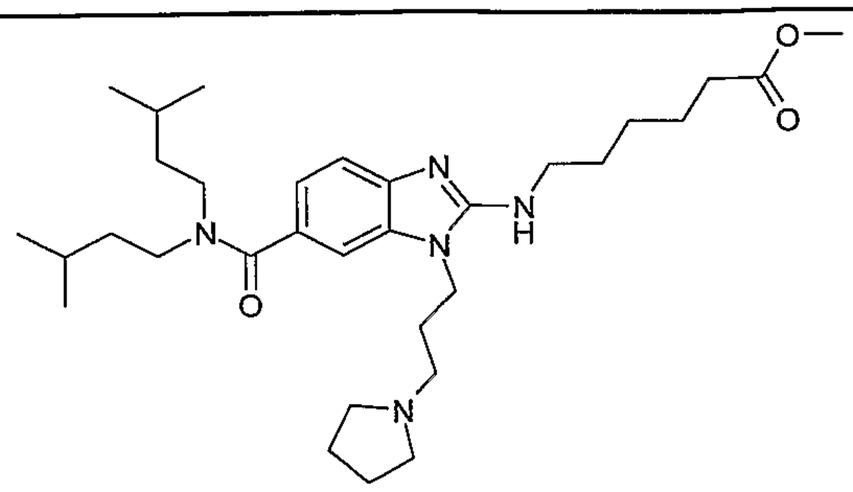
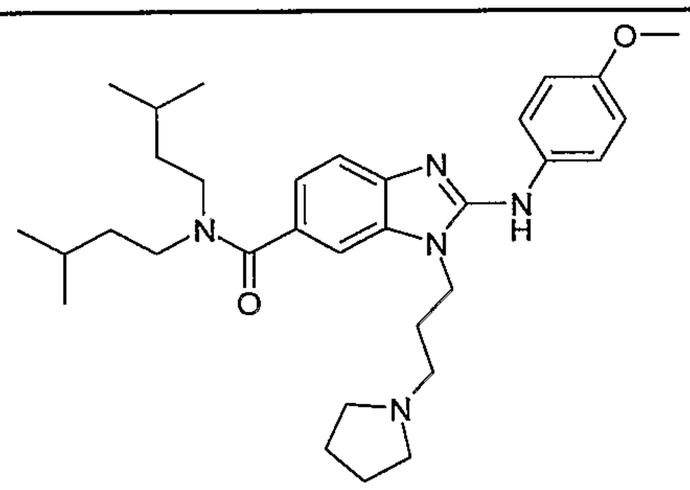
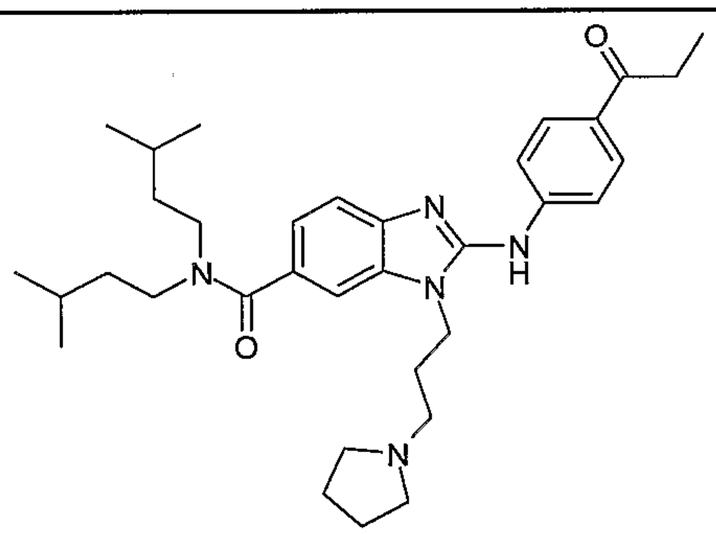
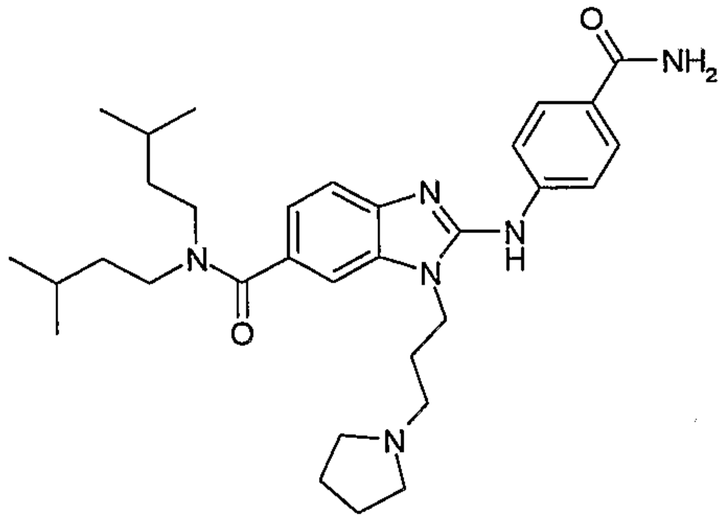
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
363		510,5	8,1
364		562,5	8,1
365		520,5	8,1
366		569,4	8,2
367		561,5	7,9

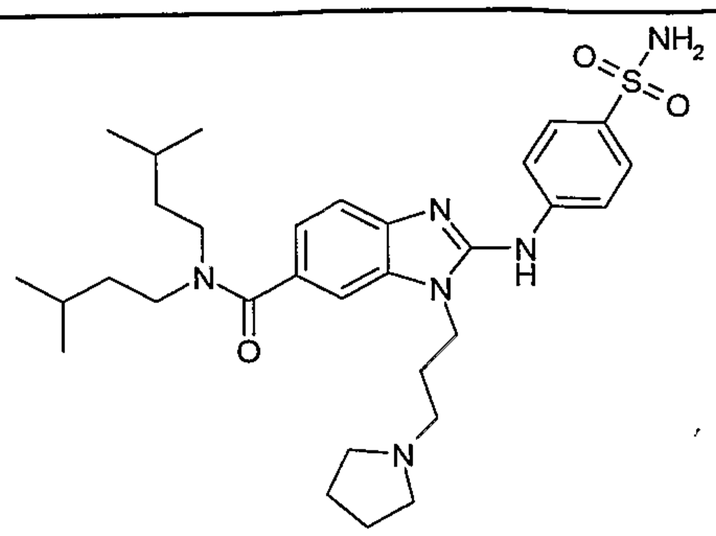
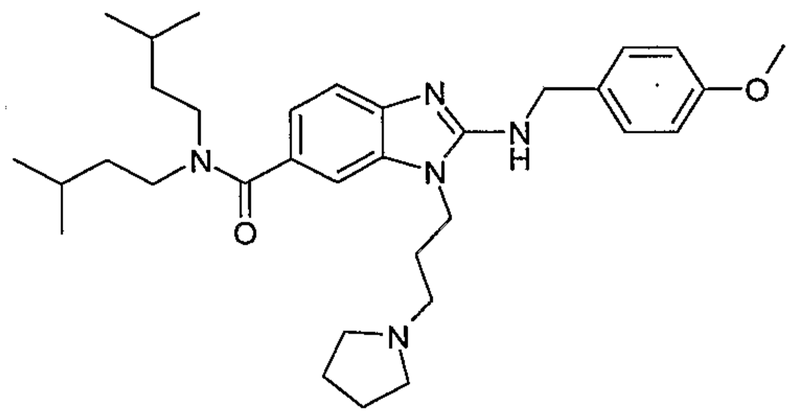
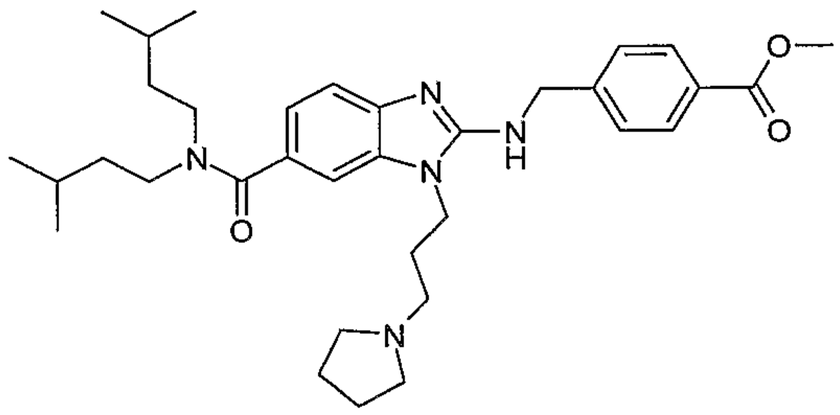
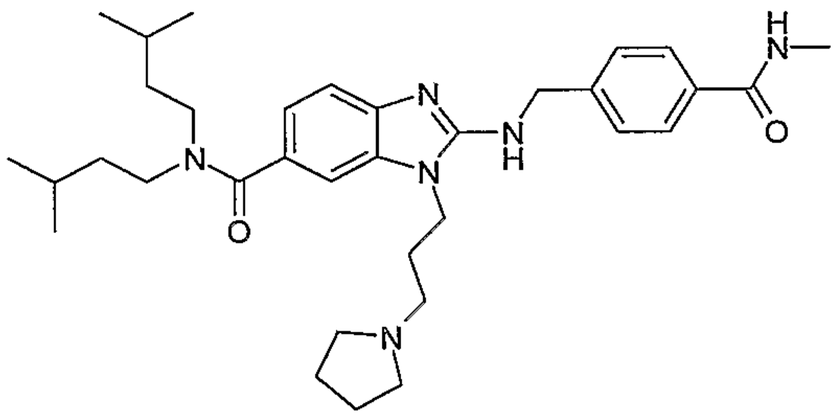
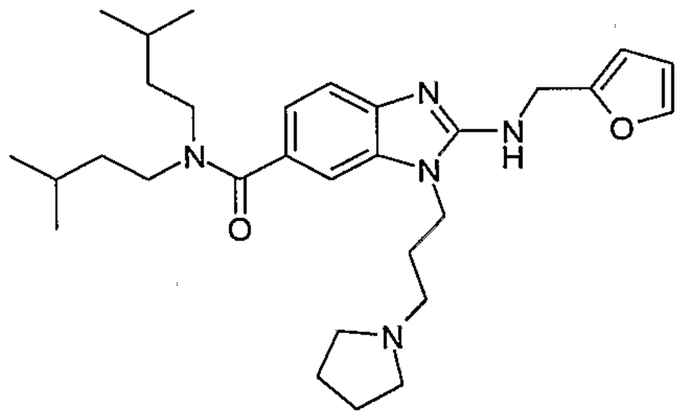
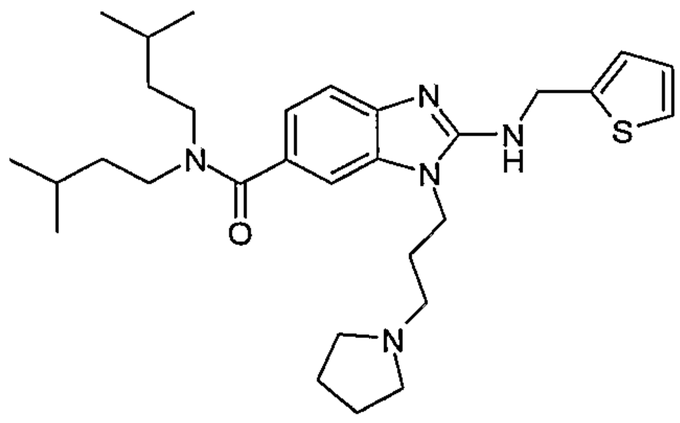
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
368		574,5	9,0
369		589,6	8,3
370		562,5	8,4
371		589,6	8,1
372		646,4	9,9

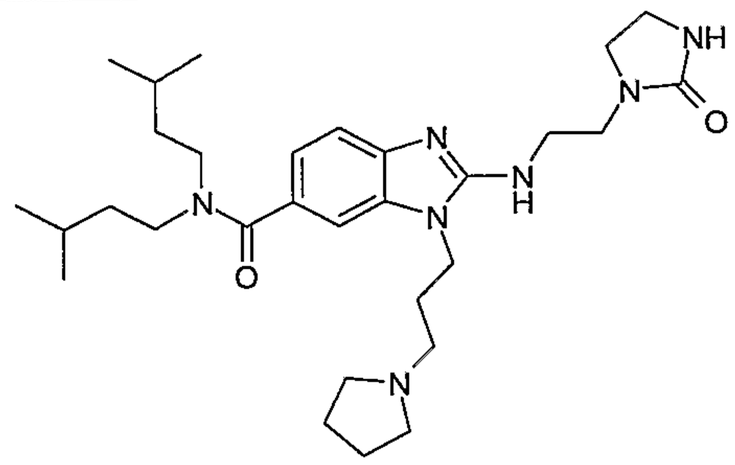
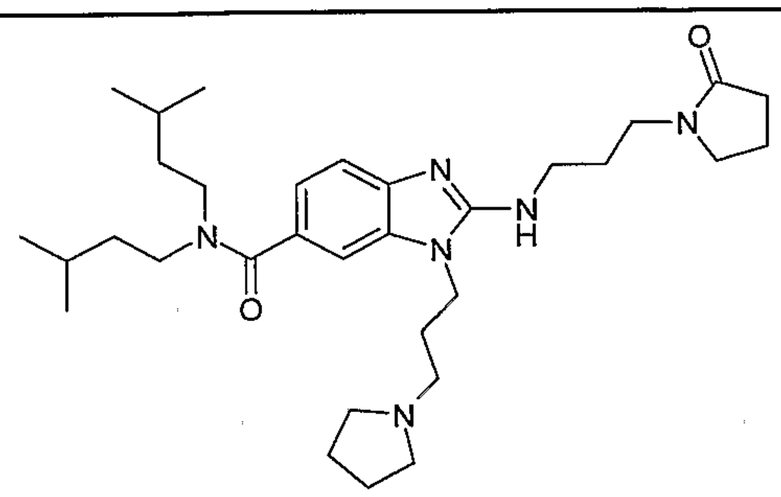
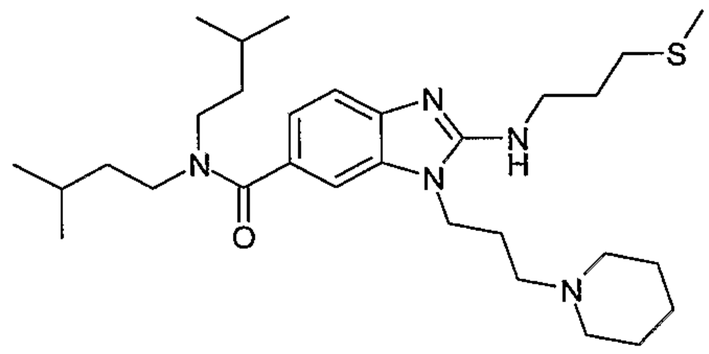
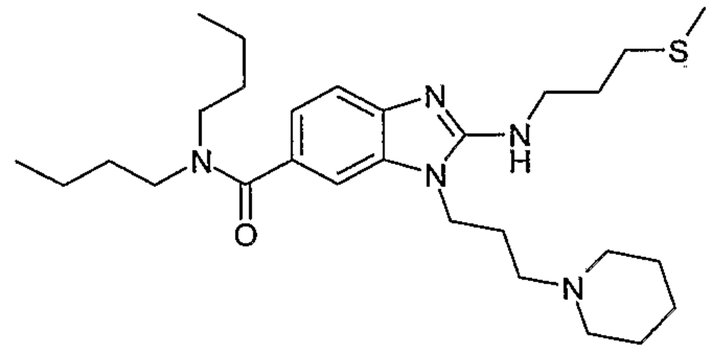
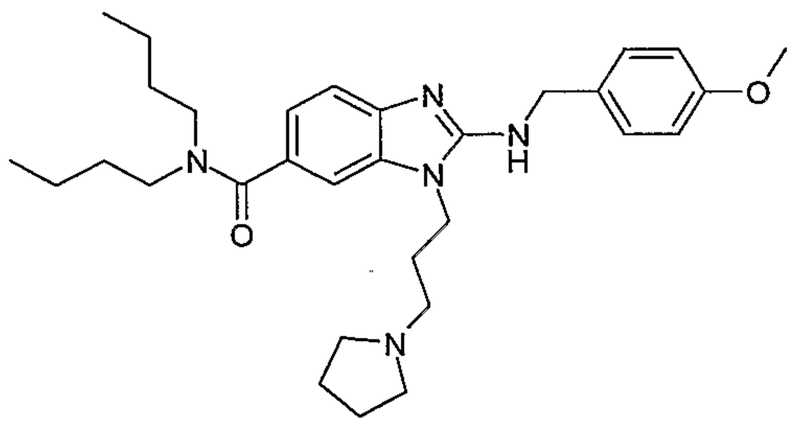
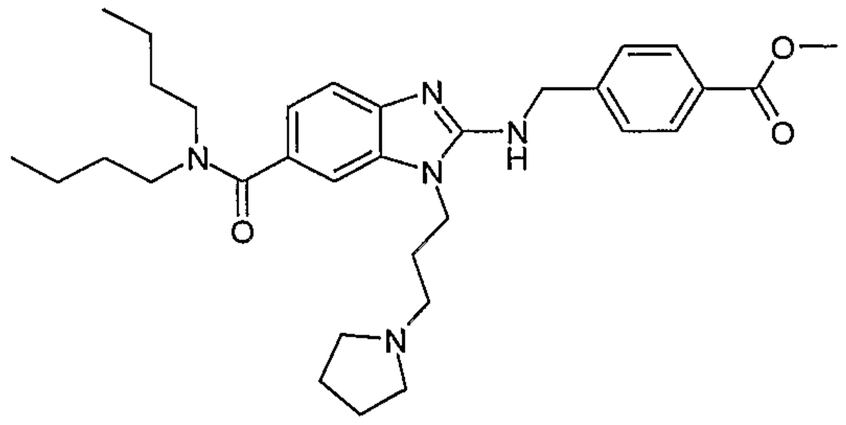
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
373		524,4	8,7
374		496,4	8,3
375		566,4	9,9
376		534,4	8,2
377		561,4	7,9
378		524,4	8,4

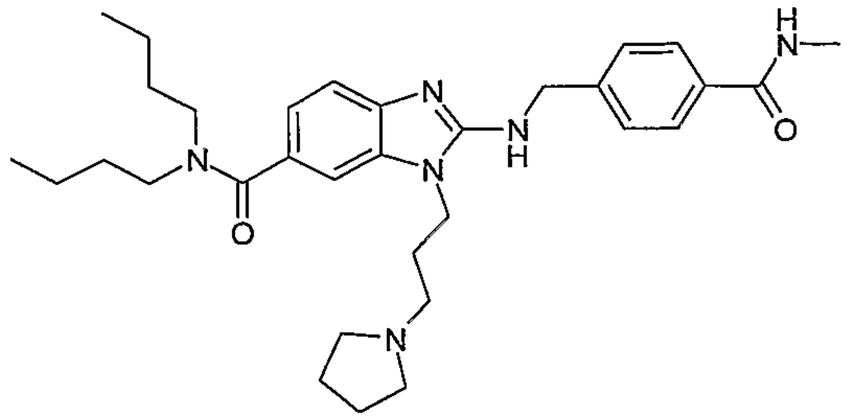
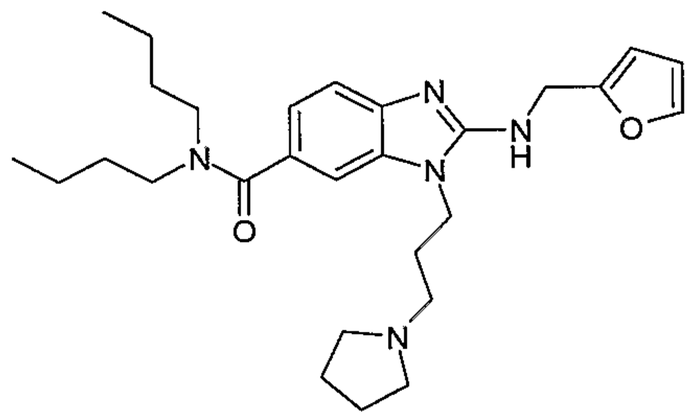
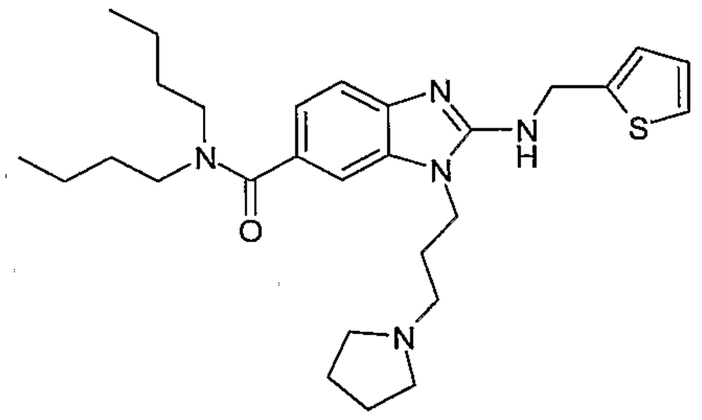
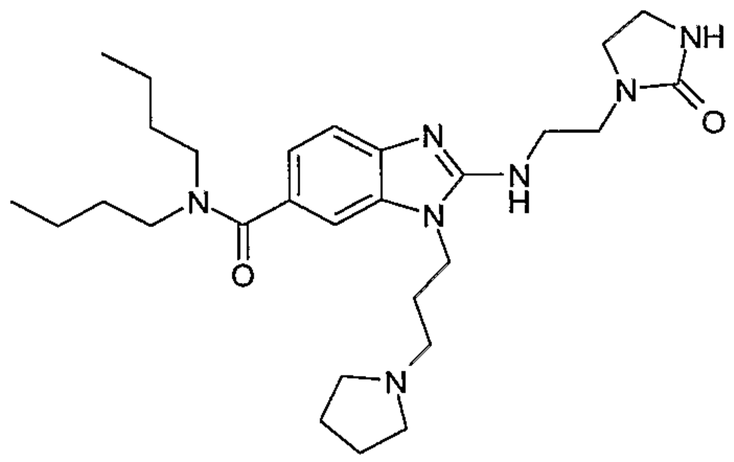
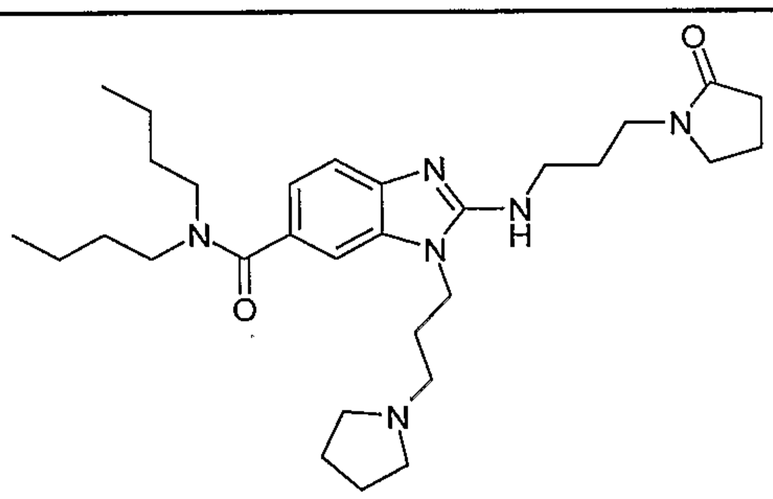
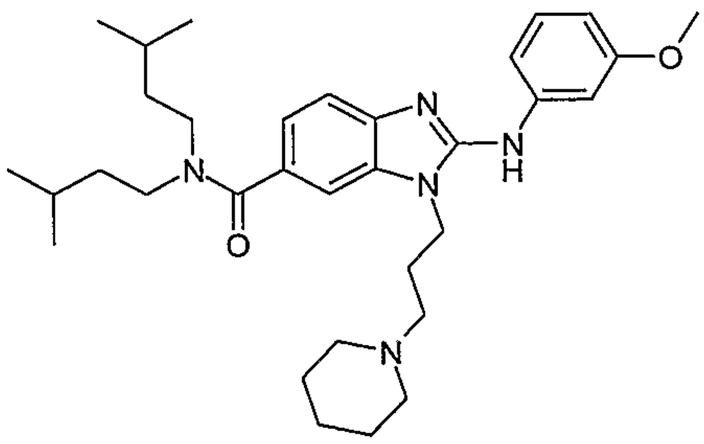
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
379		506,4	8,1
380		518,4	8,4
381		532,4	8,6
382		534,4	8,5
383		519,4	7,9

