

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

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 octobre 2018 (11.10.2018)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2018/185236 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 405/12 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2018/058759

(22) Date de dépôt international :

05 avril 2018 (05.04.2018)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1752993 06 avril 2017 (06.04.2017) FR

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR] ; 2400, route des Colles les Templiers, 06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : OUVRY, Gilles ; 35, avenue Saint Philippe, 06410 Biot (FR). MUSICKI, Branislav ; 15, rue Verdi Bâtiment B, 06000 Nice (FR).

(74) Mandataire : CASALONGA, Axel et al. ; 8, avenue Percier, 75008 Paris (FR).

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

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

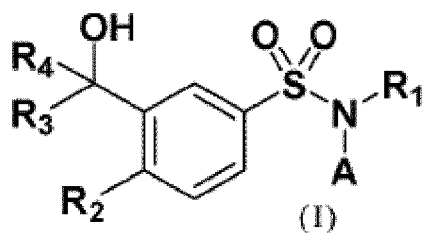
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,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

Publiée:

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

(54) Title: PZRAYOLE DERIVATIVES USED AS INVERSE AGONISTS OF THE ROR GAMMA (T) RETINOID-RELATED ORPHAN GAMMA RECEPTOR

(54) Titre : DÉRIVÉS PYRAZOLES EN TANT QU'AGONISTES INVERSES DU RÉCEPTEUR GAMMA ORPHELIN ASSOCIÉ AUX RÉTINOÏDES ROR GAMMA (T)



(57) Abstract: The invention relates to sulfonamide derivatives of formula (I), the pharmaceutically acceptable addition salts thereof, the hydrates and/or solvates thereof, and the use of same as inverse agonists of the ROR γ t retinoid-related orphan gamma receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, as well as to the use thereof for the topical and/or oral treatment of ROR γ t receptor-mediated inflammatory diseases, in particular acne, psoriasis and/or atopic dermatitis.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés sulfonamides de formula (I), leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables leurs hydrates et/ou leurs solvates ainsi que leur utilisation en tant qu'agoniste inverse du récepteur gamma orphelin associé aux rétinoïdes ROR γ t. L'invention est également relative à une composition pharmaceutique comprenant de tels composés ainsi que son utilisation pour le traitement par voie topique et/ou orale des maladies inflammatoires méditées par les récepteurs ROR γ t, notamment l'acné, le psoriasis et/ou la dermatite atopique.

WO 2018/185236 A1

**Dérivés pyrazoles en tant qu'agonistes inverses du récepteur
gamma orphelin associé aux rétinoïdes ROR gamma (t)**

5

La présente invention concerne des dérivés sulfonamides particuliers, leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables leurs hydrates et/ou leurs solvates ainsi que leur utilisation en tant qu'agoniste inverse du récepteur gamma orphelin associé aux
10 rétinoïdes ROR γ t.

L'invention est également relative à une composition pharmaceutique comprenant de tels composés ainsi que son utilisation pour le traitement par voie topique et/ou orale des maladies inflammatoires médiées par les récepteurs ROR γ t, notamment l'acné,
15 la dermatite atopique et/ou le psoriasis.

Les récepteurs nucléaires forment une grande famille (appelée superfamille) de facteurs de transcription qui correspondent à des protéines capables d'être activées par un ligand, de se fixer sur des séquences d'ADN spécifiques et de réguler la transcription de gènes
20 cibles. Ainsi ces récepteurs se retrouvent impliqués dans la régulation d'une grande variété de fonctions biologiques, dont la croissance, le développement, la reproduction, la différenciation et le métabolisme dans une multitude d'organismes vivants.

Les premiers membres de cette superfamille à avoir été identifiés et décrits dans la littérature scientifique sont les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes tels que les récepteurs aux glucocorticoïdes et les récepteurs œstrogènes. Cette superfamille comprend également parmi ses membres de nombreux récepteurs pour
25 lesquels aucun ligand n'a été identifié. Ces récepteurs nucléaires sont appelés « récepteurs orphelins ».

Les récepteurs orphelins associés aux rétinoïdes (*Retinoid-related orphan receptors* en langue anglaise) constituent donc une sous-famille des récepteurs nucléaires. Cette sous-famille est composée de trois membres ayant chacun leur propre profil
30

d'expression : ROR alpha (dénommé ROR α), ROR beta (dénommé ROR β) et ROR gamma (dénommé ROR γ). Deux isoformes des récepteurs orphelins ROR γ ont déjà été identifiées, à savoir ROR γ 1, qui s'exprime dans une variété de tissus tels que le thymus, les reins, les muscles et le foie, et ROR γ 2 (aussi nommé ROR γ t) qui s'exprime
5 exclusivement dans les cellules du système immunitaire.

En particulier, le récepteur ROR γ t joue un rôle important de régulateur dans la différenciation cellulaire des lymphocytes Th17 qui correspondent à des lymphocytes T auxiliaires ayant pour fonction
10 d'assurer la défense de l'organisme par rapport à un grand nombre d'agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries et les infections fongiques.

Toutefois, il a été démontré que les lymphocytes Th17 sont également impliqués dans une large variété de désordres
15 inflammatoires, tels que l'acné, et de maladies auto-immunes telles que le psoriasis, la dermatite atopique, l'arthrite rhumatoïde ou encore la sclérose en plaques (Peck A, Mellins ED. Precarious balance ; Th17 cells in host defense. Infect Immun. 2010 Jan ; 78(1) : 32-8 ; Suarez-Farinas : J. Allergy Clin. Immunol. 2014 ; J. Invest. Dermatol. 2008,
20 128(11), 2625).

En effet, les lymphocytes Th17 produisent de nombreuses cytokines ayant des profils distincts telles que l'interleukine-17A (IL-17A), l'interleukine-17F (IL-17F), l'interleukine-26 (IL-26), l'interleukine-21 (IL-21), l'interleukine-22 (IL-22) et le TNF α dont
25 leur développement, leur survie et leur prolifération dépendent de l'interleukine-23 (IL-23). Ces cytokines sont capables d'activer différents types de cellules effectrices, telles que les kératinocytes, conduisant ainsi à leur hyperprolifération et à la production supplémentaire de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de
30 peptides antimicrobiens, qui à leur tour recrutent et activent d'autres cellules du système immunitaire dans la peau enflammée, ce qui peut conduire à une amplification de la réponse inflammatoire.

Ainsi l'activation des lymphocytes Th17 est responsable du recrutement de cytokines, notamment d'interleukine-17 (IL17), et

d'autres types de cellules pro-inflammatoires qui vont conduire à la médiation de désordres inflammatoires tels que l'acné et/ou de maladies auto-immunes telles que le psoriasis.

Des expériences menées sur des souris montrent qu'une
5 diminution au niveau de l'expression du récepteur ROR γ t conduit à une baisse de l'activité des lymphocytes Th17 ce qui permet, par conséquent, de fortement réduire l'expression d'interleukine-17 (IL-17) (Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR : Cell 2006, 126, 1121-1133) et de
10 traiter efficacement les désordres inflammatoires et les maladies auto-immunes médiées par ces cytokines, notamment celles pour lesquelles des taux importants en interleukine-17 (IL-17) sont détectés.

A cet effet, la demande de brevet WO 2013/160418 décrit des composés sulfonamides utilisés comme agonistes inverses du récepteur
15 ROR γ t afin de pouvoir traiter les désordres inflammatoires et les maladies auto-immunes. De même les demandes WO 2016/097389, WO 2016/097394, WO 2016/097391, WO 2016/097393 et WO 2016/097392 décrivent des composés sulfonamides utilisés comme agonistes inverses du récepteur ROR γ t. De la même façon, d'autres composés
20 ont également été développés en tant qu'agonistes inverses du récepteur ROR γ t comme ceux décrits dans les demandes de brevet WO 2014/090712, WO 2014/008214, WO 2013/169588, WO 2013/160419, WO 2013/1002027, WO 2013/092939, WO 2013/092941, WO 2013/085890 et WO 2012/100732.

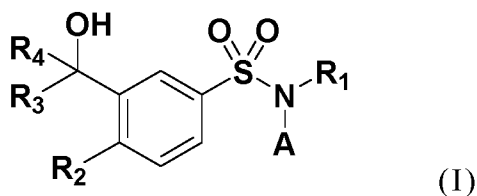
Il existe donc un réel besoin de développer de nouveaux
25 composés en tant qu'agonistes inverses du récepteur ROR γ t afin de pouvoir traiter efficacement les maladies médiées par un tel récepteur, notamment les désordres inflammatoires, tels que l'acné et/ou les maladies auto-immunes tels que le psoriasis ou la dermatite atopique.

30 D'autre part, il existe un réel besoin d'identifier des agonistes inverses du récepteur ROR γ t possédant une moins forte lipophilie. En effet, la plupart des agonistes inverses connus à ce jour, ont tendance à exhiber une forte lipophilie (logD>4) les rendant très peu solubles

dans des milieux aqueux et impactant leur sélectivité vis-à-vis d'autres protéines comme le canal hERG.

Ce but est atteint grâce à la mise en œuvre de dérivés pyrazoles particuliers tels que décrits ci-après qui permettent de moduler l'activité du récepteur ROR γ t et de traiter par conséquent efficacement les désordres inflammatoires et les maladies auto-immunes de certaines pathologies.

La présente invention a donc notamment pour objet un ou des composés de formule (I), leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates et/ou leurs solvates :

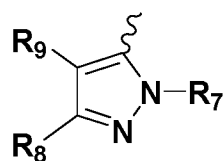


Formule (I) dans laquelle :

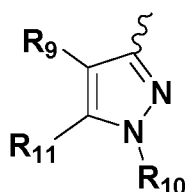
- R₁ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₅, un radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅, un radical cycloalkyle en C₃-C₆ ou un radical hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
- R₂ représente un groupement -(X)_m(CHR₅)_nY,
- m = 0 ou 1,
- n = 0, 1 ou 2
- X représente un groupement -NR₆ ou un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou le soufre,
- Y représente un groupement alcyne, substitué ou non par un groupement alkyl en C₁-C₃, un groupement alcoxy en C₁-C₃, un groupement hydroxy, un groupement hétérocycloalkyle en C₃-C₆, un groupement hétérobicycloalkyle en C₅-C₉, un radical cycloalkyle en C₃-C₅ ou un groupement hétéroaromatique,
- R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₅, ou
- R₃ et R₄ peuvent former ensemble un cycle cycloalkyle en C₃-C₅ ou un hétérocycloalkyle en C₃-C₆,

- R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_5 ou un radical cycloalkyl en C_3-C_5 ,

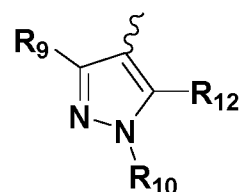
- A est un dérivé pyrazole parmi les formules A-1, A-2 et A-3



A-1



A-2



A-3

- R_9 et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un radical alcoxy en C_1-C_5 , un groupement cyano $-CN$ ou un groupement $-(CF_pH_{2-p})_qCF_rH_{3-r}$,

- p désigne 0, 1 ou 2,

- q désigne 0 ou 1,

- r désigne 1, 2 ou 3,

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 ,

- R_8 et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un radical alcoxy en C_1-C_5 , un groupement cyano $-CN$, un groupement amido $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ ou un groupement $-C(R_{15})(R_{16})OH$,

- R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un groupement céto $-C(=O)R_{13}$, un groupement amido $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, un groupement $-SO_2R_{13}$,

- R₈ et R₉ ou R₉ et R₁₁ peuvent ensemble former un cycloalkyle en C₅-C₇,
- R₁₀ et R₁₁ ou R₁₀ et R₁₂ peuvent ensemble former un cycle hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
- 5 • R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₃, ou
- R₁₃ et R₁₄ peuvent former ensemble un hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
- 10 • R₁₅ et R₁₆, peuvent former ensemble un cycloalkyle en C₃-C₅, ou un hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
- étant entendu que les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétéroaromatique peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un ou plusieurs
- 15 radicaux alkyle en C₁-C₃, un ou plusieurs radicaux alcoxy en C₁-C₃, un ou plusieurs groupements carboxyliques -COOH ou un ou plusieurs groupements -C(O)alkyle en C₁-C₅.

Les composés selon l'invention correspondent à des dérivés comportant dans leur structure au moins un groupement pyrazole et au moins un cycle phényle substitué au moins par un groupement hydroxy et rattaché au groupement pyrazole par un groupe sulfonamide.

Les composés selon l'invention permettent de moduler, c'est-à-dire d'inhiber, l'activité du récepteur ROR γ t.

La présente invention a également pour objet le ou les composés tels que définis précédemment en tant que médicament et cosmétique.

Un autre objet de l'invention porte sur le ou les composés tels que définis précédemment pour leur utilisation dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t, notamment les désordres inflammatoires et/ou les maladies auto-immunes médiées par le récepteur ROR γ t, en particulier l'acné, la dermatite atopique et/ou le psoriasis.

Par ailleurs, l'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu pharmaceutiquement

acceptable, un ou plusieurs composés de formule (I) telle que définie précédemment, leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates et/ou leurs solvates.

5 La présente invention a aussi trait à la composition pharmaceutique telle que décrite précédemment pour son utilisation dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t, notamment les désordres inflammatoires et/ou les maladies auto-immunes médiées par le récepteur ROR γ t, en particulier l'acné, la dermatite atopique et/ou le psoriasis.

10 Enfin, l'invention est relative à une méthode de traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t comprenant l'administration, notamment par voie topique ou orale, d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs composés tels que définis ci-avant à un patient.

15 D'autres objets et caractéristiques, aspects et avantages de l'invention apparaîtront encore plus clairement à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

20 Au sens de la présente invention, par radical alkyle en C₁-C₅, on entend une chaîne hydrocarbonée comportant de 1 à 5 atomes de carbone.

Les radicaux alkyles de 1 à 5 atomes de carbone sont des chaînes linéaires ou ramifiées, choisies de préférence parmi méthyle, éthyle, propyle, butyle, i-butyle, t-butyle et pentyle.

25 Conformément à l'invention, les radicaux alkyles de 1 à 3 atomes de carbone sont des chaînes linéaires ou ramifiées choisies de préférence parmi méthyle, éthyle, i-propyle et n-propyle.

30 Au sens de la présente invention, par radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅, on entend une chaîne hydrocarbonée comprenant un radical méthyle lié à un radical alkyle cyclique saturé, le radical alkyle cyclique comprenant de 3 à 5 atomes de carbone.

Au sens de la présente invention, par radical cycloalkyl, on entend une chaîne hydrocarbonée cyclique saturée.

Au sens de la présente invention, par radical cycloalkyl en C₃-C₅, on entend de préférence un radical choisi parmi un cyclopropane, un cyclobutane et un cyclopentane.

5 Au sens de la présente invention, par radical cycloalkyl en C₅-C₇, on entend de préférence un radical choisi parmi cyclopentane, cyclohexane et cycloheptane.

10 Au sens de la présente invention, par radical hétérocycloalkyle en C₃-C₆, on entend une chaîne hydrocarbonée saturée cyclique interrompue par un ou plusieurs hétéroatomes et comprenant de 3 à 6 atomes de carbone.

Par hétéroatome au sens de la présente invention, on entend tout atome différent du carbone et de l'hydrogène, et en particulier l'oxygène, l'azote et le soufre.

15 Conformément à l'invention, les radicaux hétérocycloalkyle en C₃-C₆ sont de préférence choisis parmi azétidinyle, pyrrolidinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, oxétanyle, tétrahydrofuranyle, tétrahydropyranyle, morpholinyle, thiomorpholinyle et tétrahydrothiofuranyle.

20 Au sens de la présente invention, par radical alcyne, on entend une chaîne hydrocarbonée comprenant une triple liaison carbone-carbone.

25 Au sens de la présente invention, par radical alcoxy en C₁-C₃, on entend un radical alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone relié au reste de la molécule par un atome d'oxygène. En d'autres termes, par radical alcoxy en C₁-C₃, on entend un atome d'oxygène substitué par un radical hydrocarboné comportant de 1 à 3 atomes de carbone.

De préférence, le radical alkoxy C₁-C₃ est choisi parmi les radicaux méthoxy, éthoxy et isopropyloxy.

30 Au sens de la présente invention, par radical alcoxy en C₁-C₅, on entend un radical alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone relié au reste de la molécule par un atome d'oxygène.

De préférence, le radical alkoxy C₁-C₅ est choisi parmi les radicaux méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tertio-butoxy et pentoxy.

Au sens de la présente invention, on désigne par hétéroaromatique, un cycle aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes.

5 Au sens de la présente invention, on désigne par hétérobicycloalkyle en C₅-C₉, une chaîne hydrocarbonée saturée, bicyclique comprenant de 5 à 9 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs hétéroatomes.

