

(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
23 janvier 2014 (23.01.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/013181 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 333/24 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
C07D 333/34 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) C07D 417/06 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01) C07H 9/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2013/051702

(22) Date de dépôt international :

16 juillet 2013 (16.07.2013)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

1257079 20 juillet 2012 (20.07.2012) FR

(71) Déposant : METABRAIN RESEARCH [FR/FR]; 4 avenue du Président François Mitterrand, F-91380 Chilly-Mazarin (FR).

(72) Inventeurs : LEPIFRE, Franck, F.; 3 rue Arthur Rimbaud, F-91400 Saclay (FR). LENA, Gersande, R.; Lieu-dit Escuissin, Hameau de Vaux, F-69840 Julienas (FR). AUTIER, Valérie; 22 Allée de Chanteraine, F-91190 Gif Sur Yvette (FR). KERGOAT, Micheline, R.; 5 Villa des Bois, F-91440 Bures Sur Yvette (FR). FAVERIEL, Lauren, R.; 27 rue Copernic, F-91160 Longjumeau (FR). CHARON, Christine, G.; 1, Chemin de la Justice, F-91940 Gometz Le Chatel (FR). RAYNAL, Sophie, N.; 35

rue de Tanger, F-75019 Paris (FR). AUDET, Annick, M.; 14, Chemin du Parc, F-91630 Leudeville (FR).

(74) Mandataires : MENDELSON, Isabelle et al.; Cabinet Beau De Lomenie, 158 rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

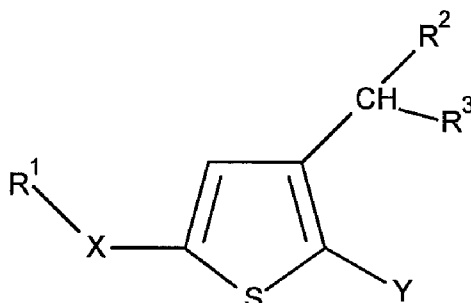
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, 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 : THIOPHENE DERIVATIVES USED IN THE TREATMENT OF DIABETES

(54) Titre : DERIVES DE THIOPHENES UTILES DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE



(57) Abstract : The invention relates to a thiophene derivative of the following general formula (I) or an enantiomer, diastereoisomer, hydrate, solvate, tautomer, racemic mixture or pharmaceutically acceptable salt thereof, and the use of same as a medicament especially for the treatment and/or prevention of diabetes, the complications thereof and/or associated pathologies, advantageously type 2 diabetes and hyperglycemia.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un dérivé thiophène de formule générale I suivante (I) ou un énantiomère, diastéréoisomère, hydrate, solvate, tautomère, mélange racémique ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci et son utilisation à titre de médicament en particulier destiné au traitement et/ou à la prévention du diabète, de ses complications et/ou des pathologies associées, avantageusement du diabète de type 2 et de l'hyperglycémie.



WO 2014/013181 A1

DERIVES DE THIOPHENES UTILES DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE

Description de l'invention

La présente invention concerne des dérivés thiophènes utiles dans le
5 traitement de pathologies associées au syndrome métabolique, en
particulier le traitement ou la prévention du diabète

Le diabète sucré représente un groupe très hétérogène de maladies ayant
toutes en commun un certain nombre de caractéristiques : une
hyperglycémie, des anomalies fonctionnelles et quantitatives des cellules
10 bêta pancréatiques, une résistance tissulaire à l'insuline et un risque accru
de développer à long terme des complications, en particulier
cardiovasculaires.

Le diabète de type 2 est devenu un problème majeur de santé publique.
Sa prévalence est en forte augmentation dans les pays les plus
15 industrialisés mais encore plus dans les pays en pleine expansion
économique. On peut parler aujourd'hui d'épidémie pour cette maladie qui
entraîne d'importantes complications pouvant devenir très invalidantes ou
même létales du fait entre autres d'insuffisance rénale, d'infarctus du
myocarde, ou d'accidents vasculaires cérébraux.

20 Quelques chiffres sur le diabète (données OMS) :

- Plus de 220 millions de personnes sont diabétiques dans le monde.
- Le diabète multiplie par 3 les risques d'accident vasculaire
- Le diabète est la première cause de cécité et d'insuffisance rénale
dans le monde occidental.
- 25 • Selon les estimations, le diabète a tué 1,1 million de personnes en
2005.

- Selon les projections de l'OMS, le nombre de décès par diabète va doubler entre 2005 et 2030.

En France, les soins et traitements des diabétiques pèsent très lourds sur le budget de l'Assurance Maladie. Compte-tenu des chiffres alarmants du nombre de patients diabétiques dans le monde d'ici 2030, de nombreuses compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques investissent de façon intense en R&D dans le domaine du métabolisme et plus particulièrement dans celui du diabète de type 2 afin de mettre sur le marché de nouvelles alternatives médicamenteuses.

- 5
- 10 A l'heure actuelle, aucun traitement du diabète de type 2 n'est capable de rétablir un équilibre glycémique normal sur les 24 heures et n'est dénué d'effets secondaires. Aucun ne prend en compte la pathologie complète de la maladie et ne vise qu'à corriger l'un ou l'autre défaut. Les antidiabétiques les plus récemment mis sur le marché n'ont pas montré
- 15 d'amélioration du contrôle glycémique supérieure à celle observée avec les traitements préexistants et ont entraîné des effets secondaires indésirables, ce qui laisse la place pour de nouveaux traitements potentiels.

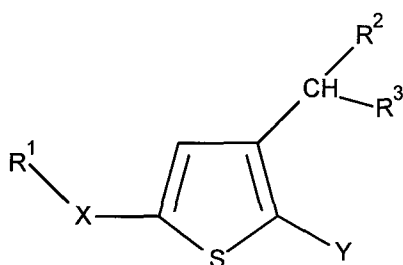
- Il existe donc un besoin de nouvelles molécules utiles dans le traitement
- 20 ou la prévention du diabète, de ses complications et/ou des pathologies associées, avantageusement du diabète de type 2.

- Les inventeurs ont découvert de façon surprenante que certains dérivés thiophènes présentaient une activité inhibitrice de la production hépatique de glucose et activatrice de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose
- 25 et en particulier pouvaient être utilisés comme produits à usage pharmaceutique chez les patients qui en ont besoin, notamment pour la prévention et/ou le traitement du diabète et de ses complications et/ou

des pathologies associées (obésité, hypertension, etc...),
avantageusement le diabète de type 2.

Description détaillée de l'invention

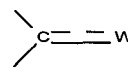
La présente invention concerne donc des dérivés thiophènes de formule
5 générale I suivante :

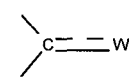


(I) dans laquelle :

Y représente un groupe aryle, avantageusement phényle (Ph), un groupe
hétéroaryle, avantageusement furyle, ou un groupe benzo-1,3-dioxole, le
groupe aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou
10 plusieurs groupes choisi parmi -CN ; un atome d'halogène,
avantageusement choisi parmi Cl ou F ; -O(alkyle en C₁-C₆)
avantageusement -OMe, le groupe alkyle étant éventuellement
substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, tel
que par exemple -OCF₃ ou -OCHF₂, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆),
15 avantageusement -OMe; alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle,
substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, tel
que par exemple -CF₃, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆),
avantageusement -OMe, tel que par exemple -CH₂OMe, ou par un groupe
-OH tel que par exemple -CH₂OH; -SO₂(alkyle en C₁-C₆),
20 avantageusement -SO₂Me; -CONRaRb dans lequel **Ra** représente un
atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement
méthyle et **Rb** représente une groupe alkyle en C₁-C₆; ou -OH ; des

exemples de groupe aryle éventuellement substitué sont Ph, 4-F-Ph, 2,3-(F)2-Ph, 2-F-4-Cl-Ph, 4-Cl-Ph, 3,4-(Cl)2-Ph, 3-NC-Ph, 4-NC-Ph, 3-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 2-MeO-3-F-Ph et 2-OH-3-F-Ph ;

X représente un groupe -SO_2 ou un groupe ,

5 avantageusement un groupe , dans lequel

 représente une liaison et **W** représente un atome d'oxygène ou le groupe -NOR^4 , dans lequel **R**⁴ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis

10 parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$ avantageusement -OMe , le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$, avantageusement -OMe ; alkyle en C₁-C₆ substitué par un ou plusieurs

15 atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$, avantageusement -OMe ou par un groupe -OH ; $\text{-SO}_2\text{(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$; -CONRaRb dans lequel **Ra'** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et **Rb'** représente un groupe alkyle en C₁-C₆, ou -OH ou

20  est absent et **W** représente -OH ; **R**¹ représente

- un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle ou éthyle, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, avantageusement Cl, tel que par exemple -(CH₂)₂Cl ;
- un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, avantageusement cyclopropyle ou cyclohexyle ;
- un groupe (alkyle en C₁-C₆)O(alkyle en C₁-C₆) ;
- un groupe (alkyle en C₁-C₆)NR(alkyle en C₁-C₆) dans lequel **R** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle ;
- 10 - un groupe aryle, avantageusement phényle (Ph), le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, tel
- 15 que par exemple -OCF₃ ou -OCHF₂, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe; -SO₂(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -SO₂Me; -CONRa''Rb'' dans lequel **Ra''** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ avantageusement méthyle et **Rb''** représente un groupe alkyle en C₁-C₆ avantageusement méthyle ; ou alkyle en C₁-C₆
- 20 avantageusement méthyle, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, tel que par exemple -CF₃, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe, tel que par exemple -CH₂OMe, ou par un groupe -OH tel que par exemple -CH₂OH ; des exemples de groupe aryle
- 25 éventuellement substitués sont Ph, 2-F-Ph, 3-F-Ph, 4-F-Ph, 2,3-(F)₂-Ph, 2,4-(F)₂-Ph, 2,5-(F)₂-Ph, 3,5-(F)₂-Ph, 3-Cl-Ph, 2,4-(Cl)₂-Ph, 3,4-(Cl)₂-Ph, 4-NC-Ph, 2-MeO-Ph, 4-MeO-Ph, 3-MeO-Ph, 3-F-4-MeO-Ph et 3-Me-4-F-Ph;

- un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle ; avantageusement (alkyle en C₁-C₆)phényle, en particulier benzyle ou (CH₂)₂phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi F ou Cl, en particulier F ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe ; ou alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle ; des exemples de groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle éventuellement substitués sont CH₂Ph, CH₂-4-F-Ph et (CH₂)₂Ph ;
- un groupe -NH-aryle, avantageusement -NH-phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement F ou Cl ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe ; ou alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle ; des exemples de groupe -NH-aryle éventuellement substitués sont NH-4-Br-Ph, NH-3-MeO-Ph et NH-4-MeO-Ph ;
- un groupe -NH(alkyle en C₁-C₆)aryle, avantageusement -NH(alkyle en C₁-C₆)phényle, en particulier -NH(CH₂)phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe ; ou alkyle en C₁-C₆, avantageusement méthyle ; des exemples de groupe -NH(alkyle en C₁-C₆)aryle éventuellement substitué sont -NHCH₂-3-MeO-Ph et NHCH₂-4-MeO-Ph ;
- un groupe hétéroaryle, avantageusement furyle, pyridyle ou thiazolyle, éventuellement substitué par un atome d'halogène, en particulier -Cl (de préférence il est non substitué) ;
- un groupe -OH ;
- un groupe morpholine ; ou
- un groupe N-Phényllepipérazine ;
- un groupe NH-NH-CO-aryle dans lequel le groupe aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un

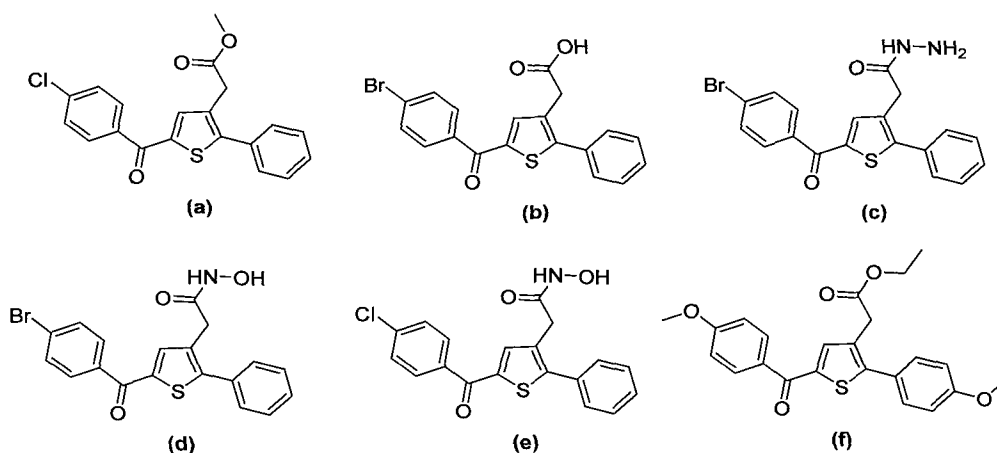
atome d'halogène, avantageusement Cl et un groupe -O(alkyle en C₁-C₆)
avantageusement -OMe ;

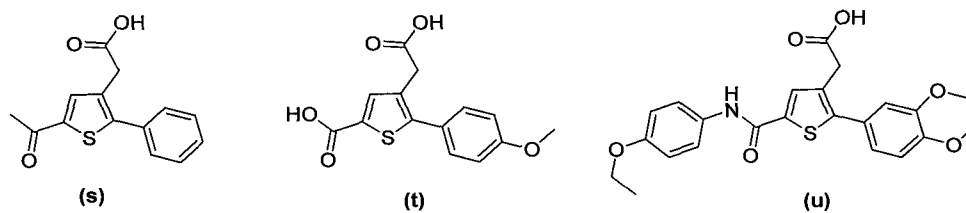
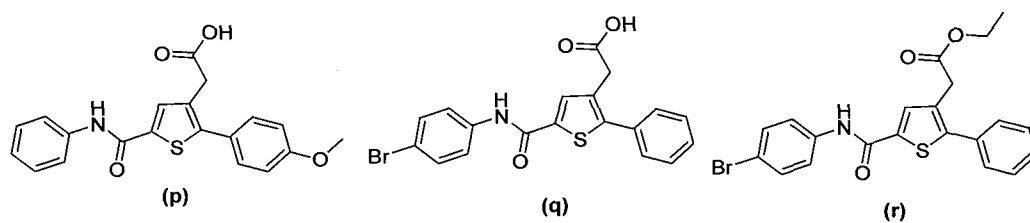
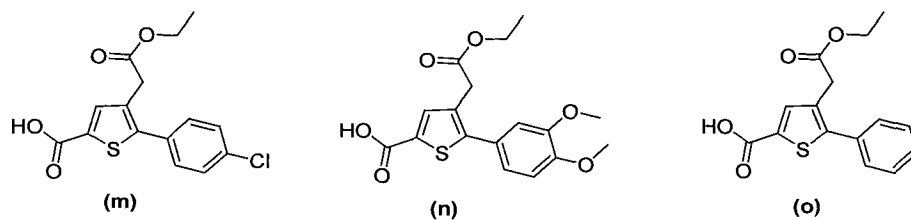
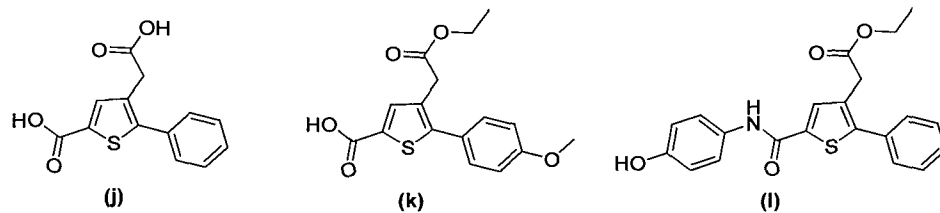
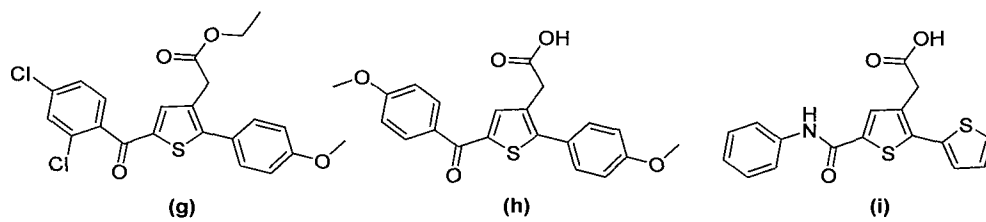
- un groupe NH-NH-CO-hétéroaryle, avantageusement NH-NH-CO-pyridyle.

- 5 **R²** représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₆,
avantageusement un groupe méthyle ; un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle,
avantageusement un groupe(alkyle en C₁-C₆)phényle, en particulier un
groupe benzyle ; ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)O(alkyle en C₁-C₆),
avantageusement un groupe -CH₂OCH₃ ; avantageusement **R²** représente
10 un atome d'hydrogène ;
R³ représente
- un groupe -COOR⁵, dans lequel **R⁵** représente un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle en C₁-C₆, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle,
isopropyle et t-butyle, ou le groupe glucopyranose ;
15 - un groupe -COSR⁶, dans lequel **R⁶** représente un atome d'hydrogène ou
un groupe alkyle en C₁-C₆;
- un groupe -CONR⁷R⁸, dans lequel **R⁷** représente un atome d'hydrogène
ou un groupe alkyle en C₁-C₆, tel qu'un groupe méthyle, et **R⁸** représente
un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement
20 éthyle ou méthyle, éventuellement substitué par un groupe -OH, tel que
par exemple -(CH₂)₂OH ; un groupe -OH ; un groupe -O(alkyle en C₁-C₆),
avantageusement -Oéthyle ; un groupe -NH₂ ; un groupe -(alkyle en C₁-
C₆)NR⁹R¹⁰, avantageusement -(CH₂)₂NR⁹R¹⁰, dans lequel **R⁹** et **R¹⁰**
représentent tous les deux un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement
25 un groupe méthyle ou éthyle ; un groupe -(alkyle en C₁-C₆)COOH
avantageusement -CH₂COOH ; un groupe -(alkyle en C₁-C₆)COO(alkyle en
C₁-C₆) avantageusement -CH₂COOéthyle ; un groupe aryle
avantageusement phényle (Ph); ou un groupe hétéroaryle ; des exemples

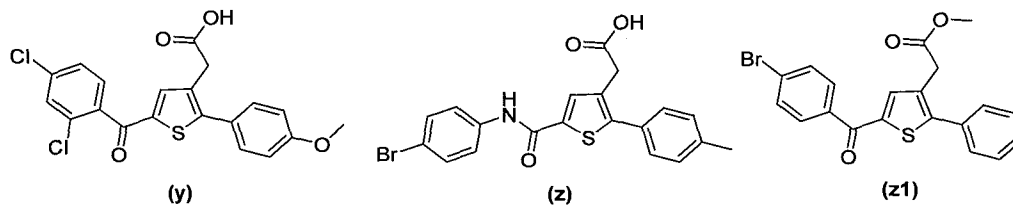
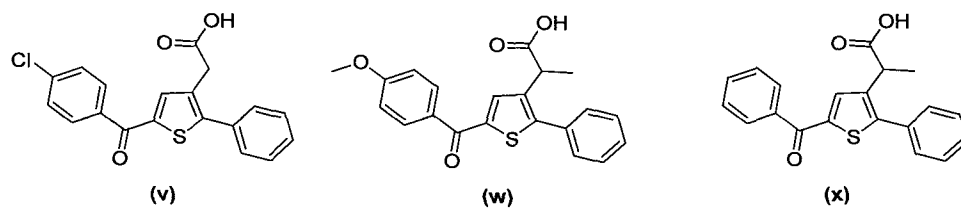
de groupe $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ sont CONH_2 , CONHEt , CONHOH , CONHOEt , CONHNH_2 , $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$, $\text{CONMeCH}_2\text{COOH}$, $\text{CONMeCH}_2\text{COOEt}$, CONMeOMe , CONHPh et CONHhétéroaryle ;

- 5 - un groupe $-\text{CSNR}^{11}\text{R}^{12}$ dans lequel R^{11} et R^{12} représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, tel que par exemple un groupe éthyle, avantageusement R^{11} représente un atome d'hydrogène et R^{12} représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$, tel que par exemple un groupe éthyle ;
- 10 - un groupe $-\text{CN}$;
 - un groupe $-\text{C}(=\text{NH})\text{NHOH}$;
 - un groupe $-\text{COmorpholine}$;
 - un groupe $-\text{COpyrrolidine}$;
 - un groupe $-\text{CON-Me-pipérazine}$;
- 15 - un groupe $-\text{COguanidine}$ ou $-\text{COguanidine-BOC}$;
 - un groupe tétrazole ; ou
 - un groupe oxadiazolone ;
 ou un énantiomère, diastéréoisomère, hydrate, solvate, tautomère, mélange racémique ou sel pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci,
- 20 à l'exception des composés (a) à (z1) de formule suivante :





5



Les documents [1] à [9] divulguent 11 composés de structures couvertes par la formule générale (I) (composés (a) à (e), (q), (t), (v) à (x) et (z1) ci-dessus) sans toutefois décrire d'activité antidiabétique. Ils ont donc été exclus des produits de formule (I) mais pas de l'utilisation de ces produits dans le traitement ou la prévention du diabète.

Par ailleurs 16 composés de structures couvertes par la formule générale (I) (composés (f) à (p), (r), (s), (u), (y) et (z) ci-dessus) sont disponibles commercialement sans toutefois qu'une quelconque activité thérapeutique ne soit divulguée. Ils ont donc été exclus des produits de formule (I) mais pas de l'utilisation de ces produits à titre de médicament et en particulier dans le traitement ou la prévention du diabète.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « groupe aryle », un cycle aromatique ayant 5 à 8 atomes de carbones ou plusieurs cycles aromatiques fusionnés ayant 5 à 14 atomes de carbones. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes monocycliques ou bicycliques, de préférence phényle ou naphthyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe phényle (Ph).

Dans le cadre de la présente invention on entend par « groupe hétéroaryle », tout groupe aromatique hydrocarboné de 3 à 9 atomes contenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène. L'hétéroaryle selon la présente invention peut être constitué par un ou plusieurs cycles fusionnés. Des exemples de groupes hétéroaryle sont les groupes furyle, isoxazyle, pyridyle, thiazolyle, pyrimidyle, benzimidazole, benzoxazole, benzothiazole. Avantageusement le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes furyle, pyridyle et thiazolyle. De façon avantageuse il s'agit du groupe furyle.

Dans le cadre de la présente invention on entend par «atome d'halogène» tout atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl, Br, I ou F, en particulier choisi parmi F, Cl ou Br, en particulier F ou Cl.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « groupe alkyle en
5 C₁-C₆ », tout groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbones, linéaire ou ramifié, en particulier, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, t-butyle, n-pentyle, n-hexyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe méthyle, éthyle, iso-propyle ou t-butyle, en particulier d'un groupe méthyle ou éthyle, plus particulièrement
10 d'un groupe méthyle.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « groupe cycloalkyle en C₃-C₆ », tout cycle saturé et hydrocarboné comprenant de 3 à 6 atomes de carbones, en particulier, le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe
15 cyclopropyle ou cyclohexyle.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « (groupe alkyle en C₁-C₆)aryle », tout groupe aryle tel que défini ci-dessus, lié par l'intermédiaire d'un groupe alkyle en C₁-C₆ tel que défini ci-dessus. En particulier un exemple de (groupe alkyle en C₁-C₆)aryle est un groupe
20 benzyle ou -(CH₂)₂phényle.

Dans le cadre de la présente invention on entend par «pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la préparation d'une composition pharmaceutique qui est généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable
25 pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « sels pharmaceutiquement acceptables d'un composé » des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent

l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

- (1) les sels d'addition d'acide formés avec des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique, l'acide citrique, l'acide éthanesulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires ; ou
- (2) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin, un ion de métal alcalino-terreux ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.
- Dans le cadre de la présente invention on entend par « solvate d'un composé », tout composé obtenu par addition d'une molécule de solvant inerte sur le composé selon l'invention, le solvate se formant en raison de leur force d'attraction mutuelle. Les solvates sont par exemple des

alcoolates du composé. Un hydrate est un solvate dans lequel le solvant inerte utilisé est l'eau. Il peut être mono, di ou trihydraté.

Dans le cadre de la présente invention on entend par « tautomère » tout isomère de constitution des composés selon la présente invention qui sont

5 interconvertibles par la réaction chimique réversible appelée tautomérisation. Dans la plupart des cas, la réaction se produit par migration d'un atome d'hydrogène accompagnée d'un changement de localisation d'une double liaison. Dans une solution d'un composé capable de tautomérisation, un équilibre entre les 2 tautomères se crée. Le rapport

10 entre tautomères est alors fonction du solvant, de la température et du pH. La tautomérisation est donc la transformation d'un groupement fonctionnel en un autre, le plus souvent par déplacement concomitant d'un atome d'hydrogène et d'une liaison π (liaison double ou triple). Des tautomères courants sont par exemple les paires aldéhydes / cétones - alcools ou plus

15 précisément énoles; amides - acides imidiques; lactames - lactimes; imines - énamines; énamines - énamines. En particulier il peut inclure une tautomérisation cycle - chaîne qui a lieu lorsque le mouvement du proton est accompagné par la transformation d'une structure ouverte à un cycle.

Dans un mode de réalisation avantageux de la présente invention,

20 représente une liaison et **W** représente un atome d'oxygène ou le groupe $-\text{NOR}^4$, dans lequel **R**⁴ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ tel que par exemple un groupe méthyle ou éthyle, ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle tel que par exemple un groupe (alkyle en C₁-C₆)phényle, en particulier un groupe benzyle, le groupe aryle,

25 avantageusement phényle, étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-\text{CN}$; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F; $-\text{O}(\text{alkyle en C}_1\text{-C}_6)$

avantageusement -OMe, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe; alkyle en C₁-C₆ substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe ou par un groupe -OH ; -SO₂(alkyle en C₁-C₆) ; -CONRa'Rb' dans lequel **Ra'** représente un atome d'hydrogène ou une groupe alkyle en C₁-C₆ et **Rb'** représente un groupe alkyle en C₁-C₆, ou -OH . Avantageusement

 représente une liaison et **W** représente un atome d'oxygène ou le groupe -NOR⁴, dans lequel **R⁴** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ tel que par exemple un groupe méthyle ou éthyle, encore plus avantageusement **W** représente un atome d'oxygène.

Dans un autre mode de réalisation avantageux de la présente invention, **Y** représente un aryle, avantageusement phényle, un groupe hétéroaryle, avantageusement furyle, ou un groupe benzo-1,3-dioxole, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe ; ou -OH ; De façon avantageuse **Y** représente un groupe aryle, avantageusement phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué, par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F, en particulier Cl; ou -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe. Avantageusement la substitution sur le groupe phényle se trouve en ortho et/ou en méta et/ou en para. De façon encore plus avantageuse **Y** représente un groupe phényle substitué, avantageusement en ortho et/ou

méta et/ou para, par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement Cl et/ou F, en particulier Cl.

Dans encore un autre mode de réalisation avantageux de la présente invention, **R¹** représente un groupe cycloalkyle en C₃-C₆,
5 avantageusement cyclopropyle ou cyclohexyle ; un groupe aryle, avantageusement phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe; ou alkyle en C₁-C₆ avantageusement méthyle; un
10 groupe hétéroaryle, avantageusement furanyle, pyridyle ou thiazolyle, le groupe furanyle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, en particulier Cl, (de préférence il est non substitué) ; ou un groupe morpholine. De façon avantageuse **R¹** représente un groupe phényle (Ph), le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
15 groupes choisis parmi un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F, en particulier Cl, et -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe, en particulier le groupe phényle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe; ou un groupe furanyle, pyridyle ou thiazolyle, le groupe furanyle étant
20 éventuellement substitué par un atome d'halogène, en particulier Cl, (de préférence il est non substitué).

Dans un autre mode de réalisation de la présente invention, **R²** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, avantageusement un groupe méthyle, ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)O(alkyle en C₁-C₆), en
25 particulier un atome d'hydrogène.

Dans encore un autre mode de réalisation avantageux de la présente invention, **R³** représente un groupe -COguanidine, un groupe -COOR⁵,

dans lequel **R**⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, isopropyle et t-butyle; un groupe -CONR⁷R⁸, dans lequel **R**⁷ représente un atome d'hydrogène et **R**⁸ représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₆ , avantageusement éthyle ou méthyle, éventuellement substitué par un groupe -OH, tel que par exemple -(CH₂)₂OH ; un groupe -OH ; un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -Oéthyle ; ou un groupe -(alkyle en C₁-C₆)NR⁹R¹⁰ dans lequel **R**⁹ et **R**¹⁰ représentent tous les deux un groupe alkyle en C₁-C₆ avantageusement un groupe méthyle ou éthyle ; ou un groupe -COMorpholine ; De façon avantageuse, **R**³ représente un groupe -CONHOH, un groupe -COguanidine ou un groupe -COOR⁵, dans lequel **R**⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, isopropyle et t-butyle. De façon encore plus avantageuse **R**³ représente un groupe -COOR⁵, dans lequel **R**⁵ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, isopropyle et t-butyle. De façon particulièrement avantageuse, **R**³ représente un groupe -COOH ou COOEt, en particulier COOH.

Dans un mode de réalisation particulièrement intéressant de la présente invention, les dérivés thiophènes sont choisis parmi les composés de formule 1 à 187 tels qu'indiqués dans le tableau 1 ci-après.

Dans un autre mode de réalisation encore plus intéressant les dérivés thiophènes sont choisis parmi les 102 composés numérotés 3, 5, 6, 10-15, 18, 19, 21, 22, 24-27, 29-33, 35, 39, 40, 43, 44, 46, 48-52, 56, 58-61, 63-65, 67, 68, 70-78, 81, 83, 84, 86, 89, 91, 93, 95, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108-110, 114, 123-125, 127, 128, 130, 133, 136, 137, 139, 140, 142-144, 148, 149, 154, 155, 156-159, 165-167, 175, 176 et 182-187 indiqués dans le tableau 1 ci-après.

Encore plus avantageusement il s'agit des composés 10, 13, 49, 56, 58, 60, 63, 100, 104, 110, 124, 127, 128, 130, 136, 143, 148, 149, 156, 157-159, 167, 175, 176, 184 et 185 indiqués dans le tableau 1 ci-après.

La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique
5 comprenant un dérivé thiophène selon la présente invention et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Ces compositions peuvent être formulées pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme. La posologie varie selon le traitement et selon l'affection en cause. Ces compositions pharmaceutiques sont
10 adaptées pour une administration par n'importe quelle voie appropriée, par exemple par voie orale (incluant buccale et sublinguale), par voie rectale, nasale, topique (incluant transdermique), vaginale, intraoculaires ou parentérale (incluant sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse).
Avantageusement les compositions pharmaceutiques sont adaptées pour
15 une administration par voie orale. Ces formulations peuvent être préparées en utilisant tous les procédés connus par l'homme du métier en combinant les ingrédients actifs avec les excipients pharmaceutiquement acceptables appropriés.

Les formes unitaires d'administrations appropriées par voie orale
20 comprennent les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales dans des liquides aqueux ou non aqueux, les mousses comestibles ou alimentaires, ou les émulsions liquides eau-dans-huile ou huile-dans-eau. Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimé, on mélange l'ingrédient actif principal,
25 avantageusement sous forme de poudre, avec un excipient pharmaceutique approprié tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut

enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

- 5 On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif, avantageusement sous forme de poudre, avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures, en particulier des gélules de gélatine. Des lubrifiants tels que par exemple le talc, le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium ou le polyéthylène glycol sous
- 10 forme solide peuvent être ajoutés dans la composition avant sa mise en gélule. Un désintégrant ou un solubilisant tels que par exemple le carbonate de calcium ou le carbonate de sodium peuvent également être ajoutés afin d'améliorer la disponibilité du médicament après la prise de la gélule.
- 15 En outre on peut ajouter si nécessaire dans le mélange, des liants, des lubrifiants et des désintégrant appropriés de même que des colorants. Les liants appropriés peuvent être par exemple l'amidon, la gélatine, les sucres naturels tels que par exemple le glucose ou le bêta-lactose, des agents sucrants fabriqués à partir de maïs, du caoutchouc synthétique ou naturel
- 20 tel que par exemple l'acacia ou l'alginate de sodium, de la carboxyméthylcellulose, du polyéthylène glycol, des cires et similaires. Les lubrifiants utilisables dans ces formes de dosage incluent l'oléate de sodium, le stéarate de sodium, le stéarate de magnésium, le benzoate de sodium, l'acétate de sodium, le chlorure de sodium et similaires. Les
- 25 désintégrant incluent l'amidon, la méthylcellulose, l'agar, la bentonite, la gomme de xanthane et similaires. Les comprimés sont formulés par exemple par préparation d'un mélange de poudre, granulation ou pressage à sec du mélange, addition d'un lubrifiant et d'un désintégrant et

pressage du mélange pour donner les comprimés. Un mélange de poudre est préparé par mélange du principe actif additionné de façon appropriée avec un diluant ou une base et optionnellement avec un liant tel que par exemple la carboxyméthylcellulose, l'alginate, la gélatine ou la

5 polyvinylpyrrolidone, un retardant de dissolution tel que par exemple la paraffine, un accélérateur d'absorption tel que par exemple un sel quaternaire et/ou un absorbant tel que par exemple la bentonite, le kaolin ou le phosphate dicalcique. Les mélanges de poudres peuvent être granulés par mouillage avec un liant tel que par exemple un sirop, une

10 pâte d'amidon, du mucilage d'acacia ou des solutions de cellulose ou de matériaux polymères et pressage à travers un tamis. Les granules peuvent être lubrifiés par addition d'acide stéarique, de sel de stéarate, de talc ou d'une huile minérale de façon à éviter qu'ils collent aux moules permettant la fabrication des comprimés. Le mélange lubrifié est alors pressé pour

15 donner les comprimés. Une couche protectrice opaque ou transparente consistant en une couche shellac, une couche de sucre ou de matériaux polymères est éventuellement présente. Des colorants peuvent être ajoutés à ces enrobages façon à les différencier des autres comprimés.

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir l'ingrédient

20 actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié. En général les préparations de sirop sont obtenues par dissolution du composé dans une solution aqueuse avec un agent donnant du goût approprié alors que les élixirs sont préparés en utilisant un véhicule alcoolique non toxique.

25 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, tels que par exemple

des alcools isostéaryle éthoxylés et des éthers de sorbitol polyoxyéthylène, et de même qu'avec des correcteurs du goût ou des édulcorants.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du

5 beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

10 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports additifs.