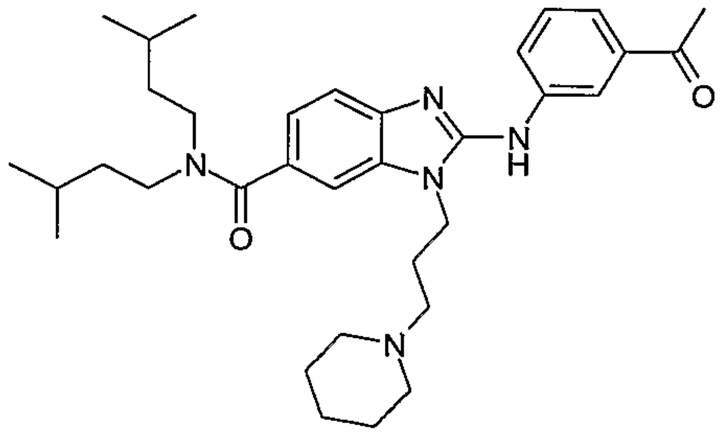
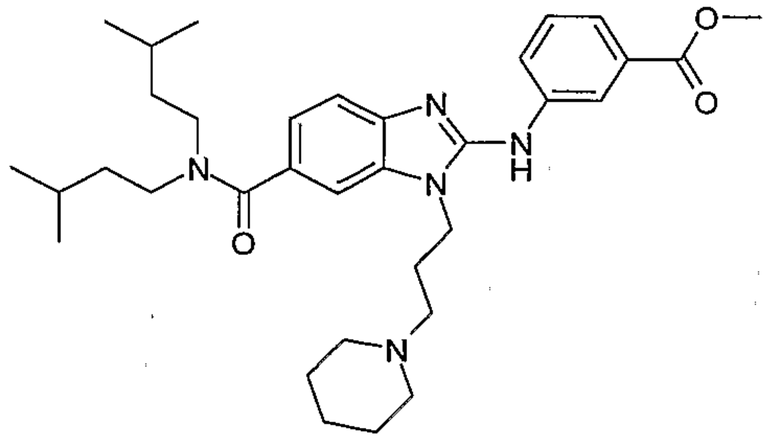
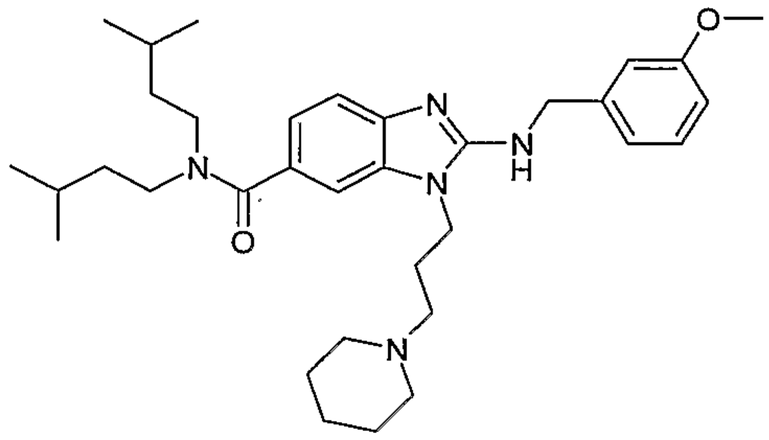
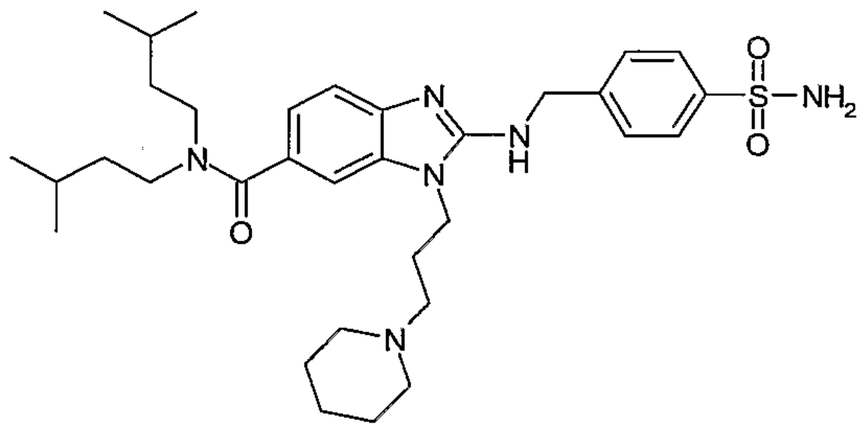
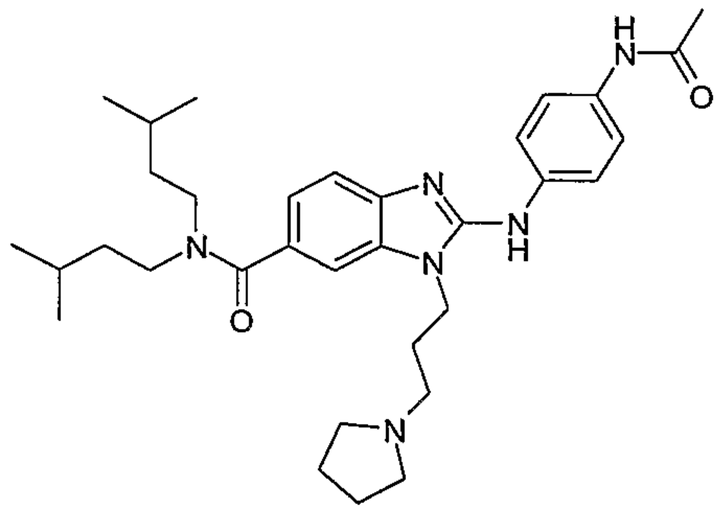
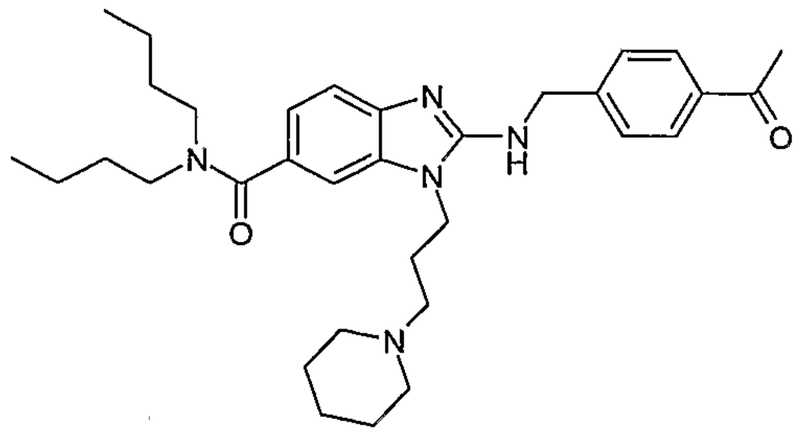
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
384		533,4	7,9
385		547,4	7,9
386		555,3	8,2
387		482,5	8,2
388		482,3	8,0
389		496,4	8,1

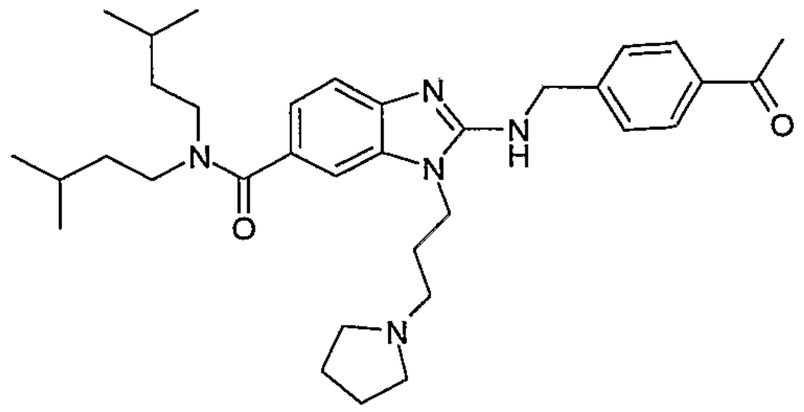
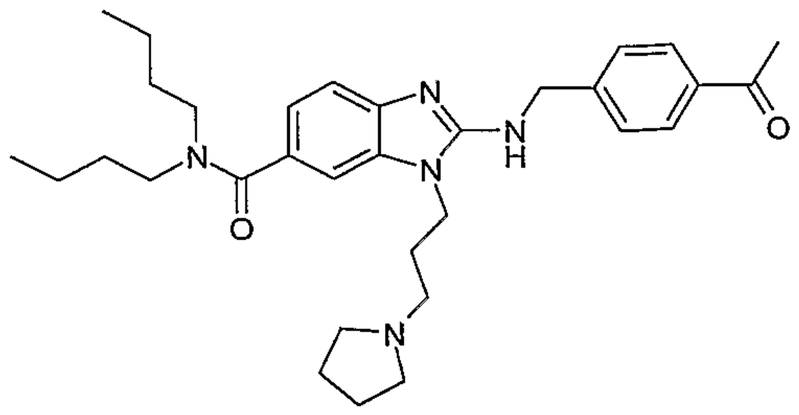
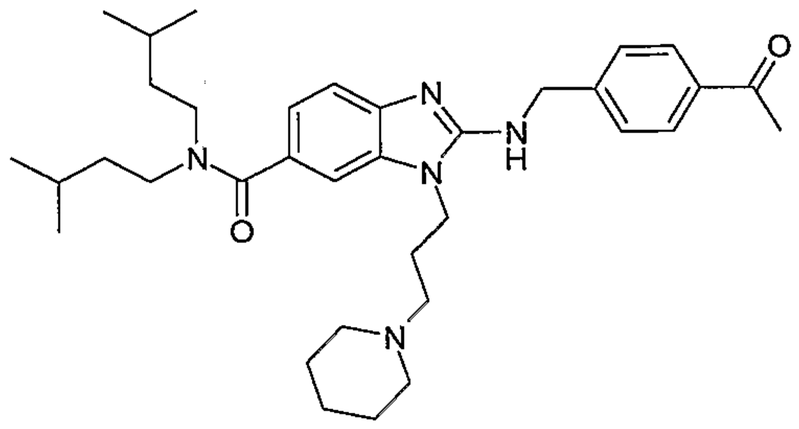
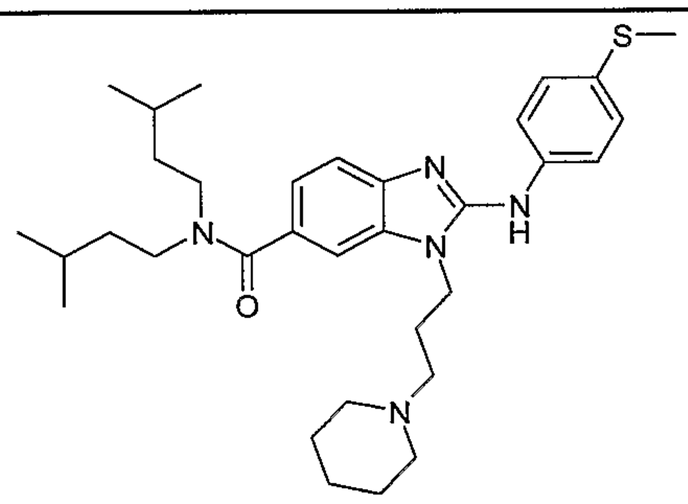
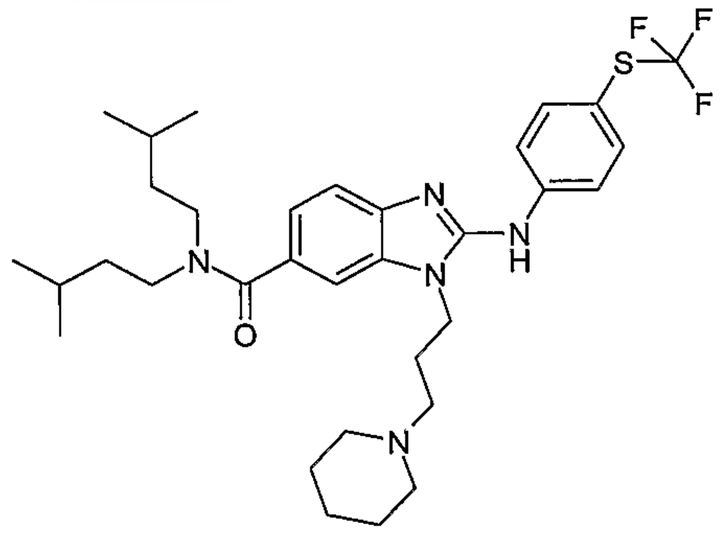
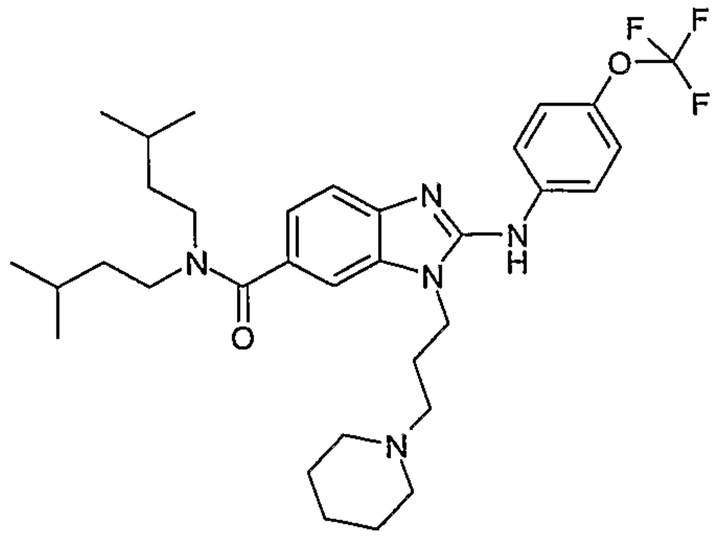
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
390		582,4	10,3
391		556,5	8,4
392		534,4	8,4
393		560,4	9,0
394		547,4	8,2

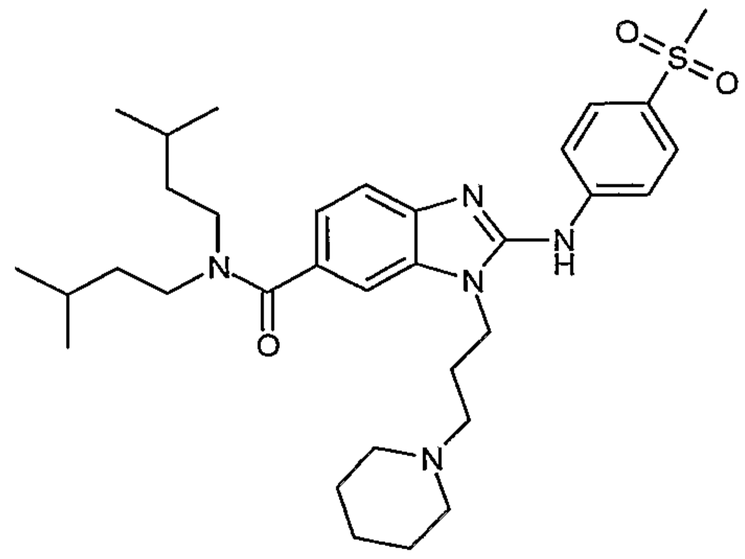
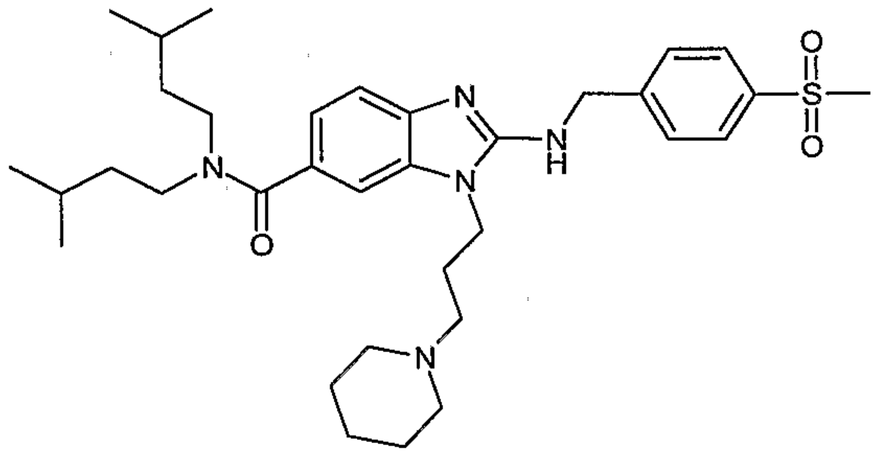
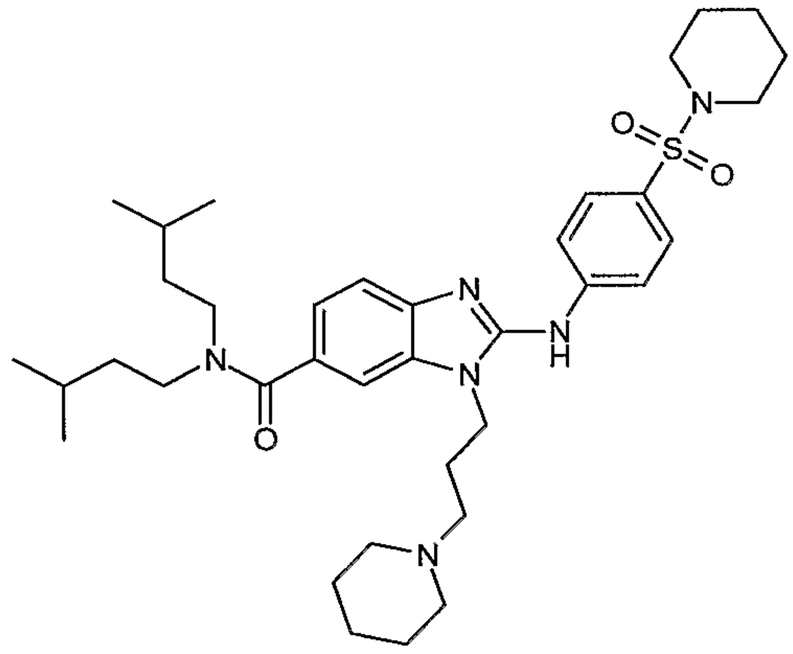
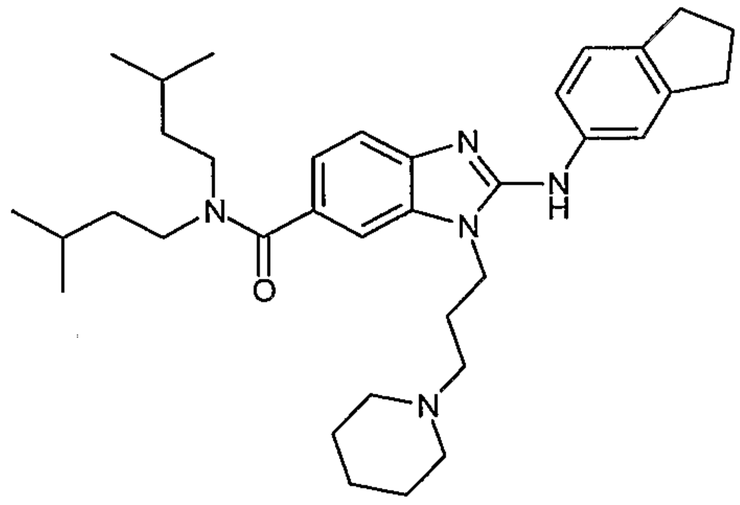
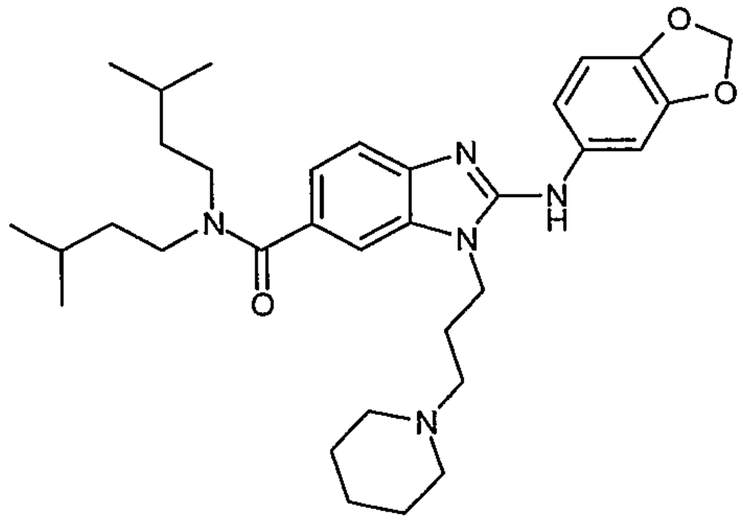
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
395		583,4	8,5
396		548,4	8,4
397		576,4	8,4
398		575,5	8,1
399		508,4	8,3
400		524,4	8,4

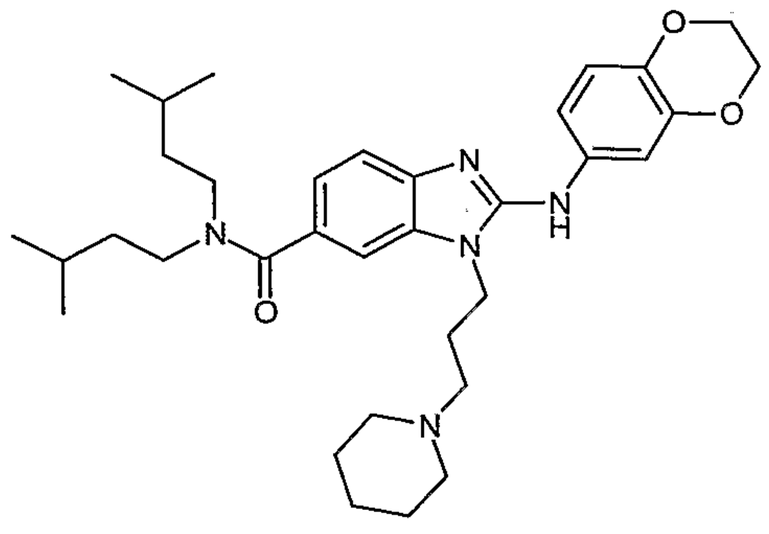
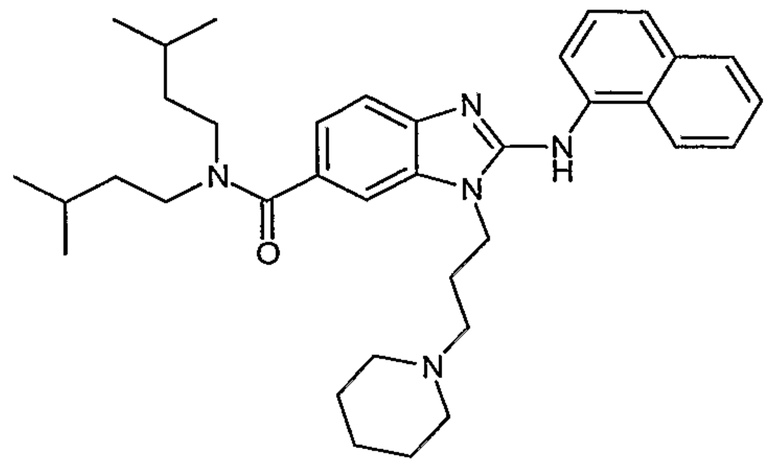
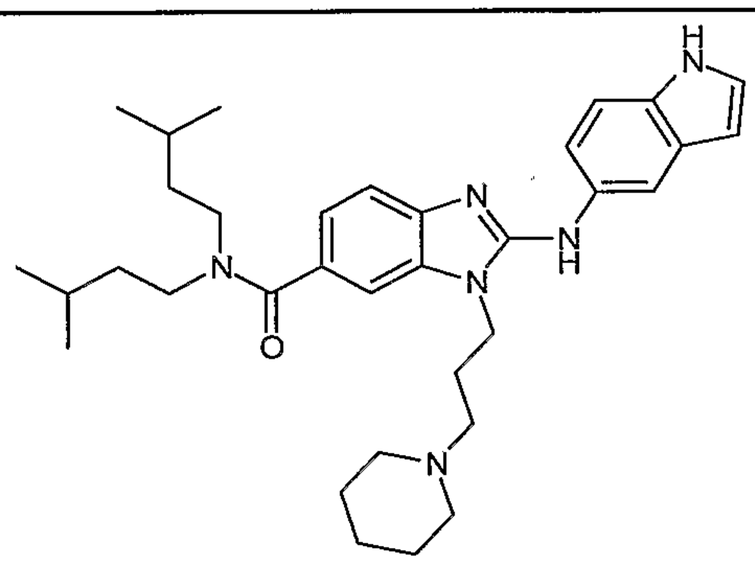
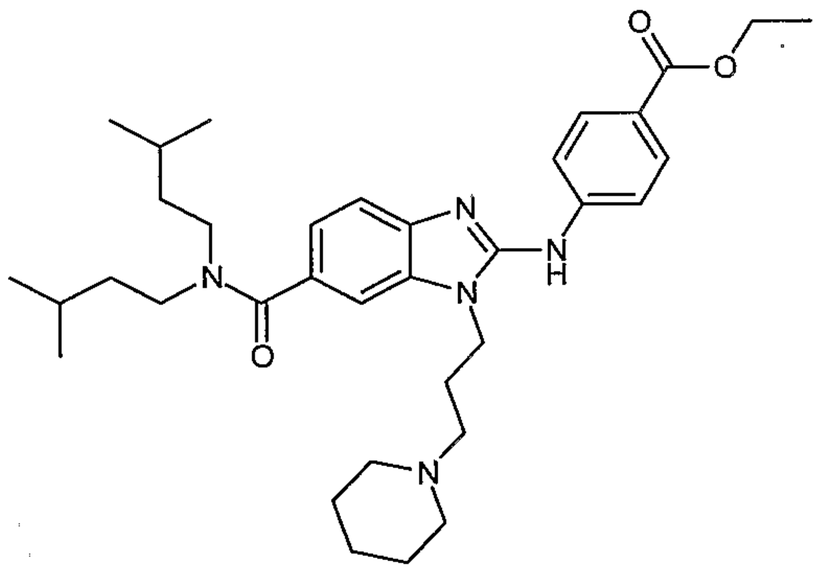
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
401		540,4	8,1
402		553,5	8,1
403		530,4	8,4
404		502,4	8,1
405		520,4	8,2
406		548,4	8,2

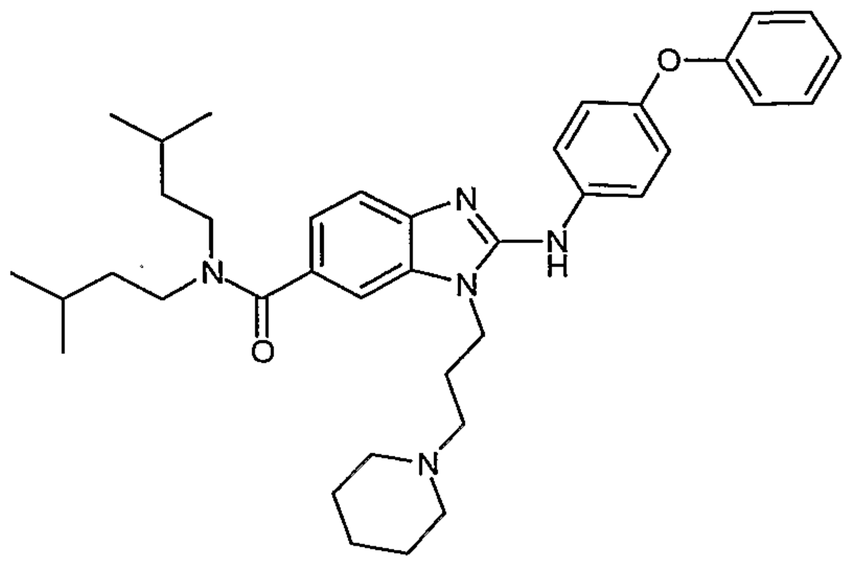
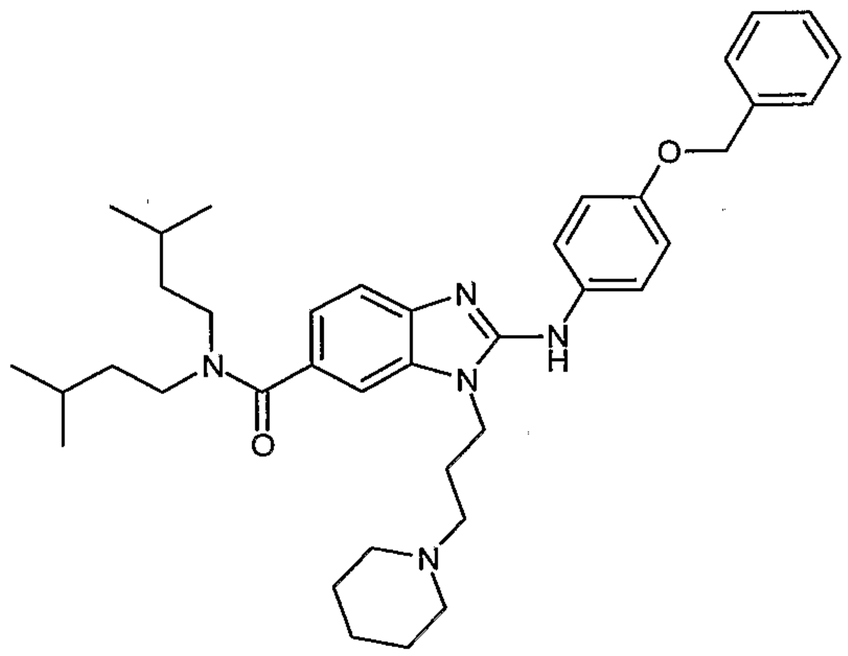
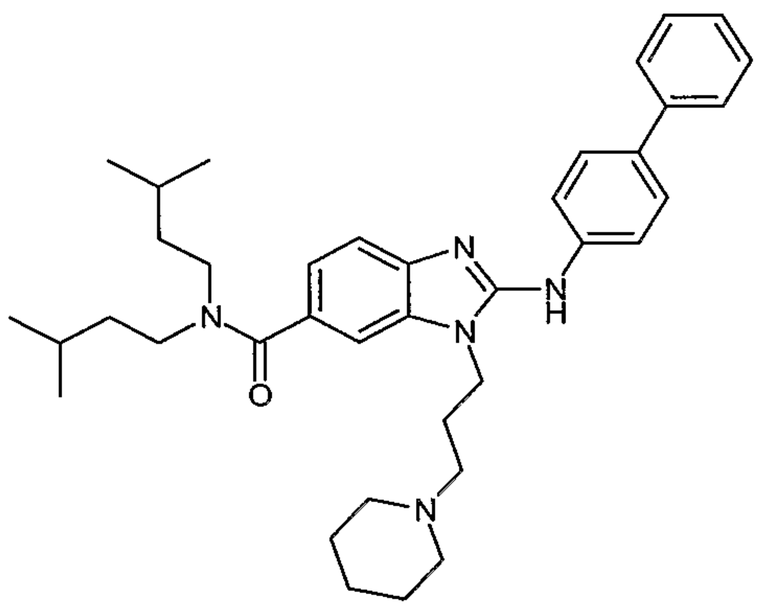
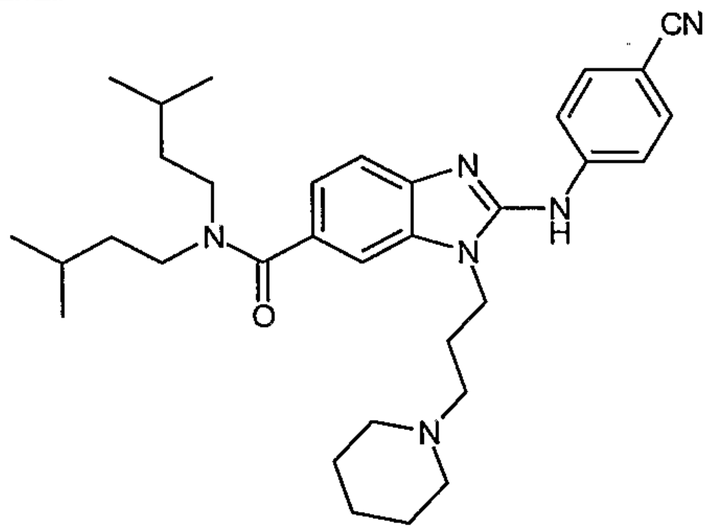
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
407		547,4	7,9
408		480,4	8,0
409		496,4	8,1
410		512,4	7,8
411		525,4	7,9
412		548,4	8,6