10 Au sens de la présente invention, on désigne par halogène, les éléments chimiques de la 17^{ème} colonne du tableau périodique des éléments, en particulier le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

Au sens de la présente invention, l'expression « au moins un » est équivalent à l'expression « un ou plusieurs ».

15 Comme expliqué précédemment, dans la formule (I), R₁ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₅, un radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅, un radical cycloalkyle en C₃-C₅ ou un radical hétérocycloalkyle en C₃-C₆.

De préférence, R₁ représente un radical alkyle ramifié en C₁-C₅, de préférence ramifié en C₃-C₅, un radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅ ou un radical cycloalkyle en C₃-C₆.

20 De manière particulièrement préférée, R₁ représente un radical choisi parmi isobutyle, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane et méthylcyclopropane.

Comme expliqué précédemment, dans la formule (I), R₂ représente un groupement $-(X)_m(CHR_5)_nY$, avec :

- 25
- m = 0 ou 1,
 - n = 0, 1 ou 2,
 - X représente un groupement -NR₆ ou un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou le soufre,
 - Y représente un groupement alcyne, substitué ou non par un
- 30 groupement alkyl en C₁-C₃, un groupement alcoxy en C₁-C₃, un groupement hydroxy, un groupement hétérocycloalkyle en C₃-C₆, un groupement hétérobicycloalkyle en C₅-C₉, un radical cycloalkyle en C₃-C₅ ou un groupement hétéroaromatique, et

• R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_5 ou un radical cycloalkyl en C_3 - C_5 .

De préférence, R_2 représente un groupement $-(X)_m(CHR_5)_nY$
5 avec :

- $m = 1$,
- $n = 1$,
- X représente un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou le soufre, et de préférence est l'oxygène,
- 10 • R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_5 , et de préférence représente un atome d'hydrogène,
- Y représente un groupement hétérocycloalkyle en C_3 - C_6 , de préférence représente un groupement oxacyclobutane, oxacyclopentane ou oxacyclohexane.

De manière particulièrement préférée, R_2 représente un groupement $-(X)_m(CHR_5)_nY$ avec :

- $m = 1$,
- $n = 1$,
- 20 • X représente un atome d'oxygène,
- R_5 représente un atome d'hydrogène,
- Y représente un groupement oxacyclobutane ou oxacyclohexane.

Comme expliqué précédemment, R_3 et R_4 , identiques ou
25 différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_5 , ou R_3 et R_4 peuvent former ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 - C_5 ou un hétérocycloalkyle en C_3 - C_6 .

De préférence, R_3 et R_4 , identiques ou différents, de préférence identiques, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,
30 linéaire en C_1 - C_5 , ou R_3 et R_4 forment ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 - C_5 .

De manière particulièrement préférée, R_3 et R_4 , identiques ou différents, de préférence identiques, représentent un atome

d'hydrogène ou un radical méthyle, ou R₃ et R₄ forment ensemble un cycle cycloalkyle en C₃.

De manière tout particulièrement préférée, R₃ et R₄ représentent un atome d'hydrogène.

5 Selon un mode particulièrement préféré de l'invention,

- R₁ représente un radical choisi parmi isobutyle, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane et méthylcyclopropane,

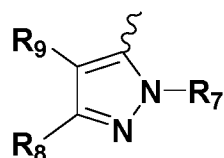
- R₂ représente un groupement -(X)_m(CHR₅)_nY avec :

- m = 1,
- n = 1,
- X représente un atome d'oxygène,
- R₅ représente un atome d'hydrogène,
- Y représente un groupement oxacyclobutane ou oxacyclohexane,

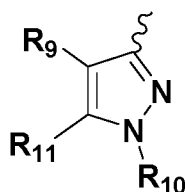
15 - R₃ et R₄, identiques ou différents, de préférence identiques, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire en C₁-C₅, ou R₃ et R₄ forment ensemble un cycle cycloalkyle en C₃-C₅.

Comme expliqué précédemment, A est un dérivé pyrazole parmi les formules A-1, A-2 et A-3 suivantes :

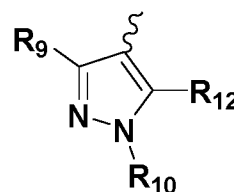
20



A-1



A-2



A-3

avec R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂ tels que définis précédemment.

De manière préférée, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂, indépendamment les uns des autres, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₅.

De manière préférée, R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₅,

R₇ et R₁₀, indépendamment l'un de l'autre, représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₅,

5 R₈, R₁₁ et R₁₂, indépendamment les uns des autres, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, de préférence linéaire en C₁-C₅.

De manière tout particulièrement préférée, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ et R₁₂, indépendamment les uns des autres, représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical éthyle.

10 De préférence selon la présente invention, dans la formule (I), A est un dérivé pyrazole de formule A-1.

Selon une première variante de l'invention, dans la formule (I), A est un dérivé pyrazole de formule A-1.

De préférence dans cette première variante :

15 • R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₅,

• R₈ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₅, un groupement amido -C(=O)N(R₁₃)(R₁₄) ou un groupement -C(R₁₅)(R₁₆)OH,

20 • R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₅ ; en particulier un atome d'hydrogène,

• R₁₃, R₁₄, R₁₅ et R₁₆, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C₁-C₃.

25 De manière particulièrement préférée dans cette première variante :

• R₇ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical éthyle,

30 • R₈ représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un groupement amido -C(=O)N(R₁₃)(R₁₄) ou un groupement -C(R₁₅)(R₁₆)OH, avec R₁₃ et R₁₄ représentant un radical méthyle et R₁₅ et R₁₆ représentant un atome d'hydrogène,

• R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, en particulier un atome d'hydrogène.

Selon une deuxième variante de l'invention, dans la formule (I), A est un dérivé pyrazole de formule A-2.

De préférence dans cette deuxième variante :

- R₉, R₁₀, R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₅, de préférence linéaire.

De manière particulièrement préférée dans cette deuxième variante :

- R₉ et R₁₁, représentent un atome d'hydrogène,
- R₁₀ représente un radical éthyle.

Selon une troisième variante de l'invention, dans la formule (I), A est un dérivé pyrazole de formule A-3.

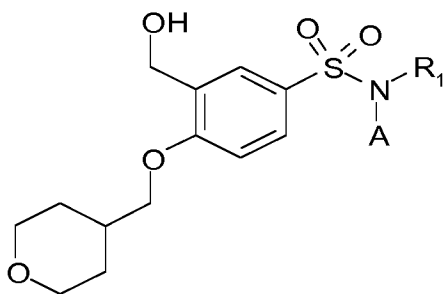
De préférence dans cette troisième variante :

- R₉, R₁₀, R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₅, de préférence linéaire.

De manière particulièrement préférée dans cette troisième variante :

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- R₁₀ représente un radical méthyle ou un radical éthyle,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

Dans un premier mode particulier de l'invention, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés de formule (II) suivante :

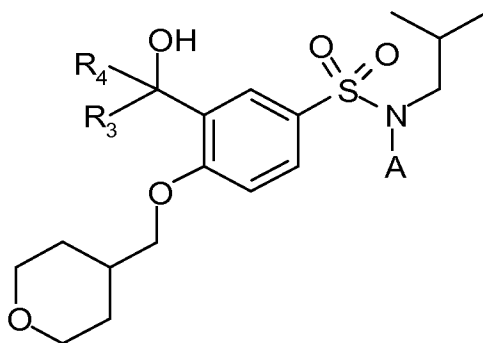


(II)

Formule (II) dans laquelle R₁ et A sont tels que définis précédemment pour la formule (I).

En particulier, dans ce premier mode particulier, R_1 est de préférence un radical tertio-butyle.

Dans un deuxième mode particulier de l'invention, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés de formule (III) suivante :

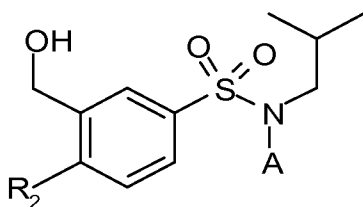


(III)

Formule (III) dans laquelle R_3 , R_4 et A sont tels que définis précédemment pour la formule (I).

En particulier dans ce deuxième mode particulier, R_3 et R_4 représentent de préférence des atomes d'hydrogène.

Dans un troisième mode particulier de l'invention, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés de formule (IV) suivante :

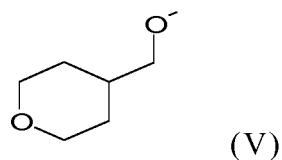


(IV)

Formule (IV) dans laquelle R_2 et A sont tels que définis précédemment pour la formule (I).

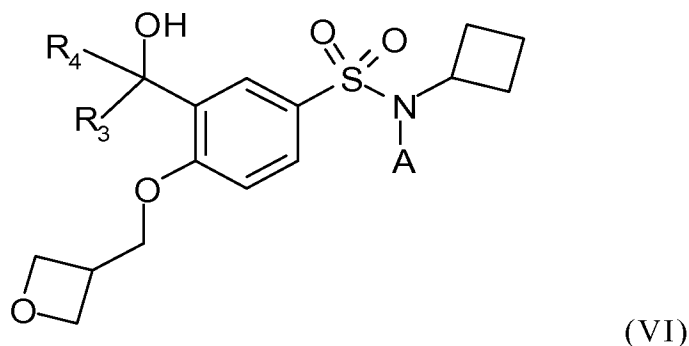
En particulier dans ce troisième mode particulier, R_2 représente de préférence un groupement de formule (V) suivante :

15



Dans un quatrième mode particulier de l'invention, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés de formule (VI) suivante :

5



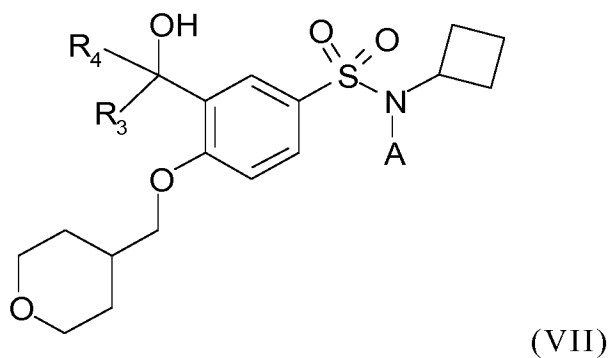
Formule (VI) dans laquelle R_3 , R_4 et A sont tels que définis précédemment pour la formule (I).

10

En particulier dans ce quatrième mode particulier, R_3 et R_4 représentent de préférence un radical méthyle ou forment ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 .

Dans un cinquième mode particulier de l'invention, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés de formule (VII) suivante :

15



Formule (VII) dans laquelle R_3 , R_4 et A sont tels que définis précédemment pour la formule (I).

En particulier dans ce cinquième mode particulier, R_3 et R_4 sont de préférence identiques et représentent un atome d'hydrogène ou
5 un radical méthyle ou forment ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 .

Préférentiellement, le composé selon l'invention est choisi parmi ceux de formule (I).

Les composés de formule (I) peuvent se présenter sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables. Des exemples de sels
10 pharmaceutiquement acceptables sont décrits dans Berge et al., 1977, « sels pharmaceutiquement acceptables », J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp 1-19.

En particulier, lorsque les composés de formule (I) selon l'invention se présentent sous la forme de sels alors l'électroneutralité
15 desdits composés est assurée par un contre ion cationique W externe pouvant être organique ou minérale.

W peut être choisi parmi les cations inorganiques appropriés tels que les ions de métaux alcalins, notamment Na^+ , K^+ , les ions métaux alcalino-terreux, notamment Ca^{2+} , Mg^{2+} , ou encore d'autres
20 cations tels que l'ion aluminium Al^{3+} .

W peut être choisi parmi les cations organiques appropriés tels que l'ion ammonium NH_4^+ , les ions ammonium substitués tels que NH_3R^+ , NHR_2^+ , NR_4^+ avec R représentant un radical alkyle en C_1 - C_4 .

En particulier, les ions ammonium substitués sont ceux choisis
25 parmi les dérivés de l'éthylamine, la diéthylamine, la dicyclohexylamine, la triéthylamine, la butylamine, l'éthylènediamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la pipérazine, la benzylamine, la phénylbenzylamine, la choline, la méglumine, et trométhamine, les acides aminés tels que la lysine et l'arginine.

Un exemple d'un ion ammonium quaternaire peut être l'ion N^+
30 $(CH_3)_4$.

Le ou les composés selon l'invention peuvent se présenter sous la forme de leurs solvates.

Au sens de la présente invention, le terme « solvate » signifie un complexe de soluté (c'est-à-dire le composé selon l'invention ou le sel dudit composé) et de solvant.

5 Si le solvant est l'eau alors le solvate peut être commodément considéré comme un hydrate, par exemple, un semi-hydrate, un monohydrate, un dihydrate, un trihydrate, etc.

10 Par exemple, les solvates et/ou hydrates peuvent être obtenus directement à la fin du processus de synthèse, le composé cible étant isolé sous la forme d'un hydrate, par exemple un monohydrate ou héli-hydrate, ou sous la forme d'un solvate du solvant de réaction et/ou du solvant de purification.

Sauf indication contraire, toute référence à un composé selon l'invention inclut également le solvate ou l'hydrate du composé correspondant.

15 Des procédures typiques pour la préparation et l'identification des hydrates et des solvates sont bien connus de l'homme du métier, voir par exemple, pages 202-209 de KJ Guillory, « Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids » dans Polymorphism in Pharmaceutical Solids, édition. Harry G. Britain, 20 Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999.

25 Les hydrates et les solvates peuvent être isolés et caractérisés par des méthodes connues dans l'art telles que l'analyse thermogravimétrique (TGA), la spectroscopie TGA-masse, la spectroscopie TGA-infrarouge, la diffraction de poudres aux rayons X, le titrage de Karl Fisher, la diffraction haute résolution aux rayons X et analogue.

30 De manière étonnante les pyrazoles décrits dans l'invention ont permis de maintenir un fort agonisme inverse sur ROR_{yt} tout en apportant les bénéfices liés à une lipophilie diminuée (solubilité aqueuse accrue et inhibition de hERG diminuée) (référence : Fauber, B. P. ; Magnusson, S. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5871 ; Monique B. van Niel, Benjamin P. Fauber, Matthew Cartwright, Simon Gaines, Jonathan C. Killen, Olivier René, Stuart I. Ward, Gladys de Leon Boenig, Yuzhong Deng, Céline Eidenschenk, Christine Everett,

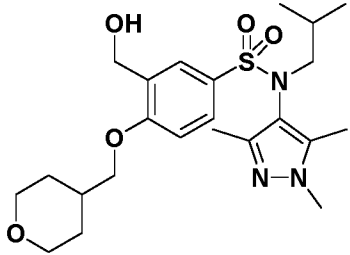
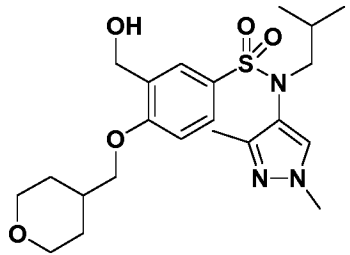
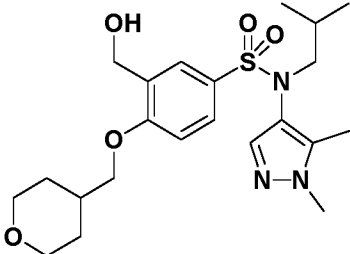
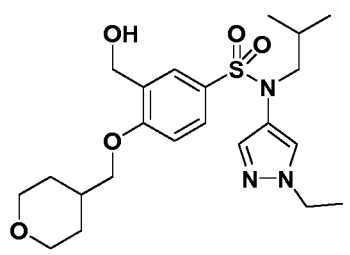
Emanuela Gancia, Arunima Ganguli, Alberto Gobbi, Julie Hawkins, Adam R. Johnson, James R. Kiefer, Hank La, Peter Lockey, Maxine Norman, Wenjun Ouyang, Ann Qin, Nicole Wakes, Bohdan Waszkowycz, Harvey Wong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**,24, 5769 :
5 Benjamin P. Fauber , Olivier René, Gladys de Leon Boenig , Brenda Burton , Yuzhong Deng , Céline Eidenschenk , Christine Everett , Alberto Gobbi , Sarah G. Hymowitz , Adam R. Johnson , Hank La , Marya Liimatta , Peter Lockey , Maxine Norman , Wenjun Ouyang , Weiru Wang , Harvey Wong *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**,24, 3891).