Les compositions pharmaceutiques adaptées pour une administration par voie topique peuvent être formulées sous forme de crème, d'onguent, de suspension, de lotion, de poudre, de solution, de pâte, de gel, de spray,

15 d'aérosols ou d'huiles.

Des compositions pharmaceutiques adaptées à l'administration par voie nasale dans lequel l'excipient support est à l'état solide comprennent des poudres ayant des tailles de particules par exemple dans la gamme de 20 à 500 microns, administrées par inhalation à partir d'un récipient

20 contenant la poudre disposé à proximité du nez.

Les formulations pharmaceutiques adaptées à l'administration par voie vaginale peuvent assez être administrées sous forme de tampon, crème, gel, pâtes, mousse ou spray.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition pharmaceutique
25 selon la présente invention comprend en outre un autre agent actif, ayant avantageusement un effet complémentaire ou synergique. En particulier cet agent actif est un autre antidiabétique, avantageusement choisi parmi l'insuline, les sulfonylurées, les glinides, les biguanides, les

thiazolidinediones, les agonistes GLP-1R, les inhibiteurs de DPP-IV, les inhibiteurs SGLT-2, de façon avantageuse choisie parmi l'insuline, le glibenclamide, le gliclazide, le glipizide, le glimepiride, le repaglinide, le nateglinide, la metformine, la troglitazone, la rosiglitazone, la pioglitazone, 5 l'exenatide, le liraglutide, la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine, l'alogliptine, la dapagliflozine. Plus particulièrement il s'agit de la metformine. Ce second agent actif peut être administré dans la même composition pharmaceutique que le dérivé thiophène de la présente invention. Il peut être aussi administré séparément, soit au même 10 moment soit de façon étalée dans le temps. Avantageusement ce second agent actif est administré par voie orale.

La présente invention concerne de plus un dérivé thiophène selon la présente invention ou choisi parmi les composés de formule (f) à (p), (r), (s), (u), (y) et (z) tels que définis ci-dessus pour utilisation à titre de 15 médicament. En effet, comme indiqué ci-dessus les composés (f) à (p), (r), (s), (u), (y) et (z) sont disponibles commercialement, sans qu'une quelconque activité thérapeutique ne leur soit associée. Ainsi donc ils n'ont jamais été divulgués à titre de médicament.

La présente invention concerne également l'utilisation d'un dérivé 20 thiophène selon la présente invention ou choisi parmi les composés de formule (f) à (p), (r), (s), (u), (y) et (z) tels que définis ci-dessus pour la préparation d'un médicament.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) présentent une activité antihyperglycémiant. Ils peuvent réduire l'hyperglycémie, plus 25 particulièrement l'hyperglycémie du diabète de type 2. Notamment, les composés de l'invention présentent une activité antihyperglycémique et sont donc utiles dans le traitement et/ou la prévention du diabète, de ses

complications et/ou des pathologies associées, tel que par exemple les pathologies associées au syndrome métabolique, avantageusement le diabète de type 2 ou l'hyperglycémie. Ces médicaments sont particulièrement actifs chez les personnes âgées. On entend par
5 « personnes âgées » des personnes, homme ou femmes, ayant 65 ans ou plus..

Le terme « résistance à l'insuline » tel qu'utilisé dans le cadre de la présente invention, se réfère à une condition ou une quantité normale d'insuline est incapable de produire une réponse physiologique ou
10 moléculaire normale.

La présente invention concerne donc un dérivé thiophène selon l'invention ou choisi parmi les composés de formule (a) à (z1), tels que définis ci-dessus pour utilisation à titre de médicament destiné au traitement et/ou à la prévention du diabète, de ses complications et/ou des pathologies
15 associées, avantageusement du diabète de type 2 et de l'hyperglycémie.

En effet comme indiqué ci-dessus les composés de formule (a) à (z1) n'ont jamais été divulgués en tant qu'agent antidiabétique.

Les inventeurs ont découvert que les dérivés selon la présente invention permettaient de stimuler la sécrétion d'insuline par les cellules INS1 et
20 d'inhiber la production hépatique de glucose au niveau d'hépatocytes isolés de rat.

Avantageusement le diabète est choisi parmi les diabètes précoces, tardifs, pédiatriques, des personnes âgées et gestationnels, en particulier des personnes âgées. De façon avantageuse les défauts du diabète et les
25 complications et/ou pathologies associées au diabète sont choisies parmi l'hyperglycémie, les anomalies fonctionnelles et quantitatives des cellules pancréatiques endocrines, la résistance à l'insuline, la neuropathie diabétique, la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique,

l'inflammation, l'obésité, l'hypertension, les problèmes cardiovasculaires, microvasculaires, neurologiques et de cicatrisation des plaies. Avantageusement il s'agit de l'hyperglycémie, des anomalies fonctionnelles et quantitatives des cellules pancréatiques endocrines, de la résistance à
5 l'insuline et de l'inflammation.

De façon avantageuse le patient traité présente des facteurs de risques associés au diabète, c'est-à-dire un taux d'affection directement ou indirectement associée avec l'apparition du diabète. En particulier cela comprend l'historique familial, le diabète gestationnel, l'excès de poids,
10 l'obésité, l'insuffisance d'exercice physique, l'hypertension, un haut niveau de triglycérides, l'inflammation et l'hyperlipidémie.

La présente invention concerne de plus l'utilisation d'un dérivé thiophène selon l'invention ou choisi parmi les composés de formule (a) à (z1) tels que définis ci-dessus pour la fabrication d'un médicament destiné au
15 traitement et/ou à la prévention du diabète, de ses complications et/ou des pathologies associées, avantageusement du diabète de type 2 et de l'hyperglycémie.

Elle concerne enfin une méthode de traitement et/ou de prévention et/ou de traitement prophylactique et/ou pour retarder l'apparition du diabète, de ses complications et/ou des pathologies associées, avantageusement
20 du diabète de type 2 et de l'hyperglycémie, comprenant l'administration d'une quantité efficace d'un dérivé thiophène selon l'invention ou choisi parmi les composés de formule (a) à (z1), tels que définis ci-dessus à un patient qui en a besoin.

25 La quantité efficace sera adaptée selon la nature et la sévérité de la pathologie à traiter, la voie d'administration et aussi le poids et l'âge du

patient. En générale l'unité de doses variera entre 0,5 mg et 2000 mg par jour, en une prise ou plusieurs, avantageusement entre 1 et 1000 mg.

Les dérivés thiophènes selon l'invention sont fabriqués par des méthodes bien connues de l'homme du métier et en partie par des méthodes telles
5 que décrites ci-après.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description et des exemples qui suivent qui sont donnés à titre indicatif non limitatif.

Description des synthèses et schémas généraux

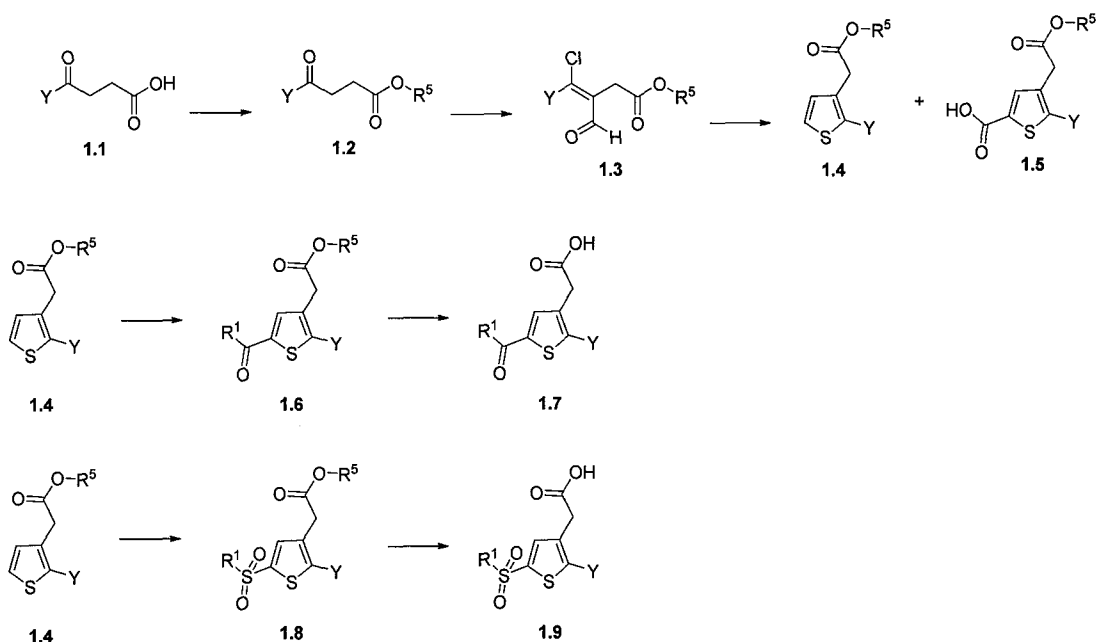
Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par
10 application ou adaptation de toute méthode connue en soi de et/ou à la portée de l'homme du métier, notamment celles décrites par Larock dans Comprehensive Organic Transformations, VCH Pub., 1989, ou par application ou adaptation des procédés décrits dans les procédures qui suivent.

15 La synthèse des molécules de formule générale (I) est proche, parfois identique, de ce qui a été décrit dans les documents [2], [5], [9], [10], [11] et [12] sans que cette liste de références puisse être considérée comme exhaustive.

Les différents groupements R^1 à R^8 et Y des schémas 1 à 13 font
20 référence aux définitions précédemment données.

Schéma 1 : La formation du noyau thiophène peut se réaliser en 3 étapes à partir d'un acide 4-phényle-4-oxo butanoïque correctement substitué, la fonction acide est estérifiée selon les conditions classiques, une chloroformylation est réalisée en une étape avant la cyclisation en
25 présence de soufre. Le produit majeur de cette réaction est l'intermédiaire **1.4** dont la formation s'accompagne de la production de

sous-produit **1.5**. **1.4** est ensuite acylé ou sulfonylé selon des conditions de type Friedel-Craft, la saponification de la fonction ester permet d'aboutir à des produits de type **1.7** et **1.9** respectivement.



- 5 La préparation d'esters complexes peut être envisagée à partir des acides **1.7** ou **1.9** selon des conditions d'estérification classiques ou par préparation d'un chlorure d'acide intermédiaire suivi d'une réaction d'acylation. Des réactions de trans-estérifications à partir des dérivés de type **1.6** ou **1.8** peuvent également être réalisées selon des conditions
- 10 classiques.

Schéma 2 : La préparation d'amides de type **2.1** a pu être réalisée à partir de dérivés **1.7** en passant par un chlorure d'acide intermédiaire et en réalisant une réaction d'acylation sur une amine, ou bien en conditions de couplages peptidique telles que

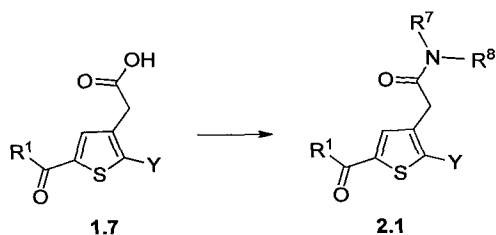
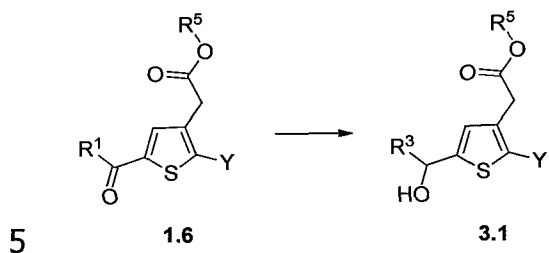
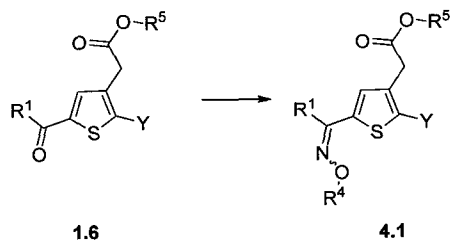


Schéma 3 : La réduction de la cétone a été réalisée dans les conditions classiques de réduction qui se sont avérées être sélectives.



5

Schéma 4 : La préparation d'oximes a été réalisée à partir de dérivés 1.6.



10 **Schéma 5 :** Des dérivés de formule **1.5** ont été utilisés pour la
préparation d'amides en passant par la formation intermédiaire d'un
chlorure d'acide et en réalisant une réaction d'acylation sur une amine, ou
bien en conditions de couplages peptidique telles que EDC.HCl, HOBt ou
encore PyBOP. A représente un groupement aryle, un groupement (alkyle
15 en C₁-C₆) aryle ou encore un groupe arylCONH.

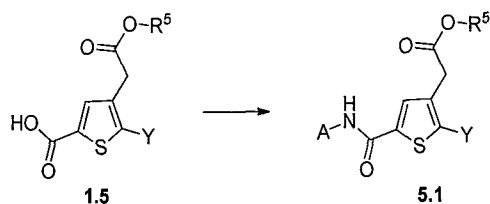


Schéma 6 : Des dérivés substitués en alpha de l'acide ont été préparés par déprotonation dans des conditions basiques suivies de l'addition d'un réactif électrophile. Dans le cas où le réactif électrophile est le bromo(méthoxy)méthane, selon les conditions opératoires, la réaction peut conduire à la formation de l'acrylate de type **6.2**.

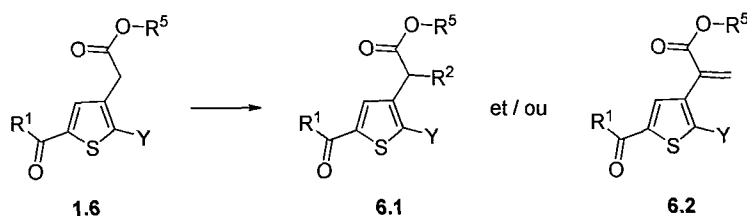
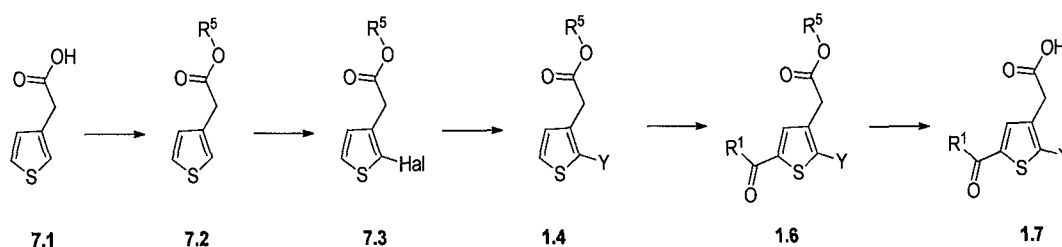
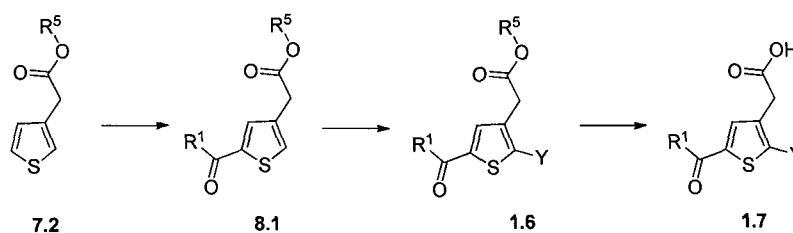


Schéma 7 : L'introduction spécifique de certains groupements a été possible en utilisant une méthode de synthèse alternative à celle décrite dans le schéma 1. Partant d'un thiophène acide acétique, une réaction d'estérification a été réalisée, suivie par une halogénéation, l'introduction de substituants aryles ou hétéroaryles est permises en mettant en œuvre des transformations de type Suzuki, afin d'obtenir des dérivés de type **1.4**, qui sont ensuite travaillés de la même façon que précédemment, c'est-à-dire, engagés dans une réaction d'acylation de type Friedel-Craft puis une saponification afin d'obtenir les dérivés **1.7**.



Hal : représente un atome d'halogène, avantageusement le brome.

Schéma 8 : La simplification de cette procédure est envisageable dans certains cas, des dérivés de type **8.1** ont été préparés par acylation de dérivés type **7.2** et ont été engagés dans des réactions d'arylation pallado catalysées impliquant des dérivés iodophényles afin d'obtenir les dérivés de type **1.6**.



10

Schéma 9 : Une méthode alternative de préparation des composés de formule I fait appel à un dérivé 2-boronate-3-méthylthiophène qui est engagé dans une réaction de type Suzuki. Les dérivés de type **9.2** sont acylés selon des conditions de Friedel-Craft. L'obtention de dérivés **1.6** se fait par halogénéation, cyanation puis hydrolyse alcoolique des dérivés **9.3**

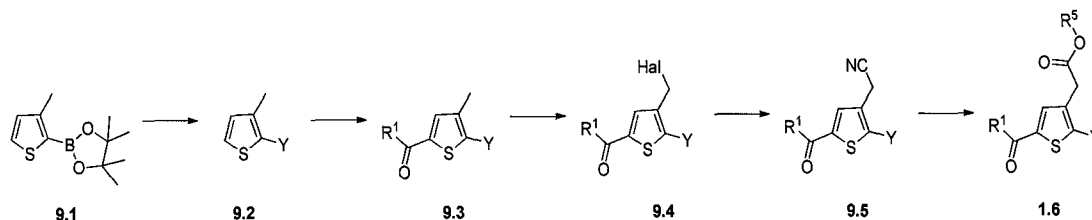


Schéma 10 : Dans le but de permettre l'introduction de groupements spécifiques, une autre méthode de synthèse alternative aux méthodes

précédemment décrites a été mise au point. Partant d'un 5-bromo-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle une réaction de saponification a été réalisée afin d'obtenir l'acide correspondant et pouvoir préparer un amide de Weinreb. En présence d'un organométal de type halomagnésien, les dérivés de type **10.3** ont permis d'obtenir des dérivés de type **10.4**, qui ont ensuite été engagés dans une réaction de type Suzuki, suivie d'une halogénéation puis de cyanation afin d'obtenir les dérivés de type **10.7**. Ces derniers ont été engagés dans des réactions d'hydrolyses alcooliques afin d'obtenir les esters de type **1.6**.

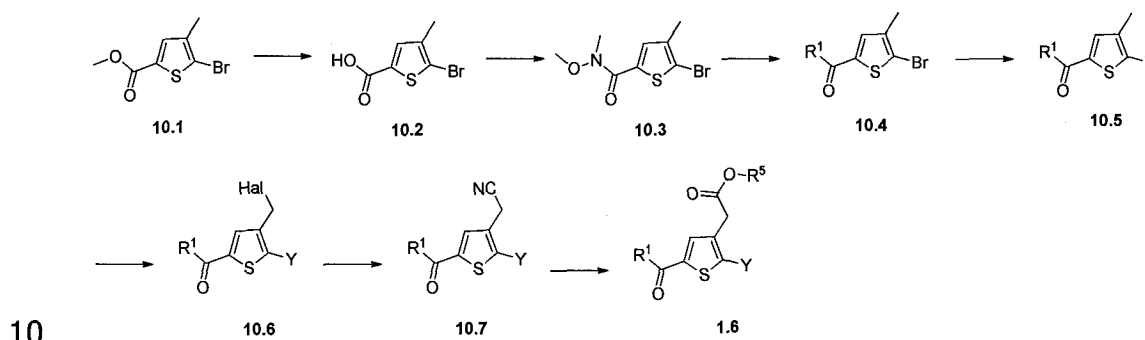


Schéma 11 : L'introduction de substituants à la fonction acide a nécessité une autre méthode de synthèse, qui fait appel à un 2-(thiophén-3-yl)acétonitrile comme produit de départ. ce produit a été engagé dans une réaction d'halogénéation suivie d'un couplage pallado catalysé de type Suzuki pour obtenir les dérivés de type **11.3**, ces produits ont été acylés selon des conditions de Friedel-Craft pour obtenir les dérivés de type **10.7**.

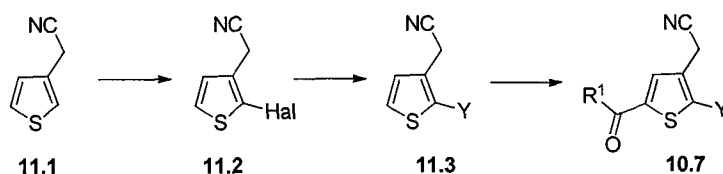
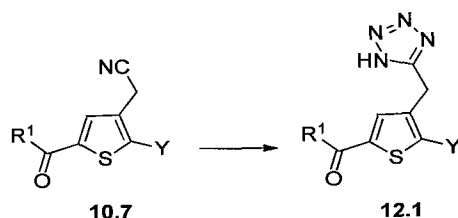
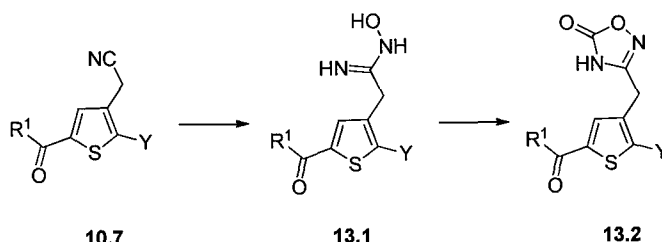


Schéma 12 : Les dérivés de type **10.7** ont été soumis à un traitement avec un azoture afin de former les dérivés tétrazoles **12.1**.



5 **Schéma 13 :** Les dérivés de type **10.7** ont été soumis à un traitement avec une hydroxylamine afin d'obtenir les dérivés ouverts de type **13.1** qui ont ensuite été engagés dans des réactions de carbonylation en présence de carbonyle diimidazole afin d'obtenir les oxadiazolones de type **13.2**.



10

Schéma 14 : Les dérivés de type **1.4** ont été soumis à une hydrolyse en conditions basiques afin d'obtenir les dérivés acide intermédiaires de type **14.1** qui ont ensuite été engagés dans des réactions de couplage

15 peptidique permettant d'obtenir les dérivés de type **14.2** . Ces derniers traités par le réactif de Lawesson forment les thioamides **14.3** correspondants. Enfin une réaction d'acylation de Friedel-Craft donne accès aux composés de type **14.4**.

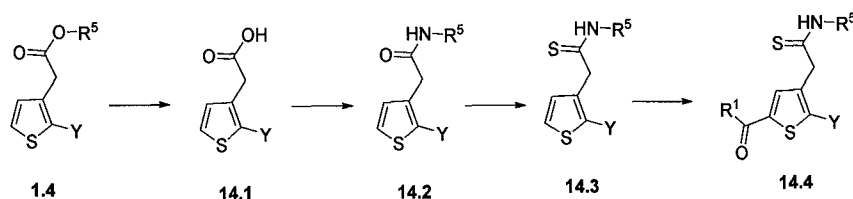
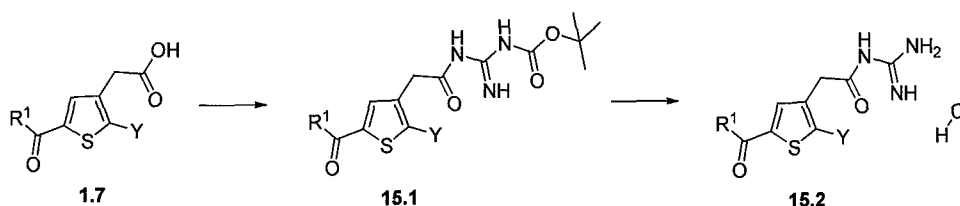


Schéma 15 : Des conditions de couplage peptidique en présence de guanidine-Boc conduisent à partir de dérivés **1.7** à la formation des dérivés de type **15.1** lesquels donnent ensuite accès aux composés déprotégés **15.2** dans des conditions d'hydrolyse acide.



EXEMPLES :

Matériel et méthode

- 10 Les spectres de résonance magnétique nucléaire (**RMN**) du proton (^1H) sont effectués sur un appareil Bruker Avance DPX300 (300,16 MHz). Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (**ppm**). Les spectres sont calibrés sur le déplacement chimique du solvant deutéré utilisé. Les constantes de coupage (**J**) sont exprimées en Hertz (**Hz**) et la
- 15 multiplicité est représentée de la manière suivante, singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), triplet de doublet (td), quadruplet (q), multiplet (m). Les spectres de masse (**SM**) sont réalisés par un spectromètre Agilent Technologies MSD, type G1946A, les échantillons sont ionisés par une source « Atmospheric pressure chemical ionization »
- 20 (**APCI**).

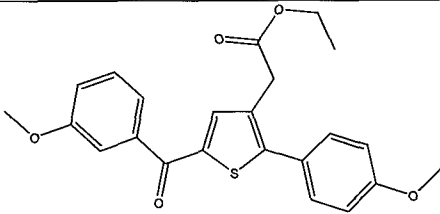
Abréviations

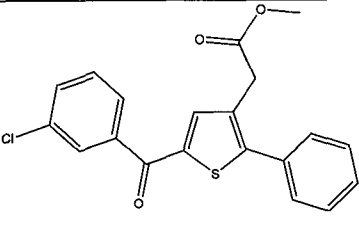
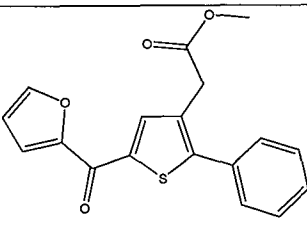
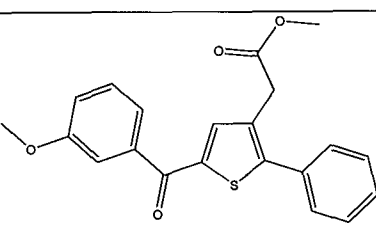
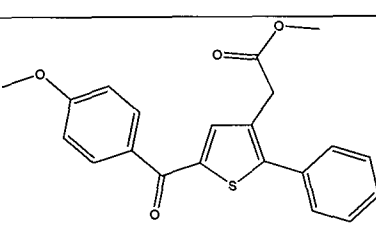
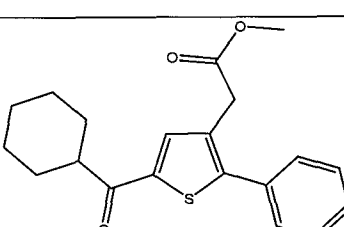
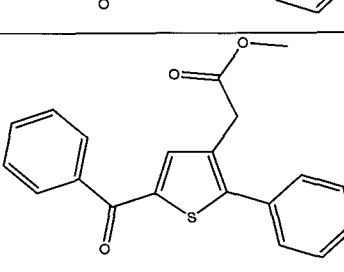
- | | |
|----------------------|--|
| AIBN | azoisobutyronitrile |
| EDC | <i>N</i> -(3-diméthylaminopropyl)- <i>N</i> -éthylcarbodiimide |
| HOBt | 1-hydroxybenzotriazole |
| 25 CDCl ₃ | chloroforme deutéré |

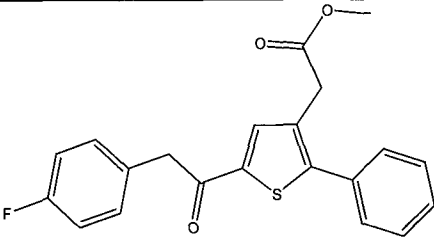
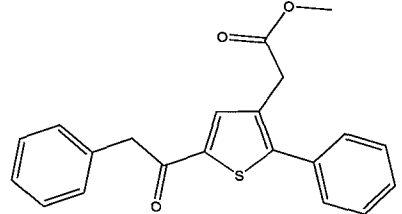
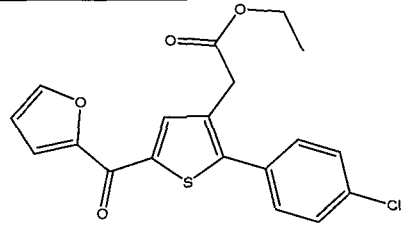
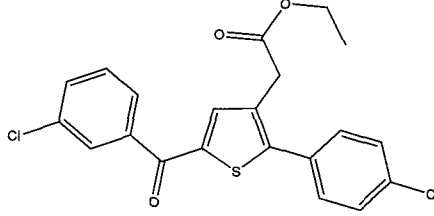
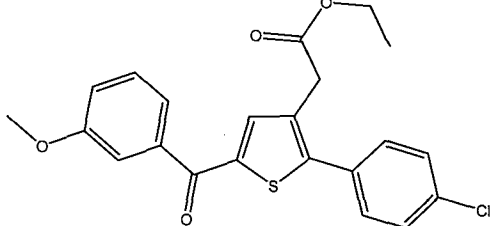
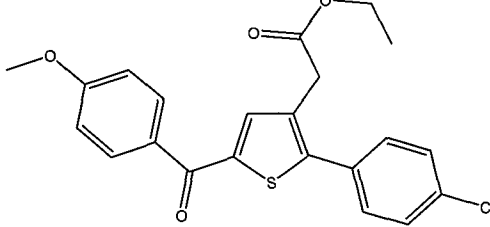
	DMSO	diméthylsulfoxyde deutéré
	PyBOP	(benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate)
	DMPU	1,3-Diméthyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
5	DMF	diméthylformamide
	Boc	tert-butoxycarbonyl
	mmol	milli mole(s)
	μM	micromolaire
	ml	milli litre(s)
10	g	gramme(s)
	M	mol / litre
	N	normal(e)
	nm	nano mètre(s)
	min	minute(s)
15	h	heure(s)
	j	jour(s)
	t.a.	température ambiante
	UV	ultra violet
	ctrl	contrôle
20	HGP	Production Hépatique de Glucose

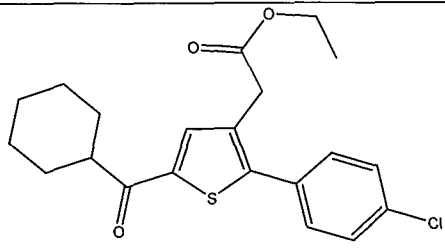
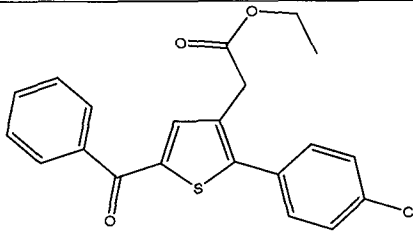
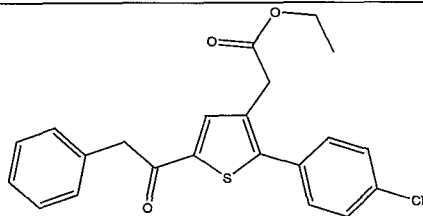
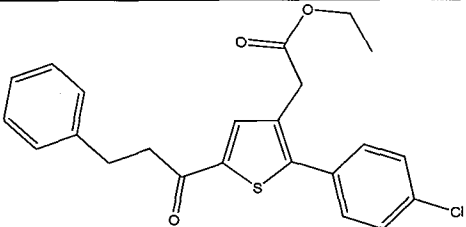
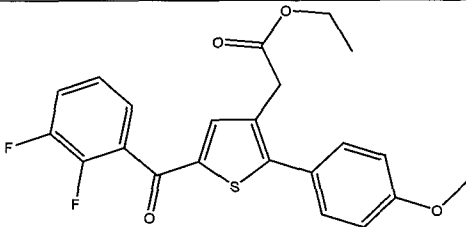
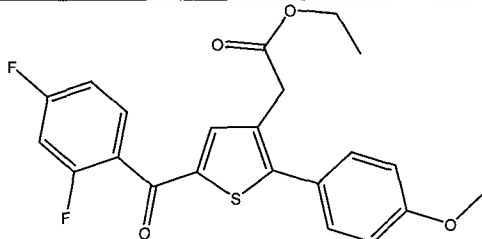
La liste des exemples ci-dessous sert à illustrer le propos de cette invention et non à en limiter le champ d'application.