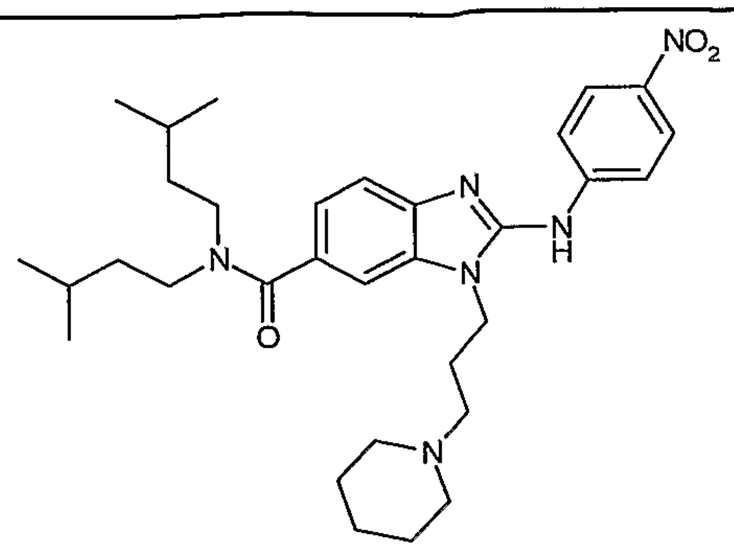
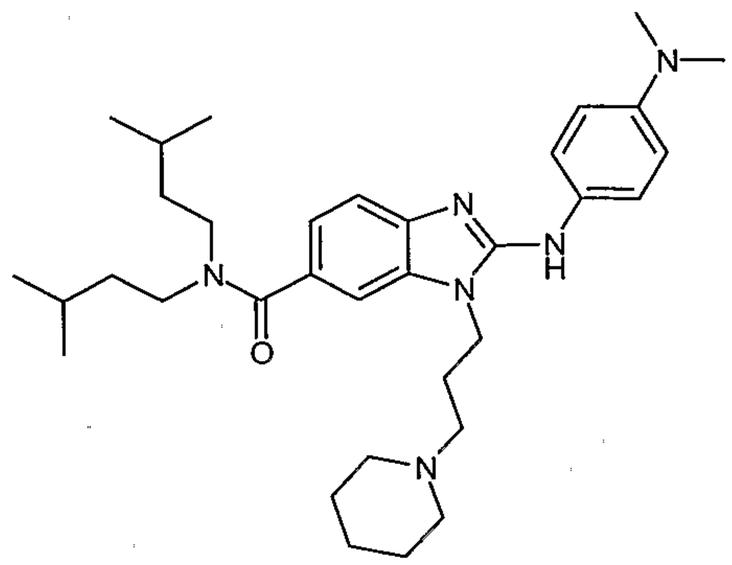
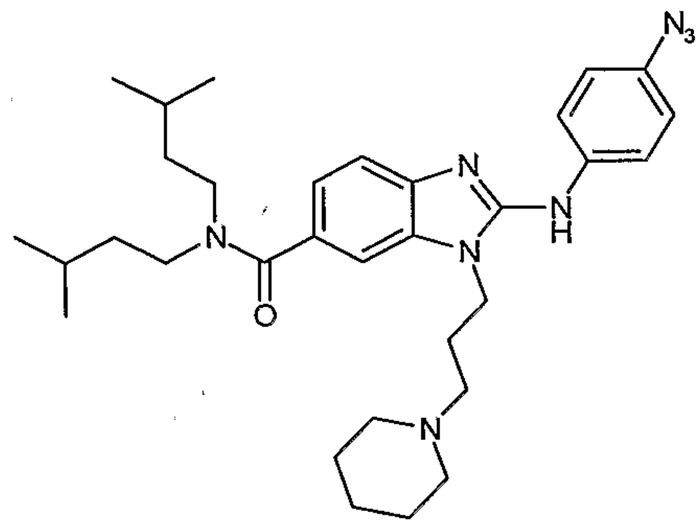
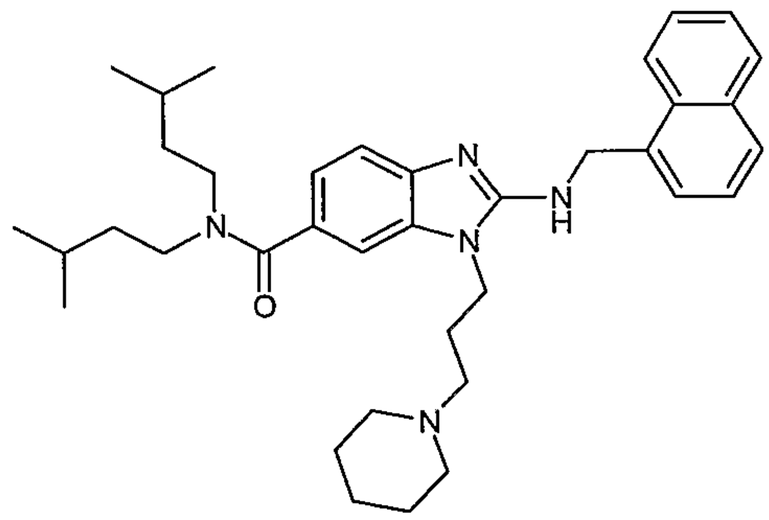
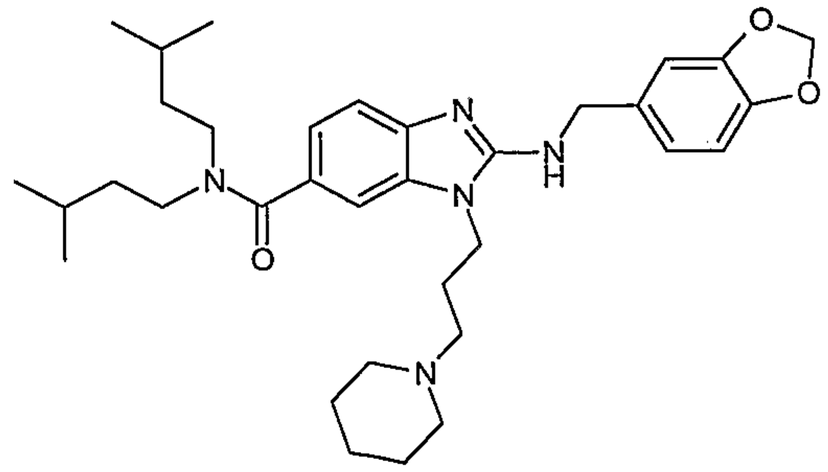
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
413		560,4	8,6
414		576,4	8,8
415		562,4	8,5
416		611,4	8,3
417		561,4	8,2
418		546,6	8,1

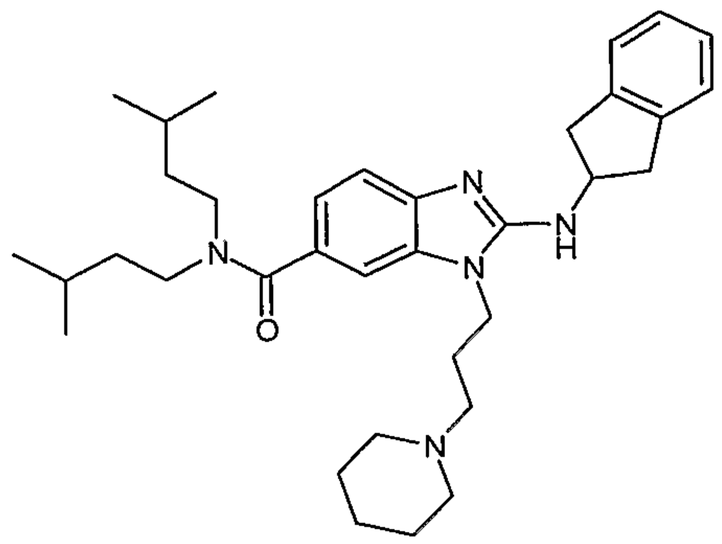
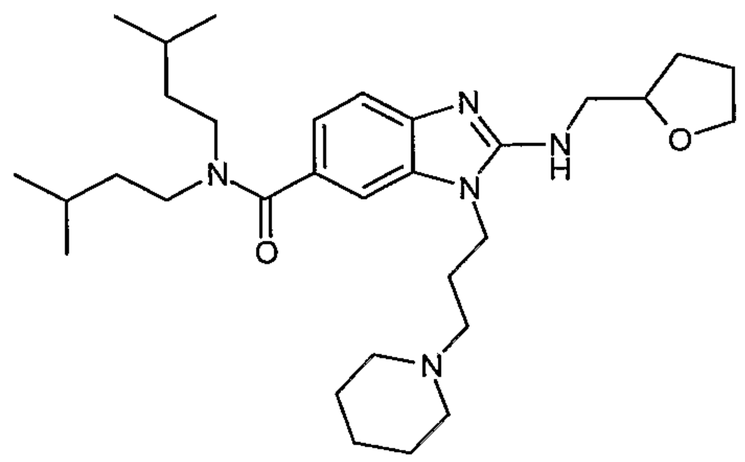
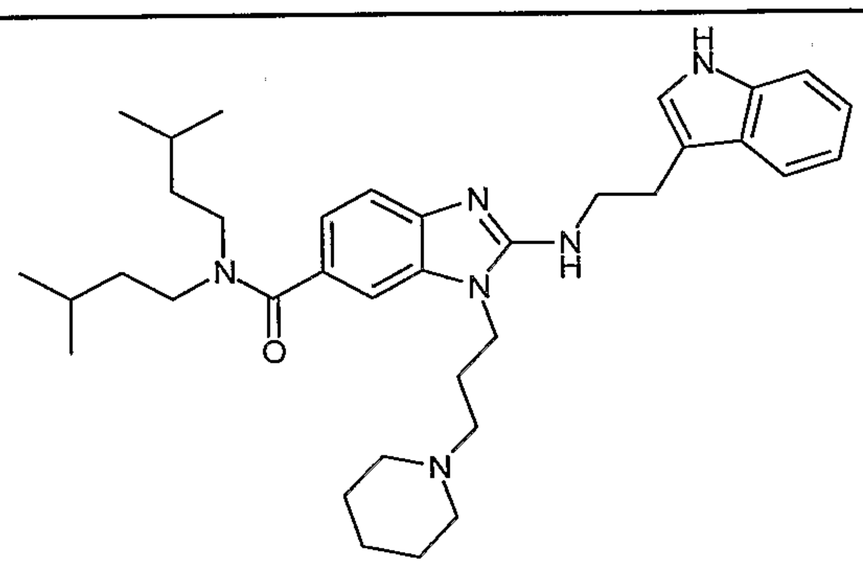
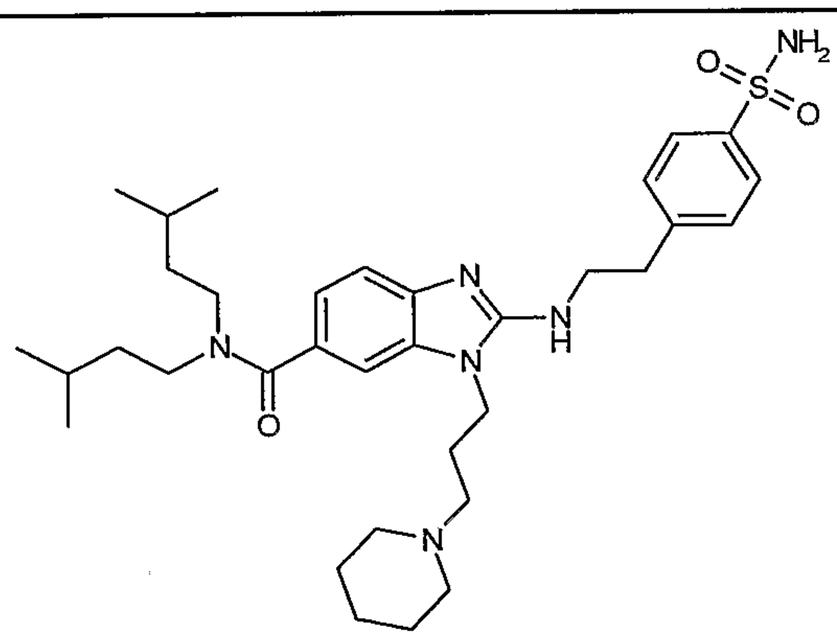
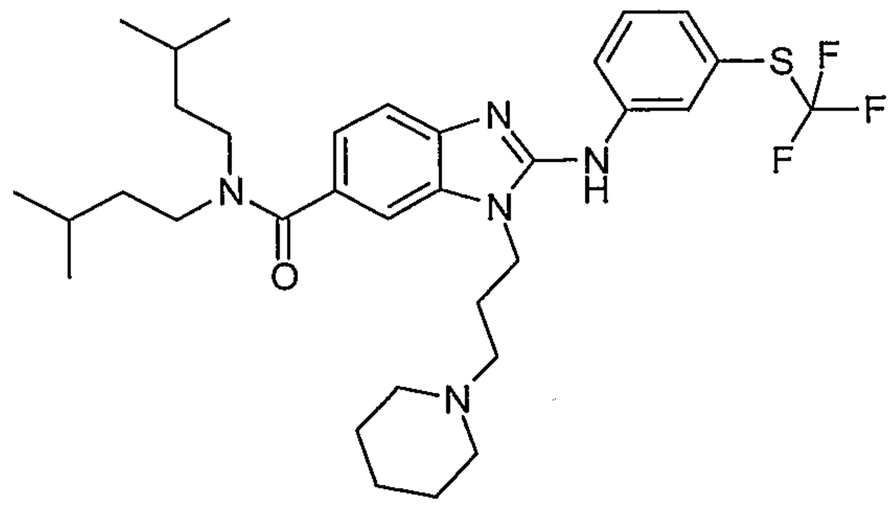
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
419		560,6	8,3
420		532,6	8,0
421		574,4	8,3
422		564,6	8,7
423		618,6	9,9
424		602,6	9,1

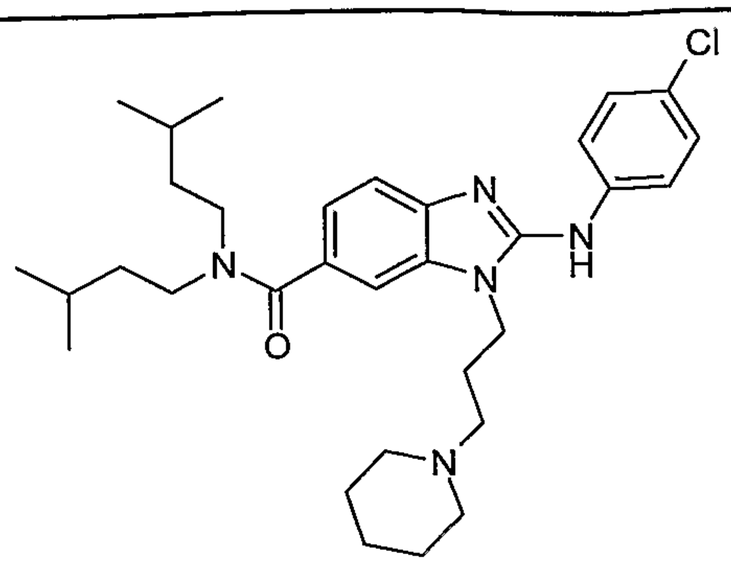
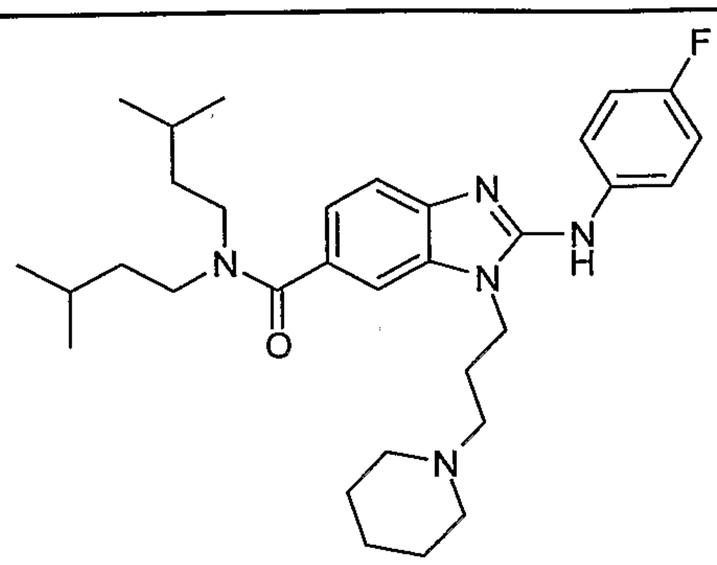
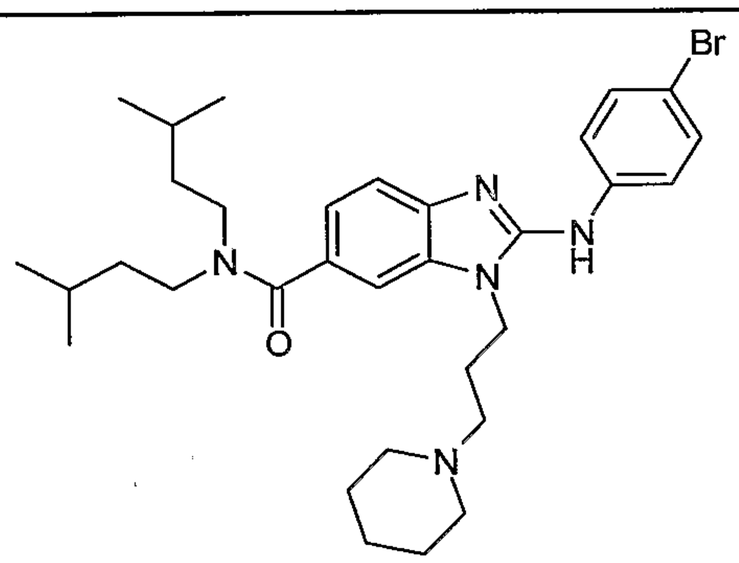
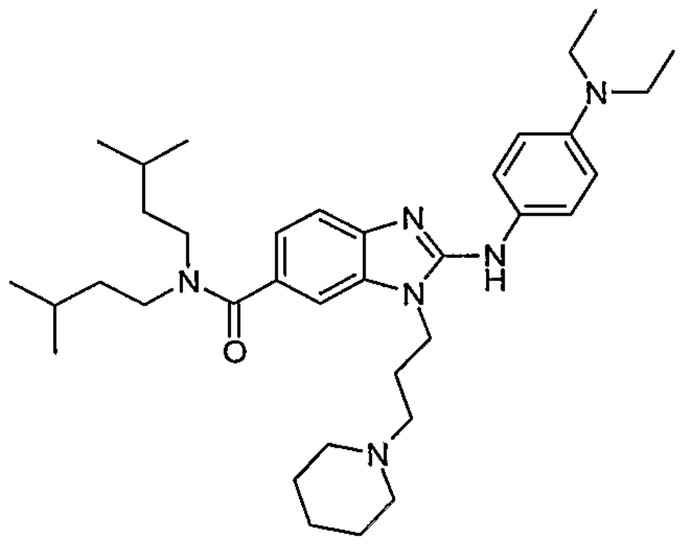
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
425		596,6	8,9
426		610,7	8,3
427		665,7	9,6
428		558,7	8,7
429		562,6	8,4

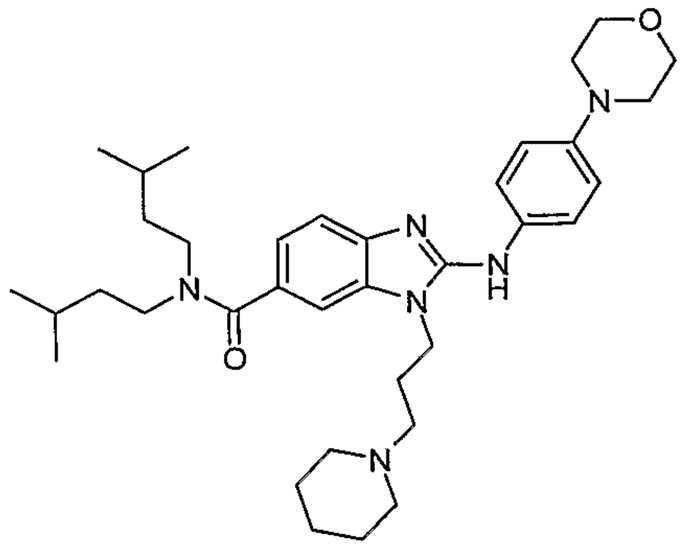
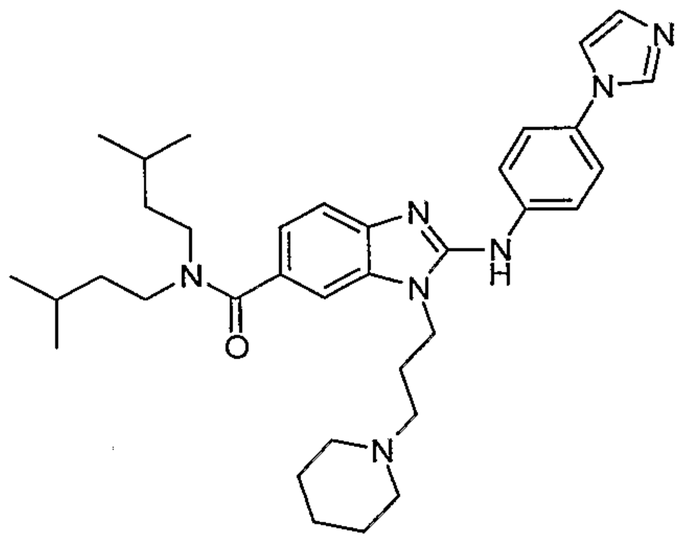
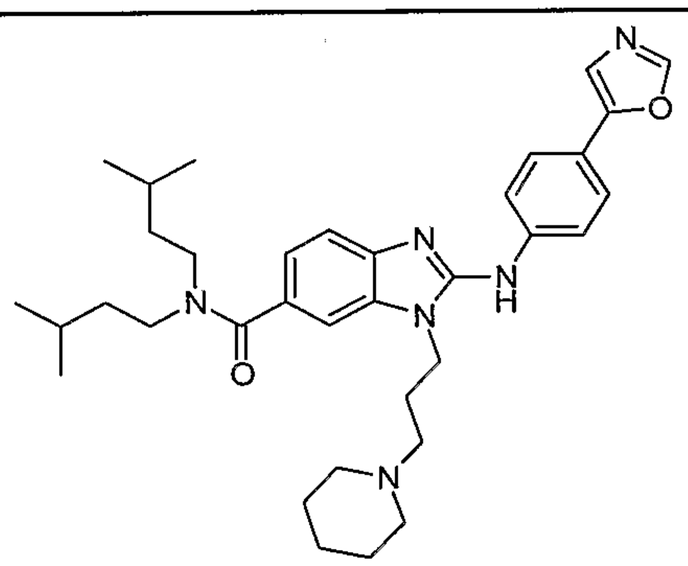
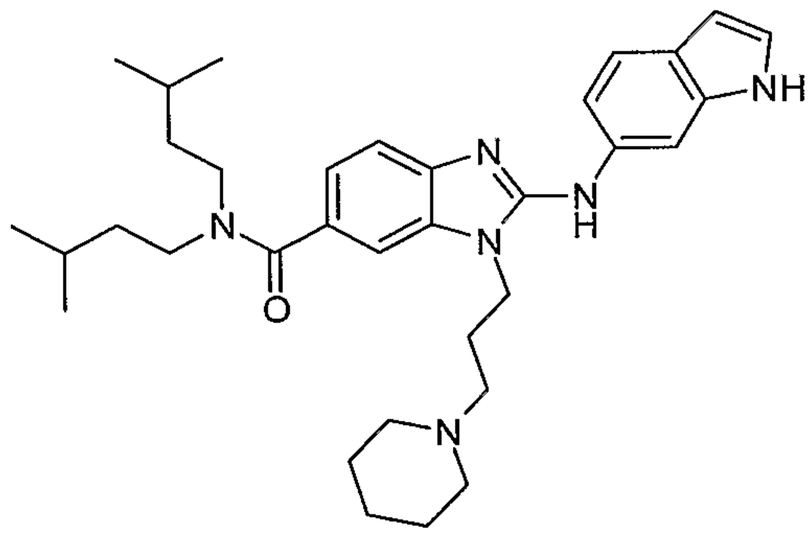
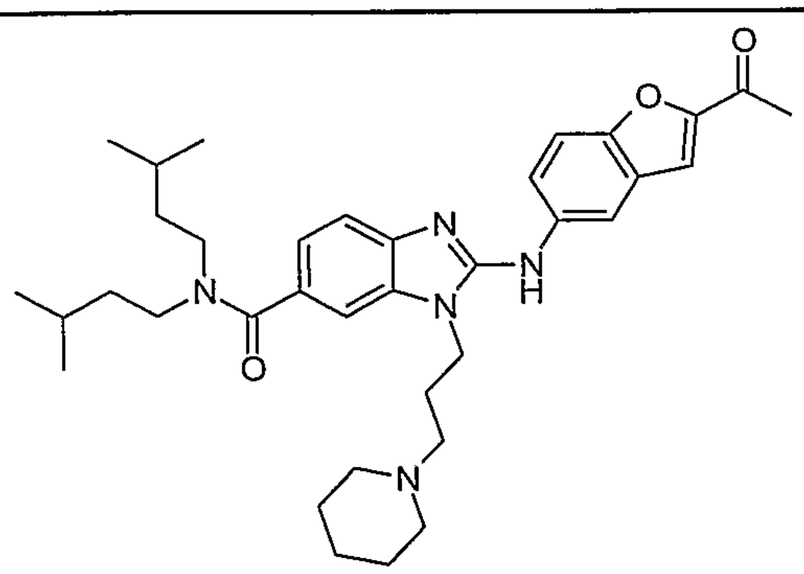
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
430		576,6	8,5
431		568,6	8,6
432		557,6	8,5
433		590,3	9,3
434		562,3	8,6