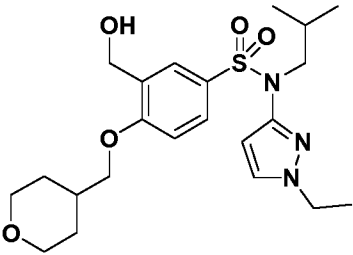
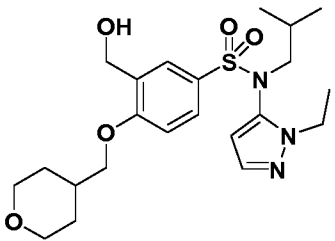
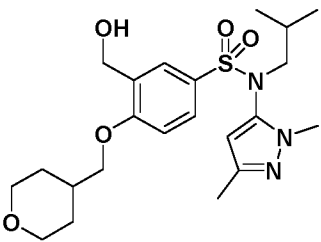
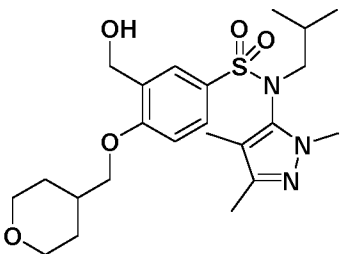
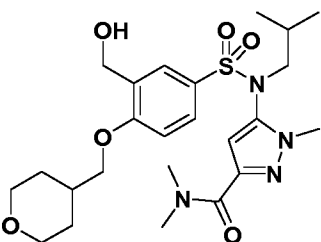
10

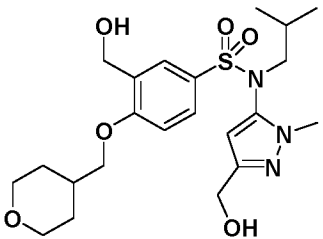
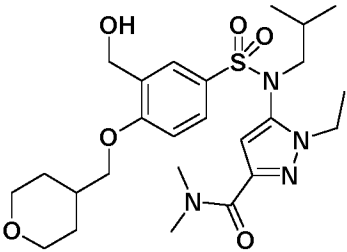
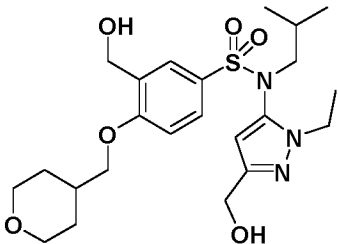
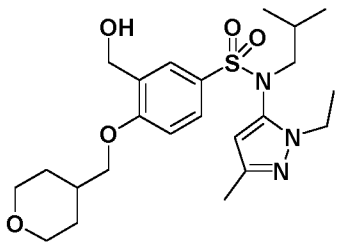
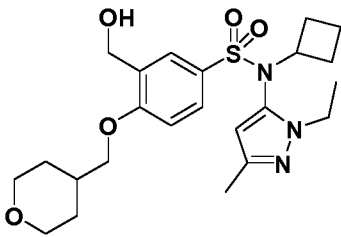
De préférence, le composé de formule (I), ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ses hydrates et/ou ses solvates est choisi parmi les composés suivants :

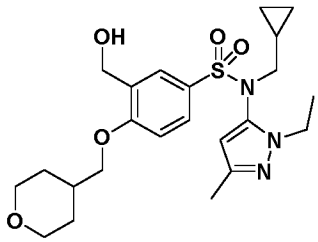
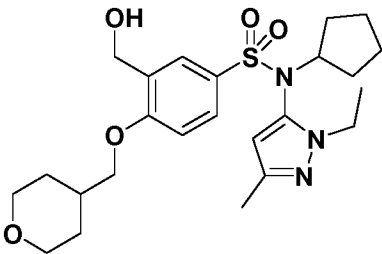
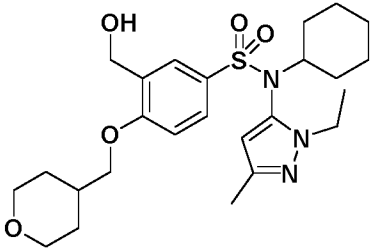
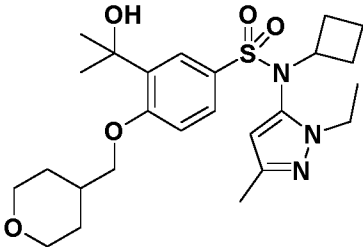
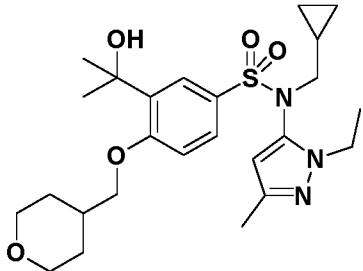
15

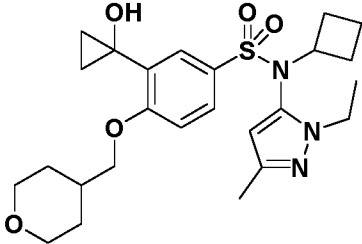
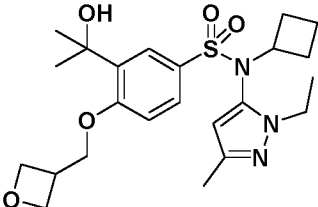
Tableau I

	Structure	IC50 hRORg cat	IC50 hCD4/IL17 cat
Composé 1		B	B
Composé 2		C	B
Composé 3		B	B
Composé 4		B	B

Composé 5		C	ND
Composé 6		A	A
Composé 7		B	A
Composé 8		B	A
Composé 9		C	C

Composé 10		C	C
Composé 11		C	ND
Composé 12		C	ND
Composé 13		A	A
Composé 14		A	A

Composé 15		A	A
Composé 16		A	A
Composé 17		A	A
Composé 18		A	A
Composé 19		A	A

Composé 20		A	A
Composé 21		A	A

ND : non déterminé ; A : IC₅₀ < 100 nM ; B : IC₅₀ = 100-1 μM.
C : IC₅₀ > 1 μM

5 Dans le tableau I décrit ci-avant, les concentrations inhibitrices médianes IC₅₀ pour les composés appartenant à la formule (I) selon l'invention ont été données selon les modèles de transactivation GAL4-RORγt et de sécrétion d'IL-17A, tels que décrits ci-après.

10 De préférence, le composé de formule (I) est choisi parmi les composés 1 à 21, notamment les composés 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 et 21.

15 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être préparés selon les schémas réactionnels 1, 2 ou 3 suivants :

Schéma 1

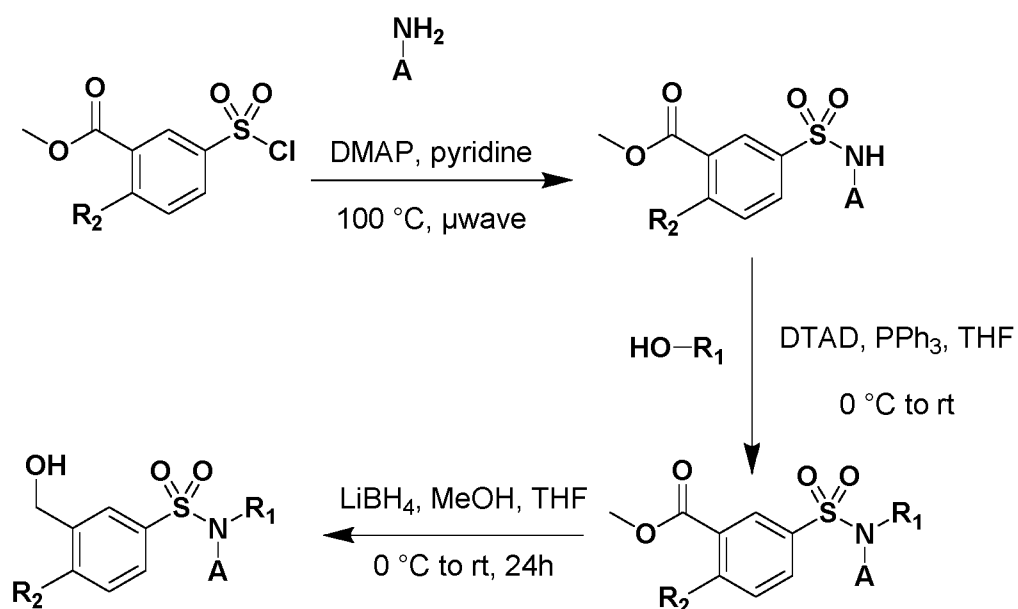


Schéma 2

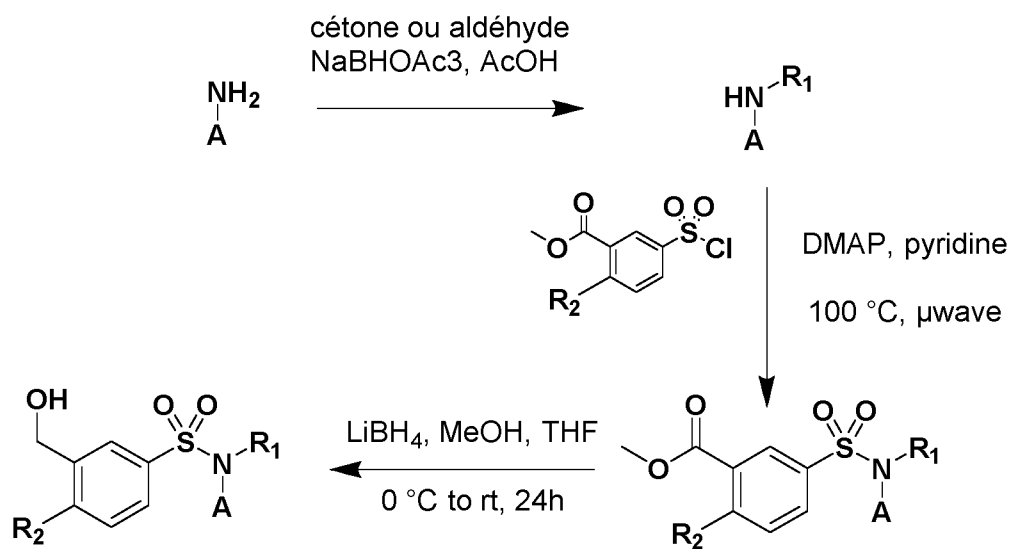
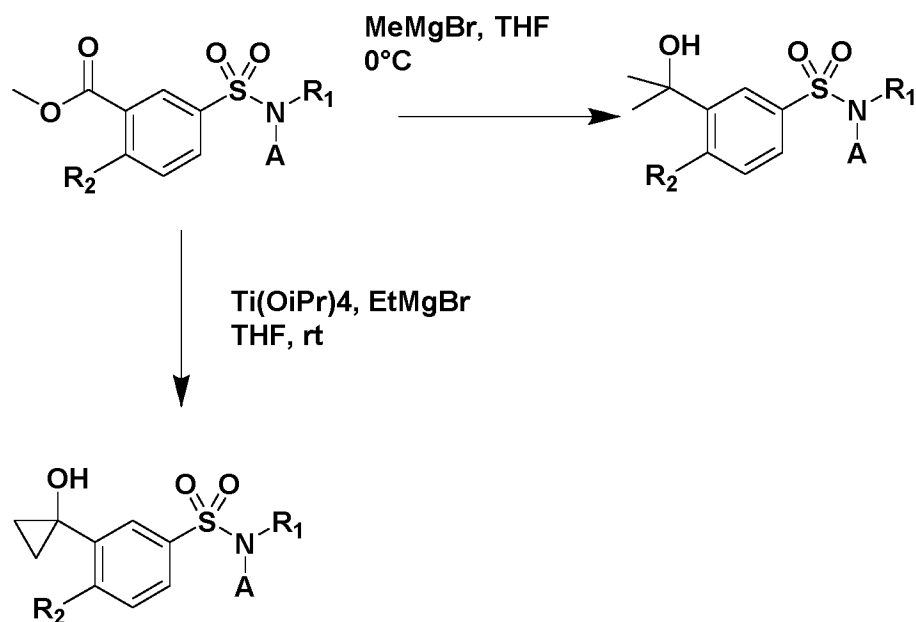


Schéma 3



5 Conformément aux schémas réactionnels ci-avant, les radicaux R_2 , A et R_1 correspondent aux radicaux tels que définis ci-avant pour la formule (I).

Conformément aux schémas réactionnels ci-avant, le terme « μ wave » signifie une étape de chauffage aux micro-ondes.

10 Conformément au schéma réactionnel 2 ci-avant, les termes cétone ou aldéhyde correspondent à des précurseurs sous forme de cétone ou d'aldéhyde qui après réaction avec une amine permettent d'obtenir un radical N- R_1 , avec R_1 tel que défini ci-avant pour la formule (I).

15 De préférence dans les schémas réactionnels ci-avant, R_2 correspond au groupement de formule (V) tel que décrit ci-avant.

L'invention concerne également le ou les composés tels que décrits précédemment en tant que médicament et cosmétique.

20 De préférence, l'invention concerne également le ou les composés tels que décrits précédemment en tant que médicament.

En effet, les composés selon l'invention présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes car lesdits composés modulent, c'est-à-dire inhibent, l'activité du récepteur ROR γ t.

5 Ainsi ces propriétés rendent le ou les composés de formule (I) telle que décrite précédemment utilisables en tant que médicament dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t.

De préférence, le ou les composés selon l'invention sont utilisés dans le traitement des désordres inflammatoires et/ou des maladies auto-immunes médiées par le récepteur ROR γ t.

10 Plus préférentiellement, le ou les composés selon l'invention sont utilisés dans le traitement de l'acné, de la dermatite atopique et/ou du psoriasis.

Selon un mode de réalisation, les composés 1 à 21 de formule (I) sont utilisés dans le traitement de l'acné, de la dermatite atopique et/ou du psoriasis.

15 De préférence selon ce mode de réalisation, les composés 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 et 21 sont utilisés dans le traitement de l'acné, de la dermatite atopique et/ou du psoriasis.

Selon un autre mode de réalisation, les composés sont utilisés pour le traitement cosmétique de la peau.

20 Comme indiqué ci-avant, la présente invention est aussi relative à une composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs composés de formule (I) telle que définie précédemment, leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates et/ou leurs solvates.

25 L'administration de la composition pharmaceutique selon l'invention peut être effectuée par voie orale ou topique.

De préférence, la composition pharmaceutique est conditionnée sous une forme convenant à une application par voie topique.

30 Par voie orale, la composition, peut se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de suspensions de microsphères ou nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

Par voie topique, la composition pharmaceutique selon l'invention est plus particulièrement destinée au traitement de la peau et des muqueuses et peut se présenter sous forme liquide, pâteuse, ou solide, et plus particulièrement sous forme d'onguents, de crèmes, de
5 laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de solutions, de gels, de sprays, de mousses, de suspensions, de sticks, de shampoings, ou de bases lavantes. Elle peut également se présenter sous forme de suspensions de microsphères ou nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques ou
10 gélifiés permettant une libération contrôlée.

Le ou les composés de formule (I) peuvent être présents dans la composition pharmaceutique dans une teneur allant de 0,01 à 10 % en poids, de préférence dans une teneur allant de 0,1 à 8 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

15 La composition pharmaceutique est de préférence utilisée dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t, de préférence pour le traitement des désordres inflammatoires et/ou des maladies auto-immunes médiés par le récepteur ROR γ t.

20 Plus préférentiellement encore, la composition pharmaceutique est utilisée dans le traitement de l'acné, de la dermatite atopique et/ou du psoriasis.

L'invention concerne aussi un procédé de traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t comprenant l'administration, notamment par voie topique ou orale, d'une quantité
25 thérapeutiquement efficace de la composition pharmaceutique telle que définie ci-avant à un patient.

De préférence, la composition pharmaceutique est appliquée par voie topique.

30 Les exemples suivants servent à illustrer l'invention sans toutefois présenter un caractère limitatif.

Méthodes de mesure des IC50 des composés de l'invention

Les mesures des IC50 sont effectuées avec les tests de Transactivation GAL4-ROR γ et de Sécrétion d'IL-17A.

5 Transactivation GAL4-ROR γ

Le modèle de transactivation ROR γ a été développé à partir de la lignée HG5LN qui est une lignée HeLa exprimant stablement un gène reporter luciférase contrôlé par un pentamère du domaine de reconnaissance GAL4 de levure et d'un promoteur β -globine. La lignée
10 HG5LN a été transfectée stablement par le DNA-binding domain (DBD) (ou domaine de liaison à l'ADN) de GAL4 fusionné au ligand-binding domain (LBD) ROR gamma. Les molécules inhibant l'activité constitutive ROR gamma réduisent l'expression de la luciférase induisant ainsi une baisse de la luminescence émise.