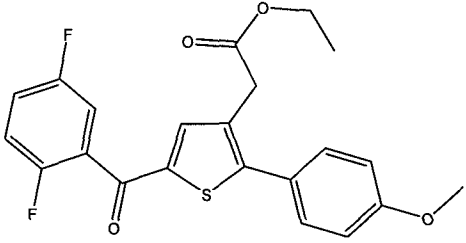
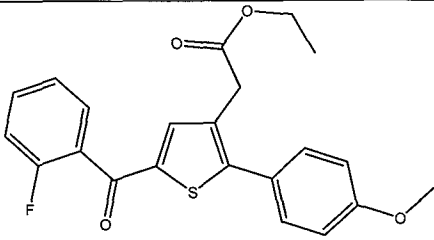
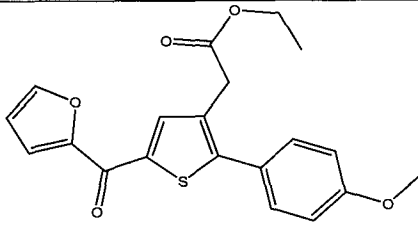
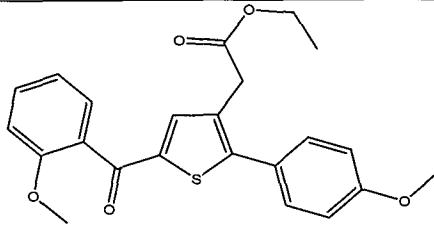
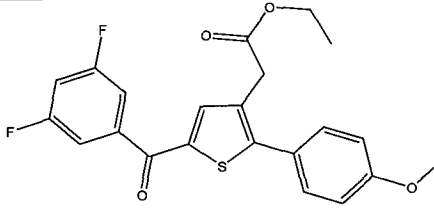
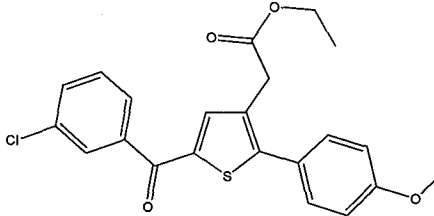
Tableau 1 : Liste des molécules dont la synthèse est exemplifiée

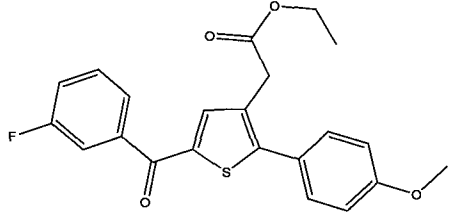
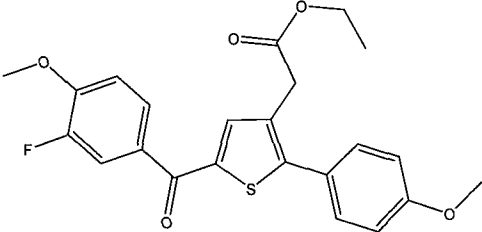
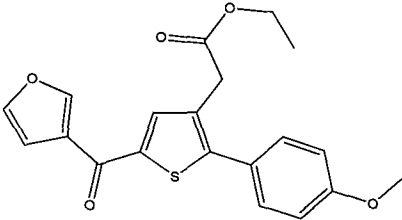
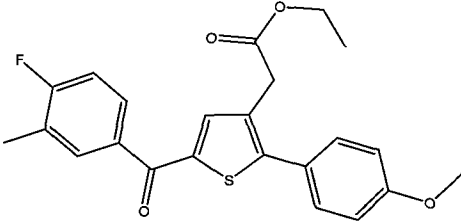
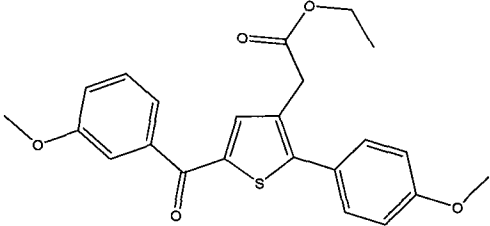
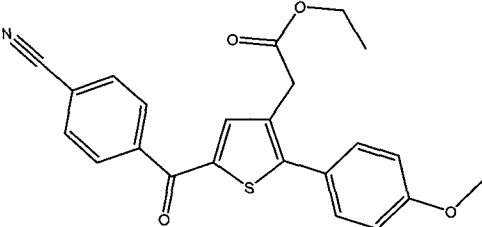
N°	Structure chimique	Nom chimique
1		2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

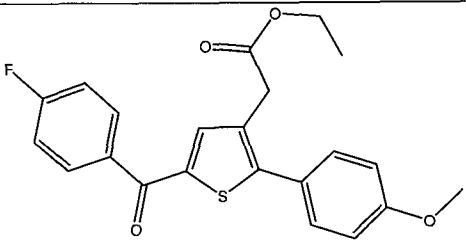
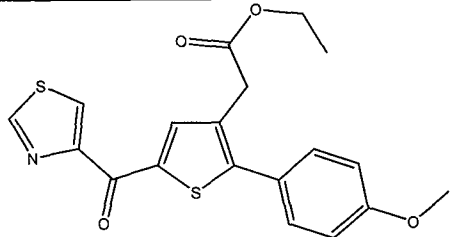
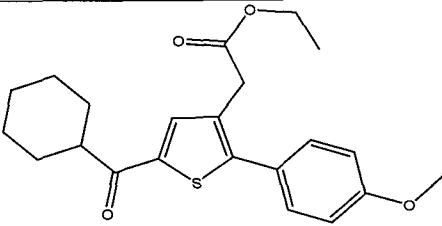
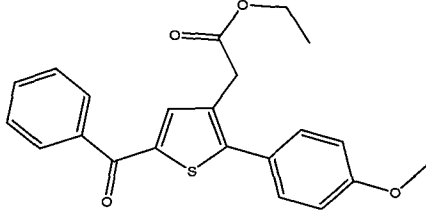
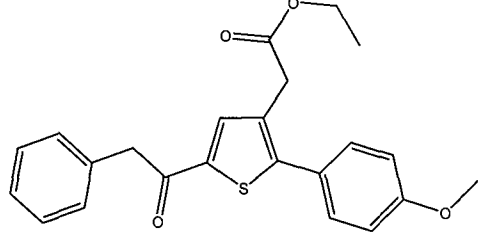
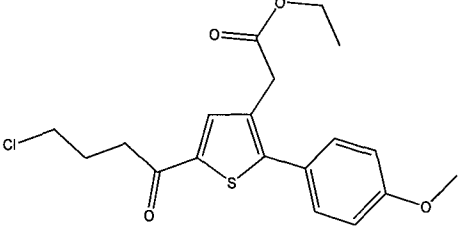
2		2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
3		2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
4		2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
5		2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
6		2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
7		2-(5-benzoyl-2-phenylthiophén-3-yl)acétate de méthyle

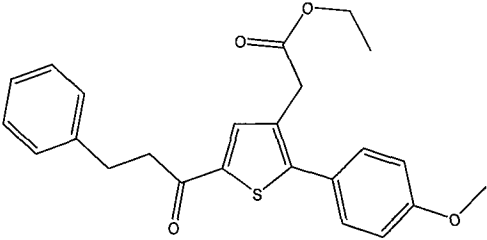
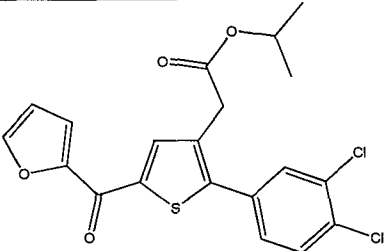
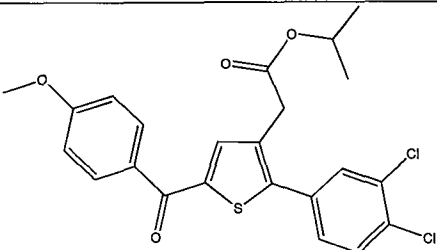
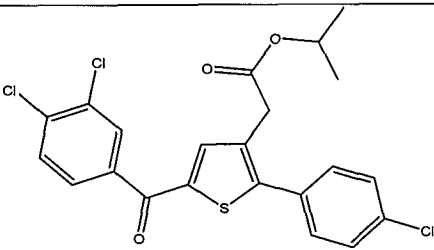
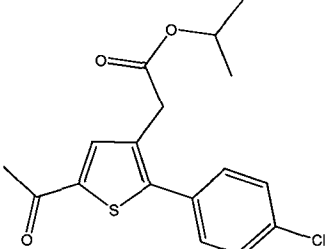
8		2-(5-(2-(4-fluorophényl)acétyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétate de méthyle
9		2-(2-phényl-5-(2-phénylacétyl)thiophén-3-yl)acétate de méthyle
10		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
11		2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
12		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
13		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

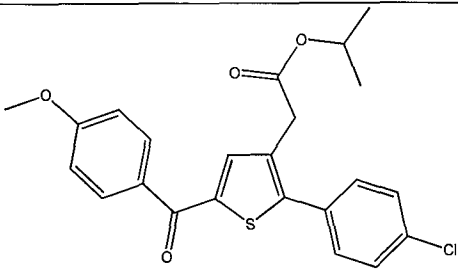
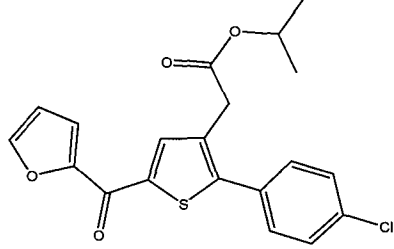
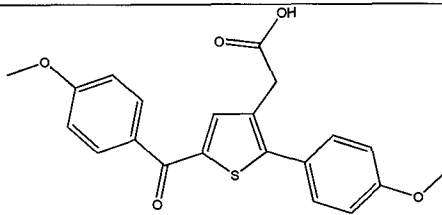
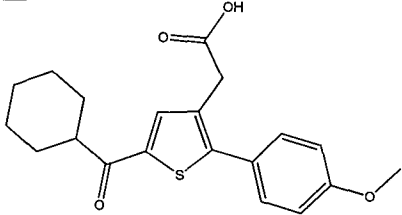
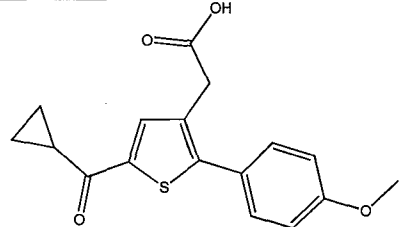
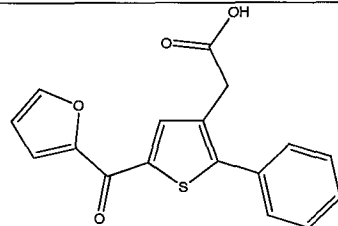
14		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
15		2-(5-benzoyl-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
16		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(2-phénylacétyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
17		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-phénylpropanoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
18		2-(5-(2,3-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
19		2-(5-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

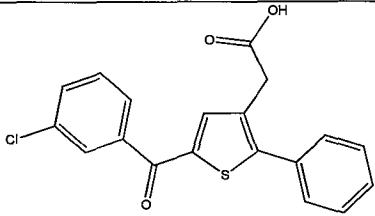
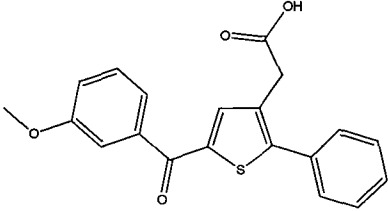
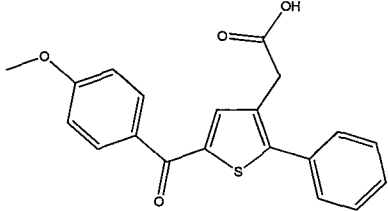
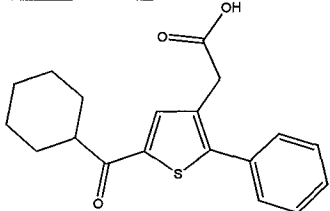
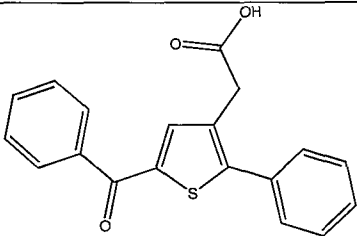
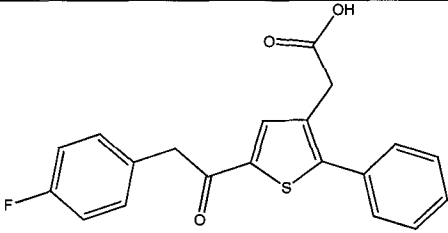
20		2-(5-(2,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
21		2-(5-(2-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
22		2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
23		2-(5-(2-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
24		2-(5-(3,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
25		2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

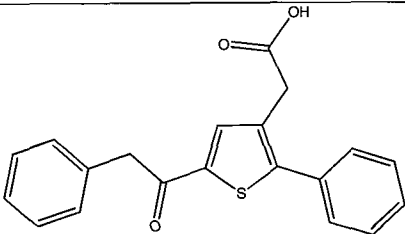
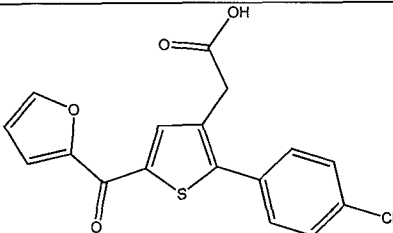
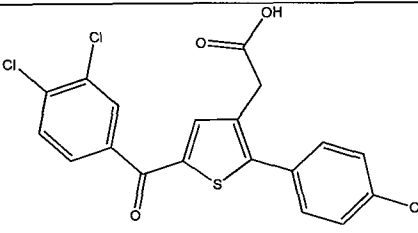
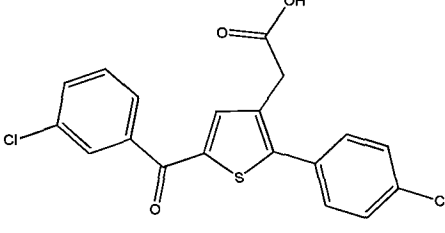
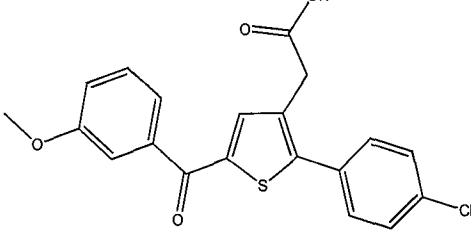
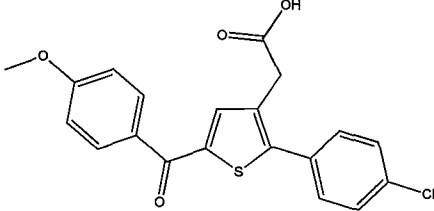
26		2-(5-(3-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
27		2-(5-(3-fluoro-4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
28		2-(5-(furan-3-carbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
29		2-(5-(4-fluoro-3-méthylbenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
30		2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
31		2-(5-(4-cyanobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

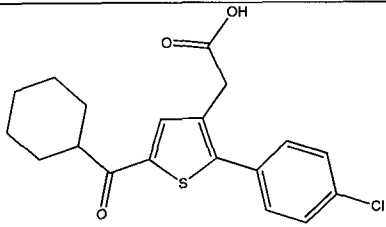
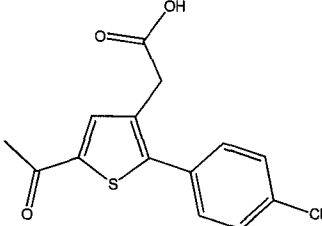
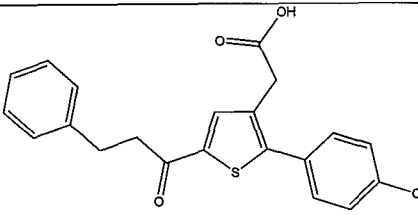
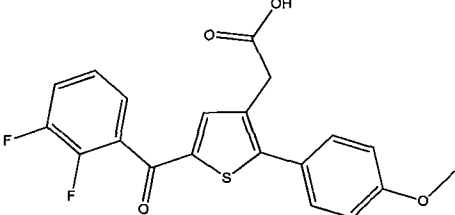
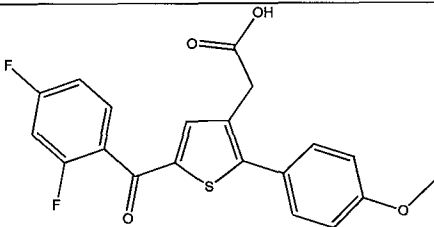
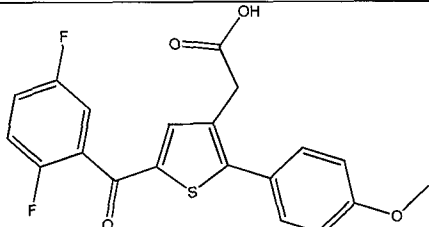
32		2-(5-(4-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
33		2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(thiazole-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
34		2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
35		2-(5-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
36		2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(2-phénylacétyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
37		2-(5-(4-chlorobutanoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

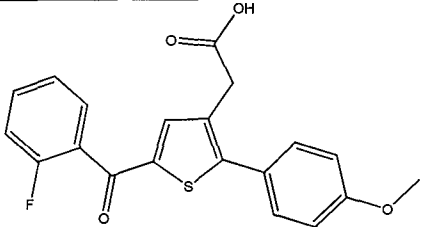
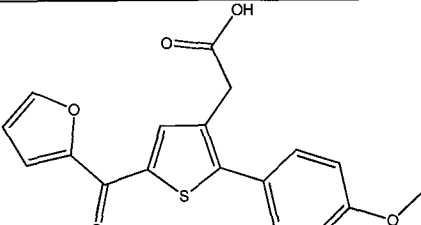
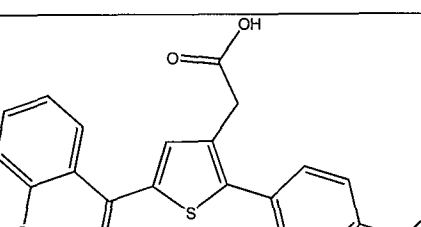
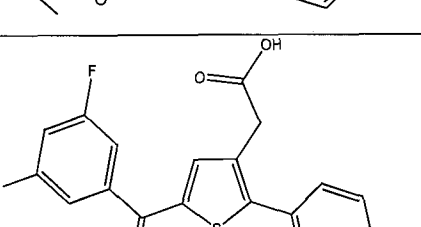
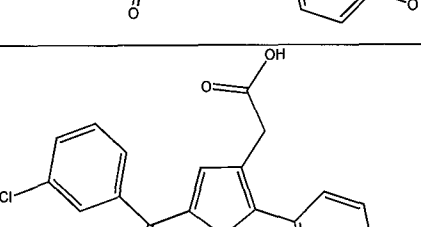
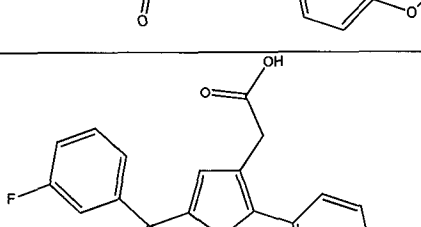
38		2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(3-phénylpropanoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
39		2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
40		2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
41		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3,4-dichlorobenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
42		2-(5-acétyl-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle

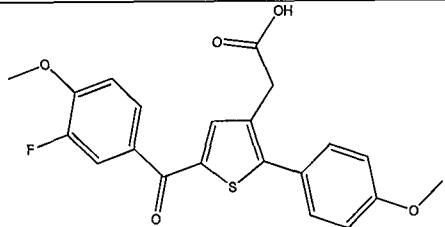
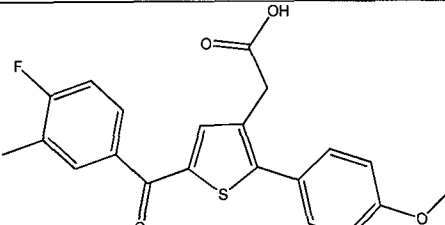
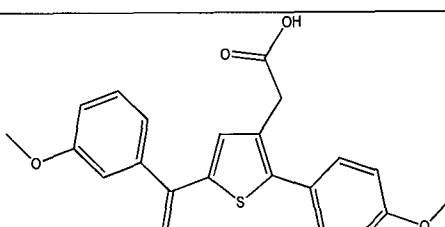
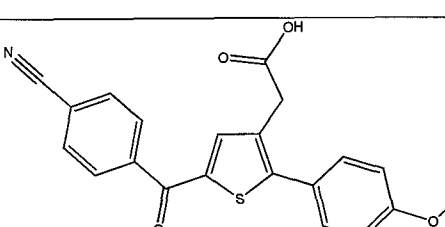
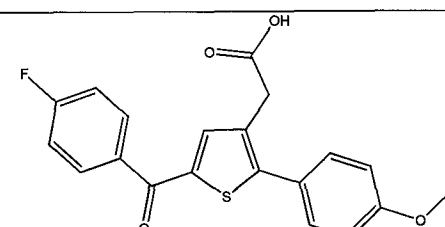
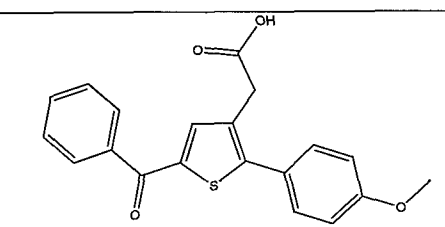
43		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
44		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
45		Acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
46		Acide 2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
47		Acide 2-(5-(cyclopropanecarbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
48		Acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétique

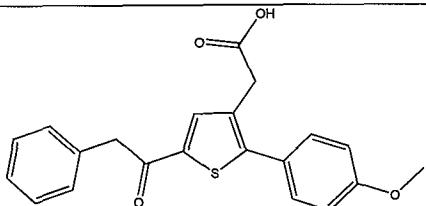
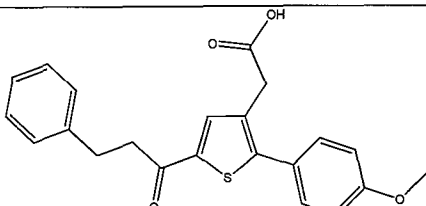
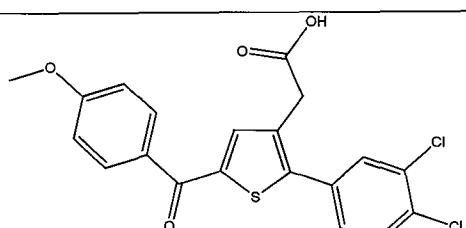
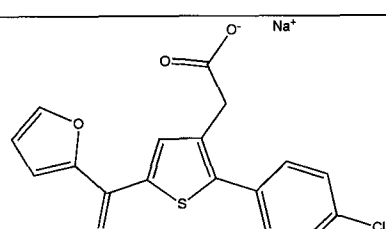
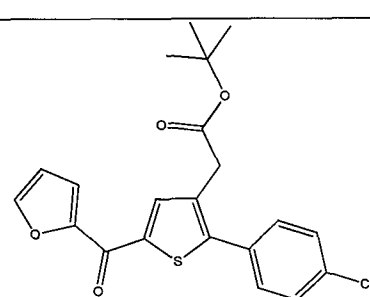
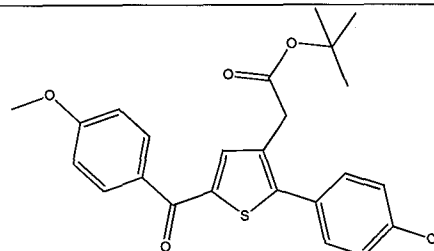
49		Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl) acétique
50		Acide 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl) acétique
51		Acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phenylthiophén-3-yl) acétique
52		Acide 2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-phenylthiophén-3-yl) acétique
53		Acide 2-(5-benzoyl-2-phenylthiophén-3-yl) acétique
54		Acide 2-(5-(2-(4-fluorophényl)acétyl)-2-phenylthiophén-3-yl) acétique

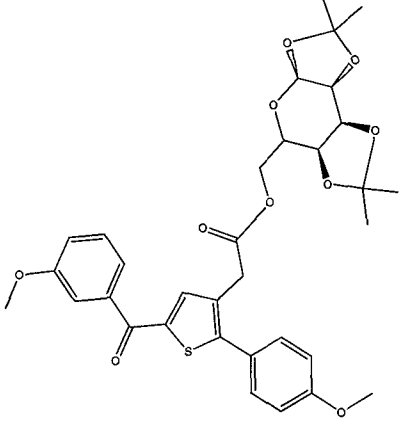
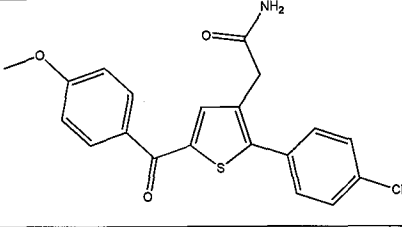
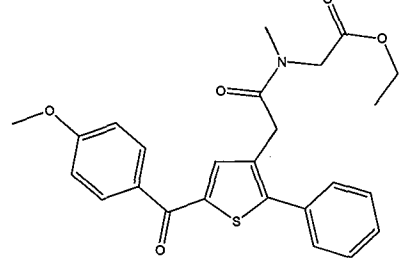
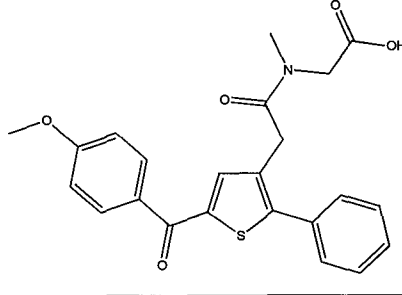
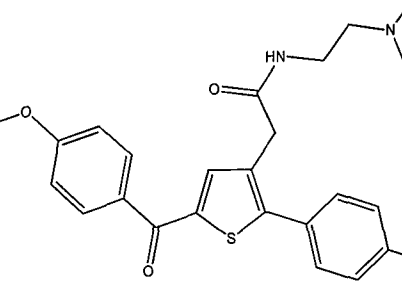
55		Acide 2-(2-phényl-5-(2-phénylacétyl)thiophén-3-yl) acétique
56		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl) acétique
57		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3,4-dichlorobenzoyl)thiophén-3-yl) acétique
58		Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl) acétique
59		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique
60		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique

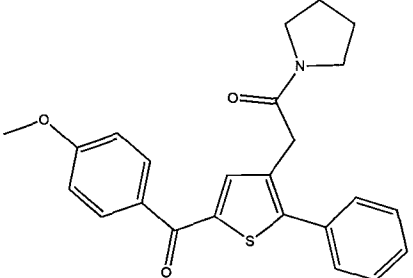
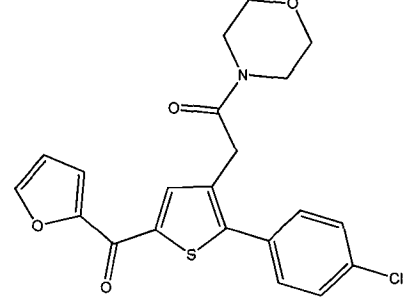
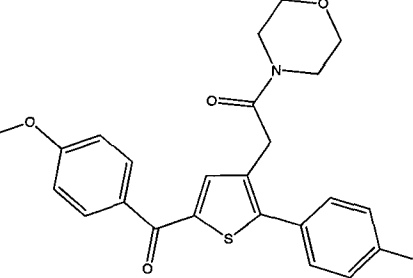
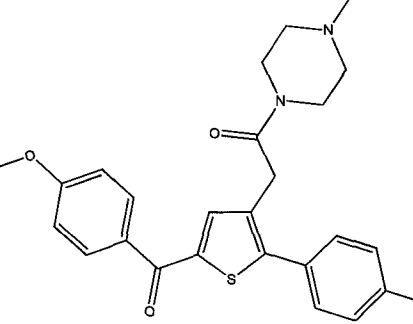
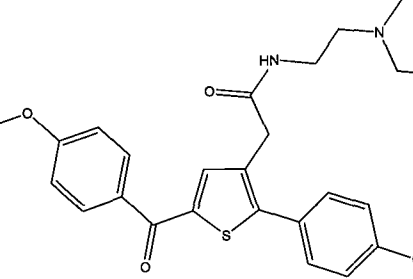
61		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)acétique
62		Acide 2-(5-acétyl-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétique
63		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-phénylpropanoyl)thiophén-3-yl)acétique
64		Acide 2-(5-(2,3-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
65		Acide 2-(5-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
66		Acide 2-(5-(2,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique

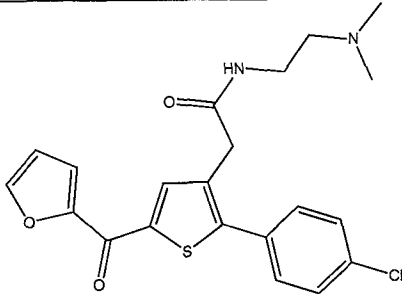
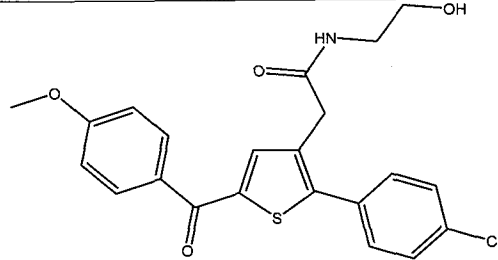
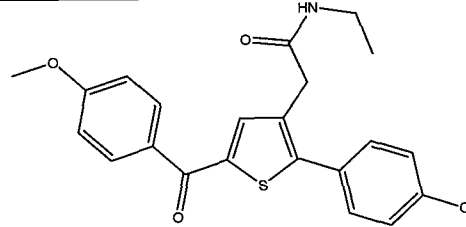
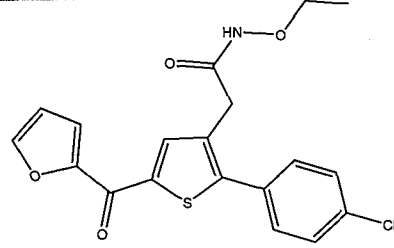
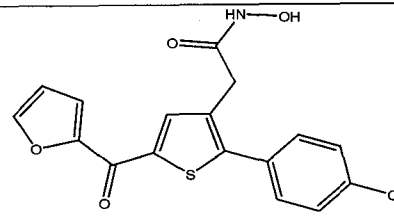
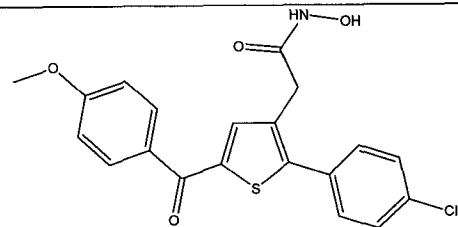
67		Acide 2-(5-(2-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique
68		Acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique
69		Acide 2-(5-(2-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique
70		Acide 2-(5-(3,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique
71		Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique
72		Acide 2-(5-(3-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique

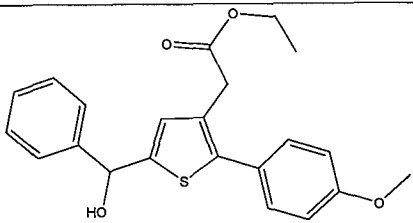
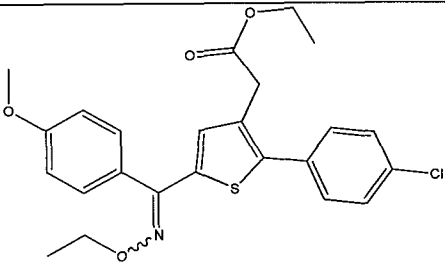
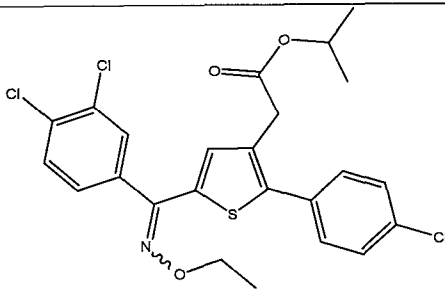
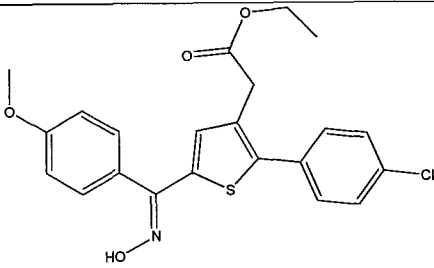
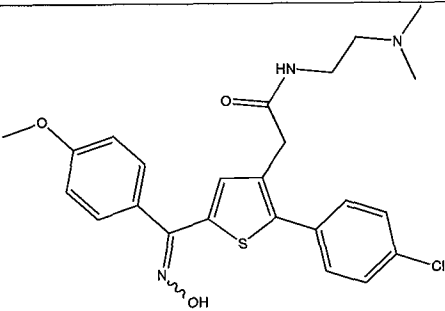
73		Acide 2-(5-(3-fluoro-4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
74		Acide 2-(5-(4-fluoro-3-méthylbenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
75		Acide 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
76		Acide 2-(5-(4-cyanobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
77		Acide 2-(5-(4-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique
78		Acide 2-(5-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique

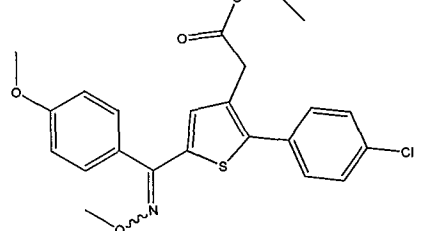
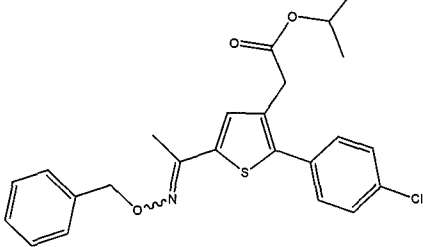
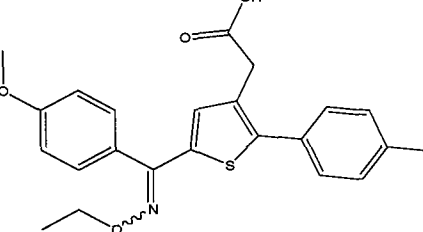
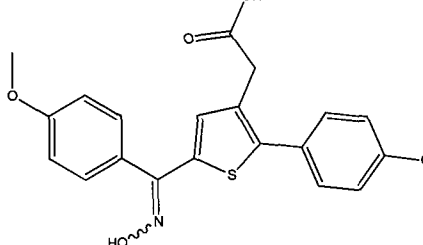
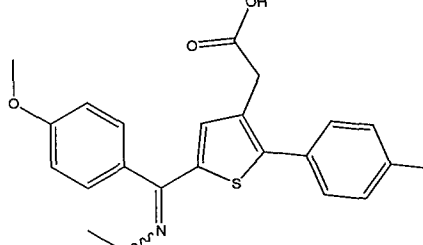
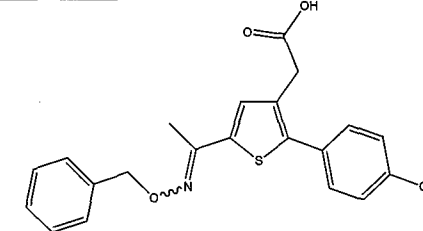
79		Acide 2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(2-phénylacétyl)thiophén-3-yl) acétique
80		Acide 2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(3-phénylpropanoyl)thiophén-3-yl)acétique
81		Acide 2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique
82		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de sodium
83		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de tert-butyle
84		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate de tert-butyle

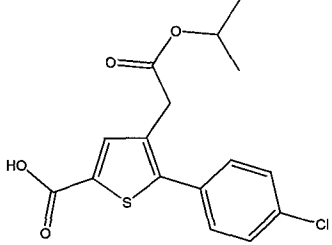
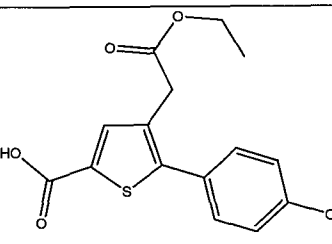
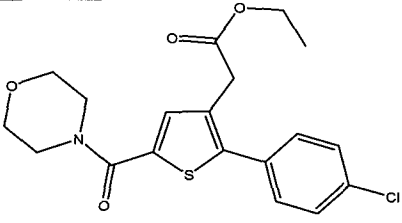
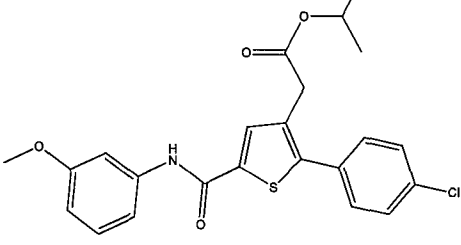
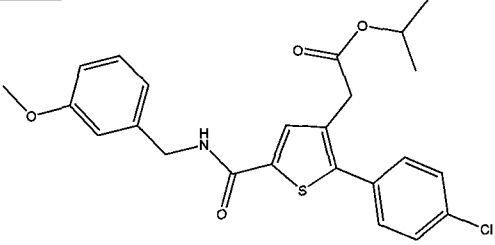
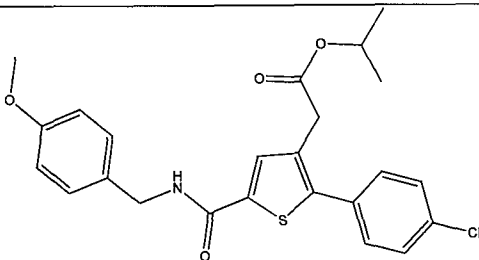
85		2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate de ((3aS,5aS,8aS,8bS)-2,2,7,7-tetraméthyltetrahydro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl)méthyle
86		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide
87		2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétate d'éthyle
88		Acide 2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétique
89		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthyl amino)éthyl)acétamide