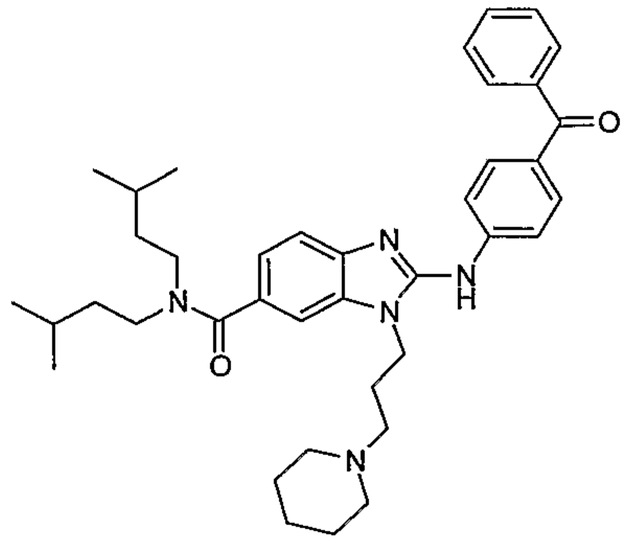
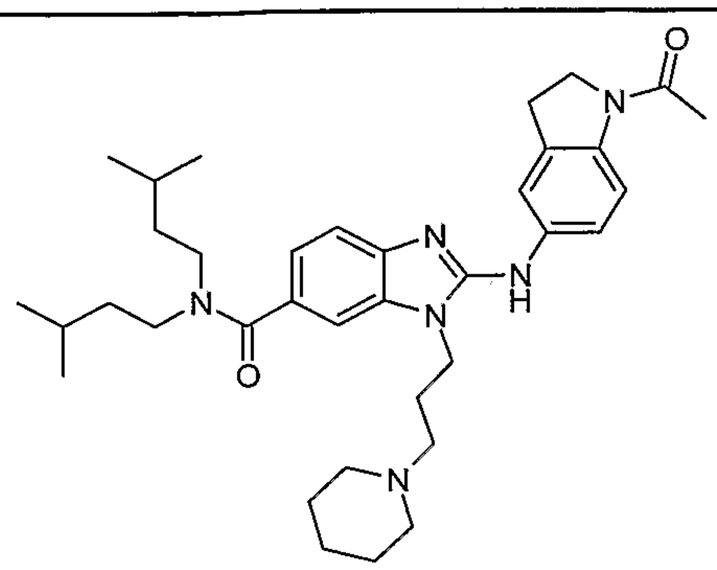
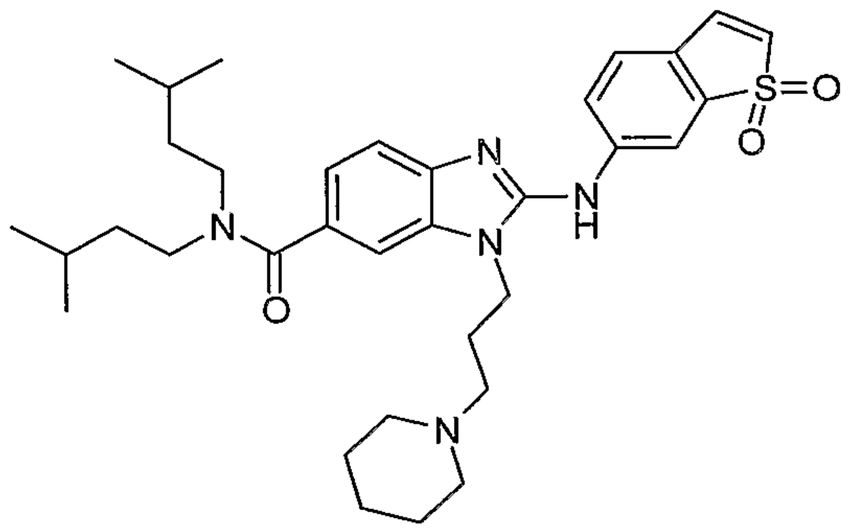
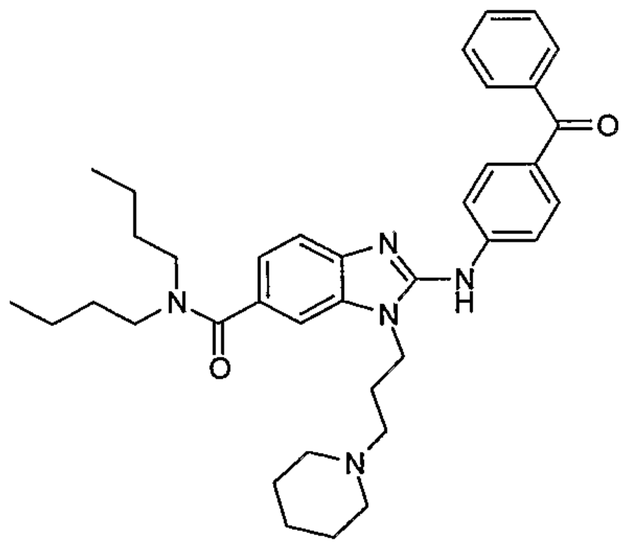
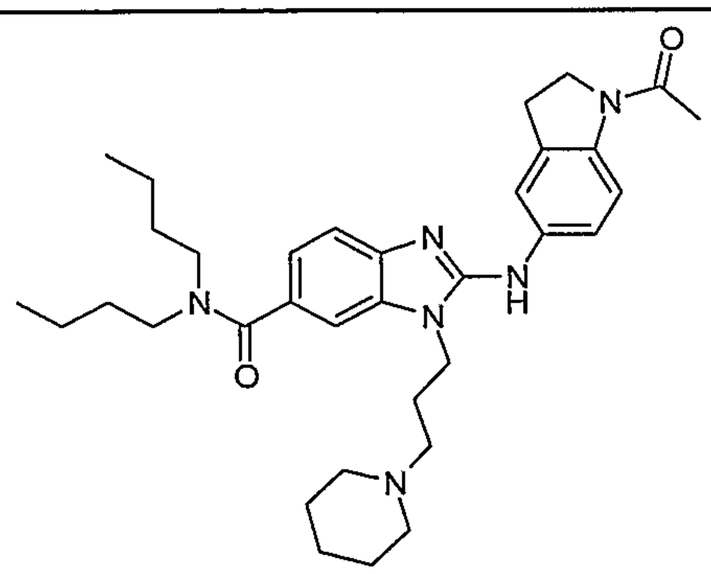
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
435		610,3	9,0
436		624,4	9,0
437		594,3	9,1
438		543,3	9,3

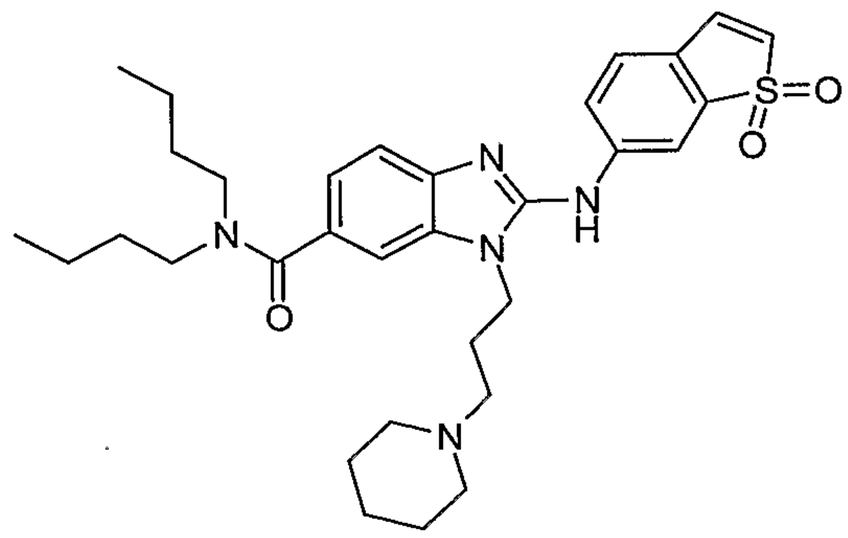
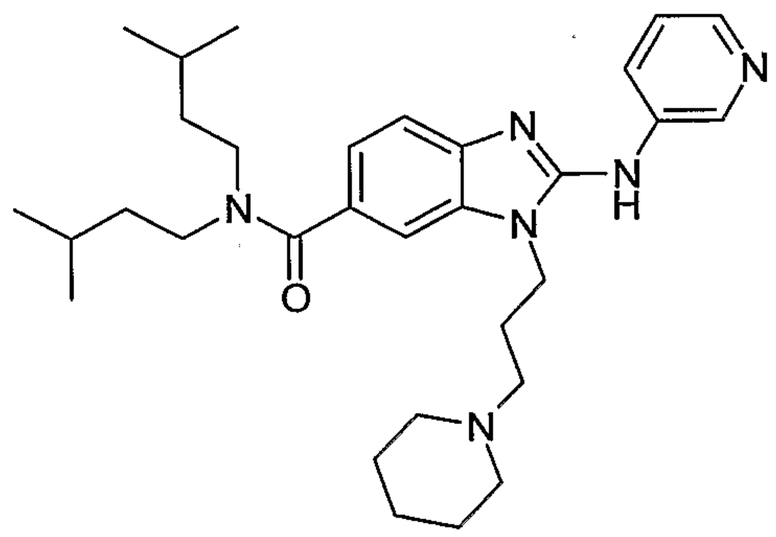
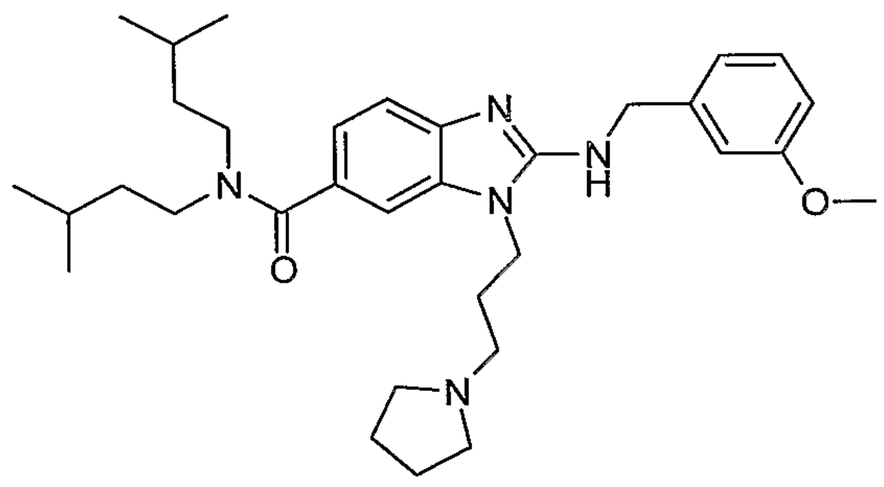
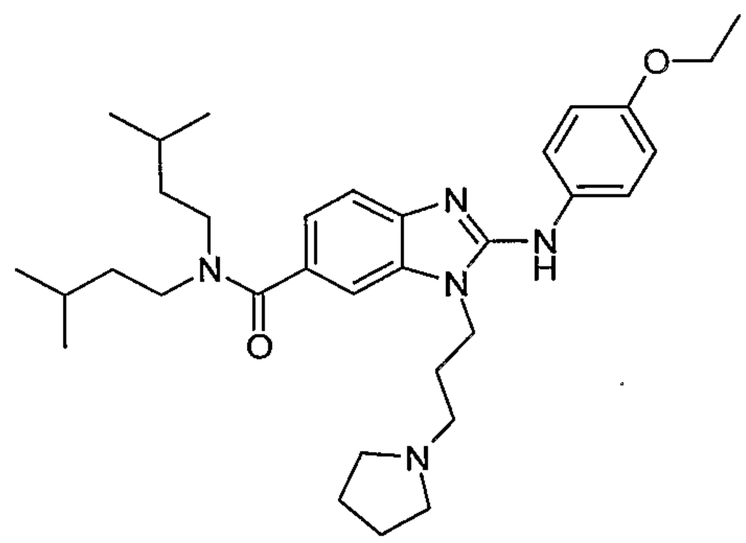
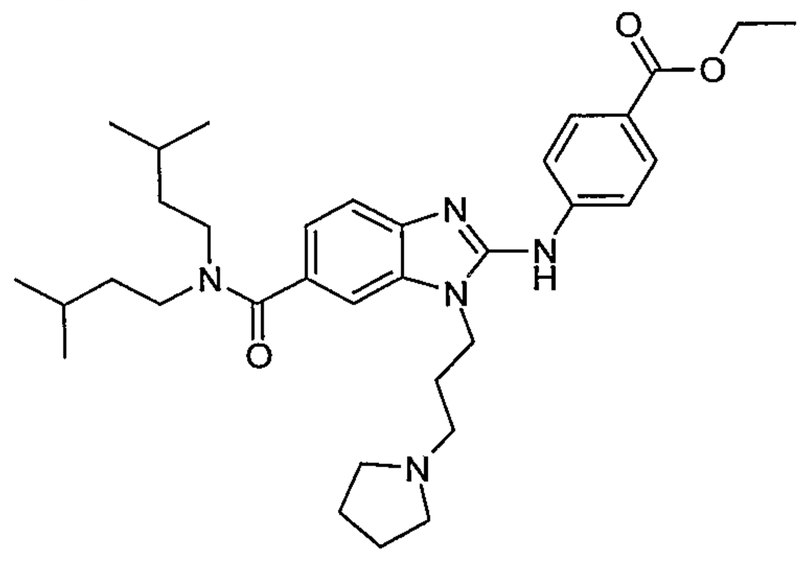
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
439		563,2	9,7
440		561,3	8,4
441		559,3	8,8
442		582,3	8,8
443		576,2	8,5

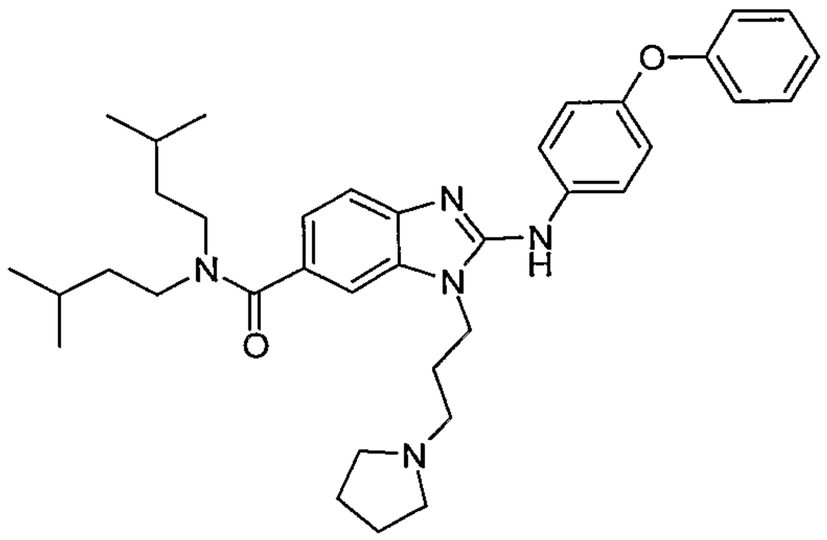
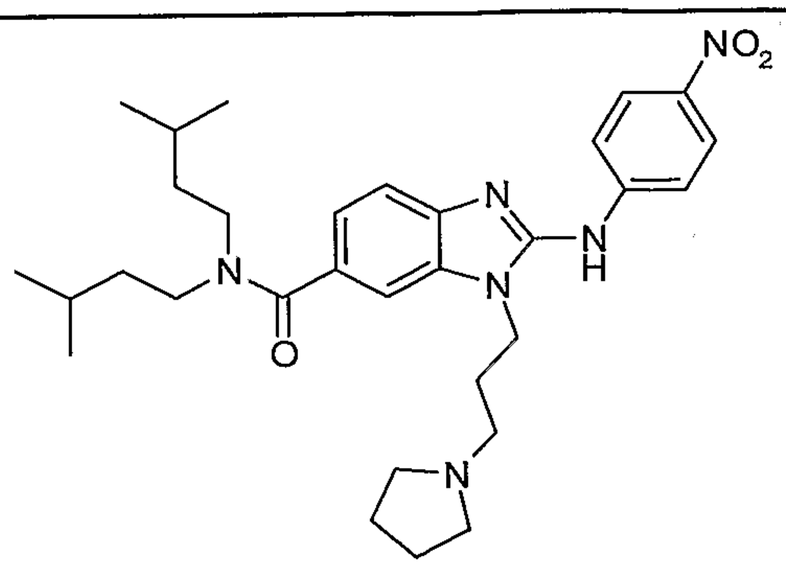
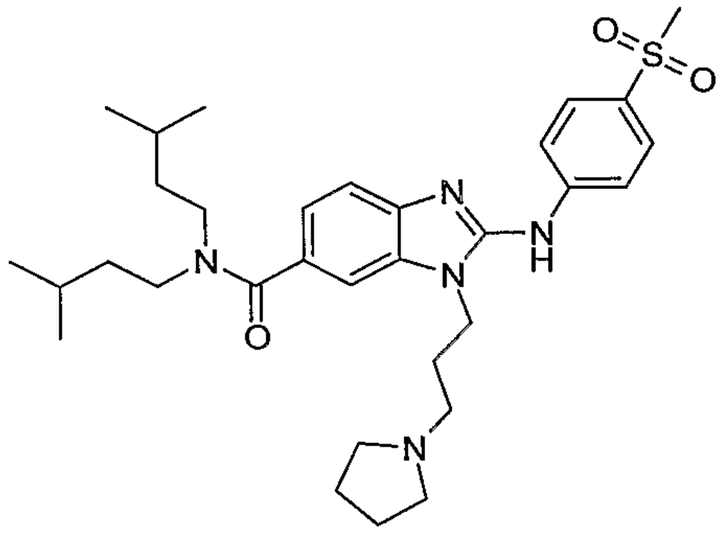
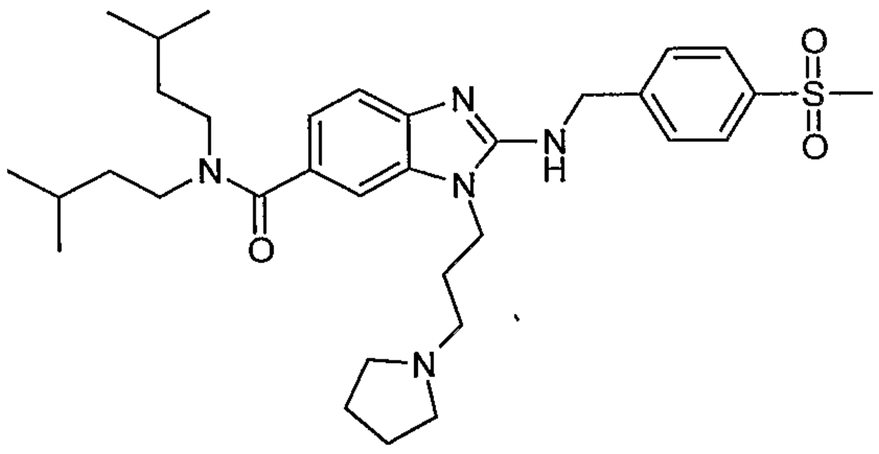
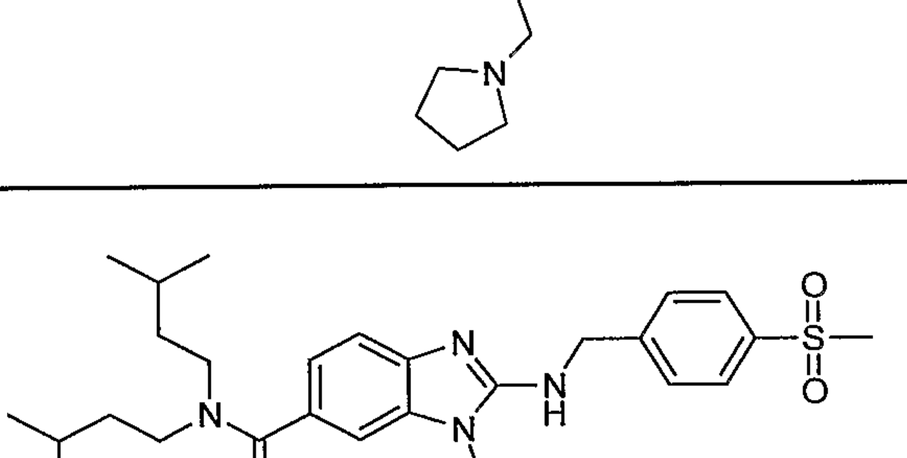
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
444		558,3	8,6
445		526,3	8,3
446		585,3	8,6
447		625,4	8,3
448		618,4	9,6

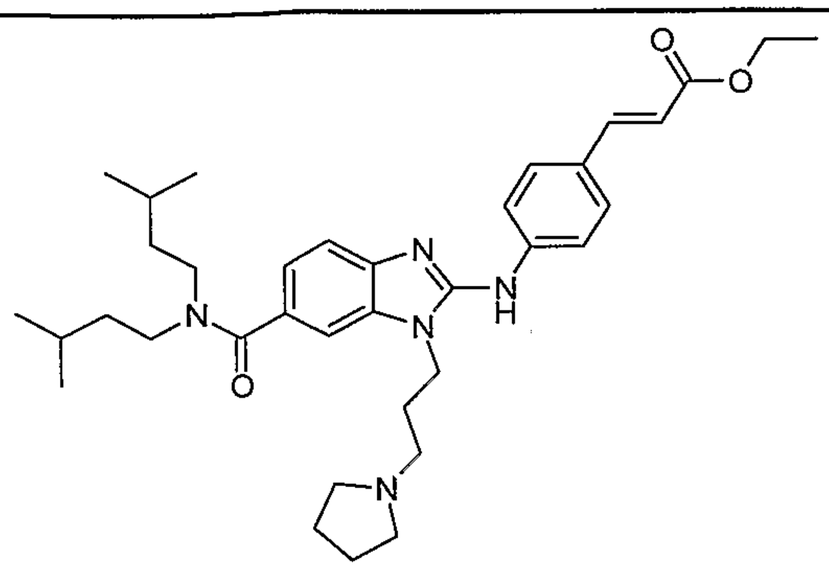
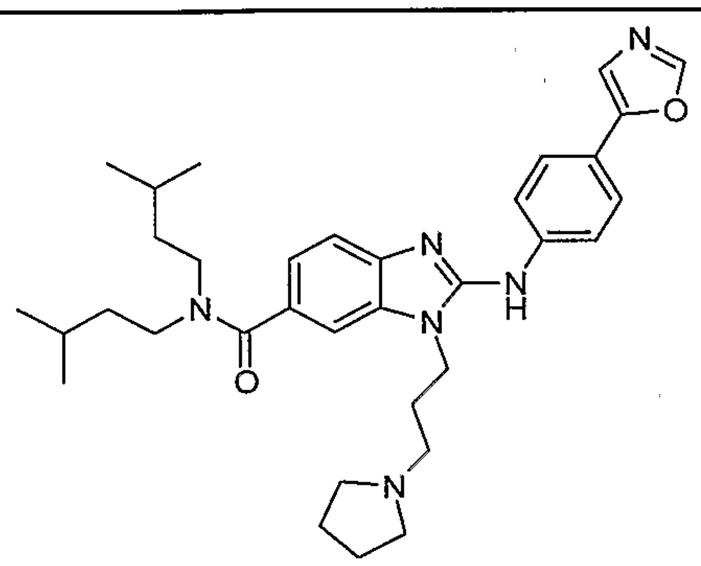
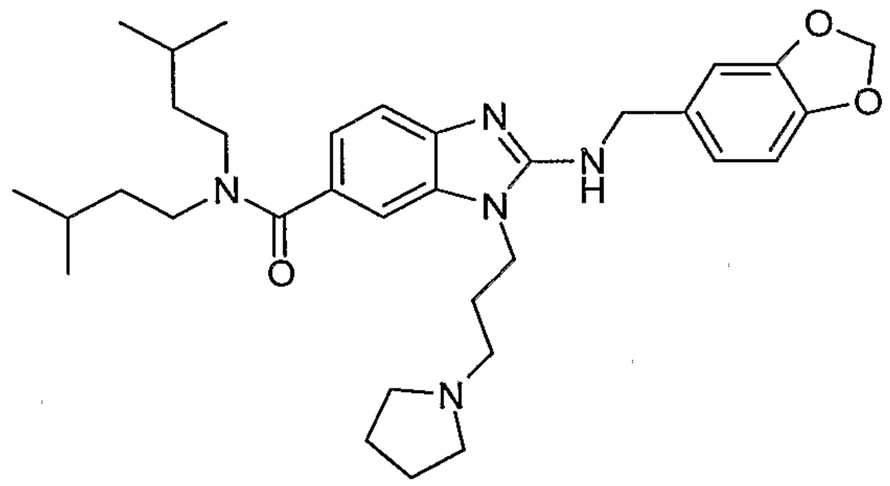
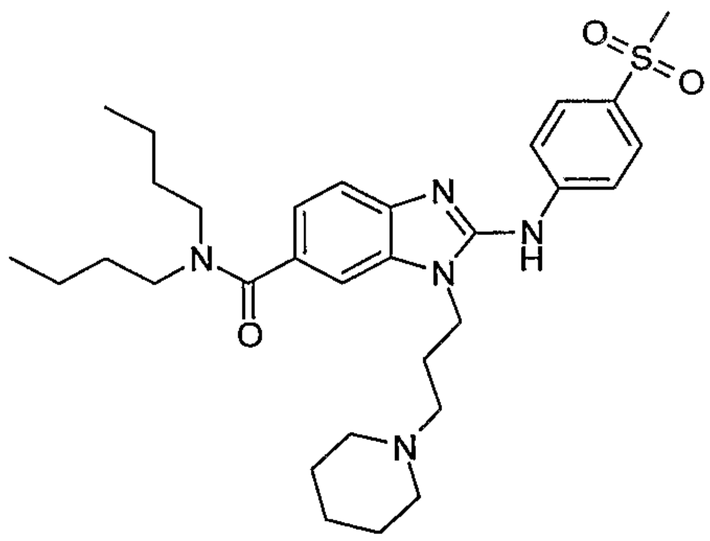
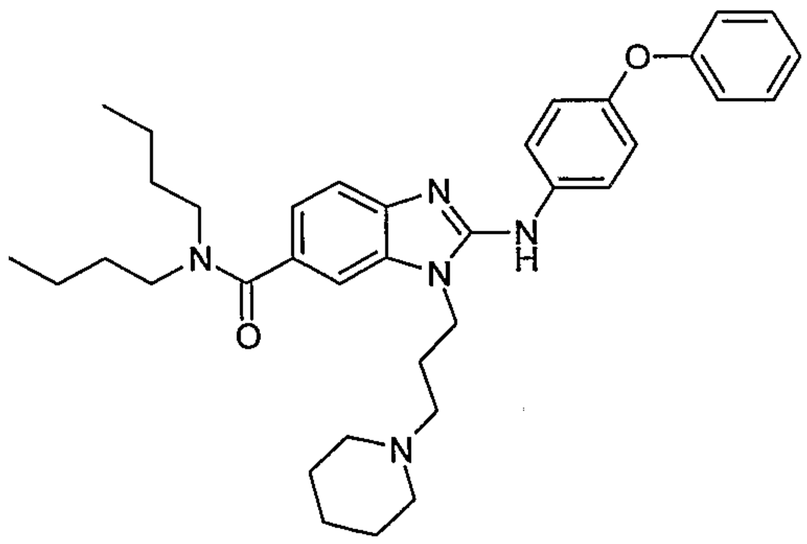
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
449		552,4	8,8
450		536,4	8,5
451		596,3	8,9
452		589,5	8,2
453		616,5	9,1