15 Les cellules sontensemencées en plaques 384 puits (5000 cellules dans 45 μ L/puits de milieu de culture contenant 10 % de sérum de veau fœtal) et incubées pendant une durée de 4 heures à une température de 37°C, 5 % CO₂. 5 μ L des molécules à tester (composés (I) selon l'invention) sont ensuite ajoutées à chaque puits et les
20 plaques sont incubées pendant 18 heures à une température de 37°C sous 5 % de CO₂. 20 μ L du substrat de la luciférase (Promega) sont ajoutés à chaque puits et la luminescence émise est lue par un lecteur de microplaques.

Les unités de luminescence ('RLU') sont normalisées par des
25 contrôles positifs ('POS' contenant une concentration saturante de benzène sulfonamide, N-(2,2,2-trifluoroéthyl)-N-[4-[2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-(trifluorométhyl)éthyl]phényl]) et des contrôles négatifs ('NEG' contenant du DMSO) : % inhibition=((RLU-NEG)*100)/(POS-NEG). Les valeurs d'IC50 sont calculées à partir d'un modèle
30 logistique à 4 paramètres à l'aide du logiciel XLFit (IDBS).

Sécrétion IL-17A

Ce modèle permet de mesurer l'effet d'inhibiteurs sur la sécrétion d'IL-17A par des cellules CD4⁺. Les cellules sont des CD4⁺

congelées (STEMCELL, # 70026), isolées de sang humain périphérique et activées par les anticorps anti-CD3 et anti-CD28. La quantité d'IL-17A sécrétée est mesurée par la technologie TR-FRET (kit HTRF® Human Interleukin 17A (Cisbio, #64H17PEC)).

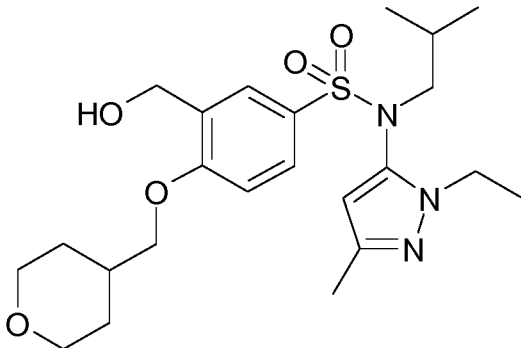
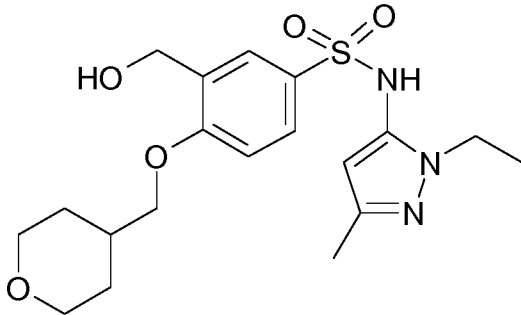
5 Les cellules sont décongelées rapidement, resuspendues dans leur milieu de culture (RPMI 10 % SVF inactivé) supplémenté avec des anticorps anti-CD28 solubles et ensemencées (100000 cellules/puits) dans des plaques 96 puits préalablement coatées avec des anticorps anti-CD3. Les cellules sont ensuite traitées par les
10 gammes des inhibiteurs à tester (de 1000 nM à 0,05 nM, 0,1 % DMSO). Après 4 jours d'incubation, le signal HTRF est mesuré à l'aide d'un lecteur de microplaque ($\lambda_{\text{excitation}} = 337 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{émission}} = 620/665 \text{ nm}$). Les ratios obtenus (665/620) sont normalisés par rapport au contrôle positif (cellules activées par anti-CD3 et anti-CD28, 0,1 %
15 DMSO). Les IC_{50} sont calculées à partir d'un modèle logistique à 4 paramètres à l'aide du logiciel XLFit (IDBS).

En particulier, les composés de l'invention contiennent tous un radical N-R₁, avec R₁ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié,
20 en C₁-C₅, un radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅, un radical cycloalkyle en C₃-C₆ ou un radical hétérocycloalkyle en C₃-C₆.

La présence d'un tel radical R1 a été ainsi été testée pour la sécrétion IL-17A sur différents composés.

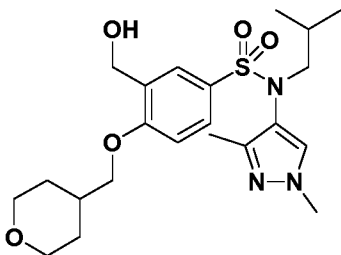
25

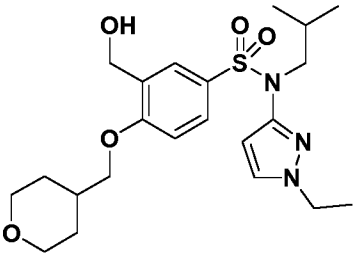
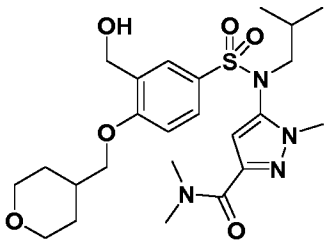
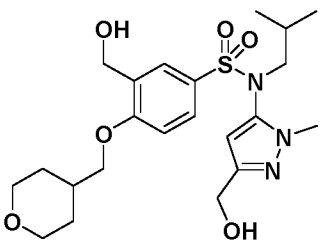
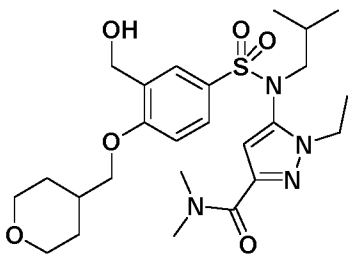
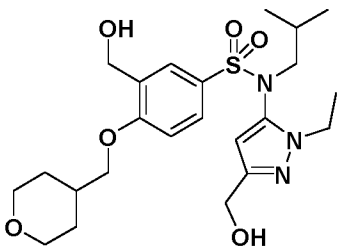
Tableau II

	Structure	IC50 hCD4/IL17 cat
Composé selon l'invention		6 nM
Composé comparatif		>10000 nM

De même, l'activité de transactivation GAL4-ROR γ a été testée sur différents composés :

Tableau III

	Structure	IC50 hROR γ cat
Composé 2		1400 nM

Composé 5		3500 nM
Composé 9		4500 nM
Composé 10		9300 nM
Composé 11		1300 nM
Composé 12		1400 nM

Mesure des concentrations inhibitrices médianes (IC₅₀) sur le gène hERG et de la solubilité aqueuse

5 **Inhibition de hERG**

Le test hERG permet d'étudier un gène qui code pour une protéine nécessaire au fonctionnement des canaux potassium du tissu cardiaque. La méthode du patch clamp sur les cellules CHO-K1 (cellules transfectées avec le gène hERG et qui présente une activité des ions K⁺ sur les membranes) est utilisée pour prédire in vitro le blocage de hERG (human Ether-a-go-go Related).

La solution extracellulaire (contrôle) est appliquée en premier. Les cellules (cellules ovariennes de Hamster Chinois exprimant le gène Human Ether-a-go-go Related Gene) sont stabilisées avec la solution extracellulaire pendant 5 minutes. Les cellules sont incubées pendant 5 minutes avec les molécules de la plus faible à la plus forte concentration à 0,6 % DMSO final.

La méthode de calcul de l'inhibition pour chaque concentration : % inhibition = 100 x (amplitude Tail current de la molécule incubée – amplitude tail current du véhicule contrôle). Le résultat est exprimé sous la forme d'un IC₅₀ en µM.

Mesure de la solubilité aqueuse

5 µL d'une solution de l'actif à 10 mM dans le DMSO est dilué dans 495 µL d'une solution tampon PBS (pH=7,4).

Après agitation 18 h à 20°C et filtration, la partie soluble est dosée par UHPLC-UV contre un standard de référence.

Les concentrations inhibitrices médianes IC₅₀ et la solubilité aqueuse pour les composés appartenant à la formule (I) selon l'invention sont présentées dans le tableau II suivant :

Tableau IV

	hERG IC50 μ M	Solubilité aqueuse μ M
Composé 1	>30	80
Composé 2	ND	38
Composé 3	ND	76
Composé 4	>30	81
Composé 5	ND	72
Composé 6	>30	48
Composé 7	>30	<1
Composé 8	>30	60
Composé 9	ND	89
Composé 10	ND	95
Composé 11	ND	8
Composé 12	ND	6
Composé 13	>30	37
Composé 14	>30	45
Composé 15	>30	64
Composé 16	ND	16
Composé 17	ND	1
Composé 18	>30	6
Composé 19	>30	21
Composé 20	11	34
Composé 21	>30	76

ND : non déterminé

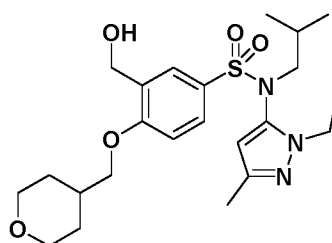
Les composés de l'invention montrent une sélectivité vis à vis des protéines du canal hERG et une solubilité en milieu aqueux mesurées selon les tests mentionnés précédemment.

5

Exemples de synthèse des composés selon l'invention

Exemple 1 : Synthèse du composé 13 : N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3- (hydroxyméthyl) -N-isobutyl-4- ((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide

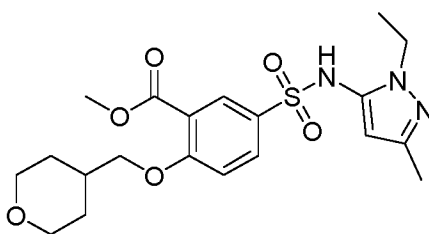
10



Composé 13

1^{ère} étape : préparation du 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl) sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle

15



20

Une solution de méthyl 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate (1,94 g, 5,27 mmol, 1,1 éq.), 1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine (600 mg, 4,79 mmol, 1,0 éq.) et diméthylaminopyridine (29,3 mg, 240 µmol, 0,05 éq.) dans la pyridine anhydre (12 mL) est chauffée à 100°C au four à micro-ondes pendant 30 minutes. La réaction est refroidie à température ambiante puis est

25

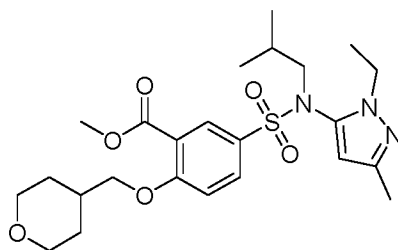
concentrée sous pression réduite. De l'eau est ajoutée et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et avec une solution saturée de NaCl puis sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite.

Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur gel de silice pour donner le 5-(*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle sous forme d'un solide blanc (936 mg, 2,16 mmol, 45 %).

¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-*d*) δ 8,26 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,60 – 5,32 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 4H), 3,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (s, 4H), 3,47 (td, *J* = 11,8, 2,1 Hz, 2H), 2,15 (m et chevauchement s, 4H), 1,81 (dq, *J* = 13,1, 2,0 Hz, 2H), 1,69 – 1,46 (m, 4H), 1,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

$$[M+H] = 438$$

2^{ème} étape : préparation du 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutylsulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle



A une solution du 5-(*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (250 mg, 571 μmol, 1,0 éq.) dans le THF (4 mL) est ajouté le 2-méthylpropan-1-ol (66 μL, 714 μmol, 1,25 éq.) suivi par la triphénylphosphine (150 mg, 571 μmol, 1,0 éq.) et le mélange est refroidi à 0°C. Du di-*tert*-butyl azodicarboxylate (131 mg, 571 μmol, 1,0 éq.) dans le THF (4 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est

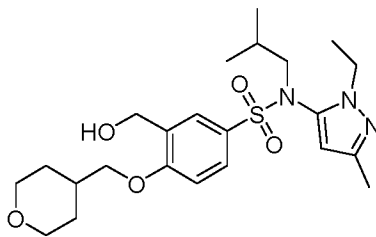
agité à 0  C pendant 15 minutes puis amené à température ambiante et agité à cette température pendant 21 heures. Du 2-méthylpropan-1-ol (66   L, 714   mol, 1,25 éq.) ainsi que de la triphénylphosphine (150 mg, 571   mol, 1,0 éq.) sont ajoutés et le milieu réactionnel est
5 refroidi à 0  C. Du di-tert-butyl azodicarboxylate (131 mg, 571   mol, 1,0 éq) dans le THF (1 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est agité à 0  C pendant 15 minutes puis amené à température ambiante et agité à cette température pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est dilué par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est récupérée et
10 la phase aqueuse est extraite à nouveau par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour obtenir le 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutylsulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-
15 pyran-4-yl) méthoxy)benzoate de méthyle sous la forme d'un solide blanc (172 mg, 348   mol, 61 %).

¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-*d*)    8,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,17 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H),
20 3,90 (s, 3H), 3,46 (dd, *J* = 11,8, 2,1 Hz, 1H), 3,40 (br s, 1H), 2,77 (br s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,82 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,54 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 1,50 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (br s, 3H), 0,81 (br s, 3H).

[M+H] = 494

25

3  me étape : préparation du N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(hydroxyméthyl) -N-isobutyl-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide (composé 13)



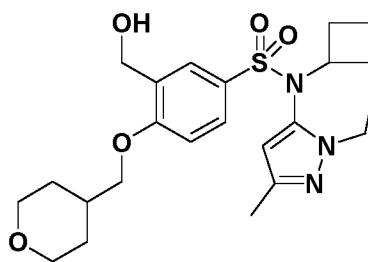
30

A une solution du 5-(*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-isobutylsulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (150 mg, 304 μmol , 1,0 éq.) dans le THF (3,5 mL, 0,1 M) à 0°C sont ajoutés du borohydrure de lithium ([2M dans le THF], 243 μmol , 486 μmol , 1,6 éq.) suivi par du méthanol (20 μL , 486 μmol , 1,6 éq.) et le milieu réactionnel est amené à température ambiante et agité pendant 12h. Du borohydrure de lithium ([2M dans le THF], 243 μmol , 486 μmol , 1,6 éq.) et du méthanol (20 μL , 486 μmol , 1,6 éq.) sont ajoutés successivement et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. De l'eau (5 mL) et de l'acétate d'éthyle (15 mL) sont ajoutés. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 $\times$ 15 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner N-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(hydroxyméthyl)-N-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc (122 mg, 262 μmol , 86 %).

¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-*d*) δ 7,71 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 4,22 – 4,11 (m, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,53 – 3,42 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,7, 2H), 1,64 – 1,43 (chevauchement t et m, 7H), 1,01 (br s, 3H), 0,84 (br s, 3H).

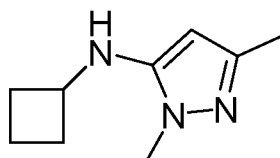
$$[\text{M}+\text{H}] = 466$$

Exemple 2 : Synthèse du composé 14 : *N*-cyclobutyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-(hydroxyméthyl)-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide



Composé 14

5 *1^{ère} étape : préparation du N-cyclobutyl-1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine*

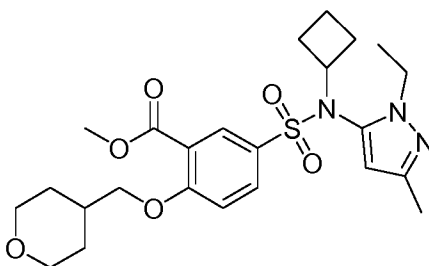


10 La cyclobutanone (615 μ L, 8,23 mmol, 1,03 éq.) est ajoutée à une solution d'1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine (1,0 g, 7,99 mmol, 1,0 éq.) dans l'acide acétique (13,2 mL) et le mélange est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Du triacétoxyborohydrure de sodium (2,54 g, 11,98 mmol, 1,5 éq.) est ajouté et le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau et une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner la N-cyclobutyl-1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine (600 mg, 3,18 mmol, 40 %).

25 ¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-d) δ 5,22 (s, 1H), 3,86 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (m, 1H), 2,40 (ddd, J = 8,2, 3,2, 2,1 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,92 – 1,63 (m, 4H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

[M+H] = 182

2^{ème} étape : préparation du 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle



5

Une solution de N-cyclobutyl-1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine (497 mg, 2,77 mmol, 1,0 éq.), de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (1,45 g, 4,16 mmol, 1,5 éq.) et diméthylaminopyridine (34 mg, 277 µmol, 0,1 éq.) dans la pyridine anhydre (12 mL) est chauffée à 100°C au four à micro-ondes pendant 30 minutes. Du 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (0,48 g, 1,39 mmol, 0,5 éq.) est rajouté et le milieu réactionnel est chauffé à 100°C au four à micro-ondes pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante et concentré sous pression réduite. De l'eau et de l'acétate d'éthyle sont ajoutés et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau et avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 1,5 g de brut (huile orange). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (308 mg, 626 µmol, 23 %) ayant l'aspect d'une huile orange pâle.