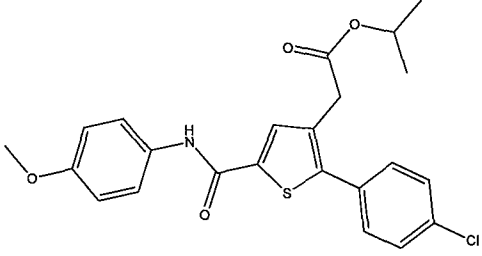
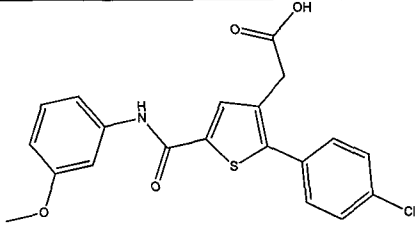
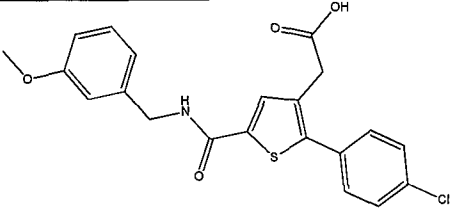
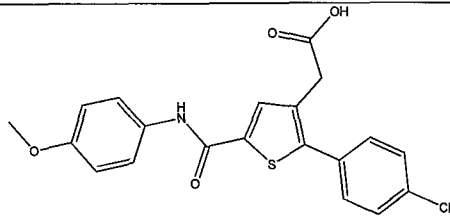
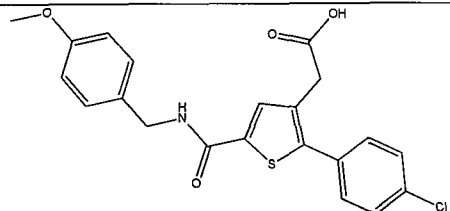
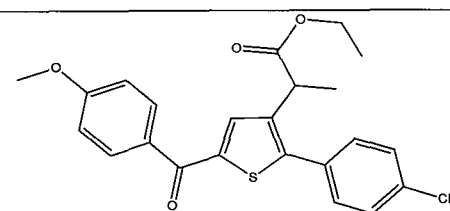
90		2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)éthanone
91		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-1-morpholino éthanone
92		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-1-morpholinoéthanone
93		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-1-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthanone
94		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diéthylamino)éthyl)acétamide

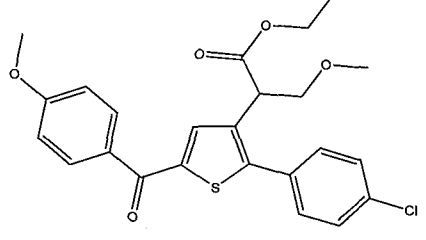
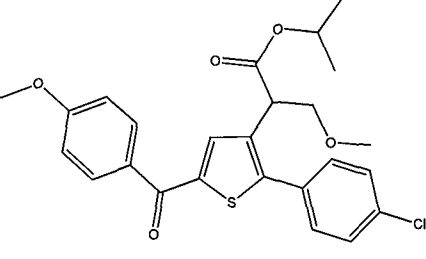
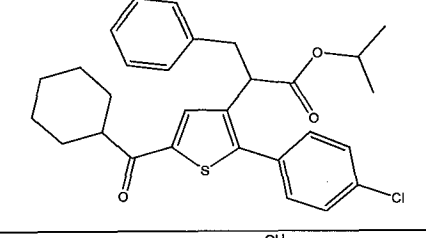
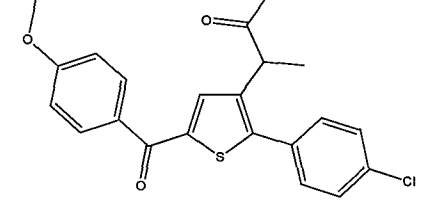
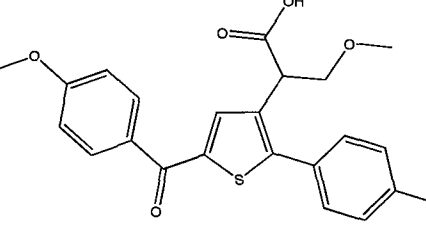
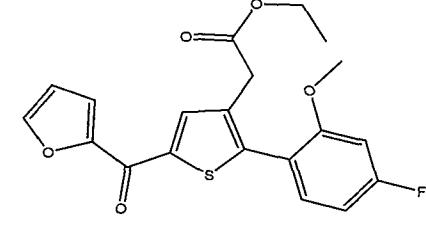
95		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide
96		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-hydroxyéthyl)acétamide
97		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-éthylacétamide
98		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-éthoxyacétamide
99		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétamide
100		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétamide

101		2-(5-(hydroxy(phényl)méthyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
102		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
103		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3,4-dichlorophényl)(éthoxyimino)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
104		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((hydroxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
105		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((hydroxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide

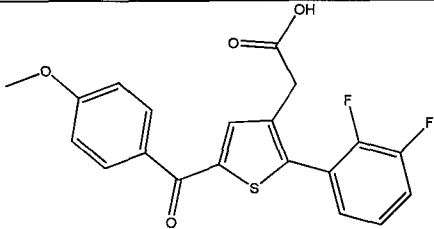
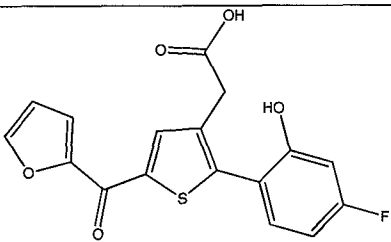
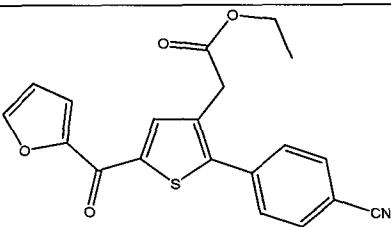
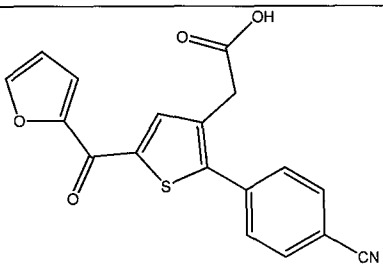
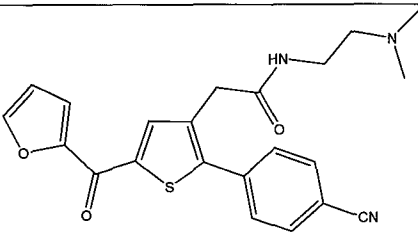
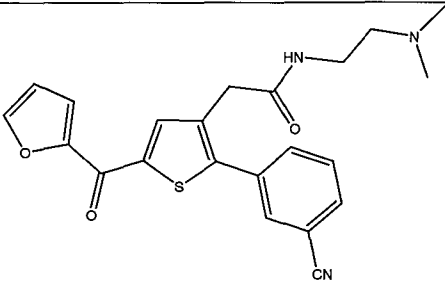
106		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((méthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
107		2-(5-(1-((benzyloxy)imino)éthyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
108		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétique
109		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((hydroxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétique
110		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((méthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétique
111		Acide 2-(5-(1-((benzyloxy)imino)éthyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétique

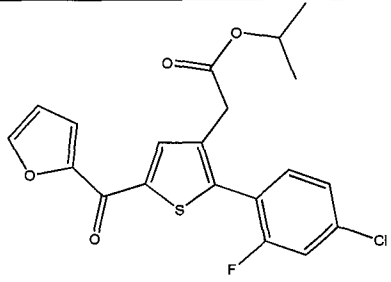
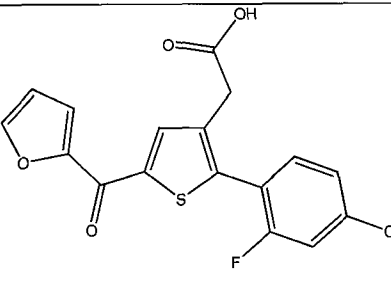
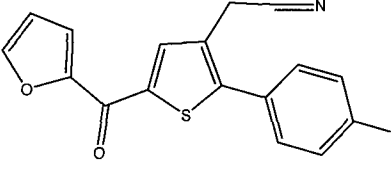
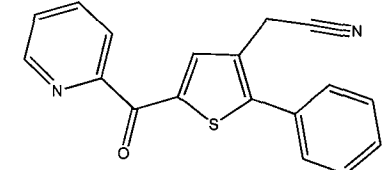
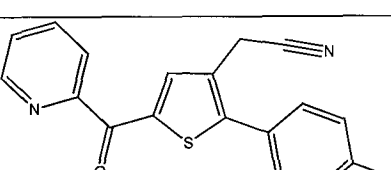
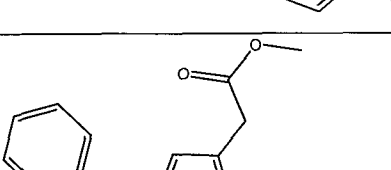
112		Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique
113		Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-ethoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique
114		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
115		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
116		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxybenzyl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
117		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((4-méthoxybenzyl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle

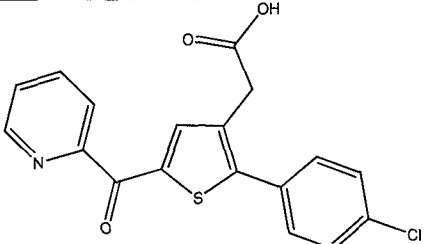
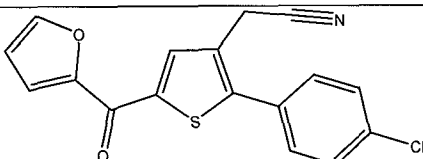
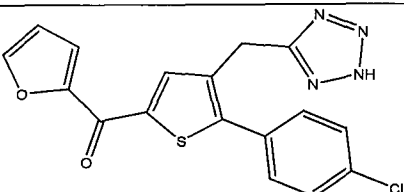
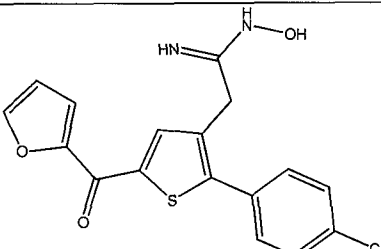
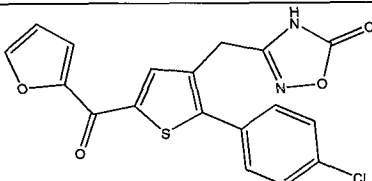
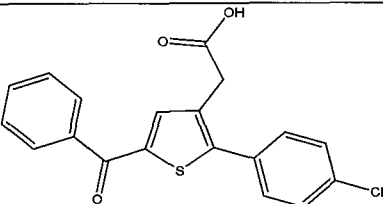
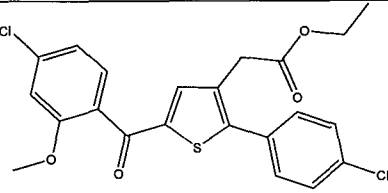
118		2-(2-(4-chlorophényl)-5-((4-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
119		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique
120		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxybenzyl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique
121		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((4-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique
122		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((4-méthoxybenzyl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique
123		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoate d'éthyle

124		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoate d'éthyle
125		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoate d'isopropyle
126		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'isopropyle
127		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoïque
128		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoïque
129		2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

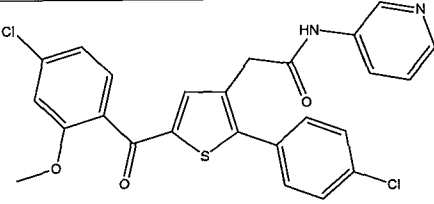
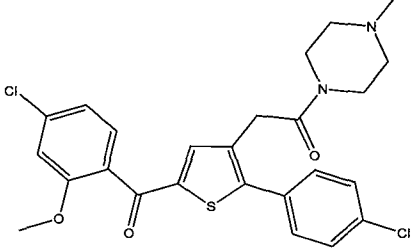
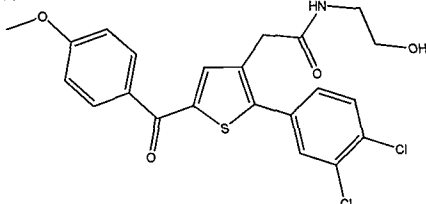
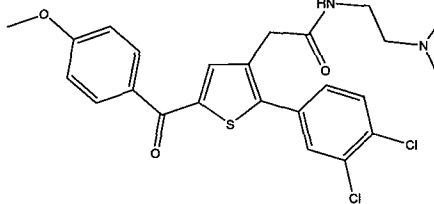
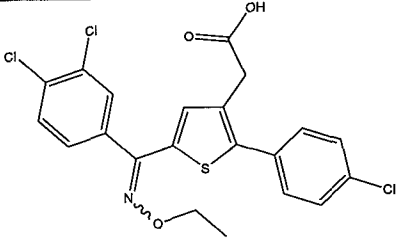
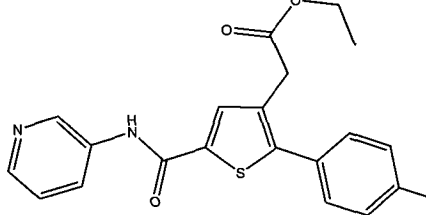
130		2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
131		2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-(3-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
132		2-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
133		2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
134		2-(2-(furan-3-yl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
135		Acide 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique
136		Acide 2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique

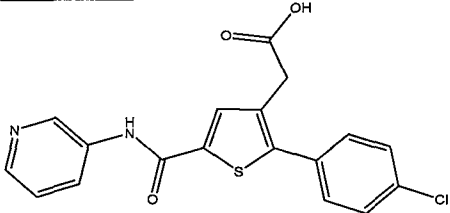
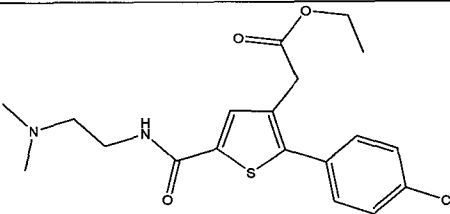
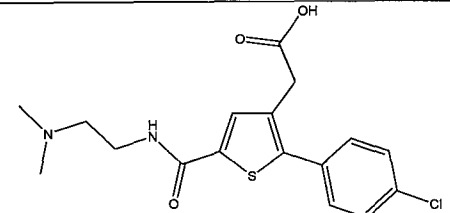
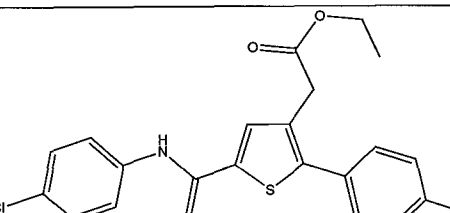
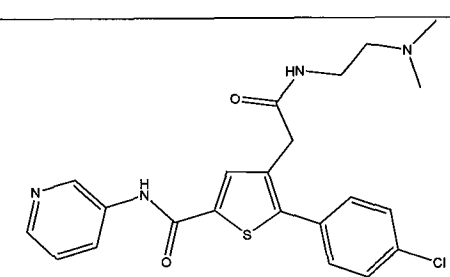
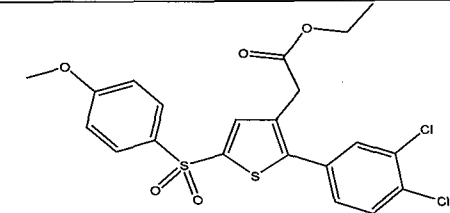
137		Acide 2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétique
138		Acide 2-(2-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique
139		Acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique
140		Acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique
141		2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide
142		2-(2-(3-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthyl amino)éthyl)acétamide

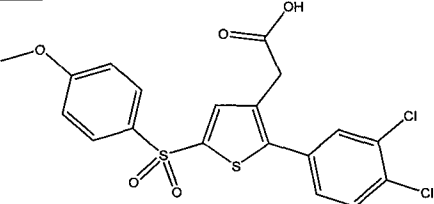
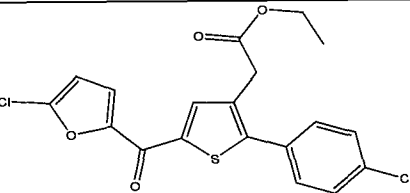
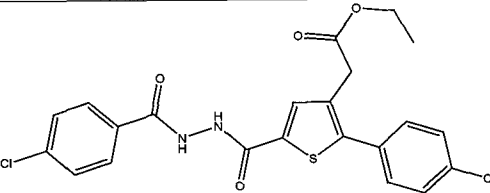
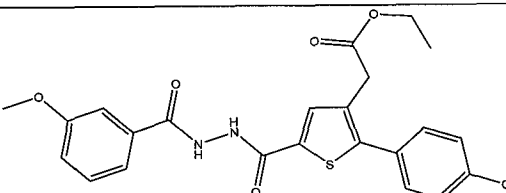
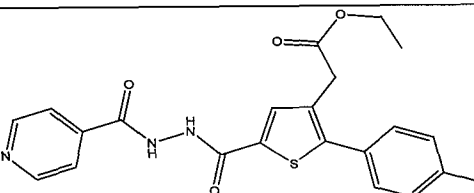
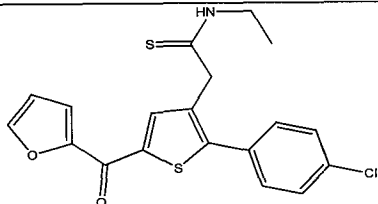
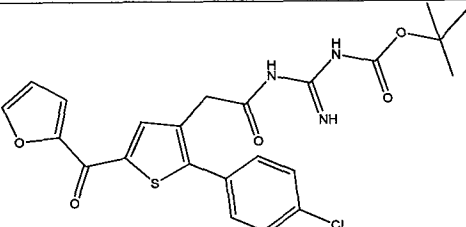
143		2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle
144		Acide 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique
145		2-(2-(4-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile
146		2-(2-phényl-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile
147		2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile
148		2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétate de méthyle

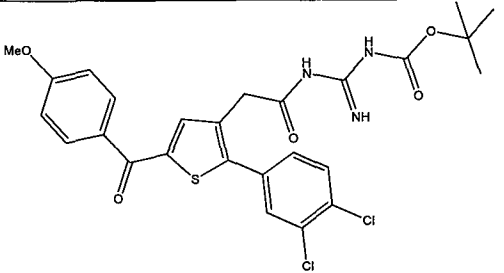
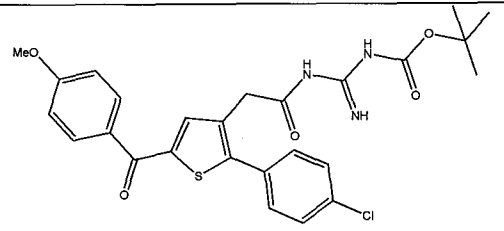
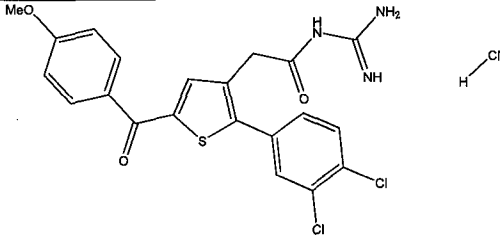
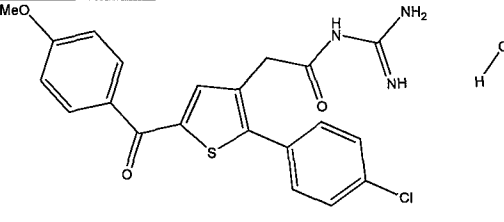
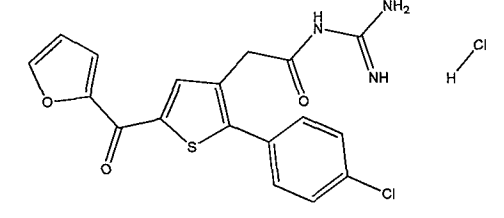
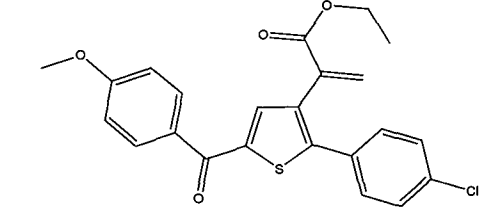
149		Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétique
150		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile
151		(4-((2H-tetrazol-5-yl)méthyl)-5-(4-chlorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone
152		2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétimidamide
153		3-((2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)méthyl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-one
154		Acide 2-[5-benzoyl-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique
155		2-[5-(4-chloro-2-méthoxy-benzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle

156		Acide 2-[5-(4-chloro-2-méthoxybenzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique
157		2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle
158		2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle
159		Acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétique
160		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]-N-(3-pyridyl)acétamide
161		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]-N-(3-pyridyl)acétamide
162		2-[5-(4-chloro-2-méthoxybenzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-(2-diméthylaminoéthyl)acétamide

163		2-[5-(4-chloro-2-méthoxy-benzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-(3-pyridyl)acétamide
164		2-[5-(4-chloro-2-méthoxy-benzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-1-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthanone
165		2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]-N-(2-hydroxyéthyl)acétamide
166		2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]-N-(2-diméthylaminoéthyl)acétamide
167		Acide 2-[2-(4-chlorophényl)-5-[C-(3,4-dichlorophényl)-N-ethoxy-carbonimidoyl]-3-thiényl]acétique
168		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(3-pyridylcarbamoyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle

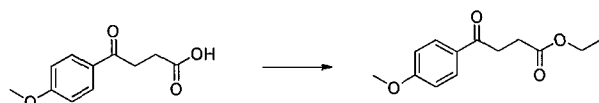
169		Acide 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(3-pyridylcarbamoyl)-3-thiényl]acétique
170		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(2-diméthylaminoéthylcarbamoyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle
171		Acide 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(2-diméthylaminoéthylcarbamoyl)-3-thiényl]acétique
172		2-[2-(4-chlorophényl)-5-[(4-chlorophényl)carbamoyl]-3-thiényl]acétate d'éthyle
173		5-(4-chlorophényl)-4-[2-(2-diméthylaminoéthylamino)-2-oxoéthyl]-N-(3-pyridyl)thiophène-2-carboxamide
174		2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétate d'éthyle

175		Acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétique
176		2-[5-(5-chlorofuran-2-carbonyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle
177		2-[5-[[4-(4-chlorobenzoyl)amino]carbamoyl]-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle
178		2-[2-(4-chlorophényl)-5-[[3-(3-méthoxybenzoyl)amino]carbamoyl]-3-thiényl]acétate d'éthyle
179		2-[2-(4-chlorophényl)-5-[(pyridine-4-carbonylamino)carbamoyl]-3-thiényl]acétate d'éthyle
180		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]-N-éthylthioacétamide
181		N-[N-[2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétyl]carbamimidoyl]carbamate de tert-butyle

182		N-[N-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétyl]carbamimidoyl]carbamate de tert-butyle
183		N-[N-[2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétyl]carbamimidoyl]carbamate de tert-butyle
184		chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétamide
185		chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétamide
186		chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétamide
187		2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]prop-2-énoate d'éthyle

Exemple 1 : Préparation du dérivé N°1 : 2-(5-(4-méthoxy benzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

Etape 1 : Préparation du 4-méthoxyphényl-4-oxobutanoate d'éthyle



50 g (240 mmol) d'acide 4-méthoxyphényle-4-oxobutanoïque ont été solubilisés dans 320 ml d'éthanol, 0,64 ml (12 mmol) d'acide sulfurique ont été ajoutés à cette solution. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été directement purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : 100% Dichlorométhane). 54,04 g (rendement = 95%) de 4-méthoxyphényle-4-oxobutanoate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une huile incolore. LC-MS: $m/z = 237$ (MH^+) pureté UV à 254 nm = 84%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

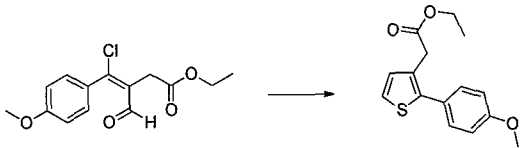
Etape 2 : Préparation du (Z/E)-4-chloro-3-formyle-4-(4-méthoxyphényl)but-3-énoate d'éthyle



54,8 g (228 mmol) de 4-méthoxyphényle-4-oxobutanoate d'éthyle ont été solubilisés dans 52,9 ml de diméthylformamide (683 mmol), 53,1 ml (569 mmol) de trichlorure de phosphore ont été lentement additionnés à cette solution, la réaction étant très exothermique. Le mélange obtenu a été chauffé à 80°C pendant 3 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été versé sur 1 l d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 300 ml d'eau, puis séchées sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous

vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : 100% Dichlorométhane). 57 g (rendement = 75%) de (Z/E)-4-chloro-3-formyl-4-(4-méthoxyphényl)but-3-énoate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'une huile orangée. LC-MS: m/z = 283 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 93%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

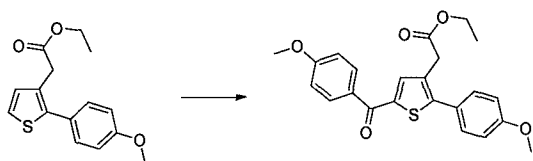
Etape 3 : Préparation du 2-(2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

10  57 g (189 mmol) de (Z/E)-4-chloro-3-formyle-4-(4-méthoxyphényl)but-3-énoate d'éthyle ont été solubilisés dans 400 ml de tétrahydrofurane, à cette solution ont été ajoutés 19,71 ml (284 mmol) d'acide 2-mercapto acétique et 79 ml (567 mmol) de triéthylamine. Le mélange obtenu a été chauffé à reflux pendant 6 h sous agitation magnétique. Après retour à température ambiante, le mélange a été concentré sous vide. Le résidu a été repris dans 200 ml de diméthylformamide et le mélange a été chauffé à 130°C pendant 2 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été traité avec 600 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 2 x 200 ml d'eau, 300 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : cyclohexane / Dichlorométhane , 3/1, v/v). 29,09 g (rendement = 53%) de 2-(2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme

d'une huile incolore. LC-MS: m/z = 277 (MH^+) pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

- 5 NB : Un traitement différent est décrit dans l'exemple 15 (étape 3) et permet d'isoler le sous-produit de type 1.5 décrit dans le schéma 1.

Etape 4 : Préparation du 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (dérivé N°1)



- Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 5 ml de Dichlorométhane, 0,5 g (1,809 mmol) de 2-(2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle et 0,367 ml (2,71 mmol) de chlorure de 4-méthoxybenzoyle. Le mélange a été placé à 5°C sous agitation magnétique et 0,362 g (2,71 mmol) de chlorure d'aluminium ont été additionnés par portions. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 5 j puis versé sur de la glace et agité pendant 1 h. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 20 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de cyclohexane / Dichlorométhane, 100% à 0% de cyclohexane, v/v). 0,652 g (rendement = 87%) de 2-(5-(4-méthoxy benzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'une huile marron claire. LC-MS: m/z = 411 (MH^+) pureté UV à 254 nm = 99%.. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H),

7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 13.7, 8.9$ Hz, 4H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Les dérivés **2** à **43**, **155**, **157** et **158** ont été préparés selon le même enchainement des étapes 1 à 4 :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH $^+$	M-H $^+$	
2	370,85	huile incolore	99	371		7.75-7.85 (m, 4H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)
3	326,06	huile	99	327		8.17 (dd, $J = 5.8, 5.0$ Hz, 2H), 7.66 – 7.38 (m, 6H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).
4	366,09	huile	94,7	367		7.76 (s, 1H), 7.58 – 7.11 (m, 9H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).
5	366,09	solide	99	367		7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (s, 5H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
6	342,13	huile	95,6	343		7.97 (s, 1H), 7.49 (s, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.39 (s, 4H).
7	336,08	solide	97,5	337		7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.65 – 7.44 (m, 7H), 3.79 (s, 2H), 3.59 (s, 3H).
8	368,09	huile	98,8	369		8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.34 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 3H).
9	350,10	solide	99	351		8.09 (s, 1H), 7.49 (s, 5H), 7.40

					– 7.18 (m, 5H), 4.28 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).
10	374,04	huile	92,6	375	8.19 (s, 2H), 7.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 5H), 6.85 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.15 (s, 3H).
11	418,02	huile	95,8	419	7.88 – 7.70 (m, 4H), 7.58 (t, $J = 8.1$ Hz, 5H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 1.11 (s, 3H).
12	414,07	huile	91,5	415	7.75 (s, 1H), 7.64 – 7.22 (m, 8H), 4.03 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 1.12 (s, 3H).
13	414,07	huile	92,7	415	7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 4.1$ Hz, 4H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.13 (s, 3H).
14	390,11	huile	95,1	391	7.97 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.79 (dd, $J = 19.0, 6.5$ Hz, 5H), 1.55 – 1.25 (m, 5H), 1.14 (s, 3H).
15	384,06	solide	96,9	385	7.90 – 7.81 (m, 2H), 7.77 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 6H), 4.04 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.12 (s, 3H).
16	398,07	huile	92,5	399	8.10 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 4.1$ Hz,

					5H), 4.29 (s, 2H), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 1.14 (s, 3H).
17	412,09	huile	99	413	7.96 (s, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 4H), 7.35 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.29 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.13 (dd, $J = 9.2, 5.0$ Hz, 3H).
18	416,44	solide	99	417	7.84 – 7.57 (m, 2H), 7.54 – 7.29 (m, 4H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 4.04 (dt, $J = 14.2, 6.5$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.13 (dt, $J = 12.4, 7.1$ Hz, 3H).
19	416,44	solide	99	417	7.76 (td, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 7.65 – 7.41 (m, 4H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
20	416,44	solide	96	417	7.53 (dd, $J = 39.8, 5.1$ Hz, 6H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
21	398,45	huile	99	399	7.75 – 7.59 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.32 (m, 4H), 7.16 – 6.99 (m, 2H), 4.12 – 3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.15 – 1.02 (m, 3H).

22	370,09	solide	96,8	371	8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 – 7.36 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 14.1$ Hz, 5H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).
23	412,47	huile	99	411	7.54 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (q, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 – 7.03 (m, 3H), 4.03 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
24	416,44	solide	99	417	7.77 (s, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 4H), 7.16 – 6.98 (m, 2H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
25	414,07	huile	99	415	7.78 (dd, $J = 19.4, 10.4$ Hz, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.14 (s, 3H).
26	398,45	huile	99	399	7.74 (s, 1H), 7.72 – 7.51 (m, 4H), 7.50 – 7.44 (m, 2H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
27	428,47	solide	96	429	7.84 – 7.63 (m, 3H), 7.52 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (t, $J = 8.5$

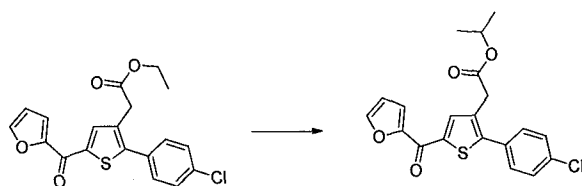
					Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 4.09 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
28	370,42	huile	99	371	8.63 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 10.6, 8.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 4.20 – 3.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.31 – 1.00 (m, 3H).
29	412,47	solide	99	413	7.89 – 7.64 (m, 3H), 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
30	410,12	huile	96,5	411	7.72 (s, 1H), 7.57 – 7.36 (m, 4H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H), 3.75 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
31	405,47	huile	99	406	8.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.22 – 1.02 (m, 3H).
32	398,45	huile	99	399	8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 4H), 7.18

						- 7.01 (m, 2H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
33	387,47	solide	99	388		9.34 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H),
34	386,16	huile	98,1	387		7.93 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 1.91 – 1.27 (m, 10H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
35	380,11	solide	99	381		7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.14 (s, 3H).
36	394,12	solide	99	395		8.06 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 4.1$ Hz, 5H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 1.15 (s, 3H).
37	380,08	solide	99	381		7.90 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.07 (s,

						2H), 1.16 (s, 3H).
38	408,14	solide	99	409		7.93 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 1.15 (s, 3H).
39	423,31	solide	>99	423		8.18 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz, 2H), 7.64 – 7.50 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
40	463,37	solide	>99	463	461	7.98 – 7.68 (m, 5H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.86 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 1.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
41	467,79	solide	96	468		8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 – 7.69 (m, 3H), 7.65 – 7.47 (m, 4H), 5.00 – 4.57 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 37.6$ Hz, 2H), 1.11 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
42	336,83	huile	90	337		7.72 – 7.37 (m, 9H), 7.31 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.96 – 1.66 (m, 4H).
43	428,92	solide blanc	97	429		7.97 – 7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 – 7.49 (m, 4H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.96 – 4.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

155	449,34	Solide	99	449	7.67 - 7.40 (m, 7H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
157	449,34	Solide	99	449	7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
158	409,28	solide	99	409	407 8.18 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.81 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 21.4, 5.0 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

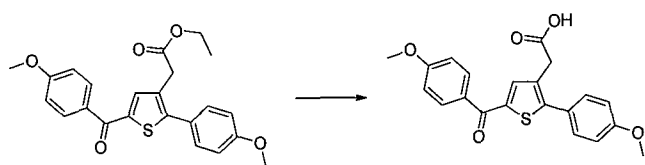
Exemple 2 : Préparation du dérivé N°44 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle



200 mg (0,518 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont
 5 été solubilisés dans 5 mmol de 2-Propanol, une goutte d'acide sulfurique a été ajoutée, le mélange a été agité à reflux sous agitation magnétique pendant 17 h. Le retour à t.a. a permis la précipitation d'un solide dans le milieu réactionnel. Le solide a été isolé par filtration et séché sous cloche à vide pour donner 110 mg (rendement = 54%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl) thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle sous forme d'une
 10 poudre blanche. LC-MS: m/z = 389 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 99%.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.15 (dd, $J = 6.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 5H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 5.00 - 4.76 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).

Exemple 3 : Préparation du dérivé numéro 45 : acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique



0,616 g (1,503 mmol) de 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 5 ml d'éthanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,301 ml (3,01 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% en masse. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 16 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 5 ml d'acétate d'éthyle. Le pH de la phase aqueuse a ensuite été abaissé par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à apparition d'un précipité. Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 5 ml d'eau et séché sous cloche à vide pour donner 0,536 g (rendement = 92%) d'acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxy phényl)thiophén-3-yl)acétique sous forme d'un solide blanc. LC-MS: $m/z = 383$ (MH^+) pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12.66 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 12.0, 8.8$ Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).