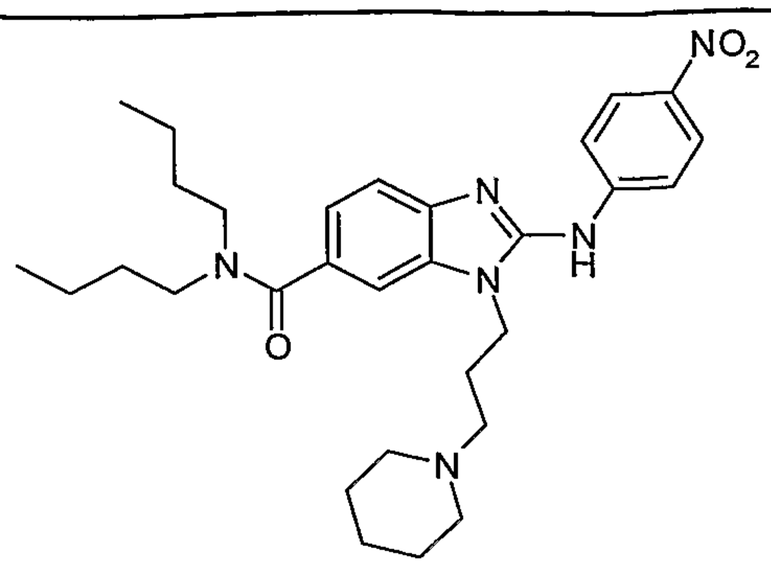
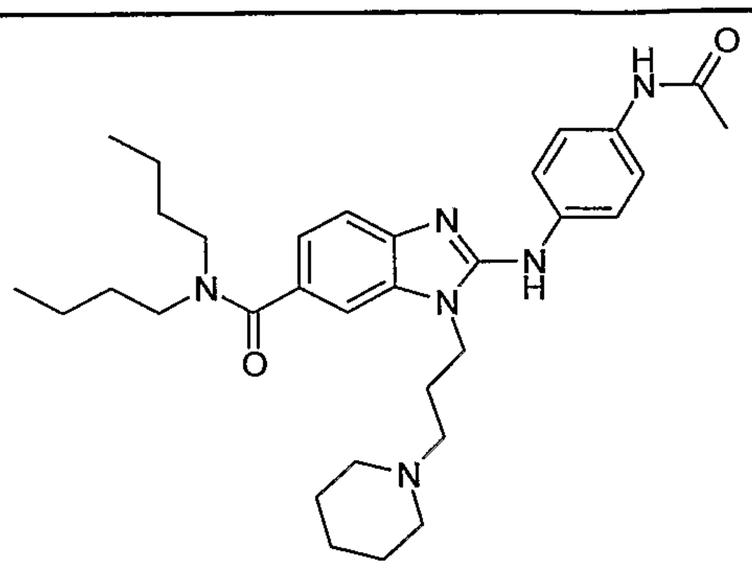
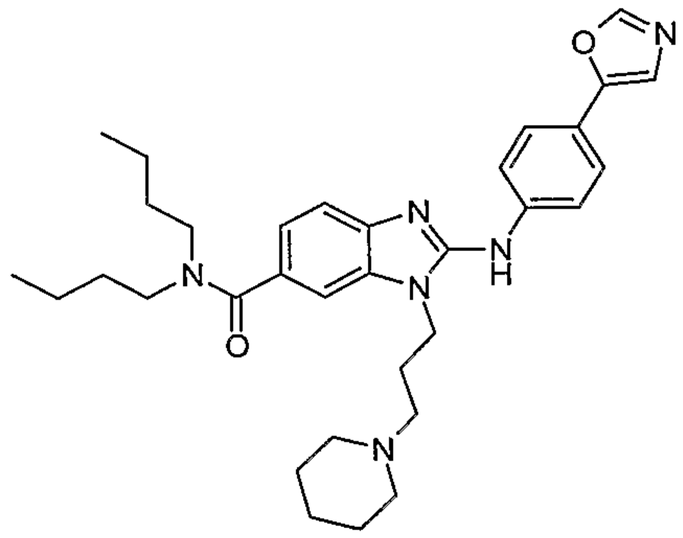
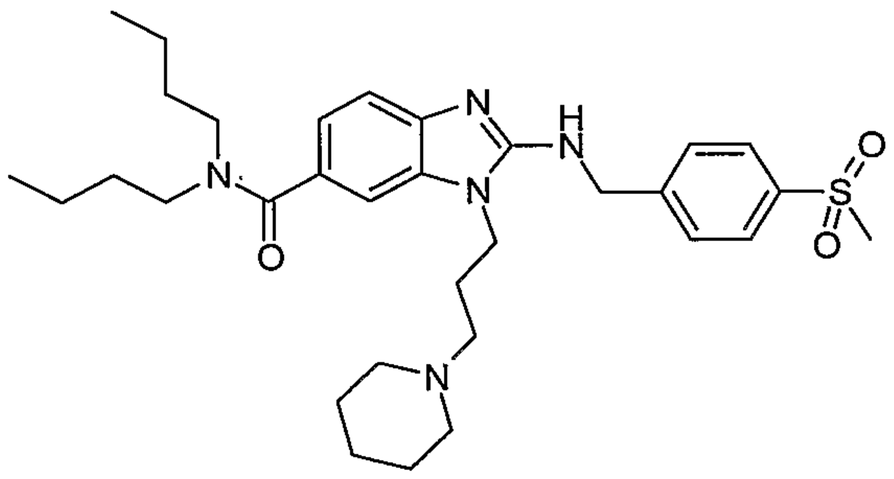
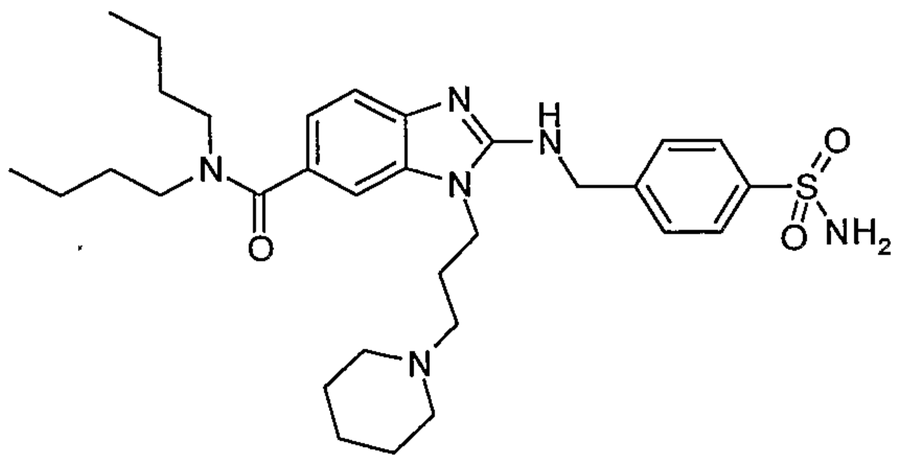
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
454		603,5	8,3
455		584,5	8,0
456		585,4	8,6
457		557,4	8,5
458		600,4	8,5

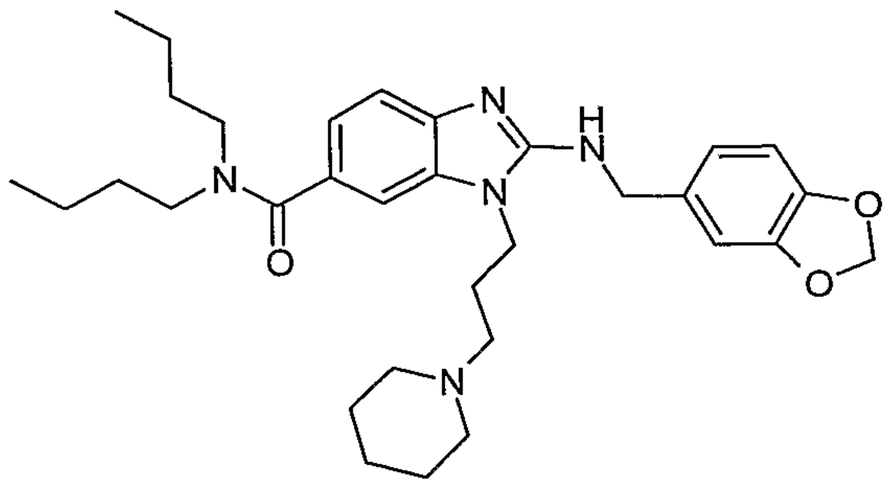
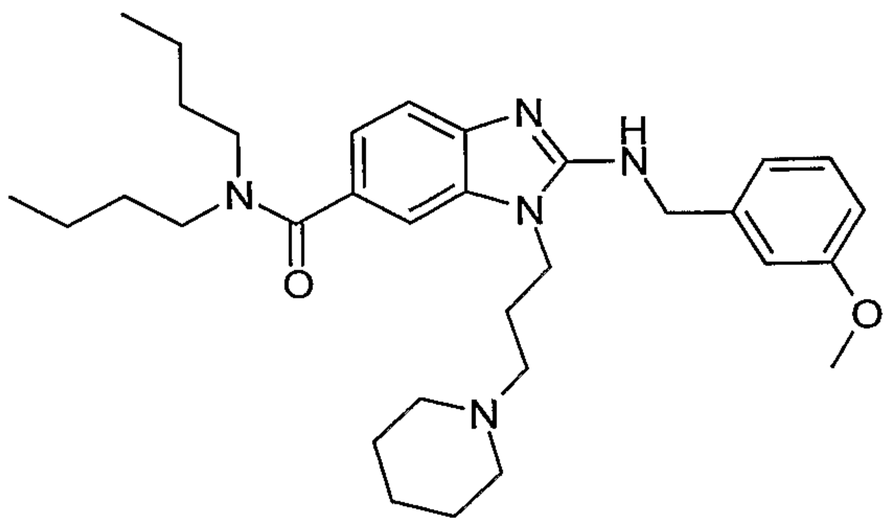
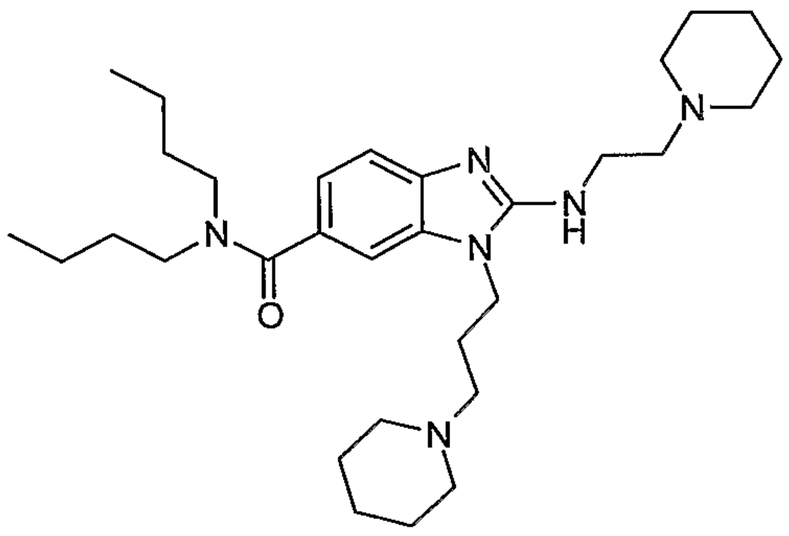
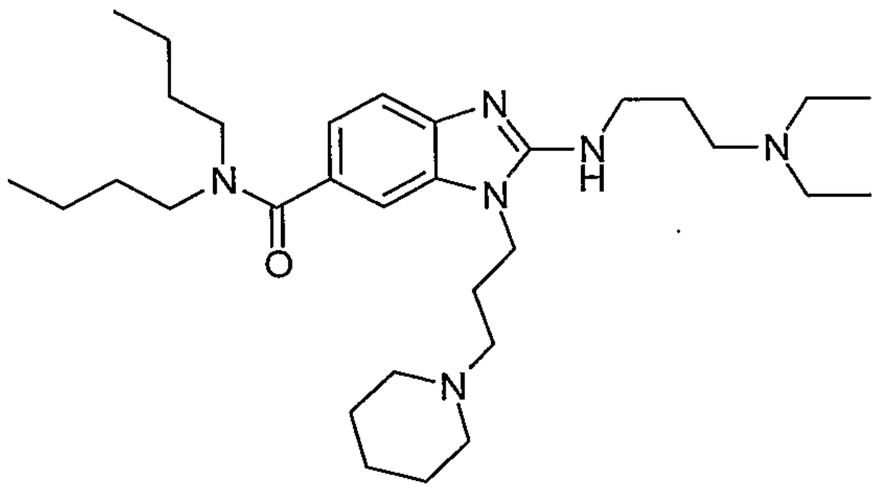
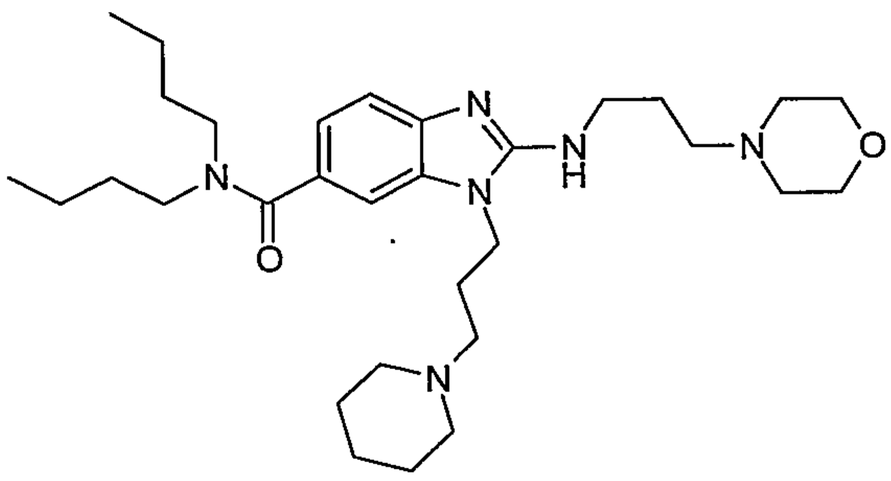
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
459		622,4	9,1
460		601,4	8,7
461		623,4	9,0
462		594,4	8,6
463		573,4	8,3

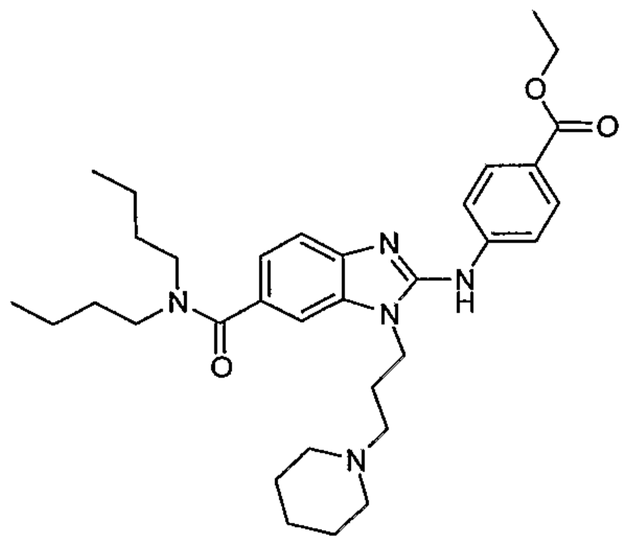
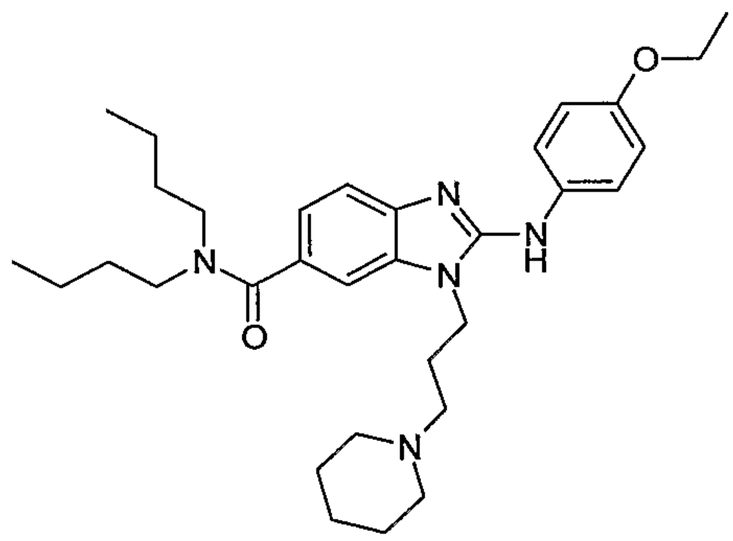
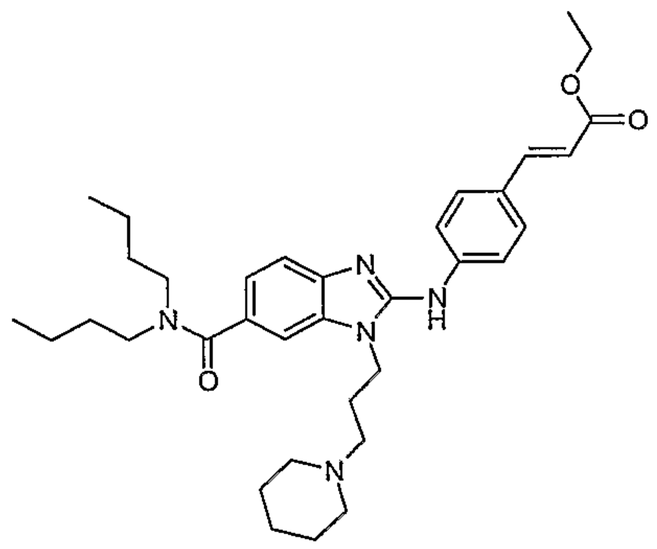
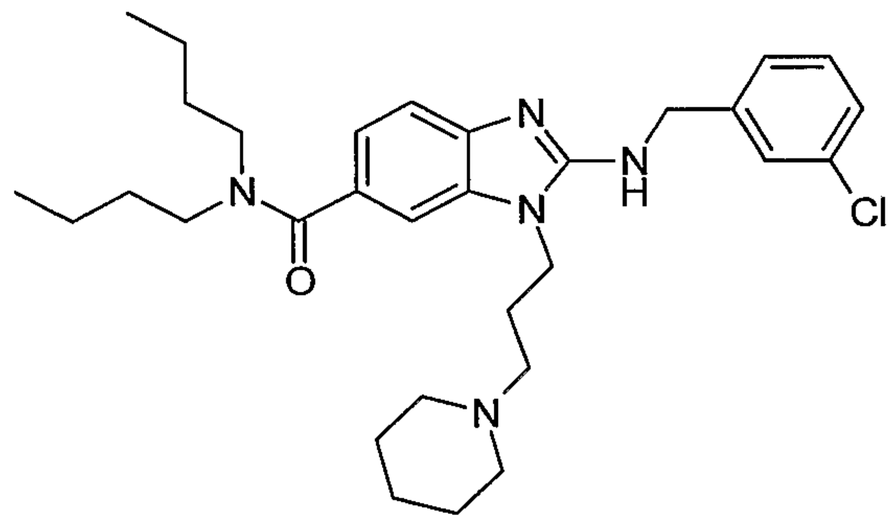
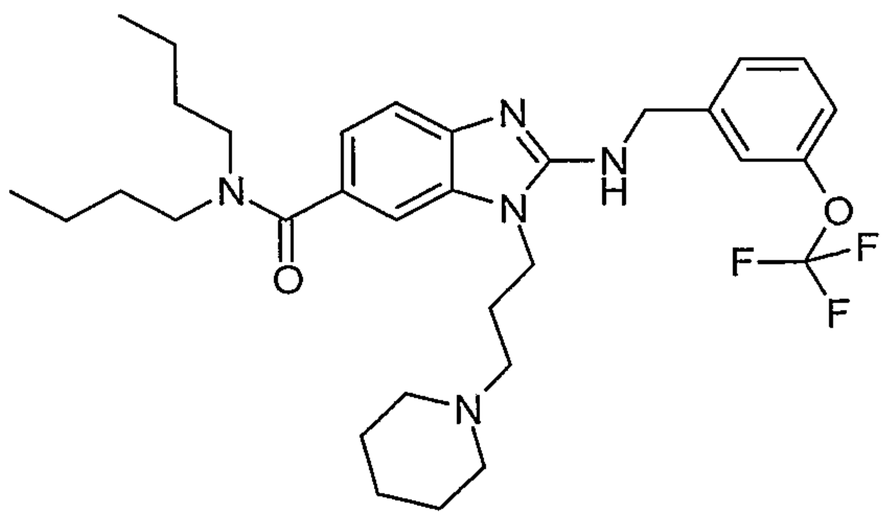
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
464		595,3	8,7
465		519,4	8,1
466		548,4	8,4
467		548,4	8,5
468		576,4	9,1

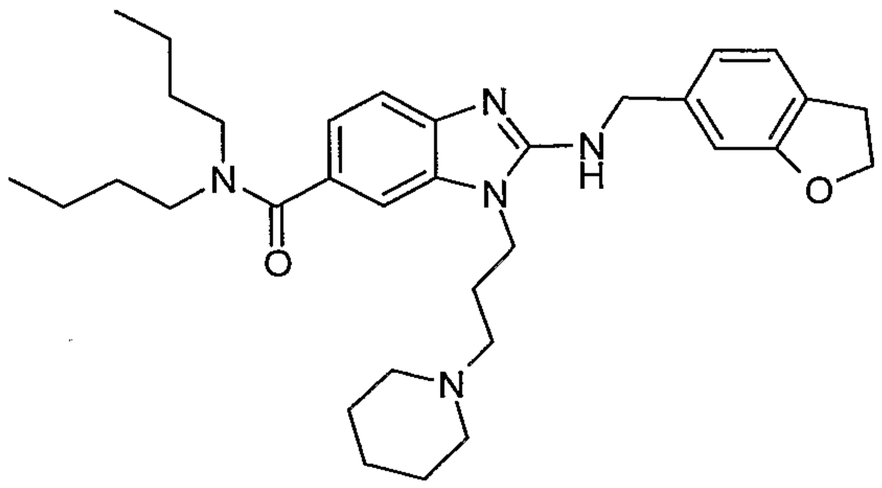
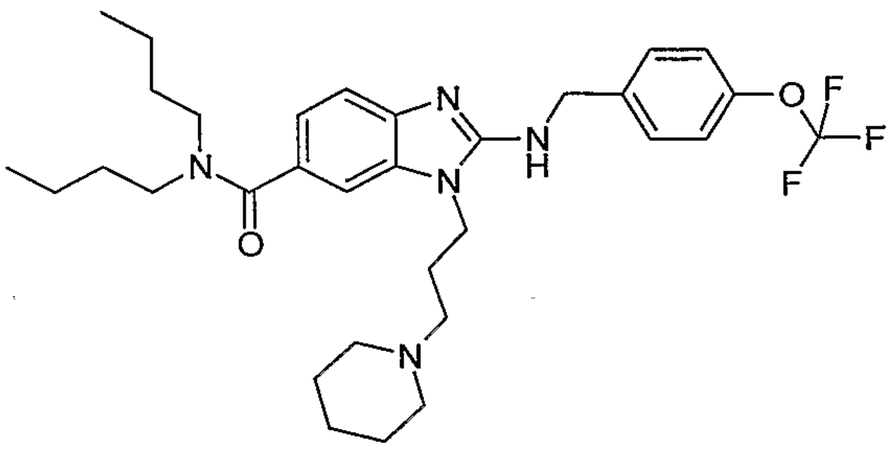
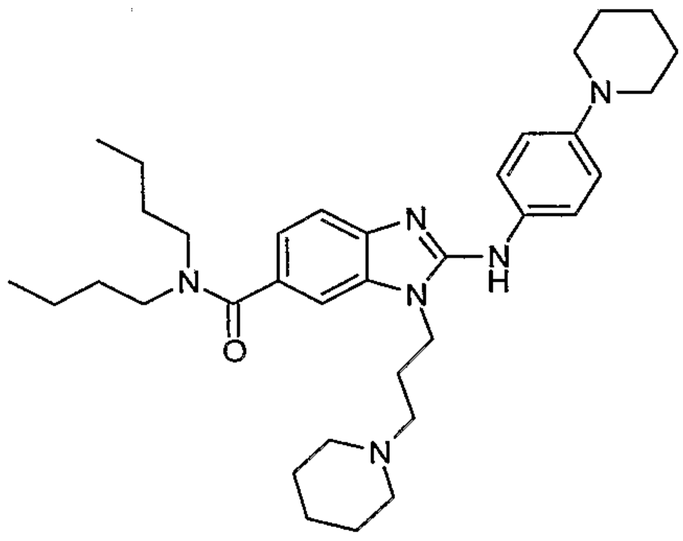
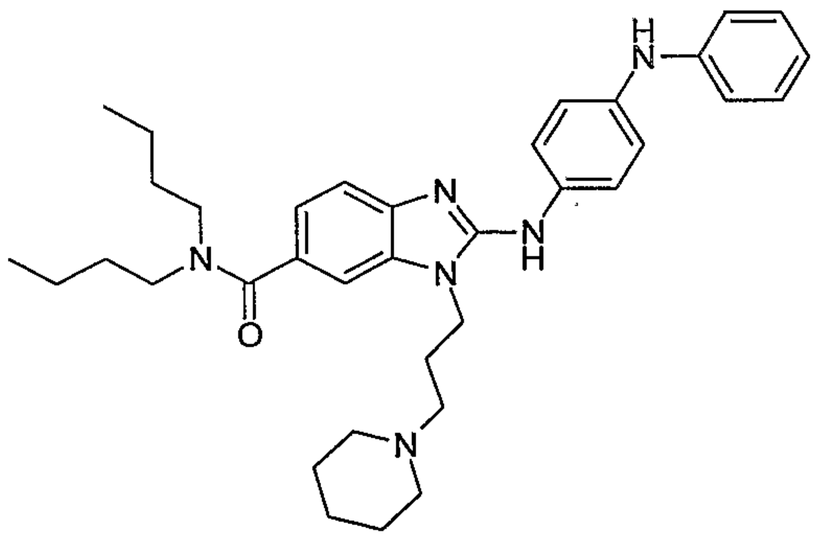
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
469		596,4	8,9
470		549,3	9,5
471		582,3	8,8
472		596,4	8,2
473		597,4	8,2