20

25

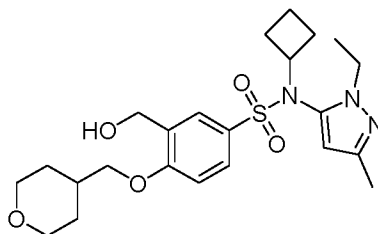
¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-d) δ 8,19 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,21 – 4,00 (chevauchement des signaux, 6H), 3,96 (dd,

J = 6,5, 2,1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.47 (td, J = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 2.23 (chevauchement s et m, 4H), 1.80 (s, 1H), 1.61 – 1.39 (chevauchement des signaux, 11H)

[M+H] = 492

5

3^{ème} étape : préparation du N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(hydroxyméthyl)-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide (composé 14)



10

A une solution de 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzoate de méthyle (150 mg, 305 μ mol, 1,0 éq.) dans le THF (3 mL) sont ajoutés du borohydrure de lithium ([2M dans le THF], 244 μ L, 488 μ mol, 1,6 éq.) suivi par du méthanol (20 μ L, 488 μ mol, 1,6 éq.) et le milieu réactionnel est agité pendant 3h15 à 40°C. Le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et est hydrolysé par addition d'eau puis est concentré sous pression réduite. Le brut est repris dans l'eau et l'acétate d'éthyle. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner le N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(hydroxyméthyl)-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)méthoxy)benzènesulfonamide sous forme d'un solide blanc (99 mg, 213 mg, 70 %)

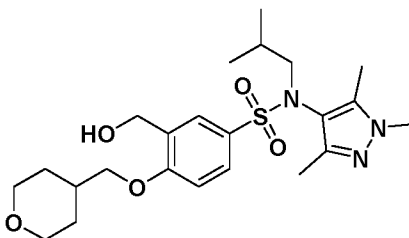
¹H NMR (500 MHz, Chloroforme-d) δ 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H),

30

4,73 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 4H), 3,93 (dd, $J = 6,4, 1,6$ Hz, 2H), 3,46 (td, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 2H), 2,27 – 2,05 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,63 (chevauchement des signaux, 4H), 1,60 (s, 2H), 1,57 – 1,39 (m, 7H).

5 [M+H] = 464

10 Exemple 3 : synthèse du composé 1 : 3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide



15 *1^{ère} étape : préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle*

Pendant 30 minutes, on chauffe à une température de 100°C aux micro-ondes une solution de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (150 mg, 430 µmoles) et de 1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-amine (50 mg, 430 µmoles) dans la pyridine anhydre (1,75 mL). On dilue le mélange réactionnel avec de l'acétate d'éthyle (EtOAc), puis on le concentre par évaporation sous pression réduite. On dilue ensuite le résidu avec de l'acétate d'éthyle (EtOAc) et une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique (HCl aq. 10 %). On sépare alors les phases, puis on neutralise la phase aqueuse par addition d'hydroxyde de sodium en solution concentrée (NaOH conc.). On l'extrait ensuite à deux reprises à l'acétate d'éthyle (EtOAc, 2 x), puis on lave la phase organique avec de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na₂SO₄) et on la concentre par

évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie sur gel de silice (4 g). On réunit les fractions contenant le produit, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit recherché (105 mg, 56 %).

5 [M+H] = 438.

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

10

A une solution de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle (100 mg, 0,23 mmole) dans la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP, 1 mL), on ajoute du 1-bromo-2-méthyl-propane (31,3 mg, 0,23 mmole), puis du carbonate de césium (Cs₂CO₃, 111,7 mg, 0,34 mmole), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à 100°C pendant 1 heure. On introduit ensuite de l'acétate d'éthyle (EtOAc), puis de la saumure (5 mL) dans le mélange. On sépare les couches, puis on lave la couche organique à trois reprises avec de la saumure (3 x). On réunit les couches organiques, puis on fait sécher la combinaison ainsi obtenue sur du sulfate de sodium (Na₂SO₄) et on la concentre. On fait passer le résidu brut à travers une colonne de gel de silice, en éluant avec 100 % d'acétate d'éthyle. On réunit les fractions contenant le produit, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue par évaporation sous pression réduite, ce qui donne le produit prévu (70 mg, 62 %) sous la forme d'une huile.

15

20

25

[M+H] = 494.

30

3^{ème} étape : préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide

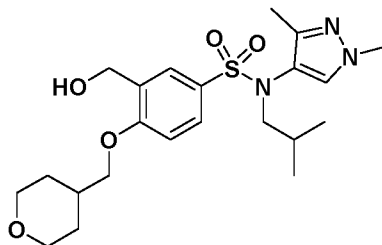
A une solution de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de

méthyle (70 mg, 141,81 μ moles) dans le tétrahydrofurane (THF, 1,5 mL) à 0°C, on ajoute du borohydrure de lithium (LiBH_4 , 113 μ L, 226,9 μ moles), puis du méthanol (MeOH , 9,18 μ L, 227 μ moles), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à une température valant
5 de 0°C à la température ordinaire, jusqu'au lendemain (15 heures). On bloque alors soigneusement le mélange réactionnel, par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (NH_4Cl). On lui ajoute ensuite de l'eau et de l'acétate d'éthyle (EtOAc). On extrait la
10 couche aqueuse à l'acétate d'éthyle et on réunit les couches organiques, puis on lave la combinaison ainsi obtenue avec de la saumure. On fait sécher la couche organique sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4) et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (12 g). On réunit les fractions
15 contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit recherché (30 mg, 45 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (500 MHz, chloroforme-*d*) δ : 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,35 – 1,58 (m, 4H), 1,57 – 1,68 (m, 3H), 1,74 (dt, J = 13,3, 2,8 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 3,05 (dd, J = 12,8, 5,7 Hz, 1H),
20 3,35 – 3,61 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,91 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,00 – 4,07 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

$[\text{M}+\text{H}] = 466$.

25 Exemple 4 : synthèse du composé 2 : *N*-(1,3-diméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



1^{ère} étape : préparation d'un mélange de 1,3-diméthyl-4-nitro-1H-pyrazole et de 1,5-diméthyl-4-nitro-1H-pyrazole

A une solution de 3-méthyl-4-nitro-1H-pyrazole (1,0 g, 7,87 mmoles) dans le diméthylformamide (DMF, 40 mL), on ajoute du carbonate de potassium (K₂CO₃, 3,26 g, 23,6 mmoles), puis de l'iodométhane (MeI, 984 µL, 15,7 mmoles), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à 40°C pendant 12 heures. On fait ensuite refroidir le mélange réactionnel jusqu'à la température ordinaire, puis on sépare les matières solides par filtration et on les lave à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On chasse le solvant par évaporation sous pression réduite, puis on purifie le matériau brut par chromatographie sur colonne de gel de silice, ce qui fournit une combinaison de fractions (50/50) des deux produits alkylés non séparables, sous la forme d'un solide blanc (975 mg, 88 %).

[M+H] = 142.

2^{ème} étape : préparation d'un mélange de 1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-amine et de 1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-amine

Pendant 10 minutes, on purge à l'argon une solution de 1,3-diméthyl-4-nitro-1H-pyrazole et de 1,5-diméthyl-4-nitro-1H-pyrazole (4,77 g, 33,7 mmoles) dans l'éthanol (100 mL), avant de lui ajouter du palladium sur carbone (Pd/C, 10 % en poids, 898 mg). On continue à purger le mélange ainsi obtenu pendant encore 15 minutes, après quoi on le purge à l'hydrogène (H₂), puis on le maintient sous agitation sous une atmosphère d'hydrogène pendant 12 heures à la température ordinaire. On lui ajoute alors de l'hydroxyde de palladium [Pd(OH)₂] et on purge le mélange ainsi obtenu pendant encore 15 minutes, après quoi on le purge à l'hydrogène (H₂), avant de le maintenir sous agitation sous une atmosphère d'hydrogène pendant 24 heures à la température ordinaire. On purge ensuite le mélange réactionnel à l'argon. On retire le catalyseur par filtration sur un tampon de célite, puis on le lave à l'éthanol. On concentre le filtrat par évaporation sous pression réduite, ce qui fournit le produit recherché (3,2 g, 85 % ; mélange d'isomères

inséparables) sous la forme d'une huile de couleur noire, qui se solidifie en refroidissant. On utilise le matériau brut dans l'étape suivante sans le purifier davantage.

$$[M+H] = 111.$$

5

3^{ème} étape : préparation d'un mélange de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle et de 5-(N-(1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

10

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (7,53 g, 21,59 mmoles) et de 1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-amine (mélangee à de la 1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-amine) (2,0 g, 17,99 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (2,22 g, 29 %; mélange d'isomères inséparables) sous la forme d'un solide de couleur rose.

15

$$[M+H] = 424.$$

20

4^{ème} étape : préparation d'un mélange de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle et de 5-(N-(1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

25

A partir de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle [mélange à du 5-(N-(1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle] (1,0 g, 2,36 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le

30

produit recherché (1,1 g, 97 %; mélange d'isomères inséparables) sous la forme d'un solide blanc.

$$[M+H] = 480.$$

5 *5^{ème} étape : préparation de N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxyméthyl)-N-isobutyl-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide*

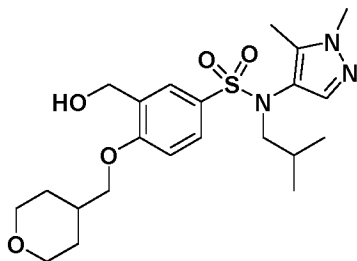
A partir de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle
10 [mélangé à du 5-(N-(1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle] (1,12 g, 2,34 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-
15 pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzène-sulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (150 mg, 14 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,41 – 1,61 (m, 3H), 1,74 (ddt, *J* = 13,0, 4,0, 2,0 Hz, 2H), 2,06 – 2,18 (m, 1H),
20 2,26 (s, 3H), 2,42 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,45 (td, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,02 (ddd, *J* = 11,2, 4,8, 1,7 Hz, 2H), 4,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

$$[M+H] = 452$$

25

Exemple 5 : synthèse du composé 3 : N-(1,5-diméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxyméthyl)-N-isobutyl-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



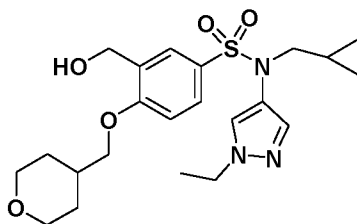
30

Au cours de la synthèse de *N*-(1,3-diméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide, on obtient également cet isomère (50 mg, 5 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme-*d*) δ : 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,46 – 1,54 (m, 3H), 1,64 (dt, $J = 13,8, 6,9$ Hz, 2H), 1,75 (dd, $J = 13,7, 3,5$ Hz, 2H), 2,13 (dt, $J = 11,8, 6,1$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,46 (td, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,04 (dd, $J = 11,6, 4,3$ Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,63 – 7,67 (m, 1H).

$[M+H] = 452.$

Exemple 6 : synthèse du composé 4 : *N*-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



20 1^{ère} étape : préparation de 1-éthyl-N-isobutyl-1H-pyrazol-4-amine

On fait refroidir dans de la glace un mélange de (1-éthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-amine (500 mg, 4,5 mmoles), d'acide acétique (772 µL, 13,50 mmoles) et de triacétoxyborohydrure de sodium [NaBH(OAc)₃, 2,38 g, 11,25 mmoles] dans le dichlorométhane anhydre (DCM, 40 mL), puis on lui ajoute de l'isobutyraldéhyde (408 µL, 4,5 mmoles). On laisse le mélange réactionnel se réchauffer jusqu'à la température ordinaire et on le maintient sous agitation pendant 6 heures. On dilue le milieu réactionnel avec du dichlorométhane (DCM, 50 mL), on le lave avec de l'eau, puis on sépare la couche organique et on la concentre par

évaporation sous vide. On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (25 g). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit attendu (300 mg, 40 %) sous la forme d'une huile de couleur violette.

5 [M+H] = 168.

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

10 Pendant 30 minutes, on chauffe à 100°C aux micro-ondes une solution de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (751 mg, 2,15 mmoles), de 1-éthyl-N-isobutyl-1H-pyrazol-4-amine (300 mg, 1,79 mmole) et de N,N-diméthylaminopyridine (DMAP, 4,4 mg, 0,036 mmole) dans la pyridine
15 anhydre (10 mL). On dilue le mélange réactionnel avec du dichlorométhane (DCM), puis on le concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (12 g). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit prévu
20 (530 mg, 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

[M+H] = 480.

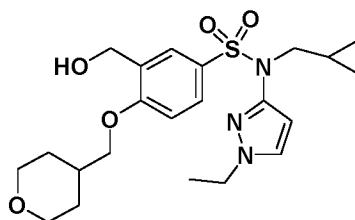
3^{ème} étape : préparation de N-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide

25 A partir de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (148 mg, 308,6 µmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-
30 méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzène-sulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (85 mg, 61 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,40 – 1,59 (m, 5H), 1,72 (td, *J* = 14,1, 13,7, 8,8 Hz, 2H), 1,99 (t, *J* = 6,5 Hz,

1H), 2,06 – 2,27 (m, 1H), 3,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,46 (td, $J = 11,9$,
2,1 Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,04 (dd, $J = 11,5$, 4,1 Hz, 2H),
4,12 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,69 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz,
1H), 7,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J =$
5 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).
[M+H] = 452.

Exemple 7 : synthèse du composé 5 : *N*-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



1^{ère} étape : préparation de 1-éthyl-1H-pyrazol-3-amine

On dissout du 3-amino-1*H*-pyrazole (2 g, 24,07 mmoles) dans du diméthylsulfoxyde (DMSO, 30 mL). On ajoute de l'hydroxyde de potassium (4,05 g, 72,21 mmoles) à la solution ainsi obtenue, puis on place le mélange sous agitation à la température ordinaire pendant 30 minutes. On lui ajoute ensuite de l'iodoéthane (2,12 mL, 26,48 mmoles), puis on maintient le mélange sous agitation à la température ordinaire jusqu'au lendemain. On verse alors le mélange réactionnel dans 60 mL de saumure, puis on l'extrait à trois reprises avec 60 mL d'acétate d'éthyle. On réunit les phases organiques, on fait sécher la combinaison ainsi obtenue sur du sulfate de sodium et on la concentre par évaporation, ce qui donne 2,3 g d'huile brune. On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (40 g). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit prévu (480 mg, 18 %) et de la 1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-amine (470 mg, 18 %).

30 $[M+H] = 112.$

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-3-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

5 A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (1,62 g, 4,64 mmoles) et de 1-éthyl-1H-pyrazol-3-amine (430 mg, 3,87 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate
10 de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (700 mg, 43 %) sous la forme d'une huile incolore.

[M+H] = 422.

3^{ème} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

 A partir de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-3-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (700 mg,
20 1,65 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (430 mg, 54 %) sous la forme d'une huile incolore.

25 [M+H] = 480.

4^{ème} étape : préparation de N-(1-éthyl-1H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide

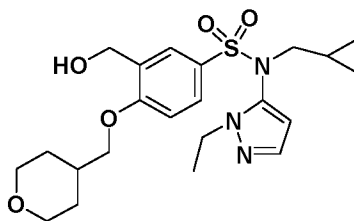
30 A partir de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (430 mg, 896,6 µmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-

méthoxy)-*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzène-sulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (250 mg, 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,37 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (dtd, *J* = 13,3, 11,9, 4,5 Hz, 2H), 1,69 – 1,92 (m, 3H), 1,98 – 2,30 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,45 (td, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,97 – 4,21 (m, 4H), 4,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,42 – 7,79 (m, 2H).

[M+H] = 452.

Exemple 8 : synthèse du composé 6 : *N*-(2-éthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



*1^{ère} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle*

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (1,51 g, 4,32 mmoles) et de 1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-amine (400 mg, 3,60 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (620 mg, 41 %) sous la forme d'une huile incolore.

[M+H] = 424.

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-
5 ((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (620 mg, 1,46 μ mole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (380 mg, 54 %) sous la forme
10 d'une huile incolore.

[M+H] = 480.

3^{ème} étape : préparation de N-(2-éthyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide

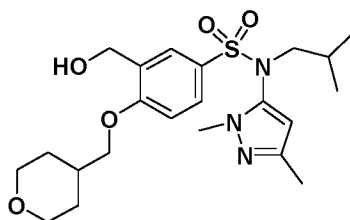
A partir de 5-(N-(1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (300 mg, 625,53 μ moles), on travaille de la même manière que pour la
préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-
20 méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzène-sulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (175 mg, 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme-*d*) δ : 0,91 (d, J = 104,6 Hz, 6H), 1,41 – 1,65 (m, 8H), 1,76 (dt, J = 13,9, 2,6 Hz, 2H), 1,89 – 2,27 (m, 2H), 2,80
25 (s, 1H), 3,47 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 3H), 3,94 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,01 – 4,13 (m, 2H), 4,25 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 5,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

[M+H] = 452.