Les dérivés **46** à **81**, **154**, **156** et **159** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				à MH^+	M-H $^+$	

			254 nm			
46	358,12	solide	99	359		12.64 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.23 (s, 1H), 1.77 (d, $J = 15.3$ Hz, 5H), 1.39 (t, $J = 10.0$ Hz, 5H).
47	316,08	solide	99	317	315	12.67 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.78 (s, 1H), 1.13 – 0.91 (m, 4H).
48	312,05	solide	97,7	313	311	12.65 (s, 1H), 8.27 – 8.07 (m, 2H), 7.65 – 7.39 (m, 6H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H).
49	356,03	solide	99	357		12.63 (s, 1H), 7.87 – 7.71 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (s, 5H), 3.68 (s, 2H).
50	352,08	huile	95,5	353	351	12.74 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58 – 7.16 (m, 9H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).
51	352,08	solide	99	353	351	12.61 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.0$ Hz, 5H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).
52	328,11	solide	99	329	327	12.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 5H), 3.63 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 1.79 (dd, $J = 19.5, 6.5$ Hz, 5H), 1.39 (s, 4H), 1.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).

53	322,07	solide	99	323	321	7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.40 (m, 7H), 3.55 (s, 2H).
54	354,07	solide	96,4	355	353	12.72 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (s, 5H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.63 (d, J = 11.6 Hz, 2H).
55	336,08	solide	98	337		12.65 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 – 7.17 (m, 10H), 4.29 (s, 2H), 3.65 (s, 2H).
56	346,01	solide	95,8	347	345	12.68 (s, 1H), 8.26 – 8.11 (m, 2H), 7.69 – 7.50 (m, 5H), 6.85 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H).
57	425,71	solide jaune pale	>99	non ionisé		8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.76 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H).
58	389,99	solide	97,3	391		12.62 (s, 1H), 7.89 – 7.70 (m, 4H), 7.59 (s, 5H), 3.69 (s, 2H).
59	386,04	solide	93,1	387	385	12.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 – 7.22 (m, 8H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).
60	386,04	solide	97,1	387	385	12.62 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.3 Hz, 4H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).
61	362,07	solide	99	363		12.62 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.24 (s, 1H), 1.93 – 1.57 (m, 5H), 1.38 (t, J = 10.3 Hz, 5H).

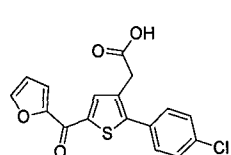
62	294,75	solide	>99		293	12.66 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (q, $J = 8.7$ Hz, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.54 (s, 3H).
63	384,06	solide	95,5	385		12.63 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (td, $J = 8.7, 6.5$ Hz, 4H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.19 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 3H), 2.94 (s, 2H).
64	388,39	solide	99	389	387	13.06 – 11.89 (m, 1H), 7.77 – 7.64 (m, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.59 – 7.32 (m, 4H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 3.61 (s, 2H).
65	388,39	solide	97	389	387	13.08 – 12.07 (m, 1H), 7.76 (td, $J = 8.3, 6.6$ Hz, 1H), 7.65 – 7.39 (m, 4H), 7.29 (td, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.18 – 6.96 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).
66	388,39	solide	99	389	387	12.83 – 12.21 (m, 1H), 7.71 – 7.34 (m, 6H), 7.08 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).
67	370,39	solide	93	371		12.95 – 12.19 (m, 1H), 7.74 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.34 (m, 5H), 7.14 – 7.01 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).
68	342,06	solide	99	343	341	12.66 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 23.6, 6.0$ Hz, 3H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.93 – 6.74 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 2H).

69	382,43	solide	99	383	381	7.52 (dd, $J = 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.07 (dt, $J = 3.5, 2.5$ Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H).
70	388,39	solide	99	389	387	13.06 – 12.16 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.41 (m, 5H), 7.08 (dd, $J = 9.4, 2.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).
71	386,04	solide	99	387	385	12.60 (s, 1H), 7.85 – 7.69 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).
72	370,39	huile	97	371	369	12.95 – 12.12 (m, 1H), 7.78 – 7.43 (m, 7H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).
73	400,42	solide	97	401	399	7.71 (dt, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 3H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).
74	384,42	solide	99	385	383	7.90 – 7.65 (m, 3H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.26 (m, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 22.1$ Hz, 2H), 2.31 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 3H).
75	382,09	huile	99	383	381	7.72 (s, 1H), 7.44 (ddd, $J = 45.8, 19.3, 2.0$ Hz, 6H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.84 (s,

						3H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).
76	377,41	solide	92		376	7.93 (t, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.07 – 6.90 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 (s, 2H).
77	370,94	solide	99	371	369	8.04 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.58 – 7.30 (m, 4H), 7.08 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 2H).
78	352,08	solide	99	353	351	12.58 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H).
79	366,09	solide	95,1	367	365	12.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 – 7.20 (m, 5H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).
80	380,11	huile	99	381	379	12.62 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.19 (dq, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 2.94 (s, 4H).
81	421,29	solide	97	421		12.61 (s, 1H), 7.52 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (s, 2H).

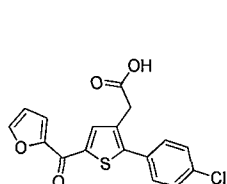
154	356,82	solide gris	97	357	12.63 (s, 1H), 7.93 – 7.80 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.67 – 7.51 (m, 6H), 3.68 (s, 2H).
156	421,29	solide	99	421	7.57 (q, J = 9.0 Hz, 5H), 7.47 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 2H)
159	381,22	solide	97	381	12.70 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 - 7.74 (m, 2H), 7.58 (dd, J = 17.4, 5.9 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H)

Exemple 4 : Préparation du dérivé N°82 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de sodium



0,21 g (0,606 mmol) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 3 ml de méthanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,112 ml (0,606 mmol) d'une solution de méthoxyde de sodium à 30% en masse. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 1 h. Le mélange a été traité avec 10 ml d'eau et le méthanol a été évaporé sous vide. La phase aqueuse restante a été lyophilisée pour donner 0,222 g (rendement = 97%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de sodium sous forme d'un solide jaune. LC-MS: m/z = 347 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (dd, J = 3.4, 2.4 Hz, 2H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H).

Exemple 5 : Préparation du dérivé N°83 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de *tert*-butyle



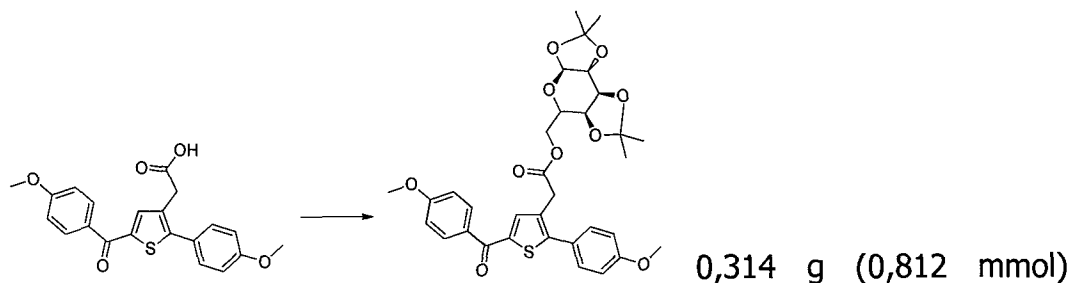
- 280 mg (0,783 mmol) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl) thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 5 ml de Dichlorométhane, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,205 ml (2,35 mmol) de chlorure d'oxalyle et une goutte de diméthylformamide. Le mélange a été agité à t.a. pendant 2 h avant d'être concentré sous vide. Ce produit a été additionné goutte à goutte sous agitation magnétique à une solution à 5°C de 0,225 ml (2,349 mmol) tert-butanol dans 5 ml de dichlorométhane. Le mélange a été maintenu 15 min à 5°C puis le bain a été retiré et le mélange a été agité à t.a. pendant 40 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 30 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 3 x 20 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 30 ml d'eau, 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'heptane / acétate d'éthyle , 95% à 90% d'heptane, v/v). 0,2 g (rendement = 62%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl) thiophén-3-yl)acétate de *tert*-butyle ont été obtenu sous forme d'une huile jaune claire. LC-MS: m/z = 403 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 97%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.29 – 7.99 (m, 2H), 7.77 – 7.40 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 1.35 (s, 9H).

Le dérivé **84** a été préparé selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	

			nm		
84	442,85	solide jaune clair	97	443	7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).

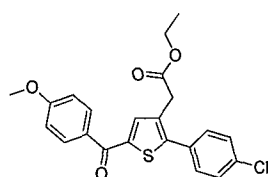
Exemple 6 : Préparation du dérivé numéro 85 : 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate de 1,2-3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose



- 5 d'acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 4 ml de Dichlorométhane, sous agitation magnétique 0,145 g (0,894 mmol) de carbonyle diimidazole ont été ajoutés, le mélange a été agité à t.a. pendant 2 h. Une solution de 211 mg (0,812 mmol) de 1,2-3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose dans 4 ml de dichlorométhane a été ajoutée sous agitation magnétique et le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide et le résidu brut a été directement purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle , 9/1, v/v). 386 mg (rendement
- 10 = 75%) de 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate de 1,2-3,4-Di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranose ont été obtenus sous forme d'un solide jaune clair. LC-MS: $m/z = 625$ (MH^+), pureté UV à 254 nm = >99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.71 (s, 26H), 7.60 - 7.37 (m, 104H), 7.37 - 7.21 (m,

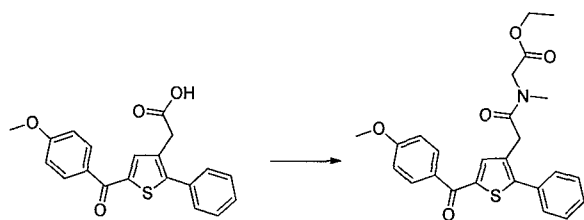
52H), 7.16 – 7.03 (m, 51H), 5.41 (d, J = 5.0 Hz, 25H), 4.58 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 26H), 4.35 (dd, J = 5.0, 2.4 Hz, 26H), 4.22 – 3.99 (m, 80H), 3.89 (d, J = 2.8 Hz, 19H), 3.85 (t, J = 7.9 Hz, 160H), 3.75 (s, 50H), 1.99 (s, 3H), 1.33 (s, 78H), 1.29 (s, 79H), 1.25 (d, J = 4.6 Hz, 160H), 1.17 (s, 6H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 5H).

Exemple 7 : Préparation du dérivé numéro 86 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide



0,25 g (0,603 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été suspendus dans 2,15 ml (15,06 mmol) une solution à 7 M de méthanol ammoniacal. Le milieu réactionnel a été agité à t.a. sous agitation magnétique pendant 5 j avant d'être versé dans 25 ml d'eau. Une agitation magnétique pendant 10 min a permis de faire précipiter un solide qui a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 5 ml d'eau et recristallisé dans l'éthanol. 0,137 g (rendement = 58%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 386 (MH⁺), pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.72 - 7.52 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 2H).

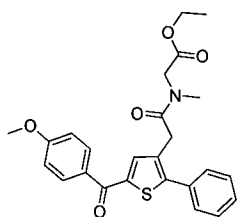
Exemple 8 : Préparation du dérivé N°87 : 2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido) acétate d'éthyle



0,091 g (0,593 mmol) d'éthyle

ester de sarcosine hydrochlorate ont été solubilisés dans 3 ml de tétrahydrofurane. A cette solution, ont été additionnés sous agitation magnétique, 0,149 g (1,079 mmol) de carbonate de potassium et 0,2 g (0,593 mmol) d'acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétique. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h avant d'être versé dans 20 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 20 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane / acétate d'éthyle, 100% à 75% de Dichlorométhane, v/v). 0,133 g (rendement = 54%) de 2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une huile marron claire. LC-MS: m/z = 452 (MH⁺), pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66 – 7.39 (m, 6H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 40.5 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (d, J = 35.2 Hz, 2H), 2.92 (d, J = 51.8 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 13.1, 6.0 Hz, 3H).

Exemple 9 : Préparation du dérivé N°88 : acide 2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétique



0,099 g (0,203 mmol) de 2-(2-(5-

(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétate

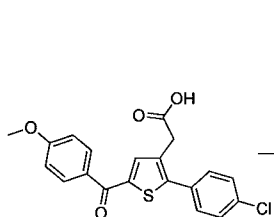
d'éthyle ont été solubilisés dans 3 ml d'éthanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,02 ml (0,203 mmol) d'une solution

5 aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% en masse. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 16 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 5 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 5 ml d'acétate d'éthyle. Le pH de la phase aqueuse a ensuite été abaissé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à

10 apparition d'un précipité. Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 3 ml d'eau et séché sous cloche à vide pour donner 0,01 g (rendement = 12%) d'acide 2-(2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-N-méthylacétamido)acétique sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 424 (MH⁺), pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.85 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 – 7.42 (m, 6H), 7.18 – 7.08 (m, 2H), 4.04 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (d, J = 34.0 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 49.4 Hz, 3H).

Exemple 10 : Préparation du dérivé N°89 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)

20 **éthyl) acétamide**



0,1 g (0,258 mmol) d'acide 2-

(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxy benzoyl) thiophén-3-yl)acétique ont été

solubilisés dans 2 ml de Dichlorométhane. A cette solution, ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,059 g (0,310 mmol) d'EDC, 0,047 g (0,310 mmol) de HOBt et 0,108 ml (0,775 mmol) de triéthylamine. Le mélange a été agité à t.a. pendant 15 min puis 0,034 ml (0,310 mmol) de N,N-diméthyléthane-1,2-diamine ont été ajoutés et le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. 20 ml de Dichlorométhane ont été ajoutés au milieu réactionnel. Le mélange a été lavé avec 2 x 20 ml d'eau, la phase organique a été séchée sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane / méthanol, 100% à 90% de Dichlorométhane, v/v). 49 mg (rendement = 39%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino) éthyl)acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 457 (MH⁺), pureté UV à 254 nm = 94%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.06 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 - 7.65 (m, 3H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 6H).

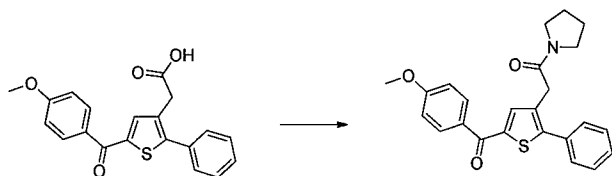
Les dérivés **160** à **166** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
160	462,95	Solide jaune	94,4	463	461	10.41 (s, 1H), 8.71 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 3H), 7.64 (dd, J = 19.5, 8.5 Hz, 4H), 7.34 (dd, J = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J =

						8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 2H).
161	422,88	solide gris	98,9	423	421	10.44 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 4.0, 2.1 Hz, 2H), 8.14 (dd, J = 1.7, 0.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.4, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.51 (m, 5H), 7.34 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H).
162	491,43	solide	99	491		8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.20 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H).
163	497,39	solide	97	497	495	10.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 20.0, 7.9 Hz, 6H), 7.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 5H)
164	503,44	solide	99	503		(in CDCl ₃) δ 7.43 - 7.26 (m, 7H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H)

165	464,36	solide	99	464	8.32 - 7.57 (m, 7H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.14 (s, 2H)
166	491,43	solide	91	491	8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.14 (dd, J = 12.3, 6.3 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.10 (s, 6H)

Exemple 11 : Préparation du dérivé N°90 : 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)éthanone



0,095 g (0,270mmol) d'acide

- 5 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 3 ml de Dichlorométhane, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,047 ml (0,540mmol) de chlorure d'oxalyle et une goutte de diméthylformamide. Le mélange a été agité à t.a. pendant 2 h avant d'être concentré sous vide. Ce produit a été solubilisé dans 2 ml
- 10 de tétrahydrofurane pour être ensuite additionné goutte à goutte sous agitation magnétique à une solution de 0,049 ml (0,593mmol) de pyrrolidine dans 2 ml de tétrahydrofurane. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 20 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 10 ml de Dichlorométhane. Les phases
- 15 organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le

résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : Dichlorométhane / acétate d'éthyle , 3/1, v/v). 0,077 g (rendement = 65%) de 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)-1-(pyrrolidin-1-yl)éthanone ont été obtenu sous forme d'une huile marron
 5 claire. LC-MS: m/z = 406 (MH^+), pureté UV à 254 nm = 93%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.46 – 3.23 (m, 4H), 1.91 – 1.68 (m, 4H).

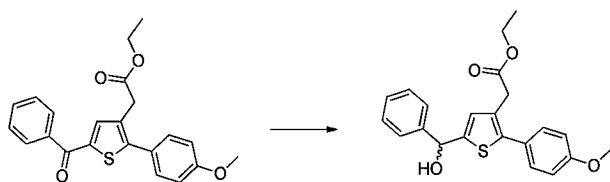
Les dérivés **91** à **100** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	$M-H^+$	
91	415,89	huile orangée	96,9	416	415	8.17 - 8.11 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 5H), 6.84 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.47 (d, J = 5.0 Hz, 4H).
92	455,95	huile jaune pale	97	456		7.96 - 7.77 (m, 2H), 7.72 - 7.46 (m, 5H), 7.25 - 7.03 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.44 (d, J = 4.9 Hz, 4H).
93	468,99	huile incolore	>99	469		7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.48 (m, 5H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.39 (d, J = 17.5 Hz, 4H), 2.19 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H).

94	485,04	solide blanc	>99	485	7.96 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.10 (dd, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 2H), 2.48 - 2.29 (m, 6H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).
95	416,92	solide jaune	>99	417	8.24 - 8.12 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.3, 6.4$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.15 (s, 6H).
96	429,92	solide jaune	96,2	430	8.18 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 3H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.13 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H).
97	413,92	solide blanc	97,2	414	8.12 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.78 - 7.48 (m, 5H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.07 (dd, $J = 7.1, 5.7$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
98	389,85	solide beige	97	390	388 11.21 (s, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 2H), 7.76 - 7.49 (m, 5H), 6.85 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.80 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

99	361,8	solide blanc	>99		360	10.73 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.22 – 8.08 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 4H), 6.85 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 2H).
100	401,86	solide jaune	>99	402	400	10.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.38 (s, 2H).

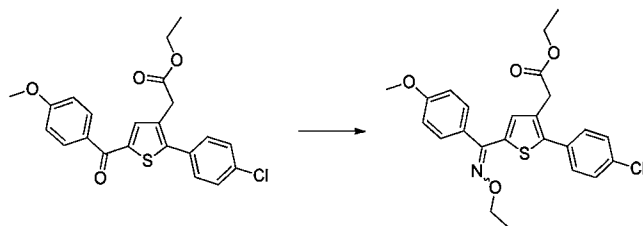
Exemple 12 : Préparation du dérivé N°101 : 2-(5-(hydroxy (phényl)méthyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle



- 2,8 g (7,36 mmol) de 2-(5-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 50 ml d'éthanol. Sous agitation magnétique, ce mélange a été placé dans un bain à 0°C, puis 0,557 g (14,72 mmol) de borohydrure de sodium ont été ajoutés. Le mélange a été maintenu 15 min à 0°C puis le bain a été retiré et le mélange a été agité à t.a. pendant 72 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 400 ml d'un mélange composé d'eau et de glace, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 200 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 2 x 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane / acétone, 100% à 95% de Dichlorométhane, v/v). 1,05 g (rendement = 37%) de 2-(5-

(hydroxy(phényle)méthyl)-2-(4-méthoxy phényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'une huile jaune claire. LC-MS: m/z = non ionisé. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.40(d,2H), 7.20-7.35 (m, 5H), 6.80 (d, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.92 (s,1H), 4.07 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.44 (s, 2H), 2.45 (s,1H), 1.15(t,3H).

Exemple 13 : Préparation du dérivé numéro 102 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle



0,3 g (0,701 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl) thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 1,5 ml d'éthanol, sous agitation magnétique. A cette solution, 0,342 g (3,51 mmol) de chlorure de O-éthylhydroxylammonium et 0,187 ml (2,315 mmol) de pyridine ont ensuite été ajoutés. Le mélange a été agité à 50°C pendant 24 h. Après retour à t.a., le mélange a été versé dans 5 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 5 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 5 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl , puis séchées sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : Heptane / acétate d'éthyle, 9/1, v/v). 0,242 g (rendement = 73%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl) acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'une huile incolore. LC-MS: m/z = 458 (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 97%. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.62 - 7.31 (m, 6H), 7.12 (s,

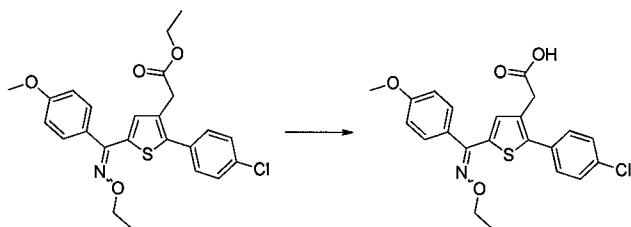
1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 1,6H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 0,4H), 4.01 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 2,4H), 1.26 - 1.15 (m, 0,6H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Les dérivés **103** à **107** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
103	510,86	solide blanc	92	512		7.78 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 2H), 7.65 - 7.37 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 4.80 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
104	429,92	solide jaune pâle	97	430		12.29 (s, 1H), 7.60 - 7.30 (m, 6H), 7.12 - 6.96 (m, 3H), 4.07 - 3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
105	472	solide	99	472		12.19 (s, 1H), 11,28 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.5, 4.4, 2.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.31 (m, 2H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.09 (dd, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 2.19 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (t, J = 3.2 Hz, 6H)

106	443,94	huile jaune	97	444	7.57 - 7.32 (m, 5H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (ddt, J = 7.7, 4.9, 2.4 Hz, 3H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 3.90 (d, J = 25.8 Hz, 3H), 3.53 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.31 - 1.12 (m, 3H).
107	441,97	huile	98	442	7.50 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 5.15 (s, 2H), 4.93 - 4.79 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

Exemple 14 : Préparation du dérivé N°108 : acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl)acétique



0,238 g (0,505 mmol) de 2-

- 5 (2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés sous agitation magnétique dans 1,1 ml d'un mélange méthanol-tétrahydrofurane (1/1, v/v), 0,545 ml (0,545 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M ont été ajoutés. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. Le mélange a été
- 10 neutralisé par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à apparition d'un précipité. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans l'isopropanol, les sels inorganiques ont été éliminés par filtration, le filtrat obtenu a été concentré sous vide avant d'être repris dans 2 ml d'eau et agité sous agitation magnétique à 80°C
- 15 pendant 1 h. Le mélange a été concentré sous vide pour donner 0,191 g (rendement = 82%) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-

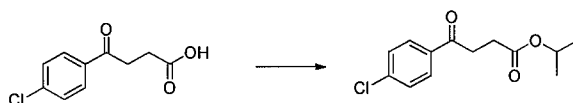
méthoxyphényl)méthyl)thiophén-3-yl) acétique sous forme d'un solide blanc. LC-MS: $m/z = 430$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) (un mélange d'isomères Z/E est observé) δ 7.65 - 7.29 (m, 6H), 7.16 - 6.97 (m, 3H), 4.30 (q, $J = 7.0$ Hz, 1,5H), 4.17 - 4.04 (m, 0,5H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 1,5H), 1.20 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 0,5H).

Les dérivés **109** à **111** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	$M-H^+$	
109	401,86	solide blanc	97	402		12.31 (s, 0,7H), 11.34 (s, 0,3H), 7.98 - 7.65 (m, 2H), 7.64 - 7.20 (m, 4H), 7.20 - 6.84 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.14 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H).
110	415,89	solide blanc	97	416		7.46 (ddd, $J = 38.2, 30.9, 8.0$ Hz, 6H), 7.21 - 6.84 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.35 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H).
111	399,89	solide	95	400		7.51 (q, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.44 - 7.25 (m, 6H), 5.16 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).
167	468,77	solide blanc	94,6	468		7.76 (dd, $J = 5.1, 3.1$ Hz, 2H), 7.63 - 7.43 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 1.33 (q, $J = 7.0$ Hz, 3H).

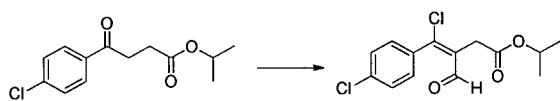
Exemple 15 : Préparation du dérivé N°112 : acide 5-(4-chloro phényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique

Etape 1 : Préparation du 4-chlorophényl-4-oxobutanoate d'isopropyle



50 g (235 mmol) d'acide 4-chlorophényl-4-oxobutanoïque ont été solubilisés dans 300 ml d'isopropanol, 0,63 ml (11,76 mmol) d'acide sulfurique ont été ajoutés à cette solution. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 6 j sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été directement purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : 100% Dichlorométhane). 59,83 g (rendement = >99%) de 4-chlorophényl-4-oxobutanoate d'isopropyle ont été obtenus sous forme d'une huile incolore. LC-MS: m/z = 255 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 95%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.13 - 7.85 (m, 2H), 7.70 - 7.47 (m, 2H), 4.86 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

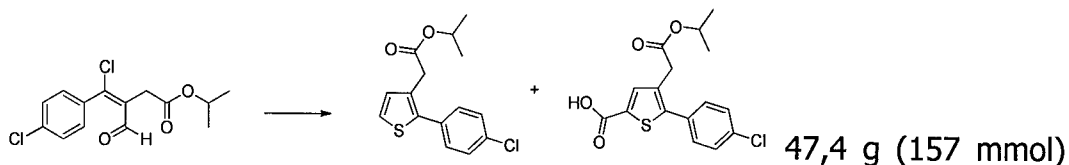
Etape 2 : Préparation du (Z/E)-4-chloro-3-formyl-4-(4-chlorophényl)but-3-énoate d'isopropyle



59,8 g (235 mmol) de 4-chlorophényl-4-oxobutanoate d'isopropyle ont été solubilisés dans 54,5 ml de diméthylformamide (704 mmol), 54,7 ml (587 mmol) de trichlorure de phosphore ont été lentement additionnés à cette solution, la réaction étant très exothermique. Le mélange obtenu a ensuite été chauffé à 80°C pendant 2 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été versé sur 1 l d'un mélange composé d'eau et de glace, une agitation magnétique a été mise en place et le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. La phase aqueuse a été extraite avec 300 ml puis 2 x 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 2

x 200 ml d'eau, 300 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Heptane / Dichlorométhane, de 50 à 100% de Dichlorométhane, v/v).
5 47,4 g (rendement = 62%) de (Z/E)-4-chloro-3-formyle-4-(4-chlorophényl)but-3-énoate d'isopropyle ont été obtenu sous forme d'une huile orangée. LC-MS: m/z = 301 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 92%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10.29 – 9.28 (m, 1H), 7.71 – 7.38 (m, 4H), 4.87 (dq, J = 25.0, 6.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 19H), 3.18 – 1.16 (m, 2H).
10 (dq, J = 25.0, 6.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 19H), 3.18 – 1.16 (m, 2H).

Etape 3 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle et de l'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique (dérivé N°112)



15 de (Z/E)-4-chloro-3-formyl-4-(4-chlorophényl)but-3-énoate d'isopropyle ont été solubilisés dans 250 ml de tétrahydrofurane, à cette solution ont été ajoutés 16,40 ml (236 mmol) d'acide 2-mercapto acétique et 65,8 ml (472 mmol) de triéthylamine. Le mélange obtenu a été chauffé à reflux pendant 4 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a
20 été concentré sous vide. Le résidu a été repris dans 175 ml de diméthylformamide et le mélange a été chauffé à 130°C pendant 2 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été traité avec 500 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 300 ml puis 2 x 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 2
25 x 200 ml d'eau, 300 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat

obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été repris et trituré dans l'heptane. Un solide a précipité et a été isolé par filtration pour donner 22,8 g (rendement = 30 %) d'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique. Le filtrat a été concentré sous vide et purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / Dichlorométhane, 2/1, v/v). 16,18 g (rendement = 34%) de 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle ont été obtenu sous forme d'une huile marron claire.

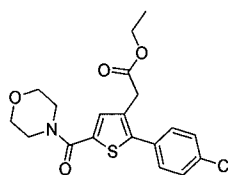
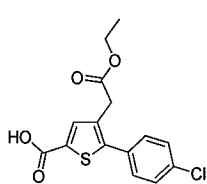
Acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique : LC-MS: non ionisé. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 13.19 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 4.86 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle : LC-MS: m/z = 294 (M) pureté UV à 254 nm = 96%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.51 (dt, J = 19.3, 6.9 Hz, 5H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.87 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

Le dérivé numéro **113** a été préparé selon le même enchainement d'étapes 1 à 3

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH $^+$	M-H $^+$	
113	324,78	solide	93		323	13.17 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 – 7.45 (m, 4H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Exemple 16 : Préparation du dérivé N°114 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle



0,44 g (1,244 mmol) d'acide 5-

(4-chlorophényl)-4-(2-éthoxy-2-oxoéthyl) thiophène-2-carboxylique ont

été solubilisés dans 5 ml de Dichlorométhane, à cette solution ont été

ajoutés sous agitation magnétique, 0,327 ml (3,73 mmol) de chlorure

5 d'oxalyle et une goutte de diméthylformamide. Le mélange a été agité à

t.a. pendant 2 h avant d'être concentré sous vide. Ce produit a été

additionné goutte à goutte sous agitation magnétique à une solution à une

solution de 0,542 ml (6,22 mmol) de morpholine dans 5 ml de

Dichlorométhane. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. Le milieu

10 réactionnel a été versé dans 20 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite

avec 3 x 25 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont

été lavées avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 20 ml

d'eau, 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl , puis séchées sur

Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été

15 concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash

sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane /

méthanol, 98/2, v/v). 0,359 g (rendement = 68%) 2-(2-(4-chlorophényl)-

5-(morpholine-4-carbonyl) thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu

sous forme d'une huile jaune orangée. LC-MS: $m/z = 394 (\text{MH}^+)$; pureté

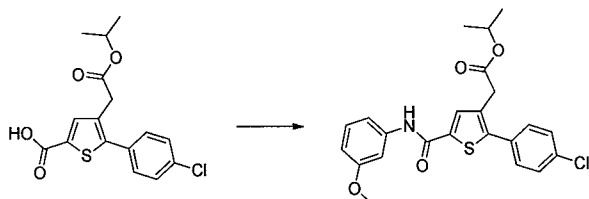
20 UV à 254 nm = 98%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.44 (m, 4H),

7.41 (s, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.66 (dd, $J = 11.0, 7.8$ Hz, 10H), 1.14

(t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

**Exemple 17 : Préparation du dérivé N°115 : 2-(2-(4-chloro
phényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate**

25 **d'éthyle**



0,5 g (1,476 mmol) d'acide 5-

(4-chlorophényl)-4-(2-isopropoxy-2-oxoéthyl)thiophène-2-carboxylique ont été solubilisés dans 10 ml de diméthylformamide, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,311 g (1,623 mmol) d'EDC, 0,249 g (1,623 mmol) de HOBt et 0,411 mol (2,95 mmol) de triéthylamine. Le mélange a été agité à t.a. pendant 30 min avant d'ajouter 0,205 ml (1,77 mmol) de 3-méthoxyaniline, le mélange a ensuite été agité à t.a. pendant 3 h. Le milieu réactionnel a été dilué avec 20 ml d'acétate d'éthyle et lavé 2 x 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl. La phase aqueuse a été extraite avec 20 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par trituration dans 10 ml d'éther diisopropylique, un solide marron a été isolé par filtration pour donner 0,529 g (rendement = 80%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle.

LC-MS: m/z = 444 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 4.90 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

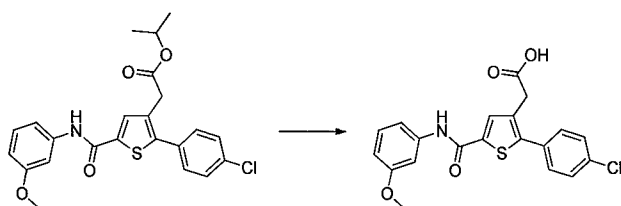
Les dérivés numéro **116** à **118**, **168** et **170** ont été préparés selon le même protocole

N°	Poids moléculaire	Apparence	Pureté LCMS	Spectrométrie de masse m/z	RMN ¹ H
----	-------------------	-----------	-------------	----------------------------	--------------------

	g/mol		UV à 254 nm	MH ⁺	M-H ⁺	(300 MHz, DMSO) δ
116	457,97	solide marron clair	97	458		9.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.98 – 6.75 (m, 3H), 4.88 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H).
117	457,97	solide marron	96	458		9.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 19.6, 8.5$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.87 (dt, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).
118	443,94	solide marron	99	444	442	9.07 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 19.6, 8.5$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.87 (dt, $J = 12.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.15 (d, $J = 6.2$ Hz, 6H).
168	400,88	solide	96%	401	399	10.55 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56 (q, $J = 8.7$ Hz, 4H), 7.41 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)

170	394,91	solide	99%	395	(CDCl ₃) 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 4H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.45 (dd, J = 11.3, 5.2 Hz, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
-----	--------	--------	-----	-----	---

Exemple 18 : Préparation du dérivé N°119 : acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique



0,1 g (0,225 mmol) de 2-(2-

- 5 (4-chlorophényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés sous agitation magnétique dans 2 ml de méthanol, 0,248 ml (0,248 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M ont été ajoutés. Le mélange a été agité à t.a. pendant 3 h. 0,01 ml (0,01 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1 M ont été
- 10 ajoutés. Le mélange a de nouveau été agité à t.a. pendant 3 h. Le milieu réactionnel a été neutralisé par addition d'une solution de 0,019 ml (0,338 mmol) d'acide acétique dans 5 ml d'eau. Le mélange a été extrait avec 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur
- 15 Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide pour donner 0,082 g (rendement = 86%) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((3-méthoxyphényl)carbamoyl)thiophén-3-yl)acétique sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 402 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 95%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H),
- 20 10.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 4H), 7.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H),

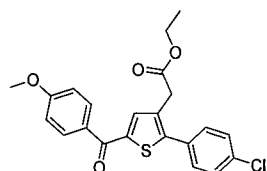
7.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (s, 2H).