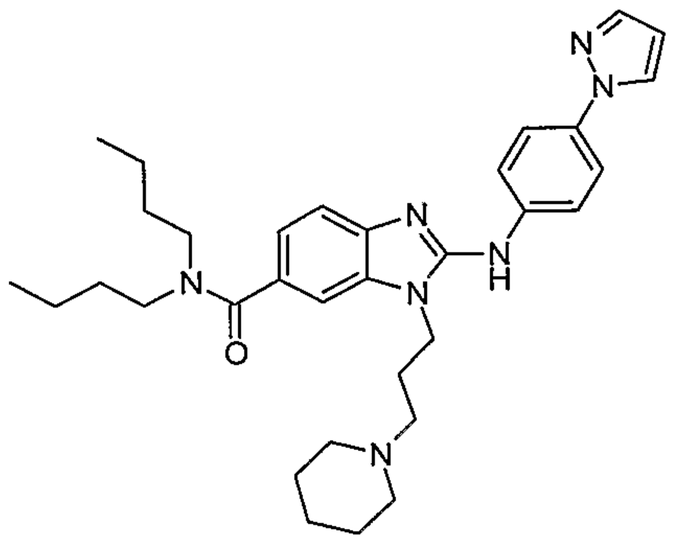
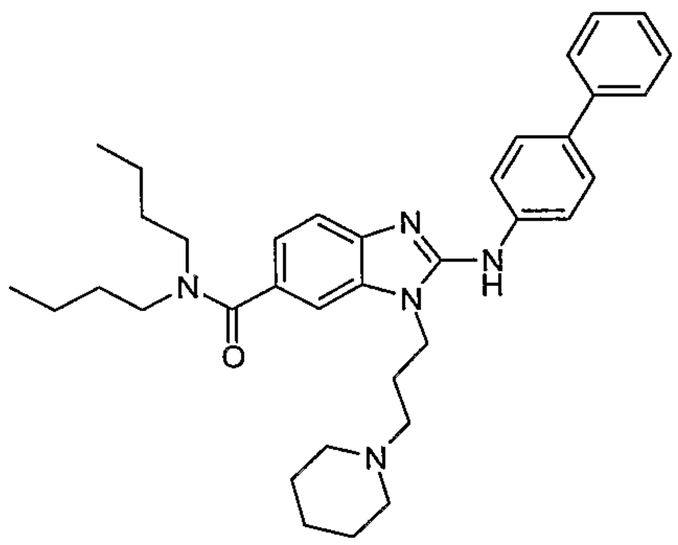
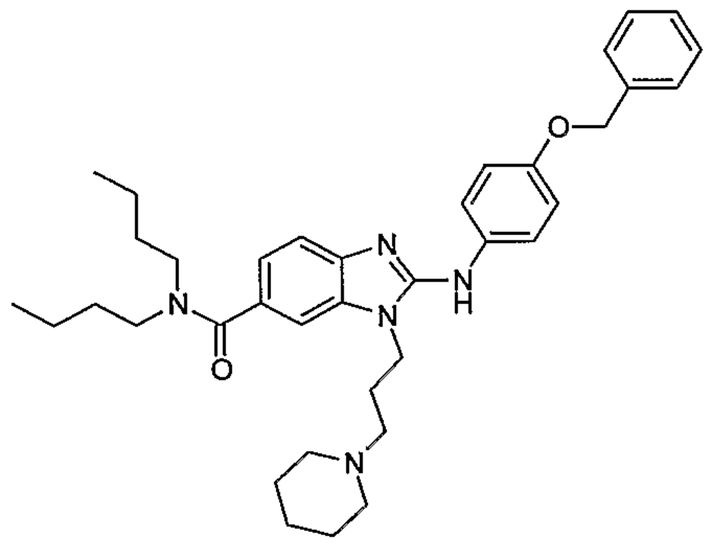
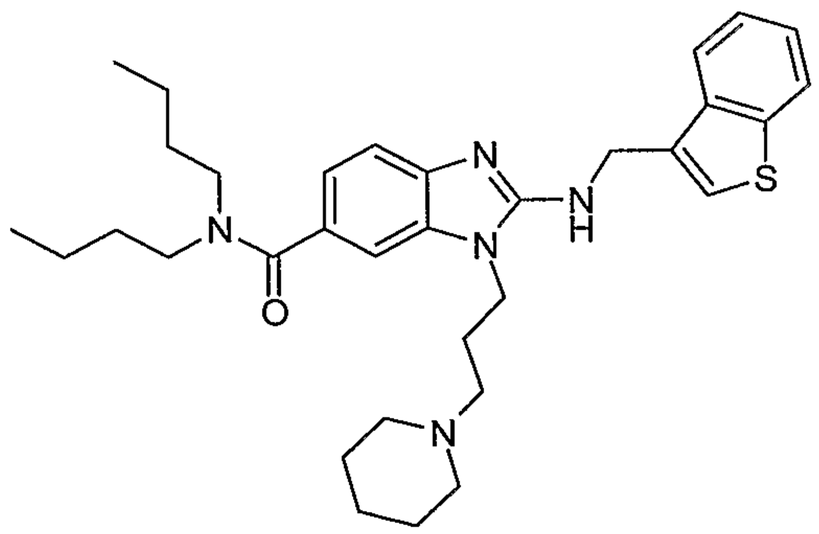
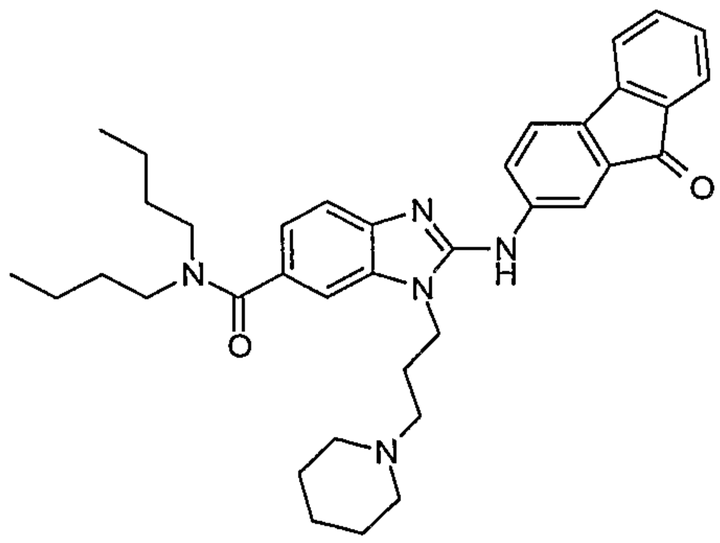
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
474		602,4	9,0
475		571,4	8,5
476		562,4	8,4
477		568,3	8,3
478		582,3	8,5

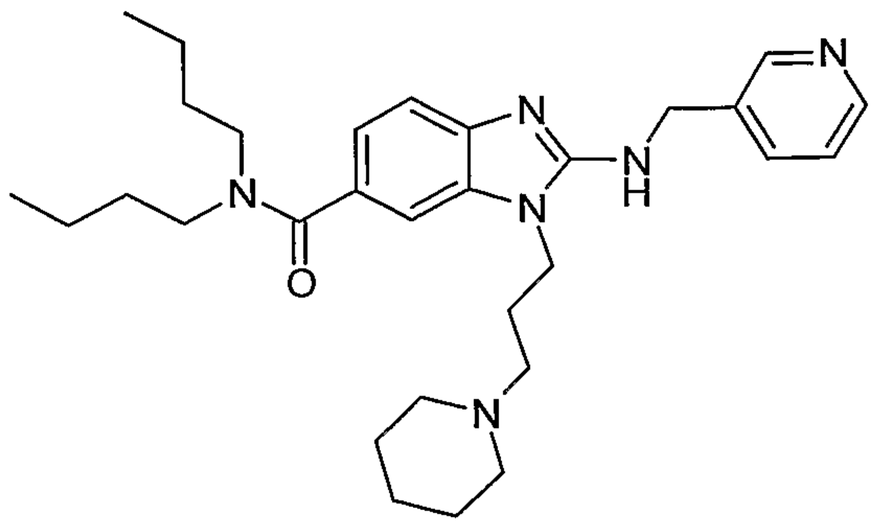
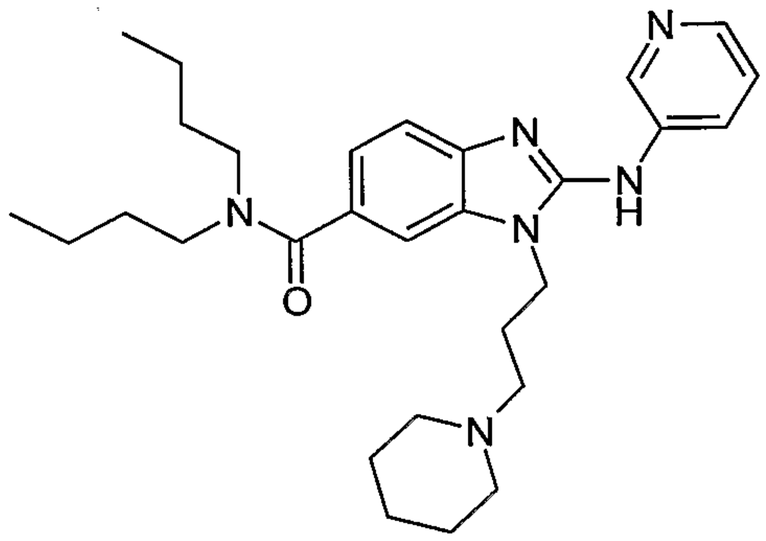
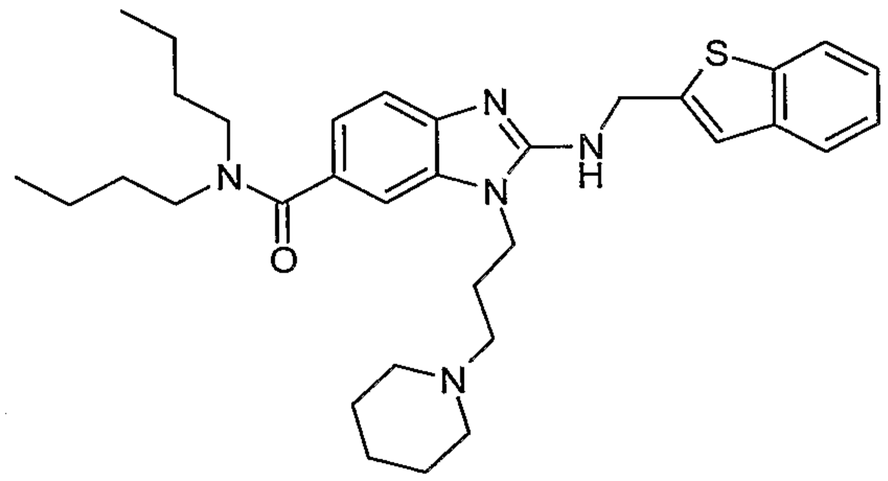
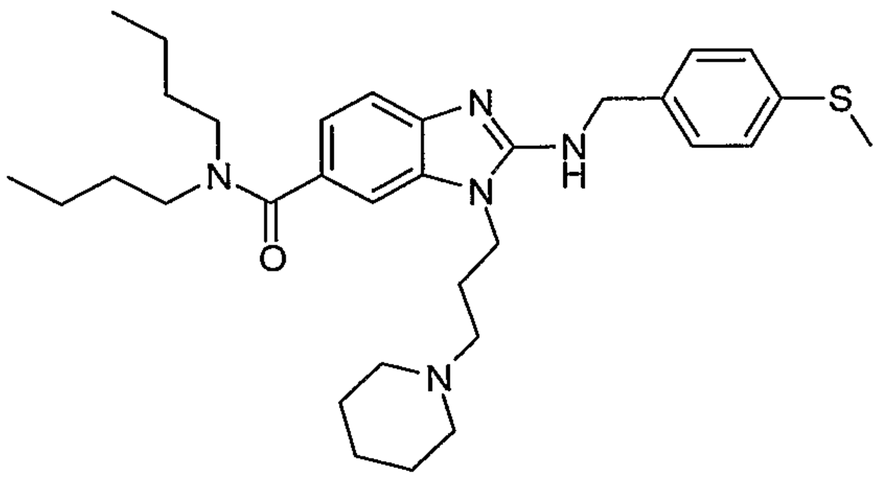
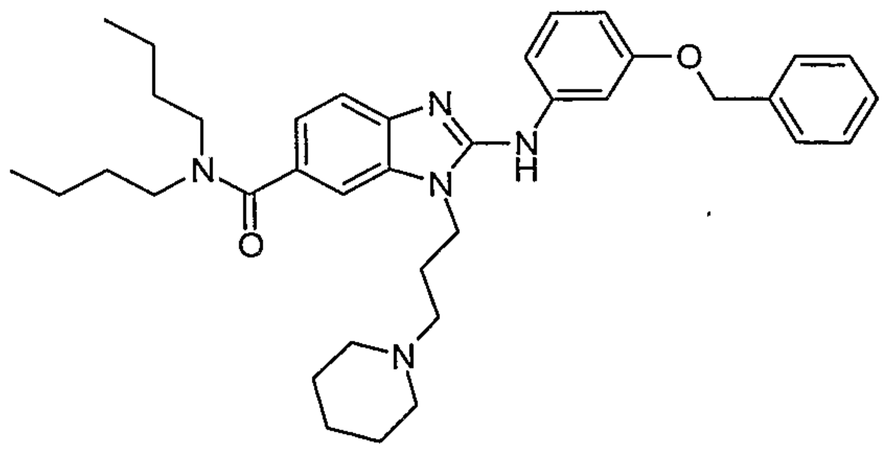
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
479		535,4	9,1
480		547,3	7,8
481		557,4	8,2
482		582,3	7,9
483		583,3	7,8

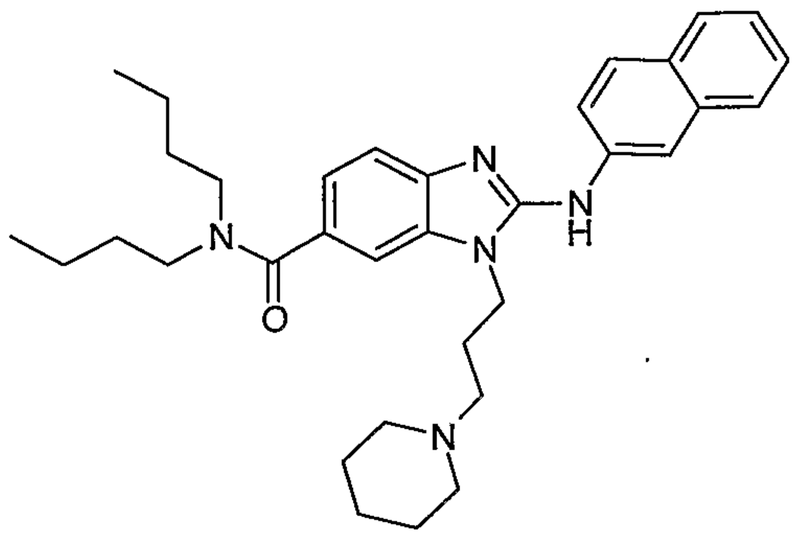
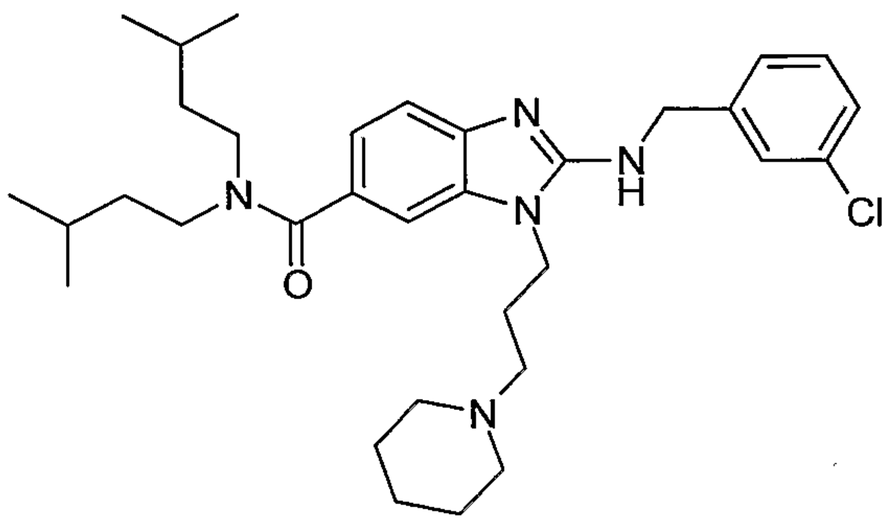
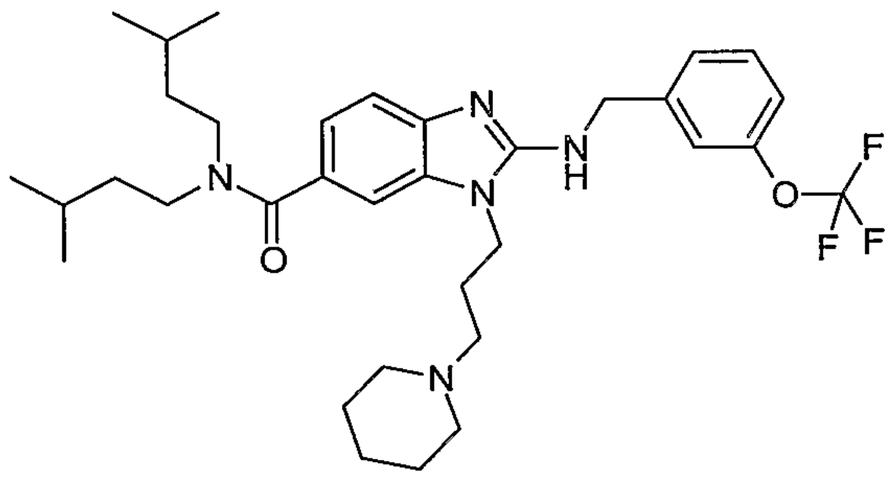
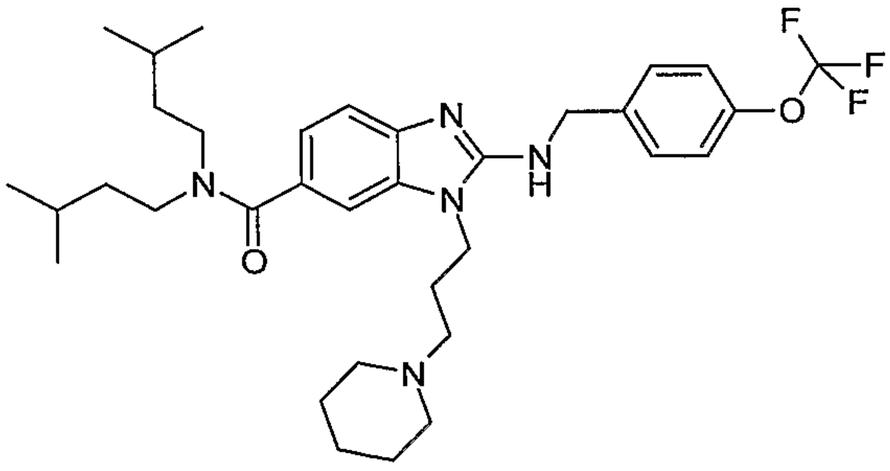
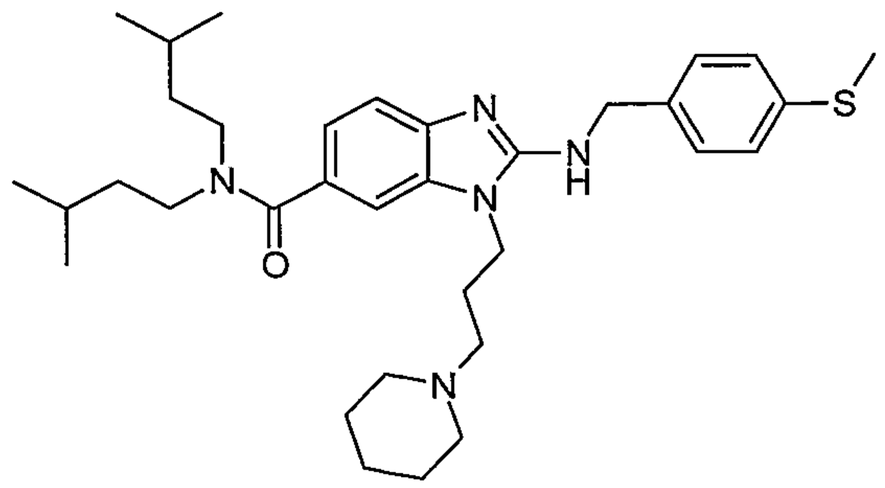
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
484		548,4	8,2
485		534,4	8,2
486		525,4	7,6
487		527,5	7,5
488		541,4	7,5

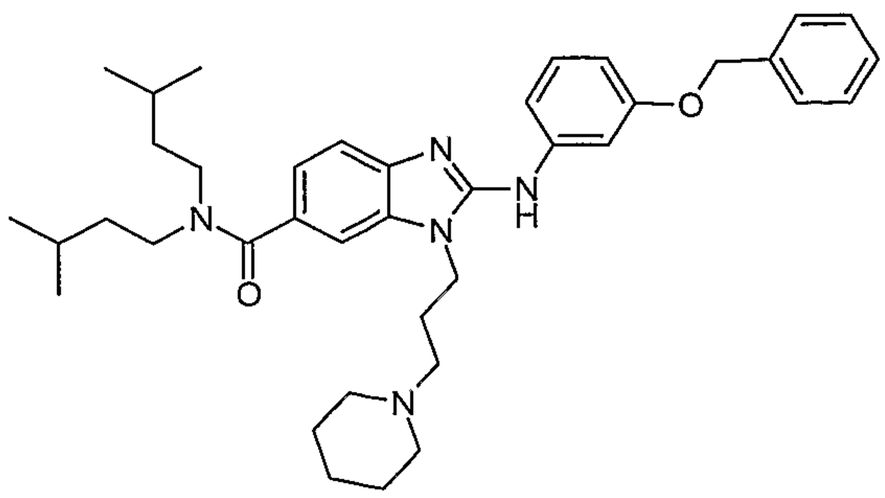
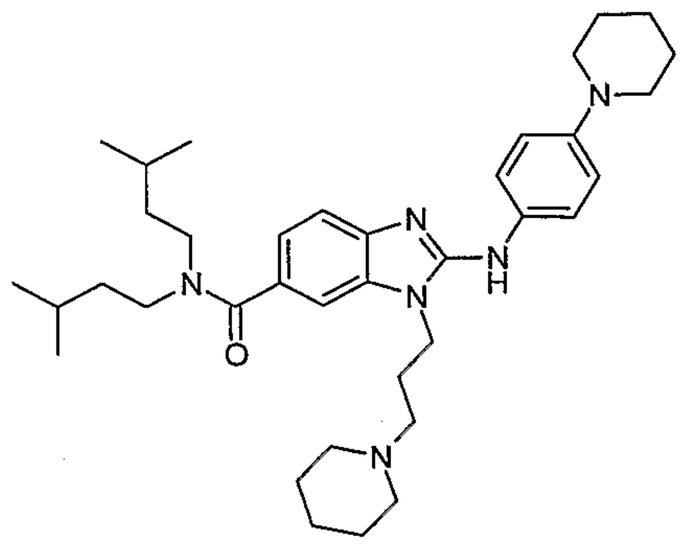
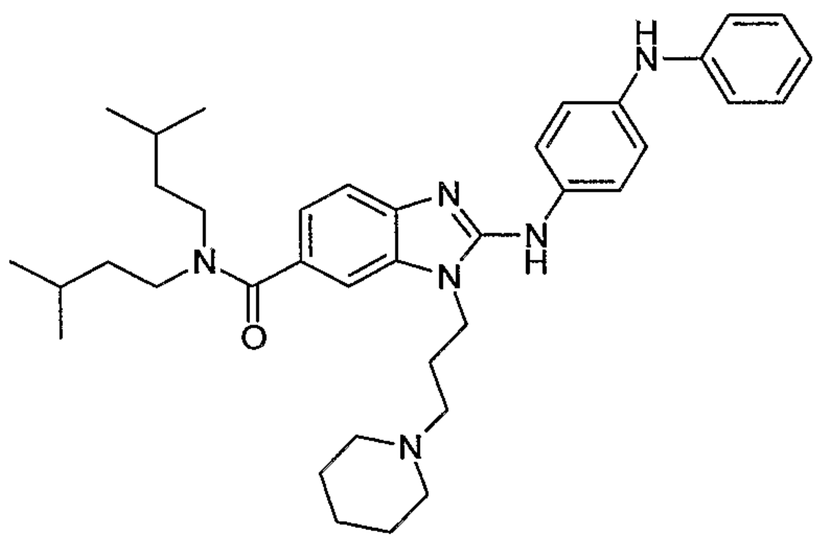
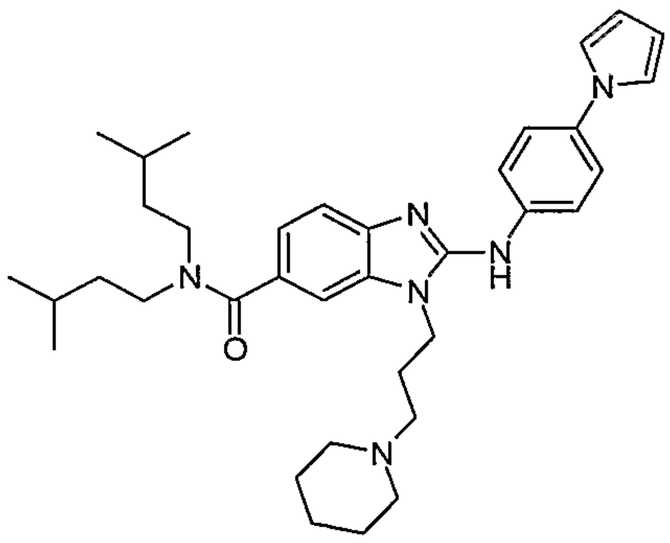
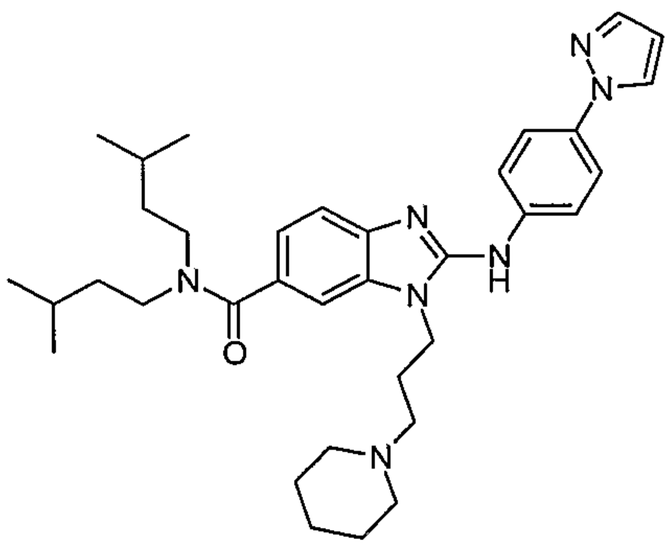
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
489		562,4	8,7
490		534,4	8,2
491		588,4	8,7
492		538,3	8,3
493		588,3	8,5