30

Exemple 9 : synthèse du composé 7 : N-(2,5-diméthyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



1^{ère} étape : préparation de N-isobutyl-1,3-diméthyl-1H-pyrazol-5-amine

5

A partir de 1,3-diméthyl-1H-pyrazol-5-amine (1,0 g, 9,0 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 1-éthyl-N-isobutyl-1H-pyrazol-4-amine, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (250 mg, 17 %) sous la forme d'une huile incolore.

10

[M+H] = 168.

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

15

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (500 mg, 1,43 mmole) et de N-isobutyl-1,3-diméthyl-1H-pyrazol-5-amine (200 mg, 1,2 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (148 mg, 20 %) sous la forme d'un solide blanc.

20

[M+H] = 480.

25

3^{ème} étape : préparation de N-(2,5-diméthyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide

30

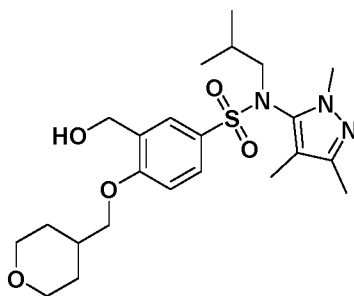
A partir de 5-(N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

(148 mg, 306,6 μ moles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (85 mg, 61 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme-*d*) δ : 0,64 – 1,07 (m, 6H), 1,38 – 1,62 (m, 4H), 1,76 (ddd, $J = 12,9, 4,1, 1,9$ Hz, 2H), 2,06 – 2,21 (m, 4H), 3,47 (td, $J = 11,8, 2,1$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,94 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,01 – 4,08 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 5,41 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,63 – 7,76 (m, 1H).

[M+H] = 452.

Exemple 10 : synthèse du composé 8 : 3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-*N*-(1,3,4-triméthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-benzènesulfonamide



1^{ère} étape : préparation de 1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-amine

On ajoute de la méthylhydrazine (1,36 mL, 25,95 mmoles) à une solution de 2-méthyl-3-oxo-butanenitrile (2,1 g, 21,62 mmoles) dans l'éthanol (20 mL). On place le mélange ainsi obtenu sous agitation en le chauffant à reflux pendant 20 heures. On laisse le mélange réactionnel revenir à la température ordinaire, puis on chasse les matières volatiles par évaporation sous pression réduite, ce qui donne un résidu huileux de couleur orange. On reprend ce résidu dans un mélange d'éther diéthylique et de pentane (Et₂O/pentane : 1/2). Après avoir traité le mélange ainsi obtenu aux ultrasons, on sépare les matières solides par filtration et on les rince avec le mélange de solvants. On laisse le filtrat

au repos à la température ordinaire pendant une nuit. Une cristallisation a lieu, et l'on récupère les matières solides par filtration, avant de les rincer avec le volume minimum de pentane et de les faire sécher. Le produit prévu (729,0 mg, 27 %) est obtenu sous la forme d'un solide de couleur jaune.

$$[M+H] = 126.$$

2^{ème} étape : préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (806,6 mg, 2,2 mmoles) et de 1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-amine (250 mg, 2,0 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (594 mg, 68 %) sous la forme d'un solide de couleur blanc cassé.

$$[M+H] = 438.$$

3^{ème} étape : préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A une solution de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle (300 mg, 686 μ moles) dans le tétrahydrofurane (THF, 5 mL), on ajoute du 2-méthylpropan-1-ol (79 μ L, 857 μ moles), puis de la triphénylphosphine (PPh₃, 180 mg, 686 μ moles), avant de faire refroidir le mélange ainsi obtenu à 0°C. On lui ajoute alors de l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DTAD, 158 mg, 686 μ moles) dans le THF (5 mL), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à 0°C pendant 15 minutes, puis à la température ordinaire pendant 12 heures. On lui ajoute ensuite du 2-méthylpropan-1-ol (79 μ L, 857 μ moles), puis de la triphénylphosphine (PPh₃, 180 mg, 686 μ moles), avant de faire refroidir le mélange ainsi

obtenu à 0°C. On lui ajoute alors du DTAD (158 mg, 686 µmoles) dans le THF (1 mL), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à 0°C pendant 15 minutes, puis à la température ordinaire pendant 4 heures. On dilue ensuite le mélange réactionnel avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle (EtOAc), puis on extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les couches organiques, on fait sécher la combinaison ainsi obtenue sur du sulfate de sodium (Na₂SO₄), on la filtre et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie sur gel de silice, puis par chromatographie préparative en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LCMS préparative), afin d'éliminer l'oxyde de triphénylphosphine (PPh₃O) résiduel. On obtient le produit recherché (192 mg, 51 %) sous la forme d'un solide blanc.

[M+H] = 494.

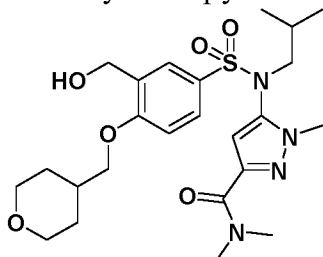
4^{ème} étape : préparation de 3-(hydroxyméthyl)-N-isobutyl-4-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-benzènesulfonamide

A partir de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (192 mg, 389 µmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (130 mg, 72 %) sous la forme d'un solide.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,50 (qd, *J* = 12,2, 4,6 Hz, 2H), 1,59 – 1,68 (m, 1H), 1,75 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,00 – 2,22 (m, 5H), 3,06 (dd, *J* = 13,0, 5,3 Hz, 1H), 3,37 – 3,55 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,04 (dd, *J* = 11,5, 3,2 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

[M+H] = 466.

Exemple 11 : synthèse du composé 9 : 5-((3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-phényl)-sulfonamido)-*N,N*,1-triméthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide



5

1^{ère} étape : préparation de N,N,1-triméthyl-5-nitro-1H-pyrazole-3-carboxamide

On ajoute du méthylate de lithium solide (742 mg, 19,55 mmoles, 1,50 éq.) à une solution de *N,N'*-diméthyl-5-nitro-pyrazole-3-carboxamide (2,4 g, 13,03 mmoles, 1,0 éq.) dans le tétrahydrofurane anhydre (THF, 87 mL, [solution 0,15 M]) à la température ordinaire. Au bout d'un laps de temps de 25 minutes, on introduit de l'iodométhane (1,95 mL, 32,28 mmoles) au goutte-à-goutte dans le mélange. On obtient ainsi un mélange orange, que l'on maintient sous agitation pendant 60 heures à la température ordinaire. On concentre ensuite le mélange par évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie sur colonne de gel de silice ce qui fournit deux fractions, à savoir le produit attendu (2,3 g, 89 %) et l'isomère *N,N*,1-triméthyl-3-nitro-1*H*-pyrazole-5-carboxamide (189 mg, 7 %).

20

[M+H] = 199.

2^{ème} étape : préparation de 5-amino-N,N,1-triméthyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

Dans un ballon contenant du palladium sur carbone à 10 % (Pd/C 10 %, 118 mg, 1,11 mmole) et placé sous argon, on introduit une solution de *N,N*,1-triméthyl-5-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (2,2 g, 11,1 mmoles) dans l'éthanol (EtOH, 111 mL), elle-même placée sous argon. On purge le ballon avec 4 cycles d'argon puis de vide, suivis de 4 cycles d'hydrogène (H₂) puis de vide, et on le remplit ensuite d'hydrogène (H₂). On maintient le mélange sous agitation énergique à la

30

température ordinaire pendant 16 heures. On dégaze le mélange réactionnel en appliquant le vide et on le recharge à l'argon (4 cycles), puis on filtre le mélange sur un tampon de célite et on le rince abondamment au dichlorométhane (CH₂Cl₂). On concentre le filtrat par évaporation sous pression réduite, ce qui donne le produit prévu (1,83 g, 98 %) sous la forme d'un solide verdâtre.

[M+H] = 169.

3^{ème} étape : préparation de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (320 mg, 1,90 mmole) et de 5-amino-N,N,1-triméthyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (768 mg, 2,09 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (584 mg, 60 %) sous la forme d'un solide de couleur blanc cassé.

[M+H] = 481.

Etape 4 : préparation de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (548 mg, 1,14 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (519 mg, 85 %) sous la forme d'un solide blanc.

[M+H] = 537.

5^{ème} étape : préparation de 5-((3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-phényl)-sulfonamido)-*N,N*,1-triméthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

5

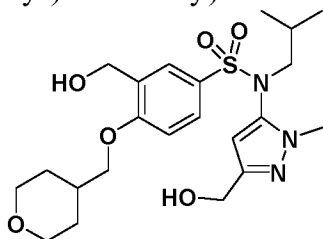
A partir de 5-(*N*-(3-(diméthylcarbamy)-1-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (250 mg, 0,410 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (97 mg, 46 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,92 (d, *J* = 106,5 Hz, 6H), 1,45 – 1,55 (m, 3H), 1,77 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,04 – 2,22 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,32 – 3,65 (m, 7H), 3,91 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 4,04 (dd, *J* = 11,4, 3,1 Hz, 2H), 4,71 (d, *J* = 137,7 Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H).

[M+H] = 509.

20

Exemple 12 : synthèse du composé 10 : 3-hydroxyméthyl-*N*-(5-hydroxyméthyl-2-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



25

A une solution de 5-((3-(hydroxyméthyl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-phényl)-sulfonamido)-*N,N*,1-triméthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (243 mg, 453 μmoles) dans le tétrahydrofurane (THF, 4,5 mL), on ajoute, dans l'ordre, du borohydrure de lithium (LiBH₄, 1,13 mL de solution 2 M dans le THF, 2,26 mmoles)

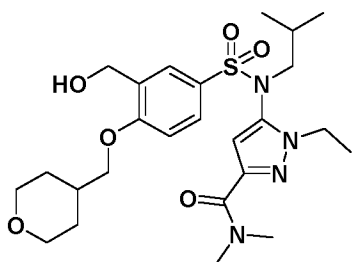
30

et du méthanol (MeOH, 62 μ L, 2,26 mmoles). On place le mélange réactionnel sous agitation à 40°C pendant 18 heures. On dilue ensuite le mélange avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle (EtOAc), puis on extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les couches organiques, on fait sécher la combinaison ainsi obtenue sur du sulfate de sodium (Na₂SO₄), on la filtre et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie sur gel de silice ce qui permet de récupérer le produit. On reprend le solide dans l'éther diéthylique (Et₂O), puis on le triture et on le traite aux ultrasons pendant 10 minutes. On le sépare ensuite par filtration, on le rince à l'éther diéthylique (Et₂O), puis on chasse le solvant par évaporation sous pression réduite, ce qui donne le produit recherché (173 mg, 68 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,89 (s, 6H), 1,46 – 1,55 (m, 2H), 1,57 – 1,62 (m, 1H), 1,70 – 1,81 (m, 2H), 2,07 – 2,19 (m, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,49 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 3,47 (td, *J* = 11,9, 2,0 Hz, 3H), 3,86 – 3,96 (m, 5H), 4,04 (dd, *J* = 11,2, 3,5 Hz, 2H), 4,64 (d, *J* = 65,5 Hz, 4H), 5,53 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H).

[M+H] = 468.

Exemple 13 : synthèse du composé 11 : diméthylamide d'acide 1-éthyl-5- {[3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonyl]-isobutyl-amino}-1*H*-pyrazole-3-carboxylique



1^{ère} étape : préparation de 1-éthyl-N,N-diméthyl-5-nitro-1H-pyrazole-3-carboxamide

On ajoute du carbonate de potassium solide (K_2CO_3 , 2,25 g, 16,29 mmoles) à une solution de *N,N'*-diméthyl-5-nitro-pyrazole-3-carboxamide (1,5 g, 8,15 mmoles) dans le diméthylformamide (DMF, 40 mL) à la température ordinaire. Au bout de 15 minutes, on ajoute de l'iodoéthane (0,977 mL, 12,22 mmoles) au goutte-à-goutte. On place le mélange jaune ainsi obtenu sous agitation à la température ordinaire. Par évaporation sous pression réduite, on concentre le mélange formé par le produit attendu et un isomère (57/43), ce qui donne un résidu orange. On purifie le matériau brut par chromatographie sur colonne de gel de silice. On obtient le produit prévu (0,6 g, 35 %) sous la forme d'un solide de couleur blanc cassé.

$$[M+H] = 213.$$

2^{ème} étape : préparation de 5-amino-1-éthyl-N,N-diméthyl-1H-pyrazole-3-carboxamide

A partir de 1-éthyl-*N,N*-diméthyl-5-nitro-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (580 mg, 2,73 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-amino-*N,N*,1-triméthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (488 mg, 98 %).

$$[M+H] = 183.$$

3^{ème} étape : préparation de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (768 mg, 2,09 mmoles) et de 5-amino-1-éthyl-*N,N*-diméthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (346 mg, 1,90 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir

le produit recherché (616 mg, 66 %) sous la forme d'un solide de couleur blanc cassé.

$$[M+H] = 495.$$

5 *4^{ème} étape : préparation de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle*

10 A partir de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (370 mg, 0,75 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (181 mg, 44 %).

15 $[M+H] = 551.$

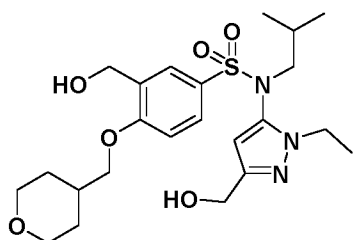
20 *5^{ème} étape : préparation de diméthylamide d'acide 1-éthyl-5-{{3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonyl}-isobutyl-amino}-1H-pyrazole-3-carboxylique*

25 A partir de 5-(N-(3-(diméthylcarbamyl)-1-éthyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (90 mg, 0,163 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (53 mg, 63 %) sous la forme d'un solide blanc.

30 RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,04 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,45 – 1,57 (m, 6H), 1,77 (s, 2H), 2,08 – 2,20 (m, 1H), 2,60 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,08 (s, 3H), 3,39 – 3,51 (m, 6H), 3,91 (dd, *J* = 16,3, 6,8 Hz, 2H), 4,04 (dd, *J* = 12,0, 4,3 Hz, 2H), 4,32 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,56 (d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H).

[M+H] = 523.

Exemple 14 : synthèse du composé 12 : *N*-(2-éthyl-5-hydroxyméthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide

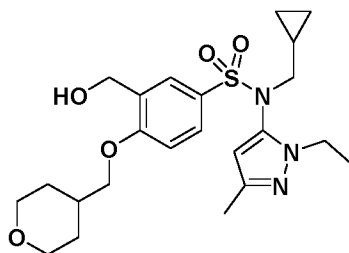


A partir de 5-(*N*-(3-(diméthylcarbamyl)-1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-*N*-isobutyl-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (90 mg, 0,163 mmole), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-*N*-(5-hydroxyméthyl-2-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (67 mg, 86 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,92 (d, *J* = 106,5 Hz, 6H), 1,44 – 1,64 (m, 7H), 1,70 – 1,82 (m, 2H), 2,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,46 – 2,78 (m, 2H), 3,46 (td, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 3H), 3,93 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, *J* = 11,5, 4,6, 1,7 Hz, 2H), 4,25 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,51 – 4,84 (m, 4H), 5,51 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H)

[M+H] = 482.

Exemple 15 : synthèse du composé 15 : *N*-cyclopropylméthyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide



1^{ère} étape : préparation de 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A partir de 5-(chlorosulfonyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (7,42 g, 21,26 mmoles) et de 1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-amine (2,42 g, 19,33 mmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-5-(N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-sulfamoyl)-benzoate de méthyle, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (4,56 g, 54 %) sous la forme d'une mousse de couleur blanc cassé.

[M+H] = 438.