Les dérivés numéro **120** à **122**, **169**, **171** et **172** ont été préparés selon le même protocole

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH $^+$	M-H $^+$	
120	415,89	mousse marron	96	416		12.62 (s, 1H), 9.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.75 (m, 3H), 4.41 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).
121	401,86	solide marron clair	95	402		12.68 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (dt, $J = 14.0$, 8.9 Hz, 6H), 6.93 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (s, 2H).
122	415,89	solide marron clair	96	416		12.62 (s, 1H), 9.09 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).
169	372,82	solide	99	373		9.15 (s, 1H), 8.59 – 8.35 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.84 – 7.69 (m, 1H), 7.56 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H)
171	366,86	solide blanc	93	367		8.48 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.69 (s, 2H)
172	434,33	solide	91	434	432	10.45 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.56 (q, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.09 (q,

						J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
--	--	--	--	--	--	---

Exemple 19 : Préparation du dérivé numéro 123 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoate d'éthyle

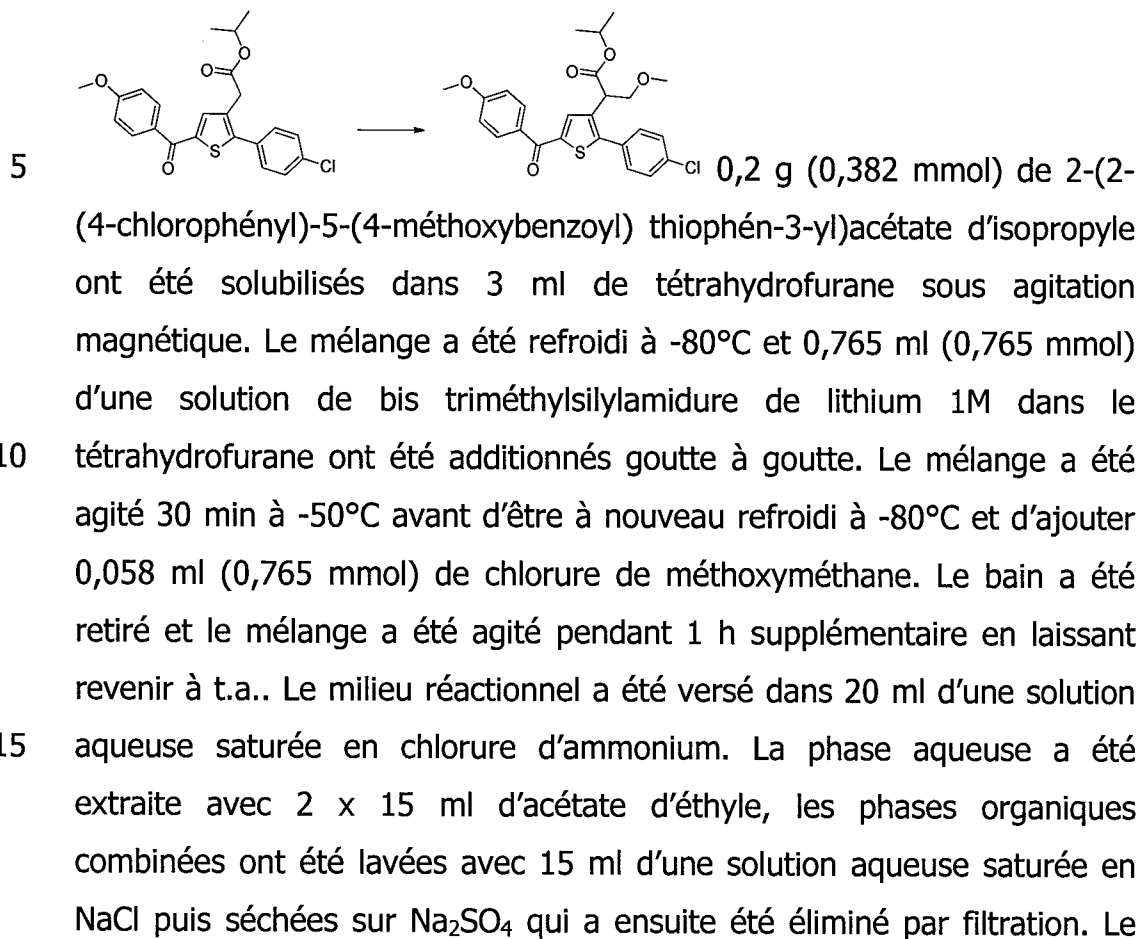


- 0,25 g (0,597 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 5 ml de tétrahydrofurane sous agitation magnétique. Le mélange a été refroidi à -20°C et 0,663 ml (1,193 mmol) d'une solution de diisopropylamide de lithium 2M dans le tétrahydrofurane ont été additionnés goutte à goutte. Le mélange a été agité 1 h à -20°C avant d'ajouter 0,039 ml (0,626 mmol) d'iodure de méthyle. Le mélange a été agité 1 h supplémentaire à -20°C. Sans attendre le retour à t.a., le mélange a été versé dans 10 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 3 x 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane / éther de pétrole, de 50 à 70% en Dichlorométhane, v/v). 0,145 g (rendement = 55%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une huile jaune pâle. LC-MS: m/z = 429 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ .92 – 7.83 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.51 (m, 4H), 7.19 – 7.08 (m, 2H), 4.05 (dt, J = 7.2, 3.4 Hz, 2H), 3.92 – 3.80 (m, 4H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Le dérivé numéro **124** a été préparé selon le même protocole

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
124	458,95	solide	92	459		7.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (q, <i>J</i> = 8.7 Hz, 4H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.19 – 3.56 (m, 8H), 3.20 (s, 3H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H).

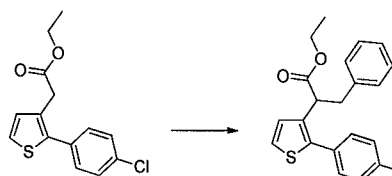
Exemple 20 : Préparation du dérivé numéro 125 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoate d'isopropyle



filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / éther diisopropylique, de 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 0,062 g (rendement = 33%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl) thiophén-3-yl)propanoate d'éthyle ont été obtenus sous
5 forme d'un solide. LC-MS: m/z = 473 (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 96%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.90 (dt, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.76 (m, 5H), 3.72 – 3.60 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.15 (dd, J =
10 14.8, 6.1 Hz, 6H).

Exemple 21 : Préparation du dérivé numéro 126 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)-3-phényl propanoate d'isopropyle

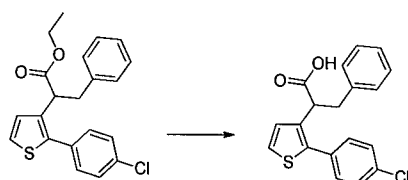
Etape 1 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'éthyle
15



1 g (3,56 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl) thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés sous argon dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le mélange a été refroidi à -50°C et 0,663 ml (3,56 mmol) d'une solution de diisopropylamidure de lithium 2M dans le
20 tétrahydrofurane ont été additionnés goutte à goutte sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel a été agité 5 min à -20°C avant d'être refroidi à -50°C. 1,272 ml (10,68 mmol) de bromure de benzyle ont été additionnés goutte à goutte. Le mélange a été agité à -50°C pendant 15 min avant que le bain soit retiré puis le mélange agité pendant 1 h en
25 laissant revenir à t.a.. Le milieu réactionnel a été versé dans 30 ml d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec

2 x 20 ml de Dichlorométhane, les phases organiques combinées ont été lavées avec 30 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 30 ml d'eau puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide pour donner 1,285 g (rendement = 94%) de 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'éthyle sous forme d'une huile orangée. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 6.99 - 6.86 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.85 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.5, 8.0 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

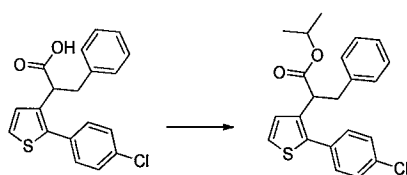
Etape 2 : Préparation de l'acide 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoïque



1 g (3,56 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phényl propanoate d'éthyle ont été solubilisés dans 10 ml d'éthanol sous agitation magnétique. 0,311 ml (3,11 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10M ont été ajoutés, le mélange a été agité à t.a. pendant 3 j avant d'être concentré sous vide. Une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N a été ajoutée jusqu'à apparition d'un précipité, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 40 ml d'eau, 40 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu a été purifié par trituration dans 15 ml d'un mélange d'éther de pétrole et d'éther diisopropylique (1/1, v/v). Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 10 ml d'éther de pétrole et séché sous cloche à vide pour donner 0,681 g (rendement = 70%) d'acide 2-(2-(4-

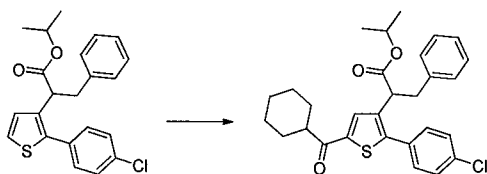
chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phényl propanoïque. LC-MS: m/z = 340 ($M-H^+$) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 10.7, 7.7 Hz, 5H), 6.94 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 2H),
 5 3.83 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, 1H).

Etape 3 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'isopropyle



0,55 g (1,604 mmol) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoïque ont été solubilisés dans
 10 25 ml d'isopropanol, une goutte d'acide sulfurique a été ajoutée à cette solution. Le mélange a été chauffé à reflux pendant 16 h sous agitation magnétique. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été repris dans 25 ml et le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. Un précipité a été isolé par filtration ; lavé avec un mélange
 15 composé de 10 ml d'eau et de 0,5 ml d'éther de pétrole et séché sous cloche à vide pour donner 0,46 g (rendement = 71%) de 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phényl propanoate d'isopropyle sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.05 (m, 6H),
 20 6.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.78 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 13.5, 7.6 Hz, 1H), 1.02 (dd, J = 6.2, 3.4 Hz, 6H).

***Etape 4 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexane carbonyl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'isopropyle (dérivé
 25 numéro 126)***



Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 2 ml de Dichlorométhane, 0,285 g (2,14 mmol) de trichlorure d'aluminium, 0,173 g (1,77 mmol) de chlorure de carbonyle de cyclohexane et une solution de

5 0,429 g (1,07 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)-3-phénylpropanoate d'isopropyle dans 3 ml de Dichlorométhane. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 16 h puis versé dans 25 ml d'un mélange composé d'eau et de glace et agité pendant 30 min. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases

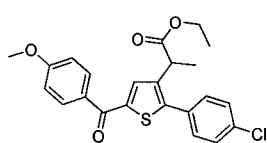
10 organiques combinées ont été lavées avec 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 15 ml d'eau puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche

15 de gel de silice (éluant : éther diisopropylique / éther de pétrole, 1/9, v/v). 0,108 g (rendement = 20%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)-3-phényl propanoate d'isopropyle ont été obtenu sous forme d'un solide. LC-MS: $m/z = 495 (\text{MH}^+)$; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.51 (d, $J =$

20 8.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, $J = 18.0, 7.5$ Hz, 5H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.81 (dt, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 13.4, 8.0$ Hz, 1H), 1.76 (t, $J = 23.5$ Hz, 5H), 1.58 - 1.11 (m, 6H), 1.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H).

Exemple 22 : Préparation du dérivé N°127 : acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoïque

25



0,087 g (0,197 mmol) de 2-

(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoate

d'éthyle ont été solubilisés dans 1 ml d'un mélange de tétrahydrofurane et

d'éthanol (1/1, v/v), à cette solution ont été ajoutés sous agitation

5 magnétique 0,197 ml (0,197 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde

de sodium 1N. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 16 h. Le

mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10

ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 10 ml d'éther de méthyle

tert-butylique. La phase aqueuse a ensuite été acidifiée jusqu'à pH = 3-4

10 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase

aqueuse a été extraite par 3 x 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases

organiques combinées ont été lavées avec 20 ml d'une solution aqueuse

saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par

filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide pour donner 0,077 g

15 (rendement = 95%) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-

méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoïque sous forme d'un solide blanc.

LC-MS: m/z = 401 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ¹H (300

MHz, DMSO) δ 7.97 – 7.79 (m, 4H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (t, J = 10.0 Hz,

2H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.46 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.25

20 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

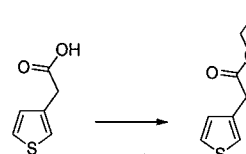
Le dérivé **128** a été préparé selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) δ
			UV à 254 nm	MH ⁺	M-H ⁺	
128	430,90	huile	91	431		7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.53 – 7.37 (m, 5H), 7.09 – 6.92 (m,

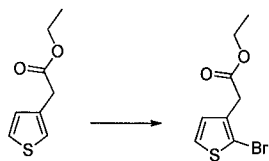
						2H), 4.16 – 4.03 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 3.32 (s, 3H).
--	--	--	--	--	--	--

Exemple 23 : Préparation du dérivé N°129 : 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

Etape 1 : Préparation du 2-(thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

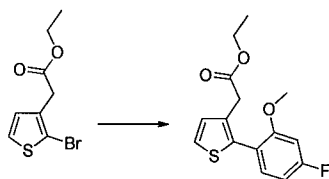
- 5  10,75 g (74,1 mmol) d'acide 2-(thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 100 ml d'éthanol, 6 ml (72 mmol) d'acide sulfurique ont été ajoutés à cette solution. Le mélange a été chauffé sous agitation magnétique à reflux pendant 24 h. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été traité par 100 ml
- 10 d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite par 2 x 100 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 100 ml d'eau, 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été
- 15 concentré sous vide pour donner 12,27 g (rendement = 97%) de 2-(thiophén-3-yl)acétate d'éthyle sous forme d'une huile incolore. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (dd, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

- 20 ***Etape 2 : Préparation du 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétate d'éthyle***



12,2 g (71,7 mmol) de 2-(thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 100 ml de tétrahydrofurane sous agitation magnétique, 121,7 mmol) de N-bromosuccinimide ont été ajoutés et le mélange a été agité à reflux pendant 3 h. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été repris dans un minimum d'éther de pétrole pour être filtré sur gel de silice (éluant : Dichlorométhane 100%) et donner 18,38 g (rendement = 88%) de 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétate d'éthyle sous forme d'une huile jaune pâle. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.03 – 6.86 (m, 1H), 4.12 (qd, J = 7.1, 3.2 Hz, 2H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 1.22 (td, J = 7.1, 1.4 Hz, 3H).

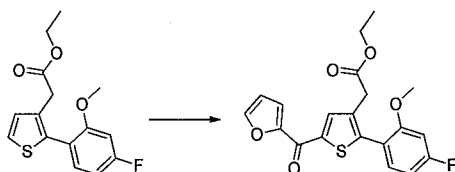
Etape 3 : Préparation du 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle



0,7 g (2,53 mmol) de 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés sous argon dans 10 ml d'un mélange composé de toluène et d'éthanol (1/1, v/v), ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,645 g (3,79 mmol) d'acide 4-fluoro-2-méthoxyphénylboronique, 8,85 ml (17,7 mmol) d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 2M et 0,148 g (0,126 mmol) de palladium[0] tetrakis(triphénylphosphine). Le mélange a été agité à reflux pendant 3 h. Après retour à t.a., le mélange a été versé dilué avec 15 ml d'eau et 15 ml d'acétate d'éthyle avant d'être filtré sur célite. Après séparation, la phase aqueuse a été extraite avec 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases

organiques combinées ont été lavées avec 10 ml d'eau, 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / acétate d'éthyle, de 100% à 90% d'éther de pétrole, v/v). 0,529 g (rendement = 70%) de 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une mousse jaune pâle. LC-MS: $m/z = 295$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 83%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.84 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etape 4 : Préparation du 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (dérivé numéro 129)



Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 5 ml de Dichlorométhane, 0,583 g (4,37 mmol) de trichlorure d'aluminium, une solution de 0,19 ml (1,924 mmol) de chlorure de 2-furoyle dans 2 ml de Dichlorométhane et une solution de 0,52 g (1,749 mmol) de 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle dans 2 ml de Dichlorométhane. Le mélange obtenu a été agité à reflux pendant 3 h puis à t.a. pendant 16 h avant d'être versé dans 15 ml d'un mélange composé d'eau et de glace et d'être agité pendant 30 min. 15 ml de Dichlorométhane ont été ajoutés et le mélange a été filtré sur célite. Après séparation, la phase aqueuse a été extraite avec 20 ml de

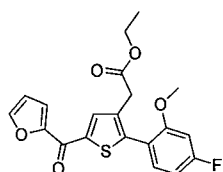
Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 20 ml d'eau puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant :
 5 gradient d'éther de pétrole / éther diisopropylique, de 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 0,287 g (rendement = 41%) de 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'un solide. LC-MS: $m/z = 389$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.19 – 8.11 (m, 2H), 7.56
 10 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.91 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Les dérivés numéro **130** à **134** ont été préparés selon le même enchaînement de 4 étapes.
 15

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	M-H^+	
130	376,37	huile	98	377		8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 6.86 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
131	37,42	huile marron claire	92	371		8.19 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 3.6, 0.6$ Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.08 (q, J

						= 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 5H), 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
132	384,40	huile	96	385		8.21 – 8.10 (m, 2H), 7.57 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.15 – 6.96 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
133	416,44	solide blanc	90	417		7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H).
134	370,42	huile	92	371		8.10 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Exemple 24 : Préparation du dérivé numéro 135 : acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoïque



0,207 g (0,522 mmol) de 2-(2-(4-fluoro-2-méthoxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate

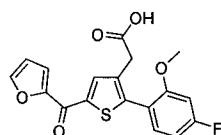
- 5 d'éthyle ont été solubilisés dans 3 ml d'un mélange composé de tétrahydrofurane et d'éthanol (1/2, v/v), à cette solution ont été ajoutés

- sous agitation magnétique 0,057 ml (0,575 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10N. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 3 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10 ml d'eau, la phase aqueuse a été acidifiée jusqu'à pH = 2-3 par
- 5 addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. 2 ml d'éther de pétrole ont été ajoutés et le mélange a été agité vigoureusement pendant 15 min. Un précipité a été isolé par filtration, lavé avec 5 ml d'eau et 5 ml d'éther de pétrole avant d'être séché sous cloche à vide pour donner 0,136 g (rendement = 70%) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-
- 10 méthoxybenzoyl) thiophén-3-yl) propanoïque. LC-MS: m/z = 361 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.44 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.44 (s, 2H).
- 15 Les dérivés **136** et **137** ont été préparés selon le même protocole.

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
136	348,32	solide	99	349		12.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 1.6, 0.6 Hz, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 3.7, 1.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H).
137	388,39	solide	94	389		δ 12.52 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.58 (s,

						2H).
--	--	--	--	--	--	------

Exemple 25 : Préparation du dérivé numéro 138 : acide 2-(2-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique

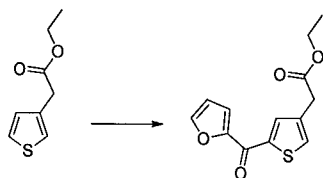


- 0,122 g (0,816 mmol) de D,L-Méthionine ont été solubilisés dans 0,882 ml (13,69 mmol) d'acide méthanesulfonique sous agitation magnétique. A cette solution, ont été additionnés 0,1 g (0,272 mmol) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)propanoïque. Le mélange a été chauffé à 80°C pendant 4 j au cours desquels 0,041 g (0,272 mmol) de D,L-Méthionine ont été ajoutés toutes les 24 h (soit 3 ajouts en 4 j). Après retour à t.a., le mélange a été versé dans 15 ml d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec 15 ml d'isobutanol. La phase organique a été lavée avec 15 ml d'eau et 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide et purifié par HPLC/MS préparative pour donner 0,02 g (rendement = 21%) d'acide 2-(2-(4-fluoro-2-hydroxyphényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 347 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H).

Exemple 26 : Préparation du dérivé numéro 139 : 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

Etape 1 : Préparation du 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle

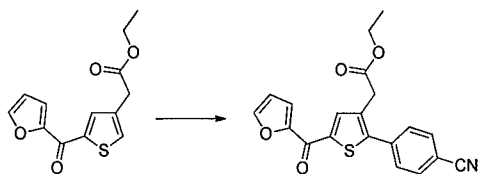
5



Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 25 ml de Dichlorométhane, 7,84 g (0,585 mmol) de trichlorure d'aluminium, une solution de 3,35 ml (32,3 mmol) de chlorure de 2-furoyle dans 10 ml de Dichlorométhane et une solution de 5 g (29,35 mmol) de 2-(thiophén-3-yl)acétate d'éthyle dans 10 ml de Dichlorométhane. Le mélange obtenu a été agité à reflux pendant 1 h avant d'être versé dans 75 ml d'un mélange composé d'eau et de glace et d'être agité à t.a. pendant 1 h. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 50 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 75 ml d'eau puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / acétate d'éthyle, de 100% à 80% d'éther de pétrole, v/v). 5,9 g (rendement = 72%) de 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme de solide. LC-MS: m/z = 265 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 95%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

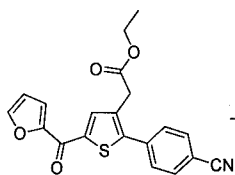
Etape 2 : Préparation du 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (dérivé numéro 139)

25



1,189 g (4,27 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 20 ml de DMSO sous agitation magnétique, ensuite 0,999 g (4,27 mmol) de 4-iodobenzonitrile, 0,497 g (8,55 mmol) de fluorure de potassium, 0,6 g (0,855 mmol) de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ et 1,452 g (8,55 mmol) de nitrate d'argent ont été additionnés. Le mélange a été agité à 130°C pendant 10 min. Après retour à t.a. le mélange a été versé dans 100 ml d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 50 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide, repris dans 20 ml de Dichlorométhane et filtré sur gel de silice (éluant Dichlorométhane 100%). Le filtrat obtenu a été concentré sous vide et purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / éther diisopropylique, de 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 254 mg (rendement = 15%) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'huile jaune pâle. LC-MS: $m/z = 366$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 94%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Exemple 27 : Préparation du dérivé numéro 140 : acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique



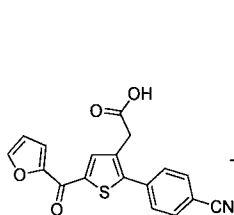
0,189 g (0,491 mmol) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 1,5 ml d'un mélange de tétrahydrofurane et d'éthanol (1/2, v/v), à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique

5 0,054 ml (0,541 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10N. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 1 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10 ml d'eau, la phase aqueuse a été acidifiée jusqu'à pH = 2-3 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N. La phase aqueuse a été extraite par 2 x

10 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 20 ml d'eau et 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le résidu a été repris dans 10 ml d'eau, agité à t.a. pendant 1 h, le solide obtenu a été isolé par filtration et lavé à l'eau pour donner 166 mg (rendement = 68%)

15 d'acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H).

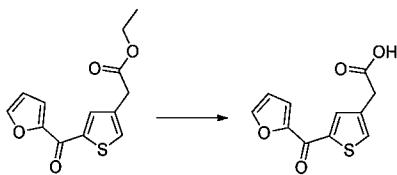
20 **Exemple 28 : Préparation du dérivé numéro 141 : 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide**



0,125 g (0,371 mmol) d'acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans un mélange de 5 ml de Dichlorométhane et 0,1 ml de diméthylformamide. A cette solution, ont été ajoutés sous agitation magnétique à 0°C, 0,045 ml (0,408 mmol) de N,N-diméthyléthane-1,2-diamine, 0,178 g (0,926 mmol) d'EDC.HCl et 0,055 g (0,408 mmol) de HOBT. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. 30 ml d'eau ont été ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse a été extraite avec 30 ml de Dichlorométhane, la phase organique a été lavée avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 10 ml d'eau et 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. 0,16 g (rendement = 30%) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 408 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.16 (dd, J = 12.3, 6.4 Hz, 2H), 2.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

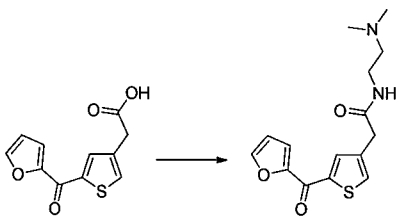
Exemple 29 : Préparation du dérivé numéro 142 : 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide

Etape 1 : Préparation de l'acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique



2 g (7,57 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 10 ml d'éthanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,832 ml (8,32 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10N. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 2 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 15 ml d'eau, la phase aqueuse a été lavée 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle puis acidifiée jusqu'à pH = 1-2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N. La phase aqueuse a été extraite par 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 15 ml d'eau et 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. 1,715 g (rendement = 96%) d'acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique ont été obtenus sous forme d'une huile orangée. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H).

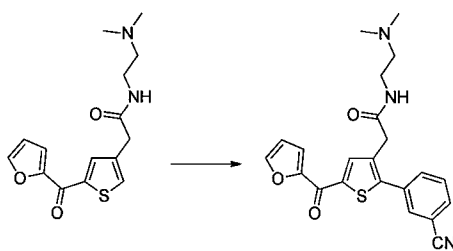
Etape 2 : Préparation du N-(2-(diméthylamino)éthyl)-2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétamide



0,416 g (1,761 mmol) d'acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans un mélange de 5 ml de Dichlorométhane et 0,1 ml de diméthylformamide. A cette solution, ont été ajoutés sous agitation magnétique à 0°C, 0,212 ml (1,937 mmol) de N,N-diméthyléthane-1,2-diamine, 0,844 g (4,4 mmol) d'EDC.HCl et

0,262 g (1,937 mmol) de HOBt. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h. 30 ml d'eau ont été ajoutés au milieu réactionnel. La phase aqueuse a été extraite avec 30 ml de Dichlorométhane, la phase organique a été lavée avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 , 10 ml d'eau et 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. 0,16 g (rendement = 30%) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = non ionisé. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.07 (dd, J = 3.8, 1.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (s, 6H).

Etape 3 : Préparation du 2-(2-(3-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide (dérivé numéro 142)

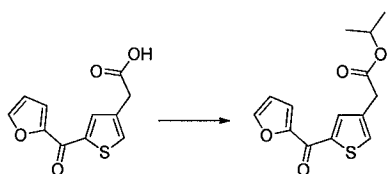


0,16 g (0,522 mmol) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthylamino)éthyl)acétamide ont été solubilisés dans 2 ml de DMSO sous agitation magnétique, ensuite 0,12 g (0,522 mmol) de 3-iodobenzonitrile, 0,061 g (1,044 mmol) de fluorure de potassium, 0,073 g (0,104 mmol) de $\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2$ et 0,177 g (1,044 mmol) de nitrate d'argent ont été additionnés. Le mélange a été agité à 130°C pendant 10 min. Après retour à t.a. le mélange a été versé dans 100 ml d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 50 ml

d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide, repris dans 20 ml de Dichlorométhane et filtré sur gel de silice (éluant Dichlorométhane 100%). Le filtrat obtenu a été concentré sous vide et purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / éther diisopropylique, de 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 45 mg (rendement = 21%) de 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 408 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.94 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H).

Exemple 30 : Préparation du dérivé numéro 143 : 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle

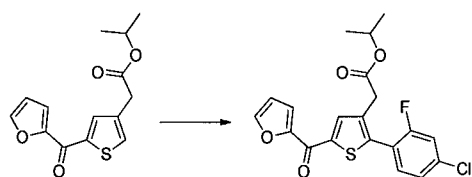
Etape 1 : Préparation du 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle



1 g (4,23 mmol) d'acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique ont été solubilisés dans 10 ml d'isopropanol, 1 goutte d'acide sulfurique a été ajoutée à cette solution. Le mélange a été chauffé sous agitation magnétique à reflux pendant 24 h. Après retour à t.a., le mélange a été concentré sous vide, le résidu brut a été repris dans 15 ml de Dichlorométhane, la phase organique a été lavée avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et 10 ml d'eau puis séchées sur MgSO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat

obtenu a été concentré sous vide pour donner 0,667 g (rendement = 53%) de 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle sous forme d'une huile orangée. LC-MS: m/z = 279 (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 94%

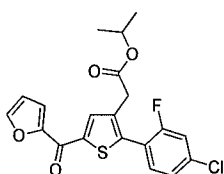
5 ***Etape 2 : Préparation du 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle (dérivé numéro 143)***



0,66 g (2,29 mmol) de 2-(5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle ont été solubilisés dans 10 ml
10 de DMSO sous agitation magnétique, ensuite 0,572 g (2,29 mmol) de 4-chloro-2-fluoro-1-iodobenzène, 0,259 g (4,46 mmol) de fluorure de potassium, 0,313 g (0,446 mmol) de $Pd(Cl)_2(PPh_3)_2$ et 0,757 g (4,46 mmol) de nitrate d'argent ont été additionnés. Le mélange a été agité à 130°C pendant 10 min. Après retour à t.a. le mélange a été versé dans
15 100 ml d'un mélange composé d'eau et de glace. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 50 ml d'eau et 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur $MgSO_4$ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide, repris dans 20 ml
20 de Dichlorométhane et filtré sur gel de silice (éluant Dichlorométhane 100%). Le filtrat obtenu a été concentré sous vide et purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / Dichlorométhane, de 100% à 0% gradient d'éther de pétrole, v/v). 135 mg (rendement = 21%) de 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate
25 d'isopropyle ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS:

$m/z = 407$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H), 7.82 - 7.29 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 4.83 (dt, $J = 12.2, 6.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 1.12 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

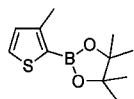
Exemple 31 : Préparation du dérivé numéro 144 : acide 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique



0,115 g (0,283 mmol) de 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle ont été solubilisés dans 3 ml d'isopropanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,028 ml (0,283 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 10N. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 24 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 15 ml d'eau, la phase aqueuse a été lavée avec 15 ml d'éther méthyle tert-butylique, puis acidifiée jusqu'à pH = 1-2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4N. La phase aqueuse a été extraite par 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 15 ml d'eau et 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur $MgSO_4$ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le résidu a repris dans 10 ml d'eau, agité à t.a. pendant 1 h, un solide obtenu a été isolé par filtration et lavé à l'eau pour donner 71 mg (rendement = 63%) d'acide 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique. LC-MS: $m/z = 365$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 91%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12.54 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 13.0, 5.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.91 - 6.75 (m, 1H), 3.57 (s, 2H).

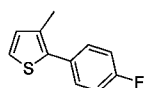
Exemple 32 : Préparation du dérivé numéro 145 : 2-(2-(4-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile

Etape 1 : Préparation du 2-(4-fluorophényl)-3-méthylthiophène



- 1 g (4,46 mmol) de 4,4,5,5-tetraméthyl-2-(3-méthylthiophén-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane ont été solubilisés sous argon dans 15 ml de toluène, ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,781 g (4,46 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenzène, 15,62 ml (31,2 mmol) d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M et 0,26 g (0,223 mmol) de palladium[0] tetrakis(triphénylphosphine). Le mélange a été agité à reflux pendant 3 h.
- Après retour à t.a., le mélange a été filtré sur célite. La phase aqueuse a été extraite avec 20 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique a été lavée avec 10 ml d'eau, 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : éther de pétrole 100%). 0,509 g (rendement = 51%) de 2-(4-fluorophényl)-3-méthylthiophène ont été obtenus sous forme d'huile et engagés directement dans l'étape suivante.

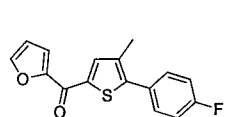
Etape 2 : Préparation du (5-(4-fluorophényl)-4-méthylthiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone



- Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 20 ml de Dichlorométhane, 0,5 g (2,237 mmol) de 2-(4-fluorophényl)-3-méthylthiophène, 0,265 ml (2,68 mmol) de chlorure de 2-furoyle. Le mélange obtenu a été refroidi à 5°C avant d'ajouter par portions 0,328 g (2,46 mmol) de trichlorure d'aluminium. Le mélange a été agité à t.a.

pendant 16 h avant d'être versé sur 150 ml d'un mélange composé d'eau et de Dichlorométhane (2/1, v/v) et d'être agité à t.a. pendant 30 min. Ce mélange a été filtré sur célite. Après séparation, la phase aqueuse a été extraite avec 50 ml de Dichlorométhane, les phases organiques combinées ont été lavées avec 50 ml d'eau puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / acétate d'éthyle, de 100% à 75% d'éther de pétrole, v/v). 0,58 g (rendement = 89%) de (5-(4-fluorophényl)-4-méthylthiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone sous forme de mousse. LC-MS: $m/z = 287$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 88%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.13 (dd, $J = 1.6, 0.7$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (ddd, $J = 6.3, 4.2, 3.0$ Hz, 3H), 7.36 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H).

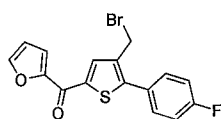
Etape 3 : Préparation du (4-(bromométhyl)-5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone



0,56 g (1,741 mmol) de (5-(4-fluorophényl)-4-méthylthiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone ont été solubilisés dans 15 ml de tétrachlorure de carbone sous agitation magnétique, ont ensuite été additionnés 0,286 g (1,741 mmol) d'AIBN et 0,31 g (1,741 mmol) de N-Bromosuccinimide. Le mélange a été agité à reflux sous une lumière de 300 watts pendant 9 h au cours desquelles 0,043 g (0,26 mmol) d'AIBN et 0,047 g (0,26 mmol) de N-Bromosuccinimide ont été ajoutés à 3 et 6 h. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 50 ml d'un mélange composé d'eau et de glace, la phase aqueuse a été extraite avec 3 x 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été

lavées avec 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'éther de pétrole / éther diisopropylique, de 100% à 66% d'éther de pétrole, v/v). 0,308 g (rendement = 36%) de (4-(bromométhyl)-5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone sous forme de solide. LC-MS: $m/z = 367$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 75%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.98 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 12.5, 8.0$ Hz, 3H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 1.74 – 1.51 (m, 6H), 1.43 (s, 3H).

Etape 4 : Préparation du 2-(2-(4-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile (dérivé numéro 145)



0,3 g (0,616 mmol) de (4-(bromométhyl)-5-(4-fluorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone ont été solubilisés dans 10 ml de tétrahydrofurane sous agitation magnétique, ont ensuite été additionnés 0,044 g (0,678 mmol) de cyanure de potassium et 1 ml d'eau. Le mélange a été agité à reflux pendant 16 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 15 ml d'eau, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 15 ml d'eau et 15 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur MgSO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par HPLC/MS préparative. 0,024 g (rendement = 11%) de 2-(2-(4-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: $m/z = 312$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 94%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ . 8.25 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74 – 7.57

(m, 3H), 7.41 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

Exemple 33 : Préparation du dérivé numéro 146 : 2-(2-phényl-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile

5 ***Etape 1 : Préparation de l'acide 5-bromo-4-méthylthiophène-2-carboxylique***



5 g (21,27 mmol) de 5-bromo-4-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle ont été solubilisés dans 250 ml d'éthanol, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 106 ml (106 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange obtenu a été agité à 80°C pendant 2 h. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 250 ml d'eau et 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N ont été additionnés. Un précipité a été isolé par filtration, lavé avec un minimum d'eau et 10 ml de pentane. Le solide blanc a été séché sous cloche à vide et 3,63 g (rendement = 76%) d'acide 5-bromo-4-méthylthiophène-2-carboxylique ont été obtenus. LC-MS: $m/z = 219$ ($M-H^+$); pureté UV à 254 nm >99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 13.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 2.15 (s, 3H).