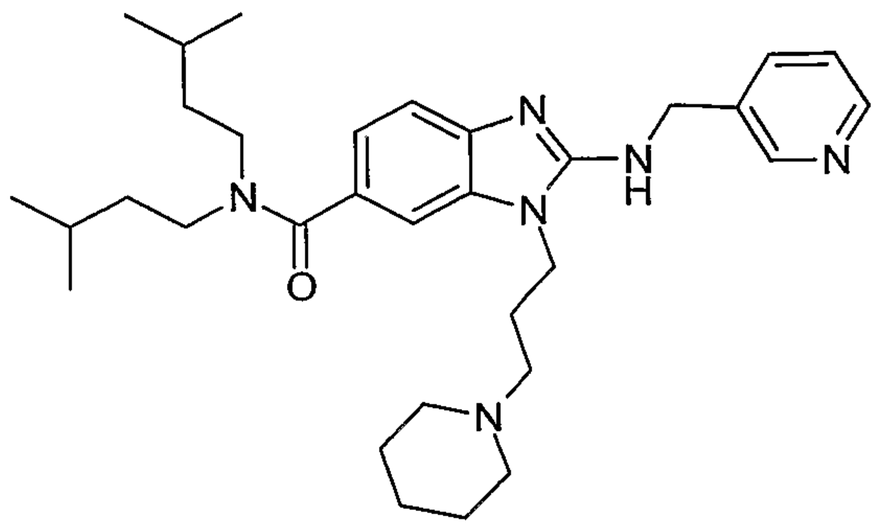
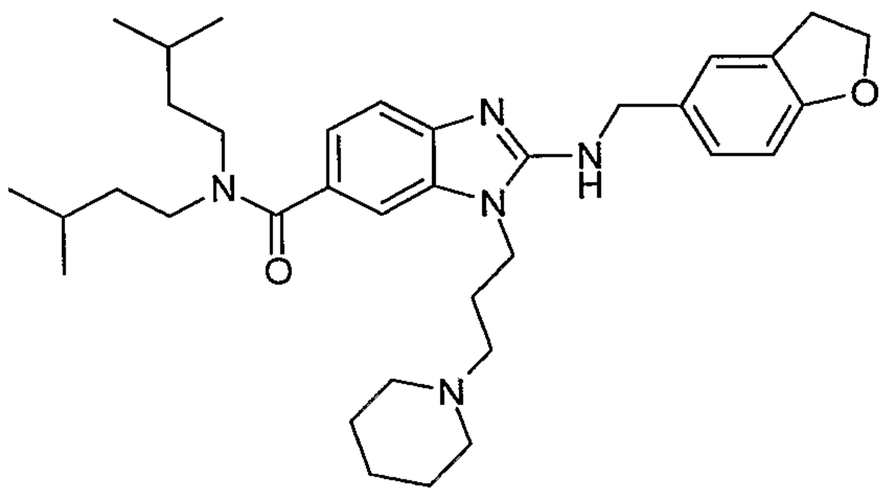
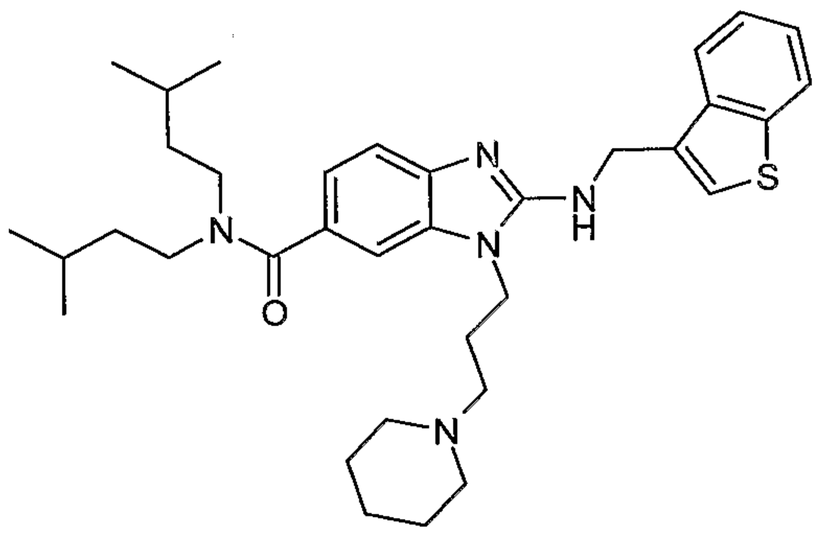
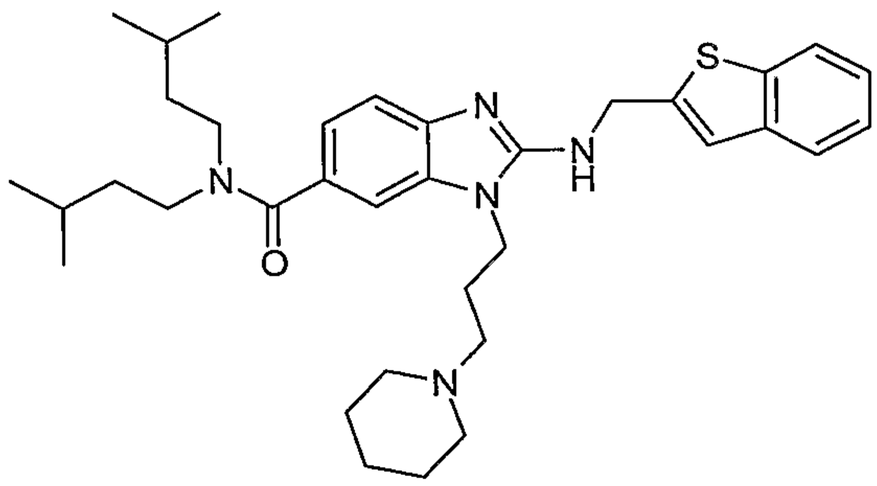
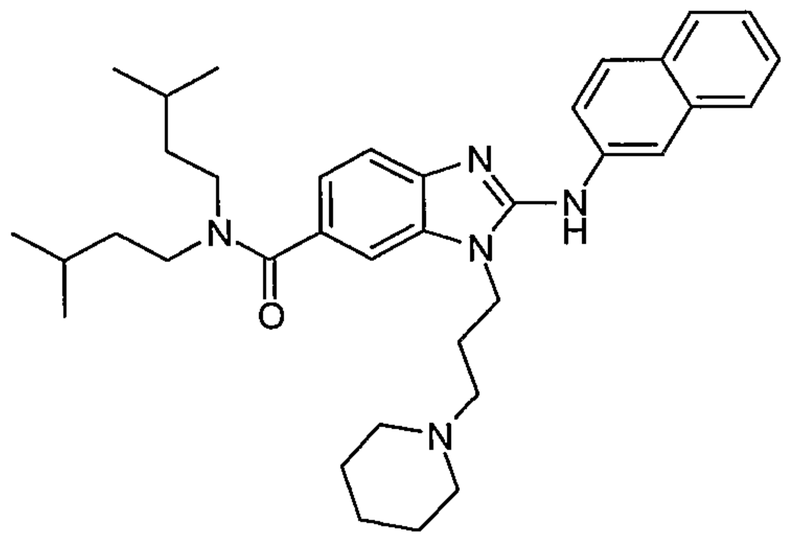
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
494		546,4	8,2
495		588,3	8,5
496		573,4	7,9
497		581,4	8,5
498		555,4	8,4

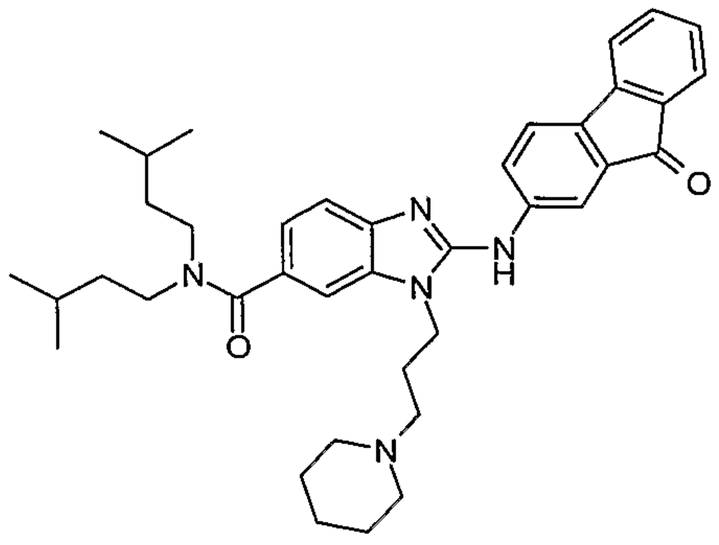
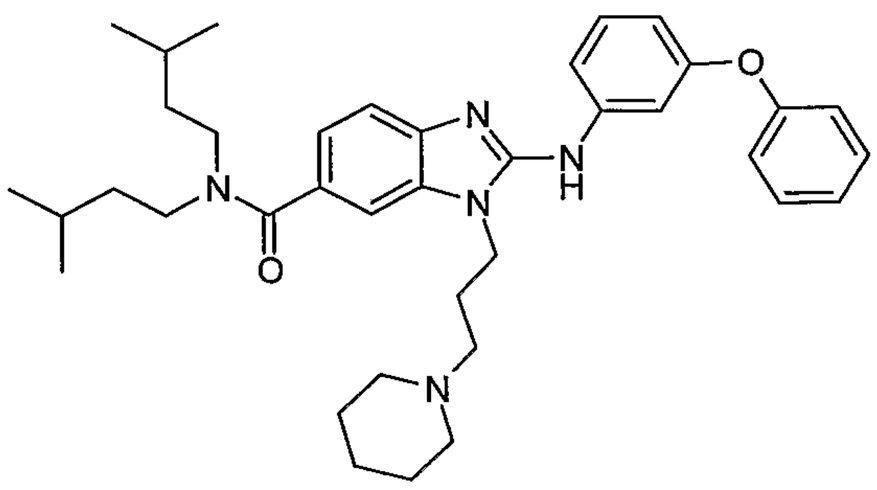
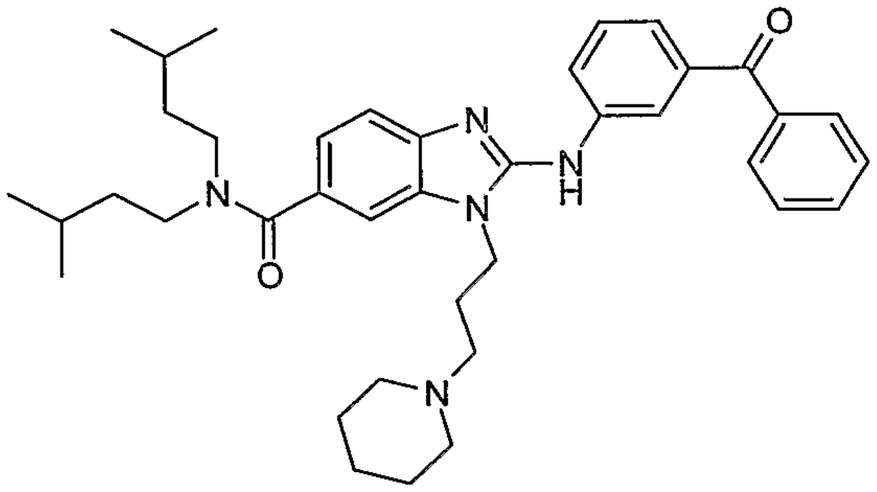
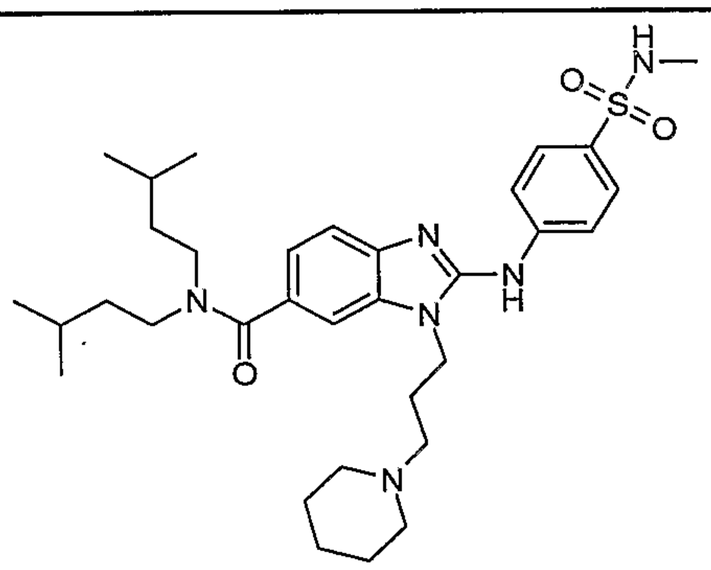
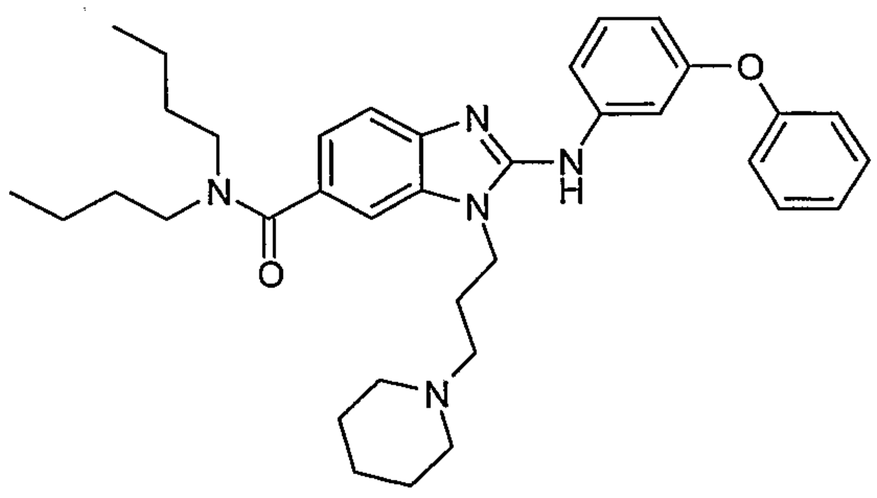
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
499		556,3	8,2
500		566,4	8,7
501		596,4	8,6
502		560,3	8,3
503		592,3	8,8

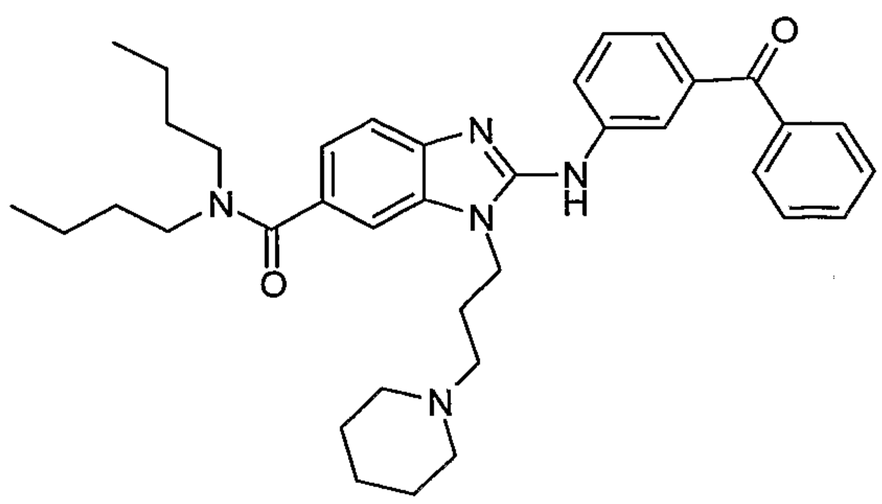
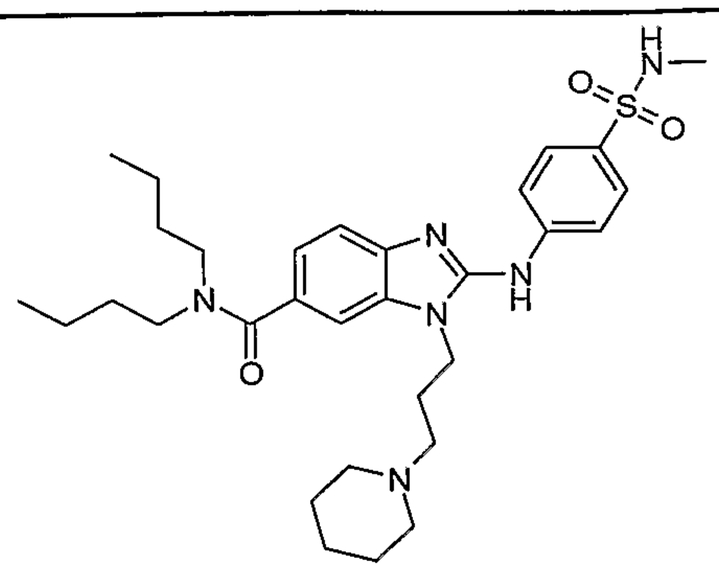
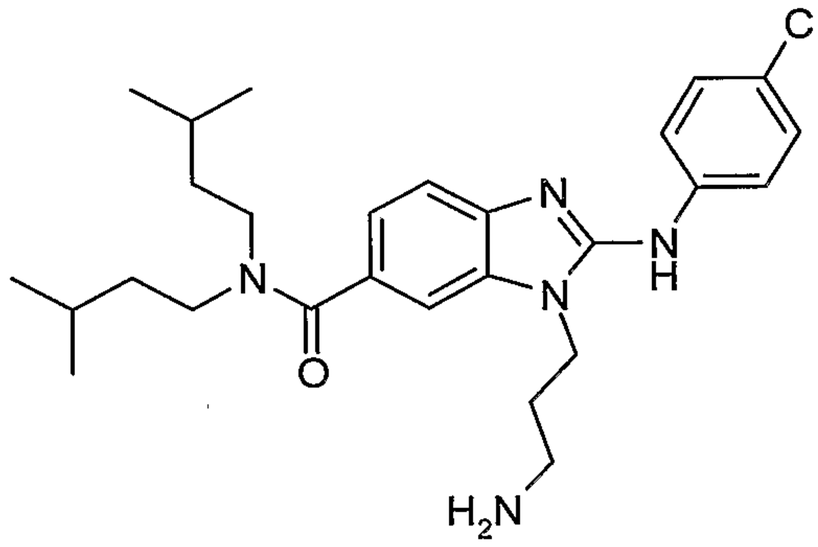
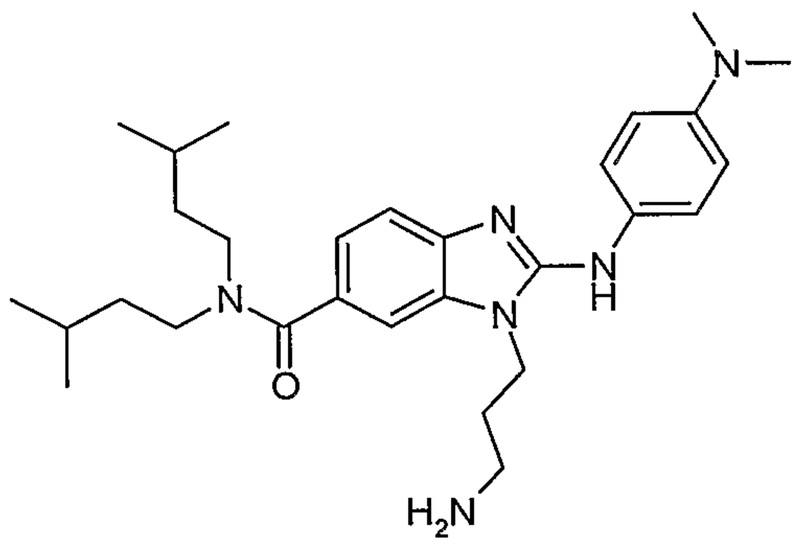
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
504		505,4	7,7
505		491,4	7,9
506		560,3	8,4
507		550,3	8,3
508		596,4	8,7

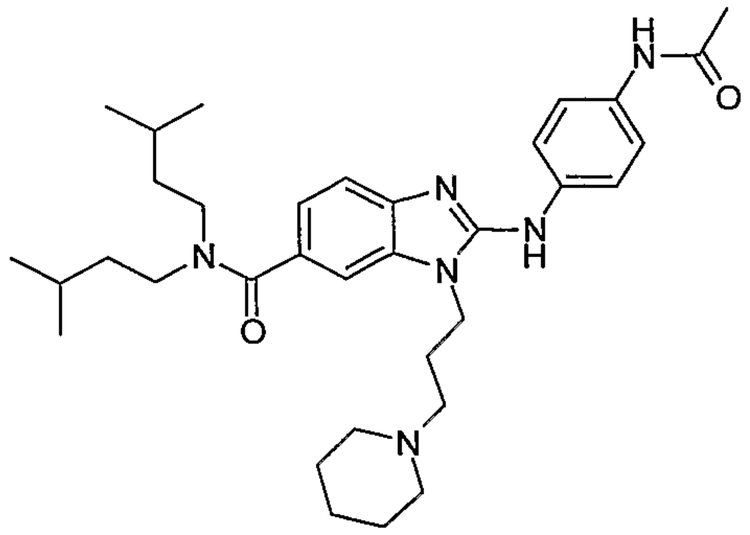
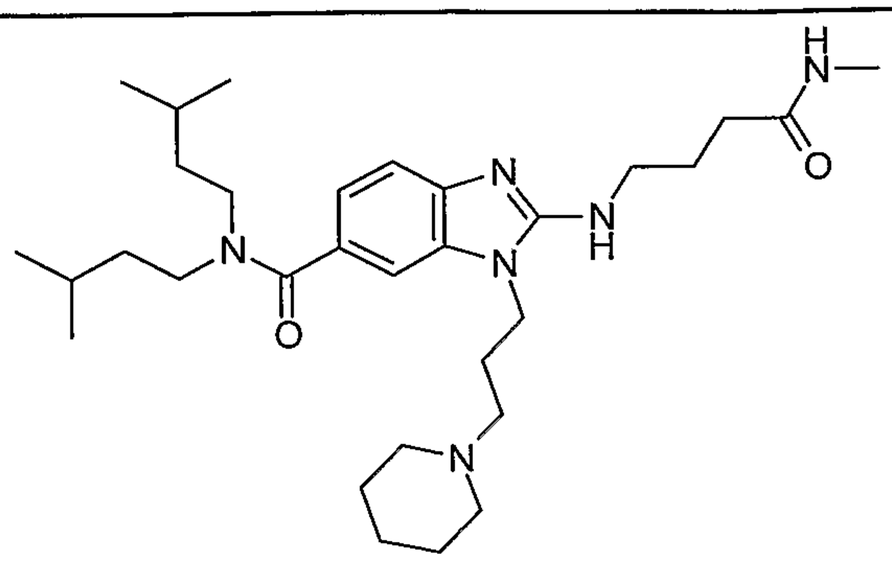
Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
509		540,3	8,5
510		566,3	8,5
511		616,4	8,7
512		616,4	8,7
513		578,3	8,6

Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
514		624,4	9,0
515		601,4	8,1
516		609,4	8,8
517		583,4	8,7
518		584,4	8,4

Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
519		533,4	7,8
520		574,4	8,4
521		588,3	8,5
522		588,3	8,6
523		568,4	8,7

Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
524		620,4	9,1
525		610,4	9,0
526		622,4	9,0
527		611,4	8,7
528		582,3	8,7

Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
529		594,4	8,6
530		583,3	8,3
531		475,3	8,7
532		493,3	8,0
533		465,3	7,8

Exemples	Structures moléculaires	[M+H]+	tr (min)
534		575,3	8,1
535		541,5	8,0

Etude pharmacologique

L'affinité des composés de la présente invention pour les différents sous-types de récepteurs des mélanocortines a été mesurée selon les procédures analogues à celles décrites ci-après pour les récepteurs MC4.

Etude de l'affinité des composés pour les récepteurs MC4 des mélanocortines :

L'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs MC4 est déterminée par la mesure de l'inhibition de la liaison de la [^{125}I]-[Nle^4, D-Phe^7]-α-MSH à des préparations membranaines de cellules CHO-K1 transfectées.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable les récepteurs MC4 humains sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10 % de sérum fœtal de veau, 2 mM de glutamine, 100 U/ml de pénicilline, 0,1 mg/ml de streptomycine et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont collectées avec 0,5 mM d'EDTA et centrifugées à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu salin avec tampon phosphate (PBS) et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans un milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 500 g pendant 5 min à 4° C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39 000 g pendant 10 min à 4° C. Le culot est re-suspendu dans le milieu tampon Tris 50 mM à pH 7,4 et centrifugé à 50 000 g pendant 10 min à 4° C. Les membranes obtenues dans ce dernier culot sont stockées à -80° C.

La mesure de l'inhibition compétitive de la liaison de la [^{125}I]-[Nle^4, D-Phe^7]-α-MSH sur les récepteurs MC4 est effectuée en duplicats à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (50 µg de protéines/puits) sont incubées avec la [^{125}I]-[Nle^4, D-Phe^7]-α-MSH (0,5 nM) pendant 90 min à 37° C dans un milieu tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, comprenant 0,2 % d'albumine bovine de sérum (BSA), 5 mM de $MgCl_2$, et 0,1 mg/ml de bacitracine.

La [^{125}I]-[Nle^4, D-Phe^7]-α-MSH liée est séparée de la [^{125}I]-[Nle^4, D-Phe^7]-α-MSH libre par filtration à travers des plaques de filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) pré-imprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un

Filtermate^{MC}196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 à 0-4° C et la radioactivité présente est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard^{MC} Top Count^{MC}).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM de Nle^4, D-Phe^7-α-MSH) de la liaison totale. Les données sont analysées par régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition (Ki) sont déterminées.

L'activité agoniste ou antagoniste des récepteurs MC4 des composés de la présente invention a été déterminée en mesurant la production d'AMP cyclique par les cellules CHO-K1 transfectées par le récepteur MC4.

Mesure de la production d'AMP cyclique intracellulaire via les récepteurs MC4 :

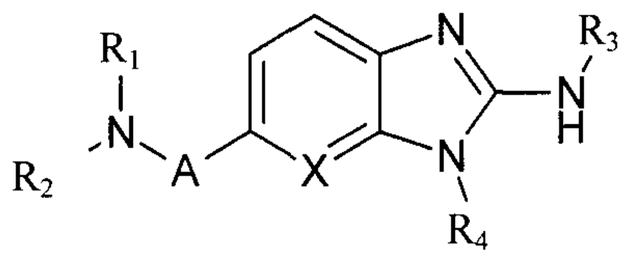
Les cellules CHO-K1 exprimant les récepteurs MC4 des mélanocortines sont cultivées dans des plaques à 384 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10 % de sérum fœtal de veau et 0,5 mg/ml de G418. Les cellules sont lavées 2 fois avec 50 µl de milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA et 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX).

Pour mesurer l'effet agoniste d'un composé, les cellules sont incubées pendant 5 min à 37° C en présence de 0,5 mM d' IBMX, puis la stimulation de la production d'AMP cyclique est obtenue en ajoutant le composé à des concentrations comprises entre 1 pM et 10 µM en duplicats pendant 20 min à 37°C. L'effet antagoniste d'un composé est mesuré en inhibant la stimulation de la production d'AMP cyclique induite par la Nle^4, D-Phe^7-α-MSH, à des concentrations comprises entre 1 pM et 10 µM, en présence du composé à tester, à des concentrations comprises entre 1 nM et 10 µM, en duplicats pendant 20 min à 37° C.

Le milieu réactionnel est éliminé et 80 µl de tampon de lyse sont ajoutés. Le taux d'AMP cyclique intracellulaire est mesuré par un test de compétition avec de l'AMP cyclique fluorescent (CatchPoint^{MC}, Molecular Devices).