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-(cyclopropylméthyl)-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

On ajoute de la 2-tert-butyl-1,1,3,3-tetramethylguanidine (253 µL, 1,26 mmole, 1,1 équ.) à une solution de 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (500 mg, 1,14 mmole) dans l'acétonitrile (MeCN, 9,0 mL), puis on place le mélange ainsi obtenu sous agitation à la température ordinaire pendant 30 minutes, avant de lui ajouter du (bromométhyl)-cyclopropane (222 µL, 2,29 mmoles, 2,0 équ.) et de chauffer le mélange ainsi obtenu, maintenu sous agitation, pendant 30 minutes à 150°C aux micro-ondes. On ajoute ensuite de l'eau et de l'acétate d'éthyle (EtOAc) au mélange, puis on sépare les couches. On extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les

couches organiques, puis on fait sécher la combinaison ainsi obtenue sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4), on la filtre et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu brut par chromatographie rapide sur gel de silice (25 g). On réunit les fractions
5 contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue par évaporation sous pression réduite. On obtient le produit recherché (274 mg, 49 %) sous la forme d'une huile incolore.

$$[\text{M}+\text{H}] = 492.$$

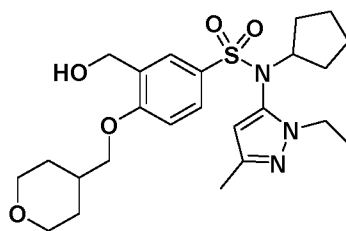
10 *3^{ème} étape : préparation de N-cyclopropylméthyl-N-(2-éthyl-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide*

A partir de 5-(N-(cyclopropylméthyl)-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (137 mg, 279 μmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (104
15 mg, 80 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme-*d*) δ : 0,23 (s, 3H), 0,55 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 2H), 0,94 (tdd, $J = 10,4, 7,7, 3,9$ Hz, 1H), 1,55 – 1,68 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,87 (ddd, $J = 13,0, 4,2, 2,0$ Hz, 2H), 2,22 – 2,29 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,03 (s, 1H), 3,57 (td, $J = 11,9, 2,1$ Hz, 2H), 4,05 (d, $J = 6,3$
20 Hz, 2H), 4,15 (ddd, $J = 11,4, 5,2, 1,7$ Hz, 2H), 4,30 (q, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,84 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 5,52 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,83 – 7,88 (m, 1H).

$$[\text{M}+\text{H}] = 464.$$

30 Exemple 16 : synthèse du composé 16 : N-cyclopentyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



1^{ère} étape : préparation de 5-(N-cyclopentyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-
1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-
benzoate de méthyle

A partir de 5-(N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-
2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle et du
cyclopentanol, on travaille de la même manière que pour la préparation
de 5-(N-isobutyl-N-(1,3,4-triméthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-
((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui
permet d'obtenir le produit recherché (340 mg, 39 %) sous la forme
d'une mousse de couleur blanche.

[M+H] = 506.

2^{ème} étape : préparation de N-cyclopentyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-
1H-pyrazol-5-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-
benzènesulfonamide

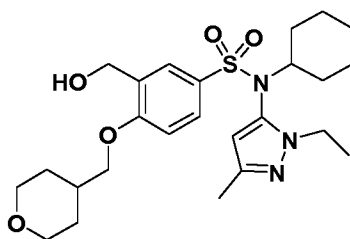
A partir de 5-(N-cyclopentyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-
yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate
de méthyle (340 mg, 0,672 mmole), on travaille de la même manière que
pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-N-isobutyl-4-((tétrahydro-
pyran-4-yl)-méthoxy)-N-(1,3,5-triméthyl-1H-pyrazol-4-yl)-
benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (202
mg, 62 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,94 – 1,26 (m, 2H), 1,28 – 1,64 (m,
9H), 1,76 (ddt, *J* = 13,2, 4,0, 1,9 Hz, 2H), 1,95 (dq, *J* = 12,2, 4,2 Hz,
1H), 2,01 – 2,20 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,47 (td, *J* = 11,8, 2,1 Hz, 2H),
3,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,96 – 4,13 (m, 4H), 4,36 – 4,53 (m, 1H), 4,73

(d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,75 – 7,87 (m, 1H).

$[M+H] = 478$.

- 5 Exemple 17 : synthèse du composé 17 : *N*-cyclohexyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



10

1^{ère} étape: préparation de 5-(N-cyclohexyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2H-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

- 15 A partir de 5-(*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle et du cyclohexanol, on travaille de la même manière que pour la préparation de 5-(*N*-isobutyl-*N*-(1,3,4-triméthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle, ce qui
- 20 permet d'obtenir le produit recherché (200 mg, 20 %) sous la forme d'une huile incolore.

$[M+H] = 520$.

- 25 *2^{ème} étape : préparation de N-cyclohexyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-hydroxyméthyl-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide*

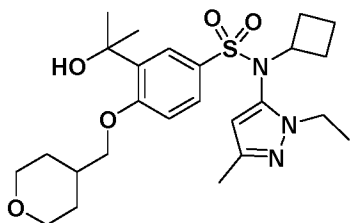
- 30 A partir de 5-(*N*-cyclohexyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (184 mg, 0,354 mmole), on travaille de la même manière que

pour la préparation de 3-hydroxyméthyl-*N*-isobutyl-4-((tétrahydro-
pyran-4-yl)-méthoxy)-*N*-(1,3,5-triméthyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-
benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (120
mg, 68 %) sous la forme d'un solide blanc.

5 RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,73 – 1,01 (m, 2H), 1,09 (qd, J =
12,2, 3,5 Hz, 1H), 1,15 – 1,30 (m, 1H), 1,30 – 1,60 (m, 9H), 1,60 – 1,68
(m, 1H), 1,68 – 1,83 (m, 3H), 1,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 6,3
Hz, 1H), 2,08 – 2,19 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,46 (td, J = 11,8, 2,1 Hz,
2H), 3,93 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,97 – 4,19 (m, 5H), 4,72 (d, J = 6,2 Hz,
10 2H), 5,47 – 5,68 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 2,4
Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,1, 1,1 Hz, 1H).

[M+H] = 492.

15 Exemple 18 : synthèse du composé 18 : *N*-cyclobutyl-*N*-(2-éthyl-
5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((tétrahydro-
pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide



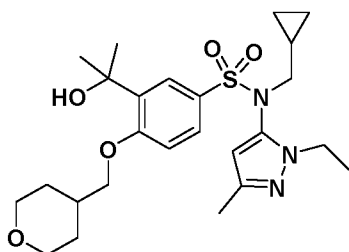
20 On fait refroidir à -78°C une solution de 5-(*N*-cyclobutyl-*N*-(1-
éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-
yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (154 mg, 313,26 μ moles) dans le
tétrahydrofurane anhydre (THF, 3,1 mL), puis on lui ajoute lentement du
bromure de méthylmagnésium (MeMgBr, 313 μ L, 940 μ moles), avant de
25 laisser le milieu réactionnel se réchauffer jusqu'à la température
ordinaire. On place le mélange sous agitation jusqu'au lendemain à la
température ordinaire. On fait ensuite refroidir le mélange à 0°C, puis
on lui ajoute 1,0 éq. de MeMgBr. On place le milieu réactionnel sous
agitation à la température ordinaire pendant 3 heures. On bloque ensuite
30 le mélange réactionnel avec du chlorure d'ammonium en solution

aqueuse saturée (NH_4Cl aq. sat.), puis on extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les couches organiques, on lave la combinaison ainsi obtenue avec de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4) et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (12 g). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue par évaporation sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (70 mg, 40 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme- d) δ : 1,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,48 – 1,53 (m, 2H), 1,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 1,62 (s, 6H), 1,71 (d, $J = 23,9$ Hz, 2H), 1,75 – 1,82 (m, 2H), 1,87 (ddt, $J = 10,4, 7,3, 4,1$ Hz, 1H), 2,15 – 2,22 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 2,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 1H), 4,00 (dd, $J = 6,5, 1,7$ Hz, 2H), 4,07 (dd, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 4H), 4,52 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

$[\text{M}+\text{H}] = 492$.

Exemple 19 : synthèse du composé 19 : *N*-cyclopropylméthyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide



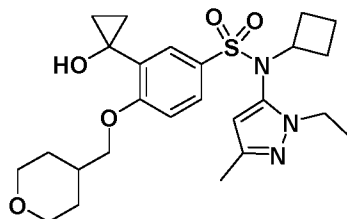
A partir de 5-(*N*-(cyclopropylméthyl)-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (137 mg, 279 μmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de *N*-cyclobutyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((tétrahydro-pyran-4-

yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide, ce qui permet d'obtenir le produit recherché (88 mg, 64 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (chloroforme-*d*) δ : 0,10 (s, 2H), 0,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,82 (ddd, *J* = 7,6, 4,6, 2,8 Hz, 1H), 1,46 – 1,56 (m, 5H), 1,61 (s, 6H), 1,79 (ddd, *J* = 13,0, 4,1, 1,9 Hz, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,96 (d, *J* = 64,7 Hz, 1H), 3,48 (td, *J* = 11,9, 2,1 Hz, 2H), 3,57 (s, 1H), 4,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,03 – 4,09 (m, 2H), 4,20 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,40 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

[M+H] = 492.

Exemple 20 : synthèse du composé 20 : *N*-cyclobutyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-cyclopropyl)-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide



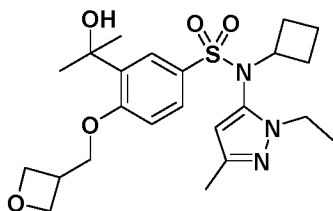
Sous argon, on ajoute lentement du chlorure d'éthylmagnésium (EtMgCl, 205 µL, 410,08 µmoles) à une solution de 5-(*N*-cyclobutyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((tétrahydro-2*H*-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (36,0 mg, 73,23 µmoles) et d'isopropylate de titane (61 µL, 205,04 µmoles) dans le tétrahydrofurane anhydre (THF, 0,73 mL). On place ensuite le mélange sous agitation à la température ordinaire pendant 2 heures. On bloque alors lentement le milieu réactionnel avec de l'eau, puis on le maintient sous agitation à la température ordinaire pendant 15 minutes. On filtre ensuite le mélange sur un tampon de silice. On lave le gâteau de filtration avec de l'acétate d'éthyle (EtOAc). On récupère le filtrat, et on retire la couche organique. On extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les couches organiques, on lave la

combinaison ainsi obtenue avec de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4), on la filtre et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie semi-préparative en phase liquide à haute performance (HPLC semi-préparative), ce qui fournit le produit attendu (74 mg, 20 %) sous la forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (chloroforme- d) δ : 0,12 (s, 1H), 0,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 0,76 – 1,02 (m, 1H), 1,11 – 1,23 (m, 2H), 1,38 – 1,90 (m, 11H), 2,22 (d, J = 13,6 Hz, 4H), 3,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,38 – 3,57 (m, 2H), 3,95 – 4,14 (m, 6H), 4,19 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,40 – 4,56 (m, 1H), 5,28 – 5,43 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,7, 6,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 10,7, 2,4 Hz, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 1H).

$[\text{M}+\text{H}] = 490$.

Exemple 21 : synthèse du composé 21 : *N*-cyclobutyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((oxétan-3-yl)-méthoxy)-benzène-sulfonamide



*1^{ère} étape : préparation de 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-fluoro-benzoate de méthyle*

Pendant 45 minutes, on chauffe à 100°C aux micro-ondes une solution de *N*-cyclobutyl-1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-amine (550 mg, 3,07 mmoles), de 5-(chlorosulfonyl)-2-fluoro-benzoate de méthyle (930 mg, 3,07 mmoles) et de *N,N*-diméthylaminopyridine (DMAP, 37 mg, 306,8 μ moles) dans la pyridine anhydre (10 mL). On laisse refroidir le mélange réactionnel jusqu'à la température ordinaire, puis on le concentre par évaporation sous pression réduite. On ajoute de l'eau au résidu, puis on extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc).

On réunit les couches organiques, on lave la combinaison ainsi obtenue avec de l'eau et de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4), on la filtre et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le résidu brut par chromatographie rapide sur gel de silice (40 g), en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (cHex/EtOAc, de 95/5 à 2/8). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue. On récupère le produit recherché (200 mg, 16 %) sous la forme d'une huile de couleur orange.

10

2^{ème} étape : préparation de 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-hydroxy-benzoate de méthyle

A une solution de 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-fluoro-benzoate de méthyle (530 mg, 1,34 mmole) dans le diméthylsulfoxyde (DMSO, 15 mL), on ajoute de l'acétate de potassium (KOAc, 658 mg, 6,70 mmol, 5,0 éq.), puis de l'éther 18-couronne-6 (709 mg, 2,68 μmol , 2,0 éq.), avant de placer le mélange ainsi obtenu sous agitation à 100°C pendant 1,5 heure. On verse ensuite le mélange brut dans de la glace pilée et on remue le tout. On ajoute de l'acétate d'éthyle (EtOAc) au mélange ainsi obtenu. On sépare les phases. On extrait la couche aqueuse à deux reprises à l'acétate d'éthyle. On réunit les couches organiques, puis on lave la combinaison ainsi obtenue avec de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na_2SO_4) et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On purifie le matériau brut par chromatographie sur colonne de gel de silice ce qui fournit le produit recherché (416 mg, 79 %) sous la forme d'une huile de couleur jaune.

20

25

$[\text{M}+\text{H}] = 394$.

30

3^{ème} étape : préparation de 5-(N-cyclobutyl-N-(1-éthyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((oxétan-3-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle

A une solution de 5-(*N*-cyclobutyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-hydroxy-benzoate de méthyle (416 mg, 1,06 mmole) dans le tétrahydrofurane (THF, 11 mL), on ajoute de l'oxétane-3-méthanol (107 µL, 1,32 mmole), puis de la triphénylphosphine (PPh₃, 277 mg, 1,06 mmole), avant de faire refroidir le mélange ainsi obtenu à 0°C. On lui ajoute alors de l'azodicarboxylate de di-*tert*-butyle (DTAD, 244 mg, 1,06 mmole) dans le THF (500 µL), puis on place le mélange ainsi obtenu sous agitation à 0°C pendant 15 minutes, on le laisse ensuite se réchauffer jusqu'à la température ordinaire et on le maintient encore sous agitation à 40°C pendant 3 heures. On concentre le mélange réactionnel, puis on reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle (EtOAc) et l'eau. On sépare les couches, puis on extrait la couche aqueuse à l'acétate d'éthyle (EtOAc). On réunit les couches organiques, on lave la combinaison ainsi obtenue avec de la saumure, on la fait sécher sur du sulfate de sodium (Na₂SO₄) et on la concentre par évaporation sous pression réduite. On triture le résidu à plusieurs reprises [éther méthyl-*tert*-butylique (MTBE), éther, mélange d'éther et de pentane] pour éliminer l'oxyde de triphénylphosphine (Ph₃PO). On purifie le résidu brut par chromatographie sur gel de silice (25 g). On réunit les fractions contenant le produit pur, puis on concentre la combinaison ainsi obtenue, ce qui donne le produit prévu [468 mg, pur à 80 % (traces de Ph₃PO), 76 %] sous la forme d'une huile de couleur jaune.

[M+H] = 464.

25 *4^{ème} étape : préparation de N-cyclobutyl-N-(2-éthyl-5-méthyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((oxétan-3-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide*

30 A partir de 5-(*N*-cyclobutyl-*N*-(1-éthyl-3-méthyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-sulfamoyl)-2-((oxétan-3-yl)-méthoxy)-benzoate de méthyle (100 mg, 215,73 µmoles), on travaille de la même manière que pour la préparation de *N*-cyclobutyl-*N*-(2-éthyl-5-méthyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-3-(1-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-4-((tétrahydro-pyran-4-yl)-méthoxy)-benzènesulfonamide,

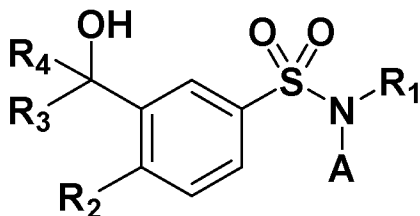
ce qui permet d'obtenir le produit recherché (19 mg, 19 %) sous la forme d'un solide blanc.