20 ***Etape 2 : Préparation du 5-bromo-N-méthoxy-N,4-diméthylthiophène-2-carboxamide***



3,63 g (16,26 mmol) d'acide 5-bromo-4-méthylthiophène-2-carboxylique ont été solubilisés dans le Dichlorométhane sous agitation magnétique, ont ensuite été ajoutés 4,27 ml (48,8 mmol) de chlorure d'oxalyle et une goutte de diméthylformamide. Le mélange a été agité à t.a. pendant 2 h avant d'être concentré sous

vide. Le résidu a été repris dans 75 ml d'un mélange Dichlorométhane / pyridine (2/1, v/v) puis 2,427 g (24,38 mmol) d'hydrochlorure de N,O-diméthylehydroxylamine ont été ajoutés. Le mélange a été agité à t.a. pendant 3 h avant d'être versé dans 300 ml d'eau. La phase aqueuse a
5 été extraite avec 3 x 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 2 x 150 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, 150 ml d'eau et 150 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. 4,32 g (rendement = 100%) de
10 5-bromo-N-méthoxy-N,4-diméthylthiophène-2-carboxamide ont été obtenus sous forme d'une huile marron. LC-MS: m/z = 265 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

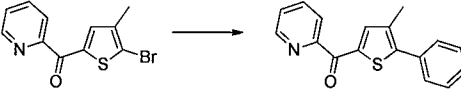
Etape 3 : Préparation du (5-bromo-4-méthylthiophène-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone
15



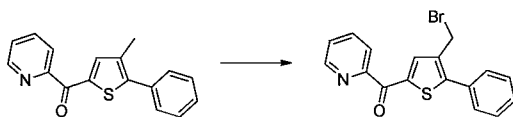
Dans un ballon placé sous argon, ont été introduits à 0°C : 25 ml de tétrahydrofurane, 0,407 ml (3,75 mmol) de 2-Iodopyridine et 3,75 ml (3,75 mmol) de bromure d'éthyle magnésium, le bain froid a été retiré et le mélange a été agité à t.a. pendant 30 min.
20 Ensuite, une solution de 1 g (3,75 mmol) de 5-bromo-N-méthoxy-N,4-diméthylthiophène-2-carboxamide dans 25 ml de tétrahydrofurane a été ajoutée goutte à goutte. Le mélange a été agité à t.a. pendant 3 h avant d'être versé dans 75 ml d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La phase organique a été extraite avec 3 x 100 ml d'acétate
25 d'éthyle, 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 100 ml d'eau, 100 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré

sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'heptane / acétate d'éthyle, de 95% à 75% d'heptane, v/v). 0,357 g (rendement = 33%) de (5-bromo-4-méthylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ont été obtenus
5 sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 283 (MH^+) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 26.9 Hz, 3H), 7.73 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

Etape 4 : Préparation du (4-méthyl-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone

10  Dans un réacteur adapté aux micro-ondes, ont été introduits sous agitation magnétique : 3 ml d'un mélange composé de diméthyle éther, d'éthanol et d'eau (1/1/1, v/v/v), 0,357 g (1,253 mmol) de 5-bromo-4-méthylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone, 0,816 g (2,505 mmol) de carbonate de césium et 0,229 g (1,879 mmol)
15 d'acide phénylboronique. Le mélange a été irradié à 150°C pendant 15 min. Une fois revenu à t.a., le milieu réactionnel a été extrait avec 3 x 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl, puis séchées sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été
20 concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'heptane / acétate d'éthyle, de 100% à 95% d'heptane, v/v). 0,321 g (rendement = 91%) de (4-méthyl-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 280 (MH^+) ; pureté UV à
25 254 nm >99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ . 8.85 - 8.77 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 - 8.02 (m, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.39 (m, 5H), 2.35 (s, 3H).

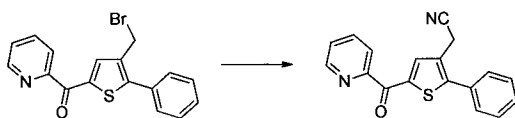
Etape 5 : Préparation du (4-(bromométhyl)-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone



0,157 g (0,556 mmol) de (4-méthyl-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ont été solubilisés dans 4,5 ml de tétrachlorure de carbone sous agitation magnétique, ont ensuite été additionnés 0,091 g (0,556 mmol) d'AIBN et 0,099 g (0,556 mmol) de N-Bromosuccinimide. Le mélange a été agité à reflux 6 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 30 ml d'un mélange composé d'eau et de glace, la phase aqueuse a été extraite avec 3 x 20 ml d'acétate d'éthyle.

Les phases organiques combinées ont été lavées avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle, 95% d'heptane, v/v). 0,199 g (rendement = 56%) de (4-(bromométhyl)-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 359 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 82%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.89 – 8.74 (m, 1H), 8.23 – 7.98 (m, 4H), 7.82 – 7.34 (m, 5H), 4.76 (s, 2H).

Etape 6 : Préparation du 2-(2-phényl-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile (dérivé numéro 146)



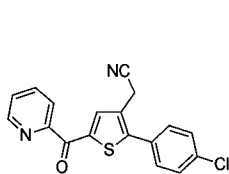
0,135 g (0,309 mmol) de (4-(bromométhyl)-5-phénylthiophén-2-yl)(pyridin-2-yl)méthanone ont été solubilisés dans 6 ml d'éthanol sous agitation magnétique, ont ensuite été additionnés 0,024 g (0,361 mmol) de cyanure de potassium et 0,5 ml

d'eau. Le mélange a été agité à t.a. pendant 2 h avant d'être agité à 55°C pendant 90 min. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide et le résidu obtenu a été repris dans 20 ml d'un mélange composé d'eau et d'acétate d'éthyle (1/1, v/v). Après séparation, la phase aqueuse a été
 5 extraite avec 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 2 x 15 ml d'eau puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'heptane / acétate d'éthyle,
 10 de 95% à 90% d'heptane, v/v). 0,033 g (rendement = 36%) de 2-(2-phényl-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 305 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.91 - 8.76 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 - 8.03 (m, 2H), 7.75 (ddd, J = 7.2, 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.41 (m, 5H), 4.14 (s,
 15 2H).

Le composé **147** a été préparé selon le même enchainement d'étapes 1 à 6.

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
147	338,81	solide	98	339		8.88 - 8.77 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (ddd, J = 9.0, 4.3, 1.3 Hz, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.63 (s, 4H), 4.16 (s, 2H).

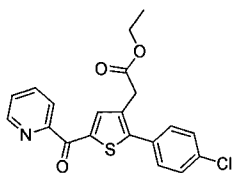
Exemple 34 : Préparation du dérivé numéro 148 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétate d'éthyle



- 0,2 g (0,578 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétonitrile ont été solubilisés sous agitation magnétique dans 5 ml de méthanol, une suspension blanchâtre a été obtenue et 0,1 ml (1,876 mmol) d'acide sulfurique ont été additionnés.
- 5 Le mélange a été agité à reflux pendant 8 j. Le milieu réactionnel a été concentré sous vide et le résidu obtenu a été repris dans 20 ml d'un mélange composé d'eau et d'acétate d'éthyle (1/1, v/v). Après séparation, la phase aqueuse a été extraite avec 2 x 15 ml d'acétate d'éthyle, les phases organiques combinées ont été lavées avec 20 ml d'une solution
- 10 aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient d'heptane / acétate d'éthyle, de 85% à 70% d'heptane, v/v). 0,215 g (rendement = 60%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'un
- 15 solide blanc. LC-MS: m/z = 372 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8.86 - 8.77 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, J = 3.0 Hz, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.61 (s, 3H).

Exemple 35 : Préparation du dérivé numéro 149 : Préparation de l'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétique

20

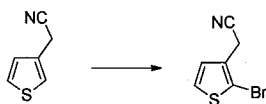


0,099 g (0,264 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 6 ml de méthanol sous agitation magnétique. A cette solution, ont

été additionnés 0,527 ml (0,527 mmol) d'une solution aqueuse de NaOH 1N. Le mélange a été agité à t.a. pendant 16 h avant d'être concentré sous vide. Le résidu a été repris dans 5 ml d'eau et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N a été additionnée jusqu'à apparition d'un précipité qui a été isolé par filtration et séché sous cloche à vide. 0,07 g (rendement = 73%) d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétique ont été obtenus. LC-MS: $m/z = 358$ ($M-H^+$) ; pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12.57 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 - 8.04 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 3.68 (s, 2H).

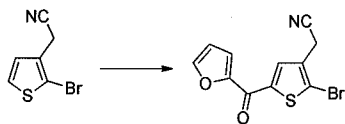
Exemple 36 : Préparation du dérivé numéro 150 : (2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile

Etape 1 : Préparation du 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétonitrile



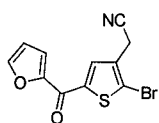
5,9 g (46 mmol) de 2-(thiophén-3-yl)acétonitrile ont été solubilisés dans 25 ml de tétrachlorure de carbone sous agitation magnétique et 8,27 g (46 mmol) de N-bromosuccinimide ont été additionnés. Sous agitation vigoureuse, 0,04 ml (0,460 mmol) d'acide perchlorique ont été ajoutés et le mélange a été agité à t.a. pendant 4,5 h. 0,155 g (1,839 mmol) de bicarbonate de sodium ont été ajoutés au milieu réactionnel. Le solide a été éliminé par filtration et le filtrat concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle, 9/1, v/v). 8,47 g (rendement = 57%) de 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétonitrile ont été obtenus sous forme d'une huile jaune claire. LC-MS: $m/z =$ non ionisé. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H).

Etape 2 : Préparation du 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile



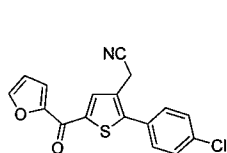
Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 4 ml de 1,2-dichloroéthane, 0,2 g (0,99 mmol) de 2-(2-bromothiophén-3-yl)acétonitrile et 0,145 g (1,089 mmol) de trichlorure d'aluminium. Le mélange a été placé à 0°C sous agitation magnétique et une solution de 0,113 ml (1,089 mmol) de chlorure de 2-furoyle dans 1 ml de 1,2-dichloroéthane a été additionnée goutte à goutte. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 4 j puis 0,073 g (0,455 mmol) de trichlorure d'aluminium et 0,057 ml (0,455 mmol) de chlorure de 2-furoyle ont été ajoutés et l'agitation à t.a. a été poursuivie 24 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 30 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 25 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃, 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. 0,211 g (rendement = 71%) de 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile ont été obtenu sous forme d'un solide jaune. LC-MS: m/z = 296 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.17 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H).

Etape 3 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile (dérivé numéro 150)



0,207 g (0,699 mmol) de 2-(2-bromo-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile ont été solubilisés sous argon dans 6 ml d'un mélange composé de toluène et d'éthanol (7/5, v/v), ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,173 g (1,048 mmol) d'acide 4-chlorophénylboronique, 2,342 ml (4,68 mmol) d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 2 M et 0,040 g (0,035 mmol) de palladium[0] tetrakis(triphénylphosphine). Le mélange a été agité à reflux pendant 2,5 h. Après retour à t.a., le mélange a été dilué avec 30 ml d'eau. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 30 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na_2SO_4 qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle, 8/2, v/v). 0,169 g (rendement = 72%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl) thiophén-3-yl)acétonitrile ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 328 (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 98%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 5H), 6.86 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H).

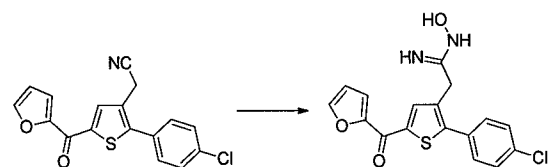
Exemple 37 : Préparation du dérivé numéro 151 : Préparation du (4-((2H-tétrazol-5-yl)méthyl)-5-(4-chlorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone



0,149 g (0,45 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile ont été solubilisés dans 3 ml de diméthylformamide sous agitation magnétique. A

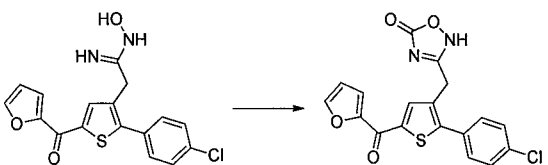
cette solution, ont été ajoutés : 0,088 g (1,35 mmol) d'azoture de sodium et 0,096 g (1,8 mmol) de chlorure d'ammonium. Le mélange a été agité à 160°C pendant 5 h. Après retour à t.a., le milieu réactionnel a été dilué avec 5 ml d'eau, le pH a été ajusté à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse a été extraite avec 3 x 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de Dichlorométhane / méthanol, de 100 à 95% de Dichlorométhane, v/v). 0,015 g (rendement = 8%) de (4-((2H-tétrazol-5-yl)méthyl)-5-(4-chlorophényl)thiophén-2-yl)(furan-2-yl)méthanone ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 370 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm = 97%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 6.42 – 6.22 (m, 1H), 4.35 (s, 2H).

Exemple 38 : Préparation du dérivé numéro 152 : Préparation du 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétimidamide


0,1 g (0,299 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétonitrile ont été solubilisés dans 3 ml de méthanol sous agitation magnétique. A cette solution, ont été ajoutés 0,028 g (0,404 mmol) d'hydrochlorure d'hydroxylamine et 0,043 g (0,314 mmol) de carbonate de potassium. Le mélange a été agité à t.a. pendant 1 h, puis à reflux pendant 5 h. Le milieu réactionnel a été versé dans 20 ml d'eau. La phase aqueuse a été

extraite avec 2 x 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 30 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. Le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle, 4/6, v/v). 0,023 g (rendement = 21%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétimidamide ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: m/z = 361 (MH⁺) ; pureté UV à 254 nm >99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 3H), 6.84 (dd, J = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.39 (s, 2H).

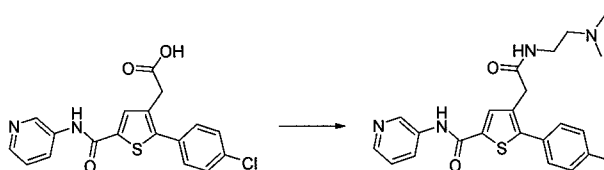
Exemple 39 : Préparation du dérivé numéro 153 : Préparation du 3-((2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)méthyl)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-one



0,05 g (0,139 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxyacétimidamide ont été solubilisés dans 1 ml de 1,4-dioxane sous agitation magnétique. A cette solution, ont été ajoutés : 0,028 g (0,173 mmol) de carbonyle diimidazole et 0,023 ml (0,152 ml) de DBU. Le mélange a été agité à 105°C pendant 30 min. Le milieu réactionnel a été versé dans 10 ml d'eau. La phase aqueuse a été lavée avec 5 ml d'acétate d'éthyle, le pH de la phase aqueuse a été ajusté à 2 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 10 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées ont été lavées avec 10 ml d'une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration. 0,02 g (rendement = 36%) de 3-((2-

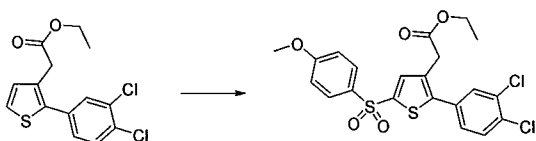
(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl) thiophén-3-yl)méthyl)-1,2,4-oxadiazol-5(2H)-one ont été obtenus sous forme d'un solide jaune pâle. LC-MS: $m/z = 387$ (MH^+) ; pureté UV à 254 nm = 96%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 12.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 5H), 6.85 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H).

Exemple 40 : Préparation du dérivé N°173 : 5-(4-chlorophényl)-4-[2-(2-diméthylaminoéthylamino)-2-oxo-éthyl]-N-(3-pyridyl)thiophène-2-carboxamide



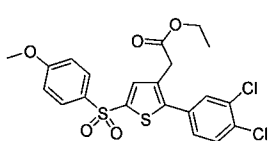
80 mg (0,215 mmol) d'acide 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(3-pyridylcarbamoyl)-3-thiényl]acétique et 0,049 mL (0,429 mmol) de N,N-diméthyléthane-1,2-diamine ont été solubilisés dans 2 mL de DMPU. A cette solution, ont été ajoutés sous agitation magnétique, 0,045 mL (0,322 mol) de triéthylamine et 112 mg (0,215 mmol) de PyBOP. Le mélange a été agité à t.a. pendant 4 heures. 10 mL d'eau a été ajouté, l'agitation a été maintenue pendant 30 mn, et le solide obtenu a été filtré sur fritté, lavé avec de l'eau et séché sous vide. 0,053 g (rendement = 53%) de 5-(4-chlorophényl)-4-[2-(2-diméthylaminoéthylamino)-2-oxo-éthyl]-N-(3-pyridyl)thiophène-2-carboxamide ont été obtenus sous forme d'un solide. LC-MS: $m/z = 443$ (MH^+), pureté UV à 254 nm = 95%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.40 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.31 (s, 6H)

Exemple 41 : Préparation du dérivé N°174 : 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétate d'éthyle



Dans un ballon placé sous un flux d'argon, ont été introduits sous agitation magnétique : 2 ml de Dichlorométhane, 0,1 g (0,317 mmol) de 2-(2-(3,4-dichlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle et 0,131 g (0,634 mmol) de chlorure de 4-méthoxybenzen-1-sulfonyl. Le mélange a été placé à 5°C sous agitation magnétique et 0,085 g (0,634 mmol) de chlorure d'aluminium ont été additionnés par portions. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 24 heures puis versé sur de la glace et agité pendant 1 heure. La phase aqueuse a été extraite avec 2 x 5 ml de Dichlorométhane. Les phases organiques combinées ont été séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient de éther de pétrole / Dichlorométhane, 100% à 0% de éther de pétrole, v/v). 0,120 g (rendement = 76%) de 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'une huile marron claire. LC-MS: m/z = 486 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 98%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 - 7.72 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

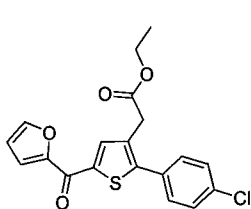
Exemple 42 : Préparation du dérivé N°175 : acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétique



0,090 g (0,185 mmol) de

2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétate d'éthyle ont été solubilisés dans 2 ml d'éthanol et 2 ml de THF, à cette solution ont été ajoutés sous agitation magnétique 0,020 ml (0,204 mmol) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% en masse. Le mélange obtenu a été agité à t.a. pendant 16 heures. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10 ml d'eau. Le pH de la phase aqueuse a ensuite été abaissé par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à apparition d'un précipité. La solution a été agitée pendant 2h après avoir ajouté 1 ml d'éther diisopropylique. Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 5 ml d'eau et 1 ml d'éther diisopropylique et séché sous cloche à vide pour donner 0,072 g (rendement = 84%) d'acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétique sous forme d'un solide blanc. Pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 7.46 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 2H)

Exemple 43 : Préparation du dérivé N°176 : 2-[5-(5-chlorofuran-2-carbonyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle

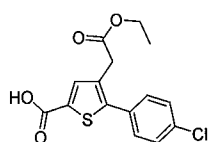


200 mg (0.534

mmol) de 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle sont dissous dans 3 ml d'acétonitrile, avant addition de 142,4 mg (1,068 mmol) de N-chloro-succinimide. La réaction est portée à reflux

pendant 15 heures. Le mélange est lavé par 5 ml d'eau, séché sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient Heptane / Dichlorométhane, 5 100% à 0% d'Heptane, v/v). 78 mg (rendement = 31%) de 2-[5-(5-chlorofuran-2-carbonyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'une huile peu colorée. LC-MS: m/z = 409 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 99%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.43 (m, 4H), 6.93 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 10 4.11 – 4.00 (m, 2H), 3.82 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

Exemple 44 : Préparation du dérivé N°177 : 2-[5-[(4-chlorobenzoyl)amino]carbamoyl]-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle



100 mg (0,308 mmol) 15 d'acide 5-(4-chlorophényl)-4-(2-éthoxy-2-oxo-éthyl)thiophène-2-carboxylique, 0,172 ml (0,985 mmol) de triéthylamine et 52,5 mg (0,308 mmol) de 4-chlorobenzohydrazide sont chargés dans 2 ml de DMF. La solution est refroidie à 0°C et 240 mg (0,462 mmol) de PyBOP sont additionnés. Le mélange est agité à t.a. pendant 4 heures. La solution est 20 versée sur 10 ml d'eau additionnée de 1 ml d'éther diisopropylique. Après 30 minutes d'agitation vigoureuse, le solide obtenu est filtré puis lavé avec de l'eau et de l'éther diisopropylique. 123 mg (rendement = 78%) de 2-[5-[(4-chlorobenzoyl)amino]carbamoyl]-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle ont été obtenu sous forme d'un solide. LC-MS: m/z = 477 25 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 93%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 10.68

(s, 2H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dt, J = 17.0, 8.6 Hz, 6H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

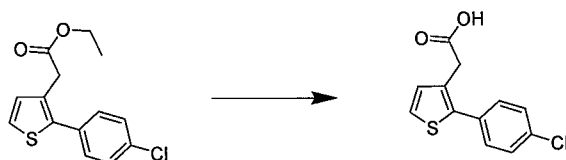
Les dérivés **178** et **179** ont été préparés selon le même protocole :

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
178	472,94	solide	99	473	471	10.61 (d, J = 32.2 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.66 - 7.35 (m, 7H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
179	443,90	solide	95	444	442	10.84 (d, J = 33.9 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.97 - 7.73 (m, 3H), 7.56 (q, J = 8.6 Hz, 4H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H)

Exemple 45 : Préparation du dérivé N°180 : 2-[2-(4-

**5 chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]-N-éthyl-
thioacétamide**

***Etape 1 : Préparation de l'acide 2-[2-(4-chlorophényl)-3-
thiényl]acétique***

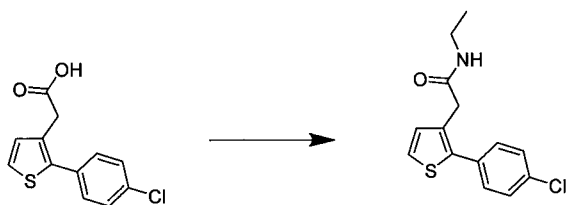


1,5 g (5,34 mmol) de 2-[2-(4-

10 chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle ont été chargés dans 8 ml
d'éthanol avant addition de 0,588 ml (5,88 mmol) d'une solution aqueuse
d'hydroxyde de sodium à 30% en masse. La solution a été agitée à t.a.

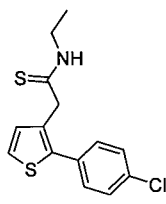
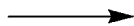
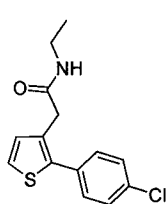
pendant 18 heures. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 15 ml d'eau. Le pH de la phase aqueuse a ensuite été abaissé par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N jusqu'à apparition d'un précipité. Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 5 ml d'eau et séché sous cloche à vide. 1,227g (rendement = 88%) d'acide 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique ont été obtenus sous forme d'un solide. LC-MS: m/z = 251 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 93%.

Etape 2 : Préparation du 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-éthyl-acétamide



0,6 g (2,374 mmol) d'acide 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique, 0,290 g (3,55 mmol) de chlorhydrate d'éthylamine, 1,236 g (2,374 mmol) de PyBOP et 0,827 ml (5,94 mmol) de triéthylamine ont été chargés dans 2 ml de DMF. La solution a été agitée à t.a. pendant 18 heures. Le mélange a été concentré sous vide, le résidu obtenu a été repris dans 10 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, puis agité pendant 1 heure. Le solide a été isolé par filtration, lavé avec 2 x 5 ml d'eau et séché sous cloche à vide. 0,559 g (rendement = 79%) de 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-éthyl-acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide. LC-MS: m/z = 280 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 94%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 3H), 7.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

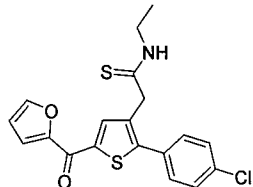
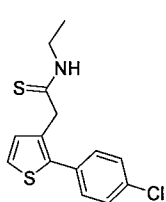
Etape 3 : Préparation de 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-éthyl-thioacétamide



559 mg (1,998 mmol) de 2-[2-(4-

chlorophényl)-3-thiényl]-N-éthyl-acétamide et 808 mg (1,998 mmol) de réactif de Lawesson ont été ajoutés à 5 ml de toluène. La solution a été agitée et chauffée à reflux pendant 4 heures. 10 ml d'eau a été additionnée, et le mélange a été extrait avec 2 fois 15 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies ont été lavées avec 10 ml d'eau et 10 ml de saumure, séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient Éther de pétrole / Éther diisopropylique, 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 476 mg (rendement = 77%) ont été obtenus sous forme d'huile. LC-MS: m/z = 296 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 95%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 3H), 7.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Etape 4 : Préparation de 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]-N-éthyl-thioacétamide (dérivé numéro 180)

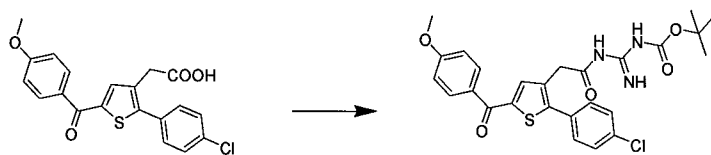


215 mg (0,727 mmol)

de 2-[2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]-N-éthyl-thioacétamide ont été dissous dans 3 ml de dichlorométhane. A +5°C, 0,107 ml (1,090 mmol) de chlorure de 2-furan-carbonyl ont été additionnés, puis, toujours à +5°C, 97 mg (0,727 mmol) de chlorure d'aluminium ont été ajoutés. La solution

a été agitée à t.a. pendant 18 heures. Le mélange a été versé dans 200 ml d'eau, agitée pendant 3 heures et filtrée sur de la célite, puis la solution a été extraite 2 fois avec 15 ml de dichlorométhane. Les phases organiques réunies ont été lavées avec 10 ml d'eau, séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient Éther de pétrole / Dichlorométhane, 100% à 0% d'éther de pétrole, v/v). 51 mg (rendement = 17%) de 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]-N-éthylthioacétamide ont été obtenus sous forme d'un solide. LC-MS: m/z = 390 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 94%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 3H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67 - 3.46 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

Exemple 46 : Préparation du dérivé N°182 : N-(N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl)-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide



142 mg (0,337 mmol)

d'acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétique, 175 mg (0,337 mmol) de PyBOP et 64,4 mg (0,404 mmol) de Boc-guanidine ont été ajoutés à 1 ml de DMF. 0,141 ml (1,011 mmol) de triéthylamine ont ensuite été additionnées. Le mélange a été agité à t.a. pendant 4 heures. La solution a été versée sur 10 ml d'eau et 5 ml d'éther diisopropylique sous forte agitation. Le solide obtenu a été filtré puis lavé avec de l'eau et de l'éther diisopropylique. 172 mg (rendement = 90%) de N-(N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl)-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-

méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide ont été obtenus sous forme d'un solide blanc. LC-MS: m/z = 462 (MH^+) pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.93 - 7.77 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H).

Les dérivés **181** et **183** ont été préparés selon le même protocole

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ^1H (300 MHz, DMSO) δ
				MH^+	$M-H^+$	
181	487,96	solide blanc	99	388 [$M+1$ -BOC]	486	11.15 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.33 - 8.03 (m, 2H), 7.64 - 7.55 (m, 5H), 6.83 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)
183	528,02	solide jaune pâle	95	428 [$M+1$ -BOC]	526	11.08 (s, 1H), 8.77 (d, J = 42.4 Hz, 2H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 4H), 7.19 - 7.03 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 1.38 (s, 9H)

Exemple 47 : Préparation du dérivé N°185 : Chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide



10

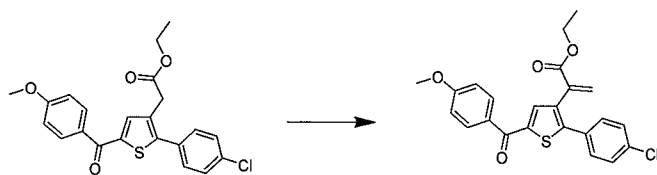
481 mg (0,911 mmol) de N-(N-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl)-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide ont été dissous dans 2 ml de Dichlorométhane puis 2 ml (26 mmol) d'acide trifluoroacétique a été ajouté. Le mélange a été agité à t.a. pendant 2

heures. 0,25 ml (1 mmol) d'une solution d'acide chlorhydrique à 4 mole par litre dans du dioxane a été additionné avant d'évaporer les solvants sous vide. Le solide obtenu a été trituré dans 5 ml de propan-2-ol bouillant, et après refroidissement de la solution, le solide a été filtré et lavé avec 1 ml de propan-2-ol puis séché sous vide. 421 mg (rendement = 99%) de chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide a été obtenu sous forme d'un solide jaune. LC-MS: m/z = 428 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 99%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ 11.78 (s, 1H), 8.36 (s, 4H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 4H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 7.2 Hz, 5H).

Les dérivés **184** et **186** ont été préparés selon le même protocole

N°	Poids moléculaire g/mol	Apparence	Pureté LCMS UV à 254 nm	Spectrométrie de masse m/z		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO) δ
				MH ⁺	M-H ⁺	
184	498,80	solide blanc	97	462		11.88 (s, 1H), 8.25 (d, J = 45.7 Hz, 4H), 7.95 - 7.81 (m, 4H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)
186	424,30	solide gris	95	388	386	11.89 (s, 1H), 8.43 (s, 3H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H)

Exemple 48 : Préparation du dérivé N°187 : 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acrylate d'éthyle



Sous une atmosphère

d'argon, 1,5 g (3,62 mmol) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle a été dissout dans 20 ml de tétrahydrofurane, et après refroidissement à -78°C, 10,85 ml (10,85 mmol) d'une solution de lithiumbis(triméthylsilyl)amide à une mole par litre dans du tétrahydrofurane a été coulée au goutte à goutte. La solution a été agitée à -78°C pendant 30 minutes avant l'addition lente de 0,984 ml (10,85 mmol) de bromo(méthoxy)méthane. Le mélange a été agité en laissant la température remonter à t.a. pendant 16 heures. Le mélange a été ensuite versé sur 50 ml d'eau, extrait avec 3 fractions de 15 ml de dichlorométhane, les phases organiques réunies ont été lavées avec 20 ml d'eau, séchées sur Na₂SO₄ qui a ensuite été éliminé par filtration et le filtrat obtenu a été concentré sous vide. Le résidu brut a été purifié par chromatographie flash sur cartouche de gel de silice (éluant : gradient Heptane / Acétate d'éthyle, 100% à 0% heptane, v/v). 0,696 g (rendement = 41%) de 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acrylate d'éthyle ont été obtenus sous forme d'un solide. LC-MS: m/z = 427 (MH⁺) pureté UV à 254 nm = 90.6%. RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.93 – 3.78 (m, 5H), 0.91 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Test de stimulation de la sécrétion d'insuline par des cellules INS-1

Les différents composés ont été testés sur la lignée bêta pancréatique INS-1 pour évaluer leur capacité à potentialiser la sécrétion d'insuline en réponse au glucose. Très brièvement, les cellules sont cultivées dans du

milieu de culture, RPMI 1640 10 mM glucose contenant 1 mM de pyruvate de sodium, 50 μ M de 2-mercaptoéthanol, 2 mM de glutamine, 10 mM d'HEPES, 100 IU/mL de pénicilline, 100 μ g/mL de streptomycine et 10% de sérum de veau fœtal inactivé, comme décrit par Asfari et al. [13]. Pour

5 le test de sécrétion d'insuline, les cellules INS-1 sontensemencées et cultivées en plaque 96 puits. Après 3 jours de culture à 37°C dans une atmosphère humide (95% air/ 5% CO₂), le milieu est retiré et les cellules incubées pendant 16h dans du milieu contenant 5mM de glucose et 1% de sérum de veau fœtal inactivé. Le jour du test, les cellules sont lavées

10 avec un tampon Krebs (pH 7,4) contenant 0,1% d'albumine bovine puis pré-incubées pendant 30 min à 37°C dans ce même tampon contenant 2,8 mM de glucose. Enfin, les cellules sont lavées à nouveau avec du tampon Krebs puis incubées pendant 1 h dans le tampon du test de sécrétion (Krebs pH 7,4 contenant 0,1% d'albumine bovine et 3,5 mM de glucose et

15 les molécules à évaluer). A la fin du test, le surnageant cellulaire est récupéré pour y mesurer l'insuline sécrétée à l'aide d'un kit ELISA utilisant un anticorps anti-insuline de rat (ELISA Alpco Cat n° 80-INSRTH-E10). Chaque condition est testée en triplicate. Le glucose 3,5 mM, le GLP-1 à 10⁻⁷M et le mélange Forskoline 10⁻⁷/ IBMX 10⁻⁵M sont utilisés comme

20 contrôles positifs du test. Un composé stimule la sécrétion d'insuline si ce facteur est supérieur ou égal à 130% du contrôle pour une dose de glucose donnée.

N°	INS-1 % du ctrl @ 50 μ M	INS-1 % du ctrl @ 10 μ M	N°	INS-1 % du ctrl @ 50 μ M	INS-1 % du ctrl @ 10 μ M
3	318	152	104	203	153
10	210	144	106	151	148
13		155	108		135
14	165	152	114		150
15	160	150	123	166	168

22	207	152	124	169	177
28	138	136	125	126	154
30		157	130	323	179
33	280	199	136	158	120
35	148	128	139	247	183
37	107	157	140	188	123
39	389	143	142	175	117
44	223	180	143	233	127
52	140	127	145	145	125
84	153	139	148	189	134
85		146	155	143	
89		171	157	140	
91	152	184	158	201	132
93		149	175	145	106
95	147	144	176	246	144
96		177	187	120	152

Les dérivés de formule I testés ont donc un effet significatif sur la potentialisation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose par les cellules INS-1 β pancréatiques. Les valeurs sont comprises entre 132% et plus de 300% d'activation indépendamment de la dose considérée.