REVENDICATIONS

1. Composés de formule générale **(I)**



(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A représente $-CH_2-$, $-C(O)-$, ou $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X représente -CH- ou -N- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

R_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle,

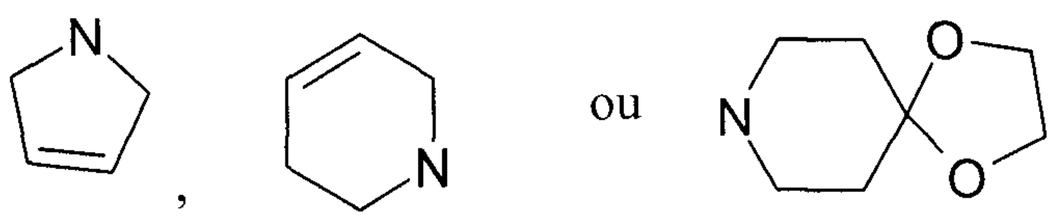
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$, halo, ou aryle ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2, étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle ou -C(O)NV_1'Y_1' avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment un (C_1-C_6)alkyle ; ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :



R_3 représente -Z_3, C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3, -C(R_{Z3})(R'_{Z3})-$(CH_2)_p$-Z_3 ou -C(O)—Z'_3

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d}, ou Z_{3e} ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ou (C_1-C_6)alkylthio ;

Z_{3c} représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, (C_3-C_7)cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou oxy ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, cyano, nitro, azido,

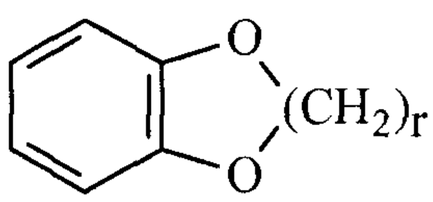
oxy, (C_2-C_6)alkoxy-carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, $-SO_2-NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

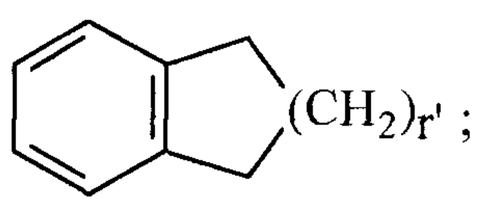
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NR'_3-$, $-NR'_3-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$, $-NH-C(O)-NR'_3-$, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ; un radical aryle ; ou un radical aryl-(C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3e} représente un radical de formule



ou



;

r =1 ou 2 r'= 1 ou 2

Z'_3 représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p''}-V'_3-Y'_3$;

V'_3 représente -O-, -C(O)-O-, ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1$-$C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ; $(C_1$-$C_8)$alkyle ; $(C_3$-$C_7)$cycloalkyle ; hétéroaryle ; ou aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents qui sont de formule $-(CH_2)_{s''}$-V_4-Y_4, hydroxy, halo, nitro ou cyano ;

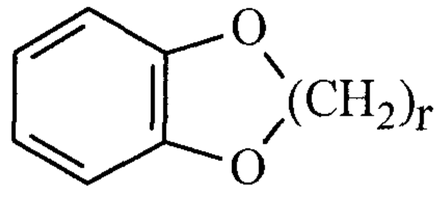
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, $-NV'_4$ ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;

s'' représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

et i) lorsque R_3 représente $-C(O)—Z'_3$ et R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s$-$NW_4W'_4$ et W_4 et W'_4 représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou le radical $(C_1$-$C_6)$alkyle, alors $-(CH_2)_s$ ne représente ni le radical éthylène ni le radical $-(CH_2)$-$CH((C_1$-$C_4)$alkyle)- et ii) lorsque R_3 représente $-Z_{3c}$ et Z_{3c} représente un radical phényle ou naphtyle, alors phényle et naphtyle ne sont pas substitués par cyano ; et étant entendu que lorsque R_3 représente $-Z_{3d}$ alors Z_{3d} ne représente qu'un radical $(C_3$-$C_7)$cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;

le radical hétérocycloalkyle étant un système saturé monocyclique ou bicyclique condensé contenant de 2 à 9 atomes de carbone et au moins un hétéroatome qui est le soufre, l'azote ou l'oxygène ; le radical aryle étant un radical aromatique constitué d'un ou de plusieurs cycles condensés ; le radical hétéroaryle étant un radical aromatique constitué d'un cycle ou de cycles condensés, avec au moins un cycle contenant un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents qui sont le soufre, l'azote ou l'oxygène ; et le radical hétérobicycloalkyle étant un système bicyclique hydrocarboné saturé non condensé contenant de 5 à 8 atomes de carbone et au moins un hétéroatome qui est le soufre, l'azote ou l'oxygène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

2. Composés selon la revendication 1, dans lesquels X représente -CH- ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

3. Composés selon la revendication 2, dans lesquels A représente $-CH_2-$; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

4. Composés selon la revendication 3, dans lesquels :

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

R_3 représente $-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3d}$, ou $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_{3d}$;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

5. Composés selon la revendication 4, dans lesquels :

l'hétérocycloalkyle que représente R'_4 est le cycle pipéridine ;

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent chacun l'atome d'hydrogène ;

Z_{3c} représente le radical thiényle, furyle ou phényle ;

le radical phényle étant substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-C(O)-NR'_3-$, ou une liaison covalente ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

Z_{3d} représente le radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou hétérocycloalkyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

6. Composés selon la revendication 4, dans lesquels l'hétérocycloalkyle est l'imidazolidine.

7. Composés selon la revendication 2, dans lesquels A représente $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$ avec R_a et R_b qui représentent le radical méthyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

8. Composés selon la revendication 7, dans lesquels :

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

R_3 représente $-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3c}$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_{3d}$, ou $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_{3d}$;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1$-$C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, le radical phényle ou un hétéroaryle ; et

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

9. Composés selon la revendication 8, dans lesquels :

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ;

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle qui est thiényle éventuellement substitué par $(C_1$-$C_6)$alkoxy-carbonyl-$(C_2$-$C_6)$alkényle ; ou phényle substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou $-(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

V_3 représente -O-, -C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR'_3-, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

Z_{3d} représente un radical $(C_1$-$C_6)$alkoxy-carbonyle ;

l'hétérocycloalkyle que représente R'_4 est la pipéridine ; et

l'hétéroaryle que représente Z_4 est la pyridine ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

10. Composés selon la revendication 2, dans lesquels A représente -C(O)- ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

11. Composés selon la revendication 10, dans lesquels :

R_3 représente -C(O)—Z'_3 ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical (C_1-C_8)alkyle ;

Z'_3 représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou -$(CH_2)_{p''}$-V'_3-Y'_3 ;

V'_3 représente -O-, -C(O)-O- ou une liaison covalente ;

Y'_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

p" représente l'entier 0 ; et

R_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_s$-R'_4 avec R'_4 qui représente un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule -$(CH_2)_{s'}$-Z_4 avec Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

12. Composés selon la revendication 10, dans lesquels :

R_1 représente un atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ; (C_2-C_6)alkényle ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

R_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ; (C_2-C_6)alkenyle ou un radical de formule -$(CH_2)_n$-X_1 ;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle ou hétéroaryle,

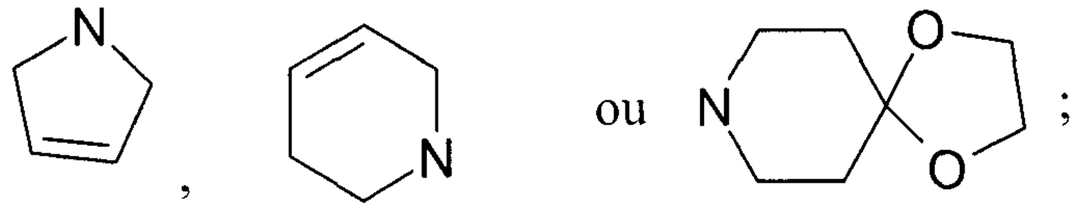
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$ ou halo ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle, ou $-C(O)NV_1'Y_1'$ avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment l'atome d'hydrogène ou un (C_1-C_6)alkyle,

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble un radical de formule :



R_3 représente $-Z_3$, $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ ou $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$;

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$;

R'_4 représente un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote ; ou un radical de formule $-NW_4W'_4$;

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, (C_3-C_7)cycloalkyle ou aryle ; et

s représente un entier de 0 à 5 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

13. Composés selon la revendication 12, comportant au moins une des caractéristiques suivantes :

▪ le radical (C_3-C_7)cycloalkyle que représente X_1 est le cyclopropyle ;

▪ le radical aryle que représente X_1 est le radical phényle ;

▪ le radical hétéroaryle que représente X_1 est la pyridine ;

▪ l'hétérocycloalkyle que forment ensemble R_1 et R_2 avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, est : pyrrolidine, pipéridine, azépane, azacyclooctane, morpholine, pipérazine ou décahydroisoquinoline ;

▪ le radical hétérocycloalkyle que représente R'_4, éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou benzyle, est : pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou pipérazinyle ;

▪ le radical hétéroaryle que représente R'_4 est le radical imidazolyle ;

▪ le cycloalkyle que représente Z_4 est : cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle cyclohexyle ou cycloheptyle ; et

▪ l'aryle que représente Z_4 est le phényle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

14. Composés selon la revendication 12, dans lesquels R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s-R'_4$ avec R'_4 qui représente le radical pyrrolidinyle ou pipéridinyle ;

ou un radical de formule $-NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$ avec Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

15. Composés selon la revendication 12, dans lesquels R_1 et R_2 représentent, indépendamment, un radical $(C_1\text{-}C_8)$alkyle ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

16. Composés selon la revendication 10, dans lesquels :

R_3 représente $-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ; et

Z_{3d} représente un radical $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle ou oxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

17. Composés selon la revendication 16, dans lesquels :

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle qui est thiényle, furyle, indolyle, dihydroindolyle, pyridyle, benzothiényle ou benzofuryle ; ou un radical aryle qui est phényle, napthyle ou fluorènyle ;

le radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyl-$(C_2\text{-}C_6)$alkényle ;

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, cyano, nitro, azido, $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyl-$(C_2\text{-}C_6)$alkényle, oxy, $-SO_2\text{-}NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou $-(CH_2)_{p'}\text{-}V_3\text{-}Y_3$;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, le cycle pipéridine ;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-NR'_3$-, $-NR'_3$-C(O)-, C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3-, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical phényle ; ou un radical benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle ou $(C_1$-$C_6)$alkoxy ; et

Z_{3d} représente le radical cyclopropyle, cyclohexyle ou pipéridinyle, chacun étant éventuellement substitué par un radical $(C_1$-$C_6)$alkoxy-carbonyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

18. Composés selon la revendication 16, dans lesquels :

R_3 représente $-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ;

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle qui est thiényle, indolyle ou benzothiényle ; ou un radical aryle qui est phényle ou napthyle ;

le radical hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux oxy ;

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro, hétéroaryle ou $-(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2$-, $-SO_2NH$-, $-NR'_3$-C(O)-, C(O)-NR'_3-, -NH-C(O)-NR'_3-, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; un radical phényle ; ou un radical benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène, un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle ou $(C_1$-$C_6)$alkoxy ; et

Z_{3d} représente le radical cyclopropyle ou pipéridinyle, chacun éventuellement substitué par $(C_1$-$C_6)$alkoxy-carbonyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

19. Composés selon la revendication 18, dans lesquels :

Z_3 représente Z_{3c} ou Z_{3e} ;

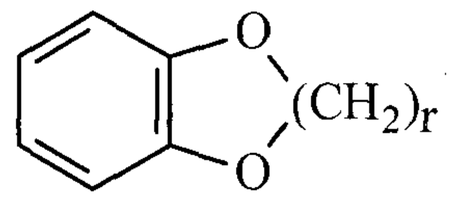
Z_{3c} représente un radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont nitro ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NR'_3-C(O)-$, $-C(O)-NR'_3-$, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle ; phényle ou benzyle ;

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ; et

Z_{3e} représente



r =1 ou 2 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

20. Composés selon la revendication 10, dans lesquels R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d} ou Z_{3e} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

21. Composés selon la revendication 20, dans lesquels :

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b} ou Z_{3c} ; et

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent chacun l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

22. Composés selon la revendication 21, dans lesquels :

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3c} représente un radical hétéroaryle qui est thiényle, furyle, pyridyle ou benzothiényle ; un radical aryle qui est phényle ou napthyle ;

le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-NR'_3-C(O)-$, ou $C(O)-NR'_3-$;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; et

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

23. Composés selon la revendication 21, dans lesquels :

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b} ou Z_{3c} ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ;

Z_{3c} représente un hétéroaryle qui est thiényle ou furyle ; ou un radical phényle ;

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : nitro ou $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, ou $-C(O)-NR'_3-$;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; et

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

24. Composés selon la revendication 23, dans lesquels :

Z_3 représente Z_{3c} ;

Z_{3c} représente un radical furyle ou phényle ;

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents de formule $-(CH_2)_{p'}-V_3-Y_3$;

V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, ou $-C(O)-NR'_3-$;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; ou un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; et

R'_3 représente l'atome d'hydrogène ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

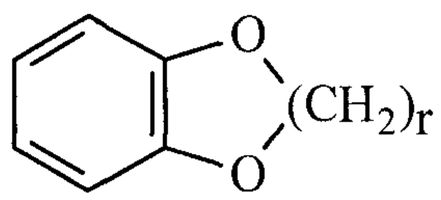
25. Composés selon la revendication 20, dans lesquels :

R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3d} ou Z_{3e} ;

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, (C_3-C_7)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ; et

Z_{3e} représente



r =1 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

26. Composés selon la revendication 25, dans lesquels :

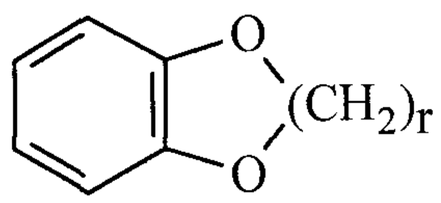
Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, cyclohexyle ou un tétrahydrofuranyle ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

27. Composés selon la revendication 25, dans lesquels Z_3 représente Z_{3d} ou Z_{3e} ;

Z_{3d} représente un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy-carbonyle ;

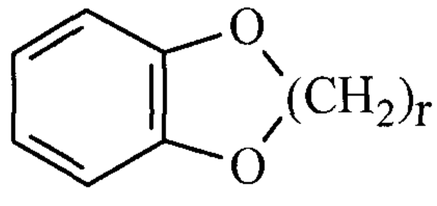
Z_{3e} représente



r =1 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

28. Composés selon la revendication 27, dans lesquels Z_3 représente



r =1 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

29. Composés selon la revendication 10, dans lesquels R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c} ou Z_{3d} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

30. Composés selon la revendication 29, dans lesquels R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3b} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

31. Composés selon la revendication 30, dans lesquels :

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkyle ; et

Z_{3b} représente un radical $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy ou $(C_1\text{-}C_6)$alkylthio ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

32. Composés selon la revendication 29, dans lesquels R_3 représente $-C(R_{Z3})(R'_{Z3})-(CH_2)_p-Z_3$ et Z_3 représente Z_{3c} ou Z_{3d} ; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

33. Composés selon la revendication 32, dans lesquels :

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3c} représente un radical indolyle ou phényle ;

le radical phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo ou -$(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

V_3 représente -SO_2NH- ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ; et

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par oxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

34. Composés selon la revendication 33, dans lesquels l'hétérocycloalkyle est la pipéridinyle, la morpholinyle, le pyrrolidine ou l'imidazolidinyle.

35. Composés selon la revendication 32, dans lesquels :

Z_3 représente Z_{3d} ;

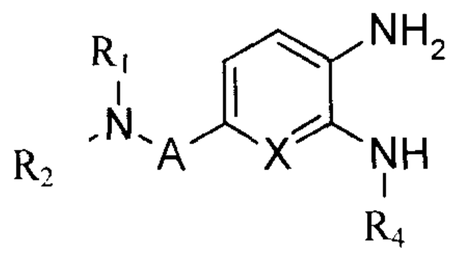
R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ; et

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH- ou hétérocycloalkyle éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou oxy ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

36. Composés selon la revendication 35, dans lesquels l'hétérocycloalkyle est le pyrrolidine ou l'imidazolidinyle, éventuellement substitué par oxy.

37. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, dans lequel l'on traite le composé de formule générale :



dans laquelle A, X, R_1, R_2, et R_4 ont la signification indiquée dans la revendication 1, par un isothiocyanate de formule générale $R_3N=C=S$ dans laquelle R_3 a la signification indiquée dans la revendication 1, en présence d'un agent de couplage ou d'oxyde de mercure (II) jaune en présence de soufre, pendant une durée de 3 à 48 heures, dans un solvant protique ou aprotique, à une température de 50 à 80°C.

38. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principes actifs, au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 36, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable.

39. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 36, pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

40. Utilisation selon la revendication 39, dans laquelle lesdits désordres pondéraux sont l'anorexie ou la cachexie.

41. Utilisation selon la revendication 40, dans laquelle ladite cachexie est la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie cardiaque, cachexie rénale, ou cachexie de l'arthrite rhumatoïde.

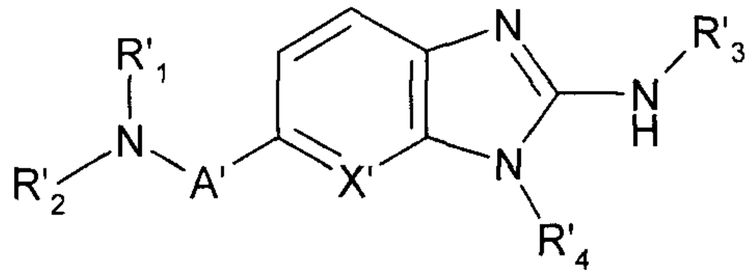
42. Utilisation selon la revendication 39, dans laquelle ledit traitement est le traitement de la douleur.

43. Utilisation selon la revendication 42, dans laquelle ladite douleur est la douleur neuropathique.

44. Utilisation selon la revendication 39, dans laquelle ledit traitement est le traitement des troubles mentaux.

45. Utilisation selon la revendication 44, dans laquelle lesdits troubles mentaux sont l'anxiété ou la dépression.

46. Utilisation d'un composé de formule générale **(I')**



(I')

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes et dans laquelle :

A' représente $-CH_2-$, $-C(O)-$, ou $-C(O)-C(R_a)(R_b)-$;

X' représente -CH- ;

R_a et R_b représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'_1 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

R'_2 représente un radical (C_1-C_8)alkyle éventuellement substitué par hydroxy ou un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ; (C_2-C_6)alkényle ; ou un radical de formule $-(CH_2)_n-X_1$;

chaque X_1 représente indépendamment (C_1-C_6)alkoxy, (C_3-C_7)cycloalkyle, aryle, ou hétéroaryle,

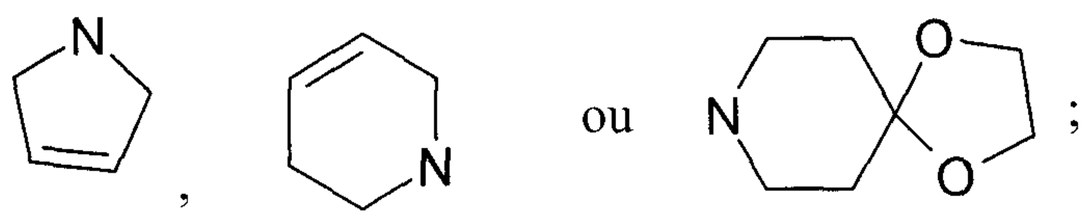
le radical aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : $-(CH_2)_{n'}-V_1-Y_1$, halo ou aryle ;

V_1 représente -O- ou une liaison covalente ;

Y_1 représente un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ;

n représente un entier de 0 à 6 et n' un entier de 0 à 2, étant entendu que lorsque n est égal à 0, alors X_1 ne représente pas le radical alkoxy ;

ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérobicycloalkyle ou un hétérocycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, hétérocycloalkyle ou -C(O)N$V_1'Y_1'$ avec V_1' et Y_1' représentant indépendamment un (C_1-C_6)alkyle ; ou bien R'_1 et R'_2 forment ensemble un radical de formule :



R_3 représente -Z_3, C(R_{Z3})(R'_{Z3})-Z_3, -C(R_{Z3})(R'_{Z3})-$(CH_2)_p$-Z_3, ou -C(O)—Z'_3

R_{Z3} et R'_{Z3} représentent, indépendamment, l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

Z_3 représente Z_{3b}, Z_{3c}, Z_{3d}, ou Z_{3e} ;

Z_{3b} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy ou (C_1-C_6)alkylthio ;

Z_{3c} représente un radical aryle ou hétéroaryle ;

Z_{3d} représente un radical (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle, amino-carbonyle, (C_1-C_6)alkyl-C(O)-NH-, (C_3-C_7)cycloalkyle, ou hétérocycloalkyle ;

les radicaux (C_3-C_7)cycloalkyle et hétérocycloalkyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : (C_1-C_6)alkoxy-carbonyle ou oxy ;

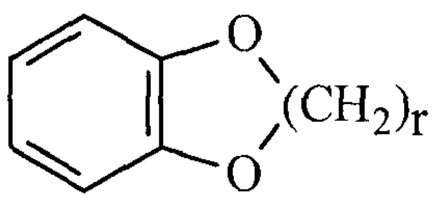
les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, cyano, nitro, azido, oxy, (C_1-C_6)alkoxy-carbonyl-(C_2-C_6)alkényle, -SO_2-$NR_{31}R_{32}$, hétérocycloalkyle, hétéroaryle, ou -$(CH_2)_{p'}$-V_3-Y_3 ;

R_{31} et R_{32} forment ensemble, avec l'atome d'azote sur lequel ils sont rattachés, un hétérocycloalkyle ;

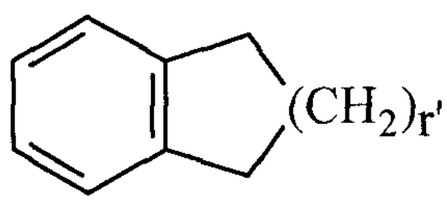
V_3 représente -O-, -S-, -C(O)-, -C(O)-O-, -SO_2-, -SO_2NH-, -NR'$_3$-, -NR'$_3$-C(O)-, -C(O)-NR'$_3$-, -NH-C(O)-NR'$_3$-, ou une liaison covalente ;

Y_3 représente l'atome d'hydrogène ; un radical (C_1-C_6)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo ; un radical aryle ; ou un radical aryl-(C_1-C_6)alkyle ;

Z_{3e} représente un radical de formule



r =1 ou 2 ou



r'= 1 ou 2 ;

Z'$_3$ représente un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents qui sont : halo, nitro ou -(CH_2)$_{p''}$-V'$_3$-Y'$_3$;

V'$_3$ représente -O-, -C(O)-O-, ou une liaison covalente ;

Y'$_3$ représente l'atome d'hydrogène ou un radical (C_1-C_6)alkyle ;

R'$_3$ représente l'atome d'hydrogène, un radical (C_1-C_6)alkyle ou (C_1-C_6)alkoxy ;

p représente un entier de 1 à 4 ; p' et p'' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 4 ;

R_4 représente un radical de formule -(CH_2)$_s$-R'$_4$;

R'$_4$ représente le radical guanidino ; un hétérocycloalkyle contenant au moins un atome d'azote et éventuellement substitué par (C_1-C_6)alkyle ou aralkyle ; un hétéroaryle contenant au moins un atome d'azote; ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou (C_1-C_8)alkyle ;

W'$_4$ représente un radical de formule -(CH_2)$_{s'}$-Z_4 ;

Z_4 représente l'atome d'hydrogène, $(C_1$-$C_8)$alkyle ; $(C_3$-$C_7)$cycloalkyle ; hétéroaryle ; ou aryle ;

les radicaux aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents qui sont de formule $-(CH_2)_{s''}$-V_4-Y_4, hydroxy, halo, nitro ou cyano ;

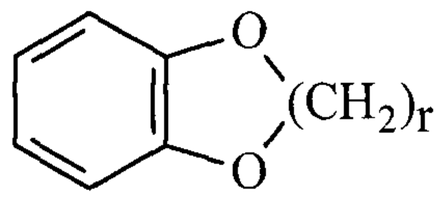
V_4 représente -O-, -S-, -NH-C(O)-, -NV'$_4$ ou une liaison covalente ;

Y_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical $(C_1$-$C_6)$alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux halo identiques ou différents ;

V_4' représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1$-$C_6)$alkyle ;

s" représente un entier de 0 à 4 ;

ou bien Z_4 représente un radical de formule



r =1 ou 2 ;

s et s' représentent, indépendamment, un entier de 0 à 6 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier,

pour la préparation d'un médicament pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

47. Utilisation selon la revendication 46, dans laquelle :

R'$_1$ et R'$_2$ représentent, indépendamment, un radical $(C_1$-$C_8)$alkyle ;

R_3 représente Z_{3c} et Z_{3c} représente un radical phényle ou naphtyle, chacun substitué au moins par cyano ; et

R_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_s$-R'$_4$ avec R'$_4$ qui représente le radical pyrrolidinyle ou pipéridinyle ou un radical de formule -$NW_4W'_4$

W_4 représente l'atome d'hydrogène ou $(C_1$-$C_8)$alkyle ;

W'_4 représente un radical de formule $-(CH_2)_{s'}-Z_4$ avec Z_4 qui représente l'atome d'hydrogène ;

s représente un entier de 2 à 4 ; s' représente un entier de 0 à 4 ;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

48. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 36, pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

49. Utilisation selon la revendication 48, dans laquelle lesdits désordres pondéraux sont l'anorexie ou la cachexie.

50. Utilisation selon la revendication 49, dans laquelle ladite cachexie est la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie cardiaque, cachexie rénale, ou cachexie de l'arthrite rhumatoïde.

51. Utilisation selon la revendication 48, dans laquelle ledit traitement est le traitement de la douleur.

52. Utilisation selon la revendication 51, dans laquelle ladite douleur est la douleur neuropathique.

53. Utilisation selon la revendication 48, dans laquelle ledit traitement est le traitement des troubles mentaux.

54. Utilisation selon la revendication 53, dans laquelle lesdits troubles mentaux sont l'anxiété ou la dépression.

55. Utilisation d'une composition pharmaceutique selon la revendication 38, pour le traitement des désordres pondéraux, des troubles mentaux, de la douleur, ou des désordres de l'activité sexuelle.

56. Utilisation selon la revendication 55, dans laquelle lesdits désordres pondéraux sont l'anorexie ou la cachexie.

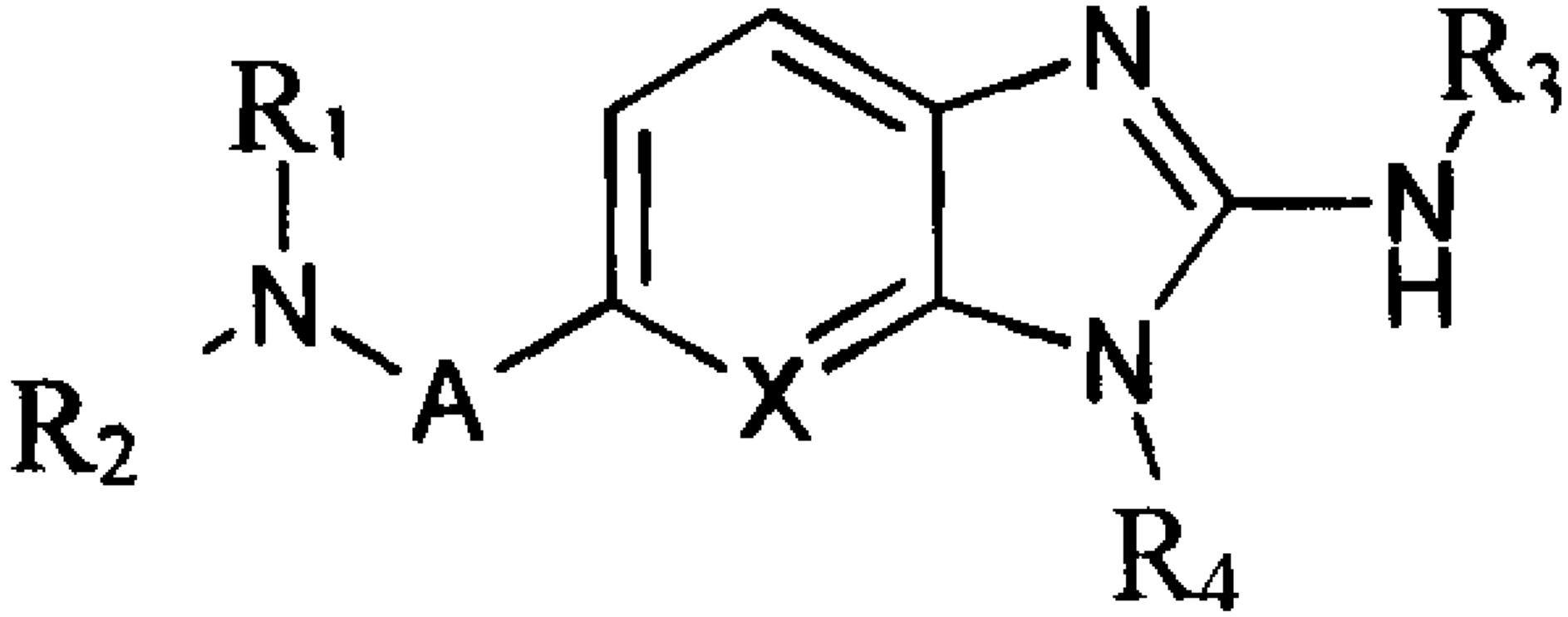
57. Utilisation selon la revendication 56, dans laquelle ladite cachexie est la cachexie des pathologies cancéreuses, cachexie du sida, cachexie de la personne âgée, cachexie cardiaque, cachexie rénale, ou cachexie de l'arthrite rhumatoïde.

58. Utilisation selon la revendication 55, dans laquelle ledit traitement est le traitement de la douleur.

59. Utilisation selon la revendication 58, dans laquelle ladite douleur est la douleur neuropathique.

60. Utilisation selon la revendication 55, dans laquelle ledit traitement est le traitement des troubles mentaux.

61. Utilisation selon la revendication 60, dans laquelle lesdits troubles mentaux sont l'anxiété ou la dépression.



(I)