5 RMN ^1H (chloroforme-*d*) δ : 1,46 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,51 (s, 1H), 1,54 – 1,59 (m, 1H), 1,61 (s, 6H), 1,67 – 1,78 (m, 2H), 1,83 – 1,91 (m, 1H), 2,13 – 2,28 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,45 – 3,50 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 4,08 (qd, $J = 7,2, 2,3$ Hz, 2H), 4,38 (dd, $J = 5,8, 2,0$ Hz, 2H), 4,49 – 4,55 (m, 1H), 4,59 (dd, $J = 6,5, 5,3$ Hz, 2H), 5,00 (dd, $J = 7,6, 6,5$ Hz, 2H), 5,44 (s, 1H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

10 $[\text{M}+\text{H}] = 464$.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I), ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, ses hydrates et/ou ses solvates :

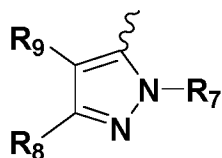


Formule (I) dans laquelle :

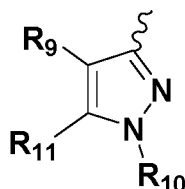
- R₁ représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₅, un radical méthylcycloalkyl en C₃-C₅, un radical cycloalkyle en C₃-C₆ ou un radical hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
- R₂ représente un groupement -(X)_m(CHR₅)_nY,
- m = 0 ou 1,
- n = 0, 1 ou 2,
- X représente un groupement -NR₆ ou un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou le soufre,
- Y représente :
 - un groupement alcyne, substitué ou non par un groupement alkyl en C₁-C₃,
 - un groupement alcoxy en C₁-C₃,
 - un groupement hydroxy,
 - un groupement hétérocycloalkyle en C₃-C₆,
 - un groupement hétérobicycloalkyle en C₅-C₉,
 - un radical cycloalkyle en C₃-C₅ ou
 - un groupement hétéroaromatique,
- R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₅, ou
- R₃ et R₄ peuvent former ensemble un cycle cycloalkyle en C₃-C₅ ou un hétérocycloalkyle en C₃-C₆,

• R_5 et R_6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_5 ou un radical cycloalkyl en C_3-C_5 ,

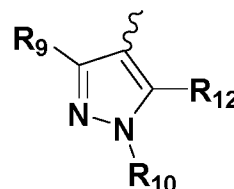
5 • A est un dérivé pyrazole choisi parmi les formules A-1, A-2 et A-3 suivantes :



A-1



A-2



A-3

10 • R_9 et R_{12} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un radical alcoxy en C_1-C_5 , un groupement cyano $-CN$ ou un groupement $-(CF_pH_{2-p})_qCF_rH_{3-r}$,

15 • p désigne 0, 1 ou 2,

• q désigne 0 ou 1,

• r désigne 1, 2 ou 3,

• R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 ,

20 • R_8 et R_{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un radical alcoxy en C_1-C_5 , un groupement cyano $-CN$, un groupement amido $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ ou un groupement $-C(R_{15})(R_{16})OH$,

25 • R_{10} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C_1-C_5 , un radical cycloalkyl en C_3-C_5 , un groupement céto $-C(=O)R_{13}$, un groupement amido $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, un groupement $-SO_2R_{13}$,

• R_8 et R_9 ou R_9 et R_{11} peuvent ensemble former un cycloalkyle en C_5-C_7 ,

- R_{10} et R_{11} ou R_{10} et R_{12} peuvent ensemble former un cycle hétérocycloalkyle en C_3-C_6 ,
 - R_{13} , R_{14} , R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_3 ,
5 ou
 - R_{13} et R_{14} peuvent former ensemble un hétérocycloalkyle en C_3-C_6 ,
 - R_{15} et R_{16} , peuvent former ensemble un cycloalkyle en C_3-C_5 , ou un hétérocycloalkyle en C_3-C_6 ,
 - 10 • étant entendu que les radicaux alkyle, alcoxy, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou hétéroaromatique peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, un ou plusieurs radicaux alkyle en C_1-C_3 , un ou plusieurs radicaux alcoxy en C_1-C_3 , un ou plusieurs groupements carboxyliques $-COOH$ ou un ou plusieurs groupements $-C(O)alkyle$ en C_1-C_5 .
15
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 représente un radical alkyle ramifié en C_1-C_5 , de préférence ramifié en C_3-C_5 , un radical méthylcycloalkyl en C_3-C_5 ou un radical cycloalkyle en C_3-C_6 , et plus préférentiellement R_1 représente un radical choisi
20 parmi isobutyle, cyclobutane, cyclopentane, cyclohexane et méthylcyclopropane.
3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que R_2 représente un groupement $-(X)_m(CHR_5)_nY$ avec :
- $m = 1$,
 - 25 • $n = 1$,
 - X représente un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou le soufre, et de préférence est l'oxygène,
 - R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_5 , et de préférence un atome d'hydrogène,
 - 30 • Y représente un groupement hétérocycloalkyle en C_3-C_6 , de préférence un groupement oxacyclobutane, oxacyclopentane ou oxacyclohexane, et plus préférentiellement R_2 représente un groupement $-(X)_m(CHR_5)_nY$ avec :
 - $m = 1$,

- $n = 1$,
- X représente un atome d'oxygène,
- R_5 représente un atome d'hydrogène,
- Y représente un groupement oxacyclobutane ou oxacyclohexane.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que R_3 et R_4 , identiques ou différents, de préférence identiques, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire en C_1 - C_5 , ou R_3 et R_4 forment ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 - C_5 ,

et de préférence R_3 et R_4 , identiques ou différents, de préférence identiques, représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, ou R_3 et R_4 forment ensemble un cycle cycloalkyle en C_3 .

5. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que A est un dérivé pyrazole de formule A-1 dans laquelle :

- R_7 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C_1 - C_5 ,
- R_8 représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C_1 - C_5 , un groupement amido $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ ou un groupement $-C(R_{15})(R_{16})OH$,
- R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C_1 - C_5 ,
- R_{13} , R_{14} , R_{15} et R_{16} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié, de préférence linéaire, en C_1 - C_3 , et plus préférentiellement

A est un dérivé pyrazole de formule A-1 dans laquelle :

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou un radical éthyle,
- R_8 représentent un atome d'hydrogène, un radical méthyle, un groupement amido $-C(=O)N(R_{13})(R_{14})$ ou un groupement $-C(R_{15})(R_{16})OH$, avec R_{13} et R_{14} représentant un radical méthyle et R_{15} et R_{16} représentant un atome d'hydrogène,

- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A est un dérivé pyrazole de formule A-2 dans laquelle R₉, R₁₀, R₁₁, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₅, de préférence linéaire, et plus préférentiellement

A est un dérivé pyrazole de formule A-2 dans laquelle :

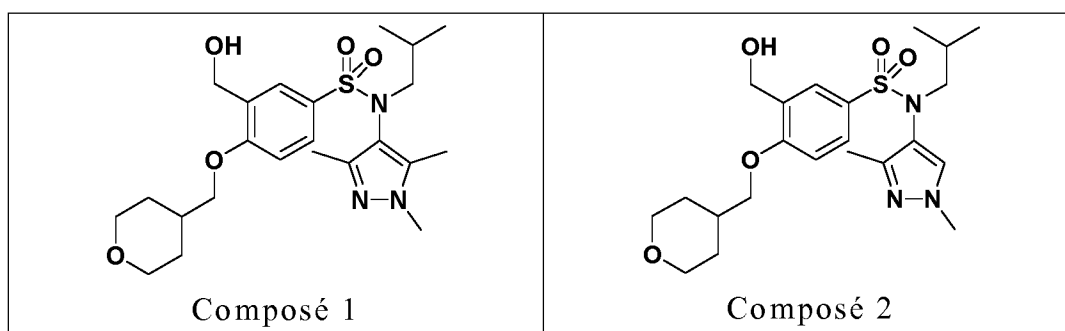
- R₉ et R₁₁, représentent un atome d'hydrogène,
- R₁₀ représente un radical éthyle.

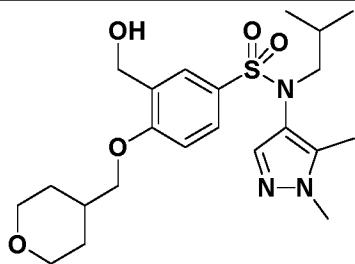
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que A est un dérivé pyrazole de formule A-3 dans laquelle R₉, R₁₀, R₁₂, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₅, de préférence linéaire, et plus préférentiellement

A est un dérivé pyrazole de formule A-3 dans laquelle :

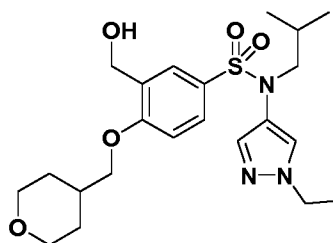
- R₉ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,
- R₁₀ représente un radical méthyle ou un radical éthyle,
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

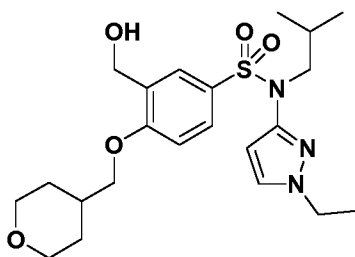




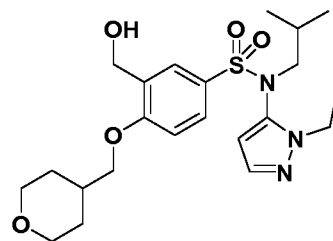
Composé 3



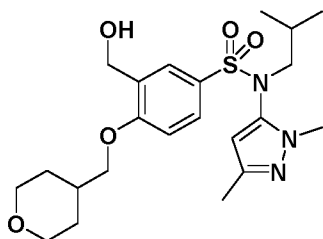
Composé 4



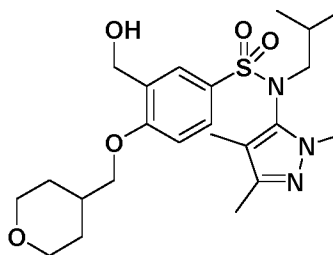
Composé 5



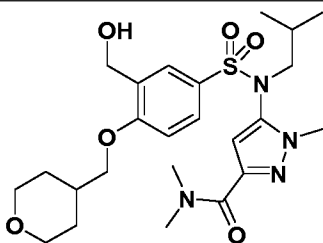
Composé 6



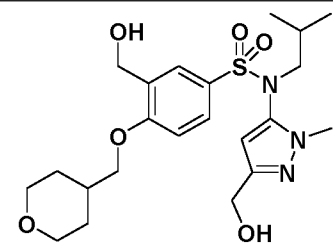
Composé 7



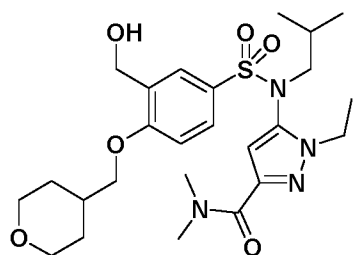
Composé 8



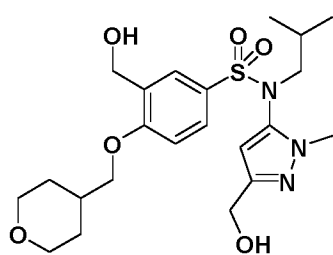
Composé 9



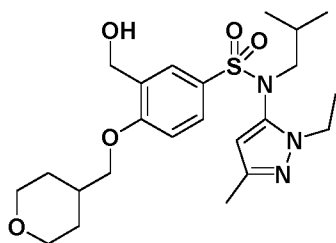
Composé 10



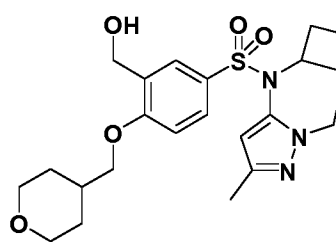
Composé 11



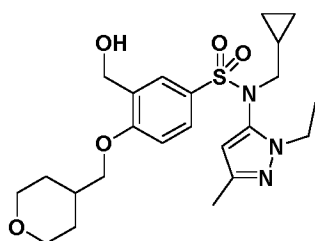
Composé 12



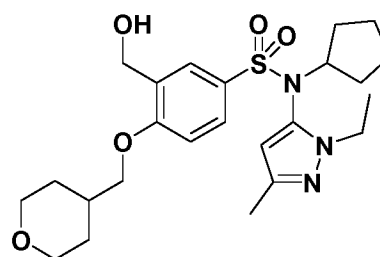
Composé 13



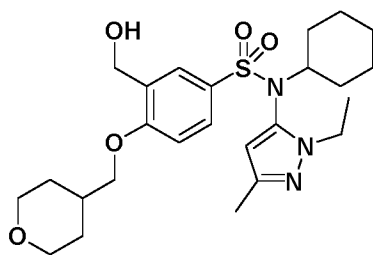
Composé 14



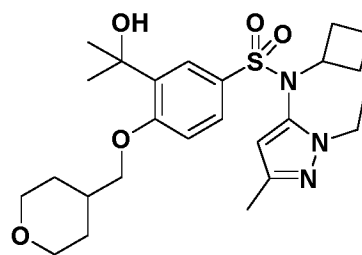
Composé 15



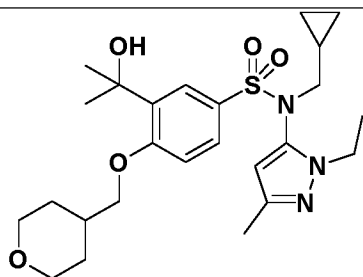
Composé 16



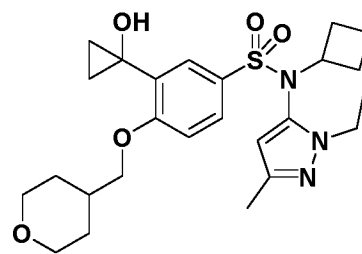
Composé 17



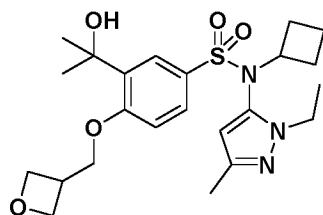
Composé 18



Composé 19



Composé 20



Composé 21

9. Composé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés 6, 7, 8, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 et 21.

10. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 en tant que médicament.

5 11. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour son utilisation dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t, de préférence pour le traitement des désordres inflammatoires et/ou des maladies auto-immunes médiés par le récepteur ROR γ t, et en particulier pour le traitement de l'acné, de la
10 dermatite atopique et/ou du psoriasis.

12. Composition pharmaceutique comprenant, dans un milieu pharmaceutiquement acceptable, un ou plusieurs composés de formule (I) telle que définie selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, leurs sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, leurs hydrates
15 et/ou leurs solvates.

13. Composition pharmaceutique selon la revendication 12 pour son utilisation, caractérisée dans le traitement des maladies médiées par le récepteur ROR γ t, de préférence pour le traitement des désordres inflammatoires et/ou des maladies auto-immunes médiés par le
20 récepteur ROR γ t, et en particulier pour le traitement de l'acné, de la dermatite atopique et/ou du psoriasis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2018/058759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/12 A61K31/4155 A61P17/06 A61P17/10 A61P17/00
A61P29/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/097389 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 23 June 2016 (2016-06-23) cited in the application Formule (I); claims; example 124; compound 21 -----	1-13
A	WO 2015/171558 A2 (LYCERA CORP [US]) 12 November 2015 (2015-11-12) Formule (I): page 111, 1er et 2e composés;; claims; examples 1, 2C, 17B; compounds I-12, I-69, I-72, II-12, II-69, II-72 -----	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 May 2018

Date of mailing of the international search report

14/06/2018

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Kirsch, Cécile

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/058759

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016097389 A1	23-06-2016	AU 2015366147 A1	20-07-2017
		CA 2971371 A1	23-06-2016
		CN 107257788 A	17-10-2017
		EP 3233848 A1	25-10-2017
		FR 3030518 A1	24-06-2016
		FR 3030519 A1	24-06-2016
		JP 2017538760 A	28-12-2017
		WO 2016097389 A1	23-06-2016

WO 2015171558 A2	12-11-2015	EP 3209641 A2	30-08-2017
		JP 2017528415 A	28-09-2017
		US 2017190659 A1	06-07-2017
		WO 2015171558 A2	12-11-2015

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2018/058759

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D405/12 A61K31/4155 A61P17/06 A61P17/10 A61P17/00 A61P29/00 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2016/097389 A1 (GALDERMA RES & DEV [FR]) 23 juin 2016 (2016-06-23) cité dans la demande Formule (I); revendications; exemple 124; composé 21 -----	1-13
A	WO 2015/171558 A2 (LYCERA CORP [US]) 12 novembre 2015 (2015-11-12) Formule (I): page 111, 1er et 2e composés;; revendications; exemples 1, 2C, 17B; composés I-12, I-69, I-72, II-12, II-69, II-72 -----	1-13
☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 28 mai 2018		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 14/06/2018
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Kirsch, Cécile

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2018/058759

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2016097389 A1	23-06-2016	AU 2015366147 A1	20-07-2017
		CA 2971371 A1	23-06-2016
		CN 107257788 A	17-10-2017
		EP 3233848 A1	25-10-2017
		FR 3030518 A1	24-06-2016
		FR 3030519 A1	24-06-2016
		JP 2017538760 A	28-12-2017
		WO 2016097389 A1	23-06-2016

WO 2015171558 A2	12-11-2015	EP 3209641 A2	30-08-2017
		JP 2017528415 A	28-09-2017
		US 2017190659 A1	06-07-2017
		WO 2015171558 A2	12-11-2015