5 **Test d'inhibition de la production hépatique de glucose**

- Les hépatocytes sont isolés à partir de foie de rat Wistar à jeun depuis 24 h après perfusion de collagénase dans la veine porte. Les hépatocytes fraîchement isolés sont ensemencés en plaques 6 puits coatées au collagène et contenant du milieu d'attachement (Milieu Williams). Après
- 10 attachement, le milieu est remplacé par du milieu RPMI 1640 sans glucose contenant de l'hydrocortisone ($7.10^{-5}M$) pour une durée de 16 à 18 h. Le jour suivant, le test de production hépatique de glucose est réalisé en milieu krebs pendant 3 h. Les conditions basales sont les cellules incubées avec du krebs seul, les conditions stimulées sont les cellules placées en

Krebs+ lactate+ pyruvate, les conditions produits sont les cellules exposées aux composés chimiques dans un milieu krebs/lactate/pyruvate. Dans le cas où les composés sont dissous dans le DMSO, toutes les conditions du test sont réalisées en présence d'une concentration finale de 0,1% en DMSO. Le control positif du test est le mercaptopicolinate connu pour son action inhibitrice sur la production hépatique de glucose via la phosphoénolpyruvate carboxykinase. Pour les traitements à court terme, les composés sont incubés 3 h. Pour les traitements à long terme, les composés sont incubés 20 h au moment de la mise en culture des hépatocytes en RPMI puis de nouveau ajoutés lors du test de production hépatique pour 3 h. A la fin des 3 h d'incubation, le surnageant est récupéré pour la mesure de glucose par une méthode colorimétrique utilisant la glucose oxydase. Les cellules sont lysées par une solution aqueuse de NaOH à 0,1% afin de mesurer la quantité de protéine par la méthode Lowry. Les résultats sont exprimés en mmole de glucose par mg de protéine. Un composé inhibe la production hépatique de glucose si ce facteur est inférieur ou égal à 75% du contrôle pour une dose de glucose donnée.

Incubation 3 h

N°	HGP % du ctrl @ 100 µM	HGP % du ctrl @ 50 µM	N°	HGP % du ctrl @ 100 µM	HGP % du ctrl @ 50 µM
2	62	83	82	26	67
3	74	82			
4	75	77	86	72	77
5	50	68	87	73	77
6	55	72	98	74	88
7	70	84	108	26	88
10	39	64	109	27	69
12	53	70	110	33	72

13	69	84	115	75	66
14	73	91	116	67	62
16	63	69	121	66	80
17	73	76	123	63	101
23	73	79	127	23	54
26	71	86	143	72	89
38	70	74	144	52	74
43	73	82	148	49	80
44	69	83	153	38	95
45	73	82	154	63	81
46	55	74	155	54	65
48	73	91	156	7	21
49	38	57	157	74	97
50	75	97	158		59
51	54	90	159		40
52	44	61	166	65	71
54	74	85	167	23	20
56	70	94	174	77	73
57	51	77	175	20	51
58	25	51	176	36	76
59	35	67	178	72	92
60	53	74	179	69	91
61	66	78	184	80	68
63	28	56	185	28	54
65	66	93	186	60	69
69	60	86	V	63	81
80	67	83	Y	15	26
81	54	106	Z	19	67

Les dérivés de formule I testés ont un effet significatif sur l'inhibition de la production hépatique de glucose. Les plus fortes inhibitions sont obtenues avec les dérivés **49**, **58**, **63**, **127**, **156**, **167**, **175**, **185** et **Y** aux deux doses et les dérivés **158** et **159** à la dose de 50 μ M.

Incubation 20 h

N°	HGP % du ctrl @ 100 µM	HGP % du ctrl @ 50 µM	N°	HGP % du ctrl @ 100 µM	HGP % du ctrl @ 50 µM
13	35	58	106	45	74
15	32	63	124	60	92
35	70	100	128	16	41
44	61	71	130	40	53
84	40	85	136	43	64
100	20	43	149	13	47
104	50	76			

Les dérivés de formule I testés ont un effet significatif sur l'inhibition de la production hépatique de glucose. Les plus fortes inhibitions sont obtenues aux deux doses avec les dérivés **13**, **100**, **128**, **130** et **149**.

5 Etude de l'effet des composés sur la sécrétion d'insuline en réponse au glucose au niveau de pancréas perfusés isolés de rats diabétiques NOSTZ

Matériel et méthode :

Le pancréas est prélevé sur des rats rendus diabétiques par injection de Streptozotocine le jour de la naissance [14] et anesthésiés au Pentobarbital (Nembutal® : 45 mg/kg ; voie intrapéritonéale). Ces rats présentent un défaut spécifique de la réponse insulinaire au glucose [15], comme observé chez l'homme diabétique de type 2. L'isolement et la perfusion du pancréas ont été réalisés selon une modification [16] du protocole décrit par Sussman et al. [17]. L'effet des composés ou des substances de référence est testé pendant 35 minutes (de t = 20 min. à t = 55 min.) dans du tampon Krebs en l'absence (G0) ou en présence de glucose à 2,8 mM (G2.8 mM), puis 20 minutes (de t = 55 min. à t = 75 min.) en présence de glucose 16,5 mM. La concentration d'insuline sécrétée dans le milieu est mesurée par un dosage Elisa (ELISA Alpco Cat

n° 80-INSRTH-E10). Les résultats sont exprimés comme la moyenne +/- ESM (écart standard moyen) de plusieurs expériences.

Tableau de résultats :

N°	Concentration testée (µM)	Pic de sécrétion d'insuline à G16.5mM	
		Produit testé (µU/min.)	Groupe Contrôle (µU/min.)
10	10	2 028 ± 278	560 ± 71
10	1	1 052 ± 187	560 ± 71
13	10	1 489	560 ± 71
56	10	845 ± 133	454 ± 52
124	10	1 278 ± 66	454 ± 52
157	10	989 ± 86	560 ± 71

Les dérivés de formule I testés ont un effet significatif sur la restauration de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose au niveau de pancréas perfusés isolés de rats diabétiques N0STZ. Les plus fortes sécrétions sont obtenues avec les composés **10**, **13** et **124**.

Etude de l'activité antidiabétique du composé 10 chez le rat GK (Goto-Kakisaki)

L'activité antidiabétique du composé **10** a été évaluée chez le rat GK, un modèle de diabète de type 2 non obèse. Ce modèle a été obtenu par croisement de rats Wistar sélectionnés sur la base d'une légère intolérance au glucose [18]. Ces rats présentent la majorité des dysfonctions observées dans le diabète de type 2 chez l'homme [19]: hyperglycémie, intolérance au glucose, insulino-résistance, et réponse insulinaire au glucose détériorée. Ces animaux sont élevés chez Metabrain et sont hébergés dans une animalerie à température régulée ($22 \pm 2^\circ\text{C}$) sous humidité constante ($50 \pm 20\%$) avec un cycle jour/nuit de 12h (lumière 7h-19h) et ont accès à volonté à la nourriture et la boisson. Les conditions d'hébergement et d'expérimentation répondent aux règles européennes

- concernant la santé et le traitement éthique des animaux de laboratoire (ETS123). Dans cette étude, les rats utilisés sont des rats GK femelles âgées de 16 semaines mises à jeun 2 heures avant le début de l'étude (état postabsorptif). Un test de tolérance au glucose par voie intraveineuse (IVGTT) est réalisé sur 2 groupes de rats : Un groupe traité avec le composé **10** par voie orale à la dose unique de 20 mg/kg et un groupe contrôle traité par voie orale avec le véhicule. Le test de tolérance est réalisé 1h après l'administration orale du composé **10** sur les animaux préalablement anesthésiés au pentobarbital (45 mg/kg par voie intrapéritonéale). Une prise de sang est effectuée à T0 juste avant l'administration de la charge en glucose (0,5 g/kg par voie intraveineuse) et aux temps T5, T10, T15, T20 et T30 min après la charge en glucose. Les échantillons de sang sont centrifugés afin de recueillir le plasma pour la détermination de la glycémie. Les résultats présentés ci-dessus sont exprimés
- en pourcentage de diminution de la glycémie à T0 pour le groupe traité avec le composé **10** comparé au groupe contrôle
 - en pourcentage de diminution de l'AUC (aire sous courbe de la glycémie en fonction du temps) pour le groupe traité avec le composé **10** comparé au groupe contrôle

Composé 10	% d'activité	Signification statistique (test de t de Student)
Glycémie à T0	-11%	$p=0,0499$
AUC	-35%	$P=0,0326$

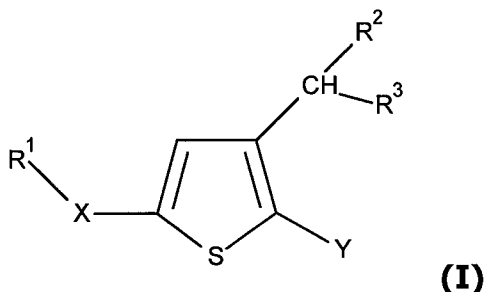
Ces résultats montrent que le composé **10** administré en dose unique à 20 mg/kg est capable de réduire l'hyperglycémie basale et l'intolérance au glucose d'un animal diabétique de type 2.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] WO 2008051197;
- [2] Park et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2006), 14(2), 395-408;
- [3] Shengwu Jishu Tongxun (2007), 18(4), 625-627 ;
- 5 [4] US 20090163545;
- [5] Floquet et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2007), 17(7), 1966-1970;
- [6] *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* (1987), 21(11), 1320-6;
- [7] WO 2002095361;
- 10 [8] Pang et al., *PLoS ONE* (2010), 5(4), e10129 ;
- [9] Tang et al., *PLoS ONE* (2007) 2(8), e761 ;
- [10] US 20120114696
- [11] Merino et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2006), 14(2), 3583-3591;
- 15 [12] Pang et al., *PLoS ONE* (2009), 4(11), e7730 ;
- [13] Asfari et al., *Endocrinology* 130: 167-178, 1992 ;
- [14] Portha et al., *Diabetes*, 23, (1974), 889-895 ;
- [15] Giroix et al., *Diabetes*, 32, (1983), 445-451 ;
- [16] Assan et al., *Nature*, 239, (1972), 125-126 ;
- 20 [17] Sussman et al., *Diabetes*, 15, (1966), 466-472 ;
- [18] Goto et al., *Proc. Jpn. Acad.* 51, 80-85, 1975 ;
- [19] Portha et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, 297 : 73-85, 2009 ;

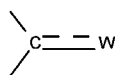
REVENDICATIONS

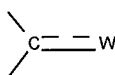
1. Dérivé thiophène de formule générale I suivante :



dans laquelle :

- 5 **Y** représente un groupe aryle, avantageusement phényle, un groupe hétéroaryle, avantageusement furyle, ou un groupe benzo-1,3-dioxole, le groupe aryle ou hétéroaryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; -O(alkyle en C₁-C₆)
- 10 avantageusement -OMe, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe; alkyle en C₁-C₆ substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe ou par un
- 15 groupe -OH ; -SO₂(alkyle en C₁-C₆) ; -CONRaRb dans lequel **Ra** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et **Rb** représente un groupe alkyle en C₁-C₆ ; ou -OH ;

X représente un groupe -SO₂ ou un groupe , avantageusement

un groupe , dans lequel

5  représente une liaison et **W** représente un atome d'oxygène ou le groupe -NOR^4 , dans lequel **R**⁴ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆ ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi

10 -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$ avantageusement -OMe , le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$, avantageusement -OMe ; alkyle en C₁-C₆ substitué par un ou plusieurs

15 atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$, avantageusement -OMe ou par un groupe -OH ; $\text{-SO}_2\text{(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$; -CONRa'Rb' dans lequel **Ra'** représente un atome d'hydrogène ou une groupe alkyle en C₁-C₆ et **Rb'** représente un groupe alkyle en C₁-C₆ ; ou -OH ou

15  est absent et **W** représente -OH ;

R¹ représente

- un groupe alkyle en C₁-C₆, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène, avantageusement Cl ;
- un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ;
- 20 - un groupe (alkyle en C₁-C₆)O(alkyle en C₁-C₆) ;
- un groupe (alkyle en C₁-C₆)NR(alkyle en C₁-C₆) dans lequel **R** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;
- un groupe aryle, avantageusement phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ;
- 25 un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; $\text{-O(alkyle en C}_1\text{-C}_6\text{)}$

- C₁-C₆) avantageusement -OMe, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe; -SO₂(alkyle en C₁-C₆); -CONRa''Rb'' dans lequel **Ra''** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et **Rb''** représente un groupe alkyle en C₁-C₆; ou alkyle en C₁-C₆ avantageusement méthyle, le groupe alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, avantageusement F, ou par un groupe -O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement -OMe, ou par un groupe -OH ;
- 5
- 10 - un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi F ou Cl; -O(alkyle en C₁-C₆) ; ou alkyle en C₁-C₆;
- un groupe -NH-aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ;
- 15 par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi F ou Cl ; -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe; ou alkyle en C₁-C₆;
- un groupe -NH(alkyle en C₁-C₆)aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -CN ;
- 20 un atome d'halogène; -O(alkyle en C₁-C₆) ; ou alkyle en C₁-C₆;
- un groupe hétéroaryle, éventuellement substitué par un atome d'halogène ;
- un groupe -OH ;
- un groupe morpholine ; ou
- 25 - un groupe N-Phénylepipérazine ;
- un groupe NH-NH-CO-aryle dans lequel le groupe aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un

atome d'halogène, avantageusement Cl et un groupe -O(alkyle en C₁-C₆)
avantageusement -OMe ;

- un groupe NH-NH-CO-hétéroaryle, avantageusement NH-NH-CO-pyridyle.

- 5 **R²** représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₆, un groupe (alkyle en C₁-C₆)aryle ou un groupe (alkyle en C₁-C₆)O(alkyle en C₁-C₆), avantageusement un atome d'hydrogène ;

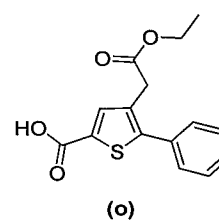
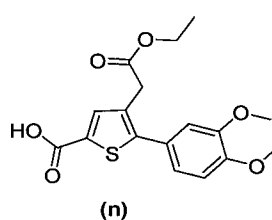
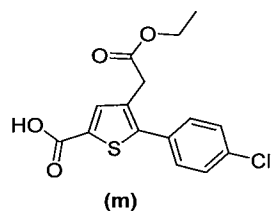
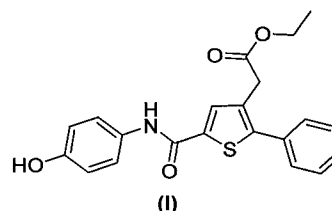
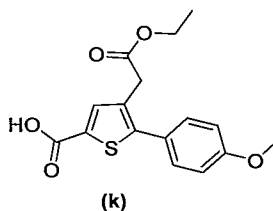
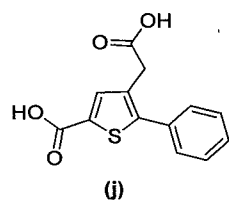
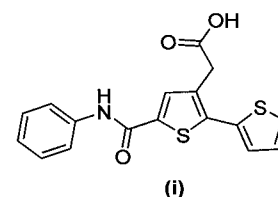
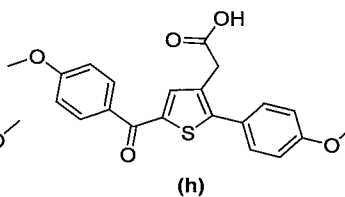
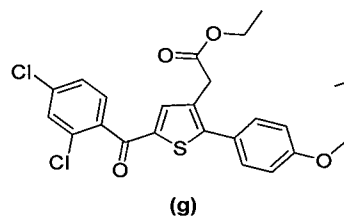
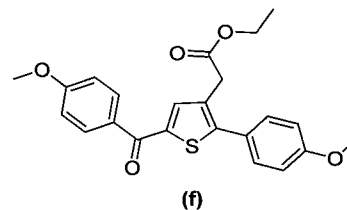
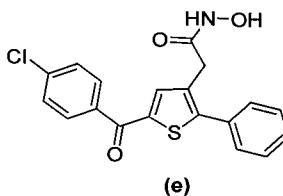
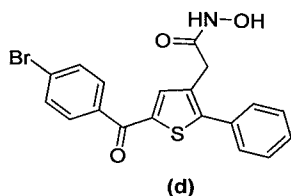
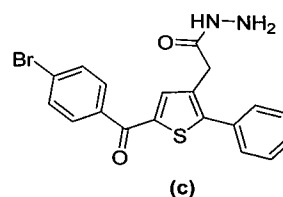
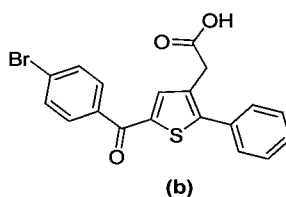
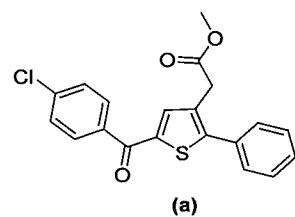
R³ représente

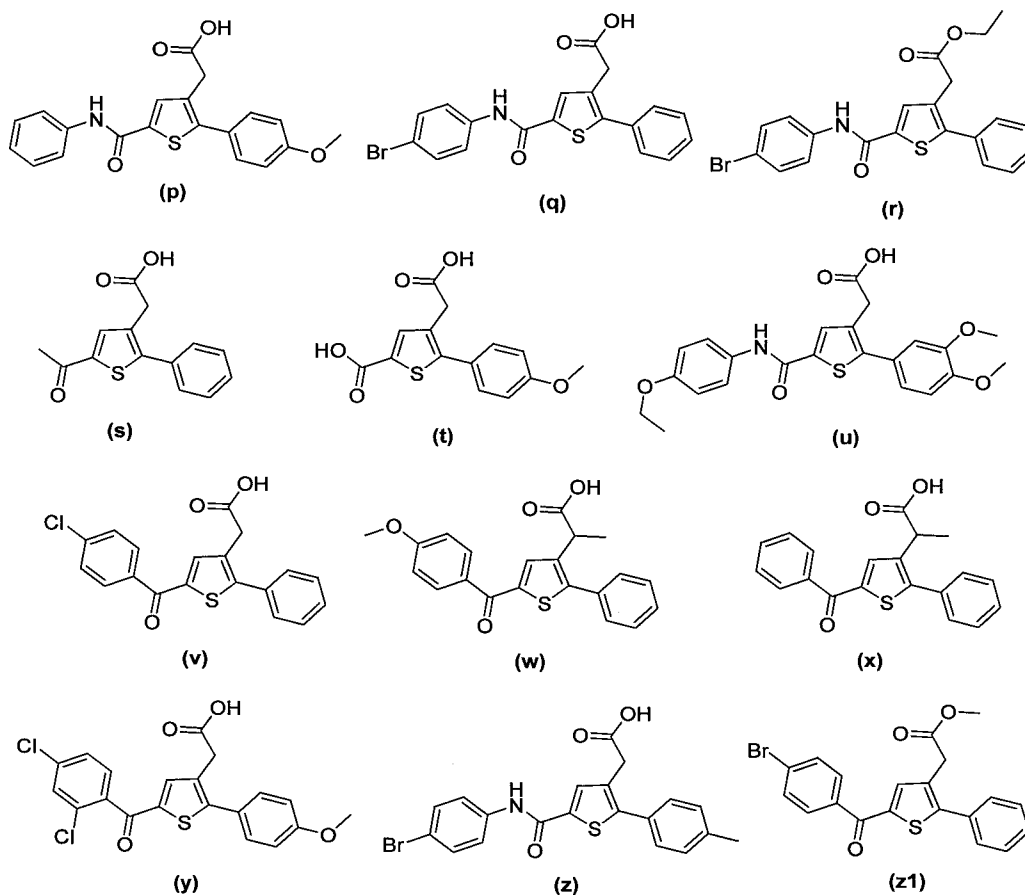
- un groupe -COOR⁵, dans lequel **R⁵** représente un atome d'hydrogène,
10 un groupe alkyle en C₁-C₆ ou le groupe glucopyranose ;
- un groupe -COSR⁶, dans lequel **R⁶** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ ;
- un groupe -CONR⁷R⁸, dans lequel **R⁷** représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₆ et **R⁸** représente un atome d'hydrogène ;
15 un groupe alkyle en C₁-C₆ éventuellement substitué par un groupe -OH ; un groupe -OH ; un groupe -O(alkyle en C₁-C₆) ; un groupe -NH₂ ; un groupe -(alkyle en C₁-C₆)NR⁹R¹⁰ dans lequel **R⁹** et **R¹⁰** représentent tous les deux un groupe alkyle en C₁-C₆ ; un groupe -(alkyle en C₁-C₆)COOH ; un groupe-(alkyle en C₁-C₆)COO(alkyle en C₁-C₆) ; un groupe aryle
20 avantageusement phényle; ou un groupe hétéroaryle ;
- un groupe -CSNR¹¹R¹² dans lequel **R¹¹** et **R¹²** représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en en C₁-C₆, tel que par exemple un groupe éthyle;
- un groupe -CN ;
25 - un groupe -C(=NH)NHOH ;
- un groupe -COMorpholine ;
- un groupe -COPyrrolidine ;

- un groupe -CON-Me-pipérazine ;
- un groupe -COguanidine ou -COguanidine-BOC ;
- un groupe tétrazole ; ou
- un groupe oxadiazolone ;

5 ou un énantiomère, diastéréoisomère, hydrate, solvate, tautomère, mélange racémique ou sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci,

à l'exception des composés (a) à (z1) de formule suivante :





5 **2.** Dérivé thiophène selon la revendication 1 caractérisé en ce que

— — — — —
représente une liaison et **W** représente un atome d'oxygène ou le groupe —NOR^4 , dans lequel $\mathbf{R}^4$ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{—C}_6$, avantageusement **W** représente un atome d'oxygène.

10 **3.** Dérivé thiophène selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que $\mathbf{R}^3$ représente

- un groupe —COguanidine ;
- un groupe —COOR^5 , dans lequel $\mathbf{R}^5$ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{—C}_6$;

- un groupe $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, dans lequel R^7 représente un atome d'hydrogène et R^8 représente un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ éventuellement substitué par un groupe $-\text{OH}$; un groupe $-\text{OH}$; un groupe $-\text{O}(\text{alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ou un groupe $-(\text{alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ dans lequel R^9 et R^{10} représentent tous les deux un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$; ou
- un groupe $-\text{Comorpholine}$;
- avantageusement R^3 représente un groupe $-\text{COOR}^5$, dans lequel R^5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$.

4. Dérivé thiophène selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisé en ce que Y représente un groupe aryle, avantageusement phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué, , par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-\text{CN}$; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; ou $-\text{O}(\text{alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)$ avantageusement $-\text{OMe}$.

5. Dérivé thiophène selon la revendication 4 caractérisé en ce que Y représente un groupe phényle, le groupe phényle étant substitué par un ou plusieurs atome d'halogène, avantageusement Cl.

6. Dérivé thiophène selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que R^1 représente

- un groupe cycloalkyle en $\text{C}_3\text{-C}_6$;
- un groupe aryle, avantageusement phényle, le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi $-\text{CN}$; un atome d'halogène, avantageusement choisi parmi Cl ou F ; $-\text{O}(\text{alkyle en } \text{C}_1\text{-C}_6)$ avantageusement $-\text{OMe}$; ou alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$ avantageusement méthyle;
- un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un atome d'halogène, avantageusement furanyle, pyridyle ou thiazolyle ; ou

- un groupe morpholine.

7. Dérivé thiophène selon la revendication 6 caractérisé en ce que **R¹** représente

- 5 - un groupe phényle, le groupe phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes -O(alkyle en C₁-C₆) avantageusement -OMe; ou
- un groupe furanyle, pyridyle ou thiazolyle, le groupe furanyle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène.

8 Dérivé thiophène selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'il est choisi parmi les composés suivants :

- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl) acétique (**108**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((hydroxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl) acétique (**109**) ;
- 15 Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((méthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl) acétique (**110**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((éthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl) acétate d'éthyle (**102**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((hydroxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**104**) ;
- 20 2-(2-(4-chlorophényl)-5-((méthoxyimino)(4-méthoxyphényl)méthyl) thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**106**) ;
- Acide 2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique (**137**) ;
- 25 Acide 2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl) acétique (**136**) ;
- Acide 2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique (**81**) ;

- 2-(2-(3-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthyl amino)éthyl)acétamide (**142**) ;
- Acide 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl) acétique (**144**) ;
- 5 Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique (**59**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoïque (**128**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide (**86**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétique (**60**) ;
- 10 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthyl amino)éthyl)acétamide (**89**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-(2-hydroxy éthyl)acétamide (**96**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-N-hydroxy acétamide (**100**) ;
- 15 Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) propanoïque (**127**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)acétique (**61**) ;
- 20 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-1-morpholino éthanone (**91**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl) acétique (**56**)
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-(2-(diméthyl amino)éthyl)acétamide (**95**) ;
- 25 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)-N-éthoxy acétamide (**98**) ;
- Acide 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl) acétique (**149**) ;
- Acide 2-(5-(2,3-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**64**) ;
- 30 Acide 2-(5-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**65**) ;

- Acide 2-(5-(2-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**67**) ;
Acide 2-(5-(3,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**70**) ;
Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**71**) ;
5 Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl) acétique (**58**) ;
Acide 2-(5-(3-fluoro-4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**73**) ;
Acide 2-(5-(3-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**72**) ;
Acide 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**75**) ;
10 Acide 2-(5-(4-cyanobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**76**) ;
Acide 2-(5-(4-fluoro-3-méthylbenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**74**) ;
Acide 2-(5-(4-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**77**) ;
15 Acide 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl) acétique (**51**) ;
Acide 2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-phénylthiophén-3-yl) acétique (**52**) ;
Acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**68**) ;
Acide 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-phénylthiophén-3-yl) acétique (**48**) ;
Acide 2-(5-benzoyl-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl) acétique (**63**) ;
20 Acide 2-(5-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétique (**78**) ;
2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**133**) ;
2-(2-(2,3-difluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**130**) ;
25 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(3-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**12**) ;
2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoate d'éthyle (**124**) ;
2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**13**) ;
2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) propanoate d'éthyle (**123**) ;
30

- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(cyclohexanecarbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
(**14**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**10**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(morpholine-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
5 (**114**) ;
- 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**139**) ;
- 2-(2-(4-méthoxyphényl)-5-(thiazole-4-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
(**33**) ;
- 2-(5-(2,3-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
10 (**18**) ;
- 2-(5-(2,4-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
(**19**) ;
- 2-(5-(2-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**21**) ;
- 2-(5-(3,5-difluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
15 (**24**) ;
- 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**11**) ;
- 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**25**) ;
- 2-(5-(3-fluoro-4-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétate
d'éthyle (**27**) ;
- 20 2-(5-(3-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**26**) ;
- 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
(**30**) ;
- 2-(5-(4-cyanobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**31**) ;
- 2-(5-(4-fluoro-3-méthylbenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl) acétate
25 d'éthyle (**29**) ;
- 2-(5-(4-fluorobenzoyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**32**) ;
- 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle
(**22**) ;
- 2-(5-benzoyl-2-(4-chlorophényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**15**) ;
- 30 2-(5-benzoyl-2-(4-méthoxyphényl)thiophén-3-yl)acétate d'éthyle (**35**) ;

- 2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétate d'isopropyle (**40**) ;
- 2-(2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl) acétate d'isopropyle (**39**) ;
- 5 2-(2-(4-chloro-2-fluorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle (**143**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-3-méthoxypropanoate d'isopropyle (**125**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-picolinoylthiophén-3-yl)acétate de méthyle (**148**) ;
- 10 2-(5-(4-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétate de méthyle (**5**) ;
- 2-(5-(cyclohexanecarbonyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétate de méthyle (**6**) ;
- 2-(5-(furan-2-carbonyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétate de méthyle (**3**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétate d'isopropyle (**43**) ;
- 15 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate d'isopropyle (**44**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl) acétate de tert-butyle (**84**) ;
- 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétate de tert-butyle (**83**) ;
- 20 *N*-(*N*-(tert-butoxycarbonyl)carbamimidoyl)-2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)acétamide (**46**) ;
- Acide 2-(5-(3-chlorobenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétique (**49**) ;
- Acide 2-(5-(3-méthoxybenzoyl)-2-phénylthiophén-3-yl)acétique (**50**) ;
- 25 2-(2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yl)-1-(4-méthylpipérazin-1-yl)éthanone (**93**) ;
- Acide 2-(2-(4-cyanophényl)-5-(furan-2-carbonyl)thiophén-3-yl)acétique (**140**) ;
- Acide 2-[5-benzoyl-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique (**154**) ;
- 2-[5-(4-chloro-2-méthoxy-benzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle (**155**) ;
- 30

- Acide 2-[5-(4-chloro-2-méthoxy-benzoyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétique (**156**) ;
- 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle (**157**) ;
- 5 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétate d'éthyle (**158**) ;
- Acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétique (**159**) ;
- 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]-N-(2-hydroxyéthyl)acétamide (**165**) ;
- 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]-N-(2-diméthylaminoéthyl)acétamide (**166**) ;
- 10 Acide 2-[2-(4-chlorophényl)-5-[C-(3,4-dichlorophényl)-N-ethoxy-carbonimidoyl]-3-thiényl]acétique (**167**) ;
- Acide 2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)sulfonyl-3-thiényl]acétique (**175**) ;
- 15 2-[5-(5-chlorofuran-2-carbonyl)-2-(4-chlorophényl)-3-thiényl]acétate d'éthyle (**176**) ;
- N-[N-[2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétyl]carbamimidoyl]carbamate de tert-butyle (**182**) ;
- N-[N-[2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétyl]carbamimidoyl]carbamate de tert-butyle (**183**) ;
- 20 chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(3,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétamide (**184**) ;
- chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]acétamide (**185**) ;
- 25 chlorhydrate de N-carbamimidoyl-2-[2-(4-chlorophényl)-5-(furan-2-carbonyl)-3-thiényl]acétamide (**186**) ;
- 2-[2-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxybenzoyl)-3-thiényl]prop-2-énoate d'éthyle (**187**).

- 9.** Composition pharmaceutique comprenant un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10.** Composition pharmaceutique selon la revendication 9 comprenant en outre un autre agent antidiabétique, en particulier la metformine.
- 11.** Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou choisi parmi les composés de formule (f) à (p), (r), (s), (u), (y) et (z) tels que définis dans la revendication 1 pour utilisation à titre de médicament.
- 12.** Dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 ou choisi parmi les composés de formule (a) à (z1), tels que définis dans la revendication 1 pour utilisation à titre de médicament destiné au traitement et/ou à la prévention du diabète, de ses complications et/ou des pathologies associés, avantageusement du diabète de type 2 et de l'hyperglycémie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2013/051702

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D333/24 C07D333/34 C07D333/38 C07D333/40 C07D409/04
C07D409/06 C07D409/12 C07D409/14 C07D417/06 C07H9/04
A61K31/381 A61P3/10

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 C07H

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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, 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 2004/035570 A1 (TANABE SEIYAKU CO LTD [JP]; HOSAKA TOSHIHIRO [JP]) 29 April 2004 (2004-04-29) page 27, lines 8-25; claims 1,8; examples 4,17,18,23,24 preferable examples 45,49,51,55 -----	1-12
A	WO 2008/051197 A2 (MAYO FOUNDATION [US]; US GOV SEC ARMY [US]; PANG YUAN-PING [US]) 2 May 2008 (2008-05-02) cited in the application page 40, lignes 11-24, ester méthylique de 1; page 41, lignes 4-14, ester méthylique de 18; figures 1,5,6; compounds 1,2,3,6,18 -----	1-12



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

6 September 2013

Date of mailing of the international search report

16/09/2013

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

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2013/051702

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004035570	A1	29-04-2004	AR 041616 A1 26-05-2005
			AT 401324 T 15-08-2008
			AU 2003272099 A1 04-05-2004
			BR 0315386 A 23-08-2005
			CA 2501979 A1 29-04-2004
			CN 1705659 A 07-12-2005
			EP 1556376 A1 27-07-2005
			ES 2309340 T3 16-12-2008
			IS 7745 A 15-03-2005
			JP 4657917 B2 23-03-2011
			JP 2006503111 A 26-01-2006
			KR 20050057654 A 16-06-2005
			MX PA05003972 A 22-06-2005
			NZ 539902 A 31-05-2007
			TW I271402 B 21-01-2007
			US 2006135597 A1 22-06-2006
			WO 2004035570 A1 29-04-2004
			ZA 200503023 A 29-11-2006

WO 2008051197	A2	02-05-2008	US 2010260778 A1 14-10-2010
			WO 2008051197 A2 02-05-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051702

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D333/24 C07D333/34 C07D333/38 C07D333/40 C07D409/04 C07D409/06 C07D409/12 C07D409/14 C07D417/06 C07H9/04 A61K31/381 A61P3/10				
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 C07H				
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, 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 2004/035570 A1 (TANABE SEIYAKU CO LTD [JP]; HOSAKA TOSHIHIRO [JP]) 29 avril 2004 (2004-04-29) page 27, ligne 8-25; revendications 1,8; exemples 4,17,18,23,24 preferable exemples 45,49,51,55 -----			1-12
A	WO 2008/051197 A2 (MAYO FOUNDATION [US]; US GOV SEC ARMY [US]; PANG YUAN-PING [US]) 2 mai 2008 (2008-05-02) cité dans la demande page 40, lignes 11-24, ester méthylique de 1; page 41, lignes 4-14, ester méthylique de 18; figures 1,5,6; composés 1,2,3,6,18 -----			1-12
☐ 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			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
6 septembre 2013			16/09/2013	
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 Ladenburger, Claude	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2013/051702

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004035570 A1	29-04-2004	AR 041616 A1	26-05-2005
		AT 401324 T	15-08-2008
		AU 2003272099 A1	04-05-2004
		BR 0315386 A	23-08-2005
		CA 2501979 A1	29-04-2004
		CN 1705659 A	07-12-2005
		EP 1556376 A1	27-07-2005
		ES 2309340 T3	16-12-2008
		IS 7745 A	15-03-2005
		JP 4657917 B2	23-03-2011
		JP 2006503111 A	26-01-2006
		KR 20050057654 A	16-06-2005
		MX PA05003972 A	22-06-2005
		NZ 539902 A	31-05-2007
		TW 1271402 B	21-01-2007
		US 2006135597 A1	22-06-2006
		WO 2004035570 A1	29-04-2004
		ZA 200503023 A	29-11-2006

WO 2008051197 A2	02-05-2008	US 2010260778 A1	14-10-2010
		WO 2008051197 A2	02-05-2008
