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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international

PCT

(43) Date de la publication internationale
21 août 2008 (21.08.2008)

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/099076 A2

(51) Classification internationale des brevets :
*C07D 231/14* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
*A61K 31/415* (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
*A61K 31/4155* (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)
*C07D 401/12* (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/000005

(22) Date de dépôt international : 2 janvier 2008 (02.01.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0700095 5 janvier 2007 (05.01.2007) FR

(71) Déposant *(pour tous les États désignés sauf US)* : **SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174, Avenue de France, F-75013 Paris Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants *(pour US seulement)* : **BARTH, Francis** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **CONGY, Christian** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MARTINEZ, Serge** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **RINALDI-CARMONA, Murielle** [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **VERNHET, Martine** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : **KUGEL, Dominique**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris (FR).

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

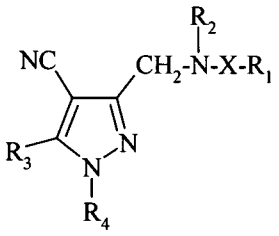
(84) États désignés *(sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,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

**Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport*

(54) **Title:** SUBSTITUTED N-(4-CYANO-1H-PYRAZOL-3-YL)METHYLAMINE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) **Titre :** DERIVES DE N-(4-CYANO-L H-P YRAZOL-3 -YL)METHYLAMINE SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)





(57) **Abstract:** The present invention relates to compounds corresponding to formula (I): in which: -X represents a group of formula (II), a group of formula (III) or a group $-SO_2N(R_5)-$ • - $R_1$ represents: an unsubstituted $(C_2-C_{12})$alkyl or a substituted $(C_1-C_{12})$alkyl; - $R_2$ represents a hydrogen atom or a $(C_1-C_4)$alkyl; - $R_3$ represents an unsubstituted or substituted phenyl; - $R_4$ represents an unsubstituted or substituted phenyl; - $R_5$ represents a hydrogen atom or a $(C_1-C_4)$alkyl; preparation process and therapeutic use.

(57) **Abrégé :** La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I): dans laquelle : - X représente un groupe -C-=O, un groupe formula -C=S-NH-, un groupe $-SO_2N(R_5)-$ • - $R_1$représente :. un $(C_2-C_{12})$alkyle non substitué ou un $(C_1-C12)$alkyle substitué; - $R_2$ représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1-C_4$alkyle; - $R_3$ représente un phényle non substitué ou substitué; - $R_4$ représente un phényle non substitué ou substitué; - $R_5$ représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1-C_4)$alkyle; Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2008/099076 A2

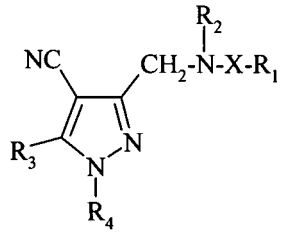
# DERIVES DE N-(4-CYANO-1*H*-PYRAZOL-3-YL)METHYLAMINE SUBSTITUES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés de N-(4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl)méthylamine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Des dérivés de diphénylpyrazole présentant une affinité pour les récepteurs $CB_1$ des cannabinoïdes ont été décrits notamment dans les brevets US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354, EP 1 150 961 et dans la demande internationale WO 2005/000 820.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de N-[(4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl)méthyl]amine qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs $CB_1$ des cannabinoïdes, localisés au niveau central et/ou périphérique.

La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I):



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, un groupe $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-NH-$, un groupe $-SO_2N(R_5)-$ ;
- $R_1$ représente :
  . un $(C_2-C_{12})$alkyle non substitué ou un $(C_1-C_{12})$alkyle substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi :
    a) un atome de fluor ;
    b) un $(C_1-C_4)$alcoxy ;
    c) un $(C_3-C_7)$cycloalkyle ;
    d) un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
    e) un phénoxy, un phénylthio, un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

f) un pyridyloxy dans lequel le pyridyle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

g) un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle, un imidazolyle, un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un oxazolyle, un pyridyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

. un radical carbocyclique non aromatique en ($C_3$-$C_{12}$) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un phényle ou un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un méthylènedioxy, un groupe -NHAlk, un groupe -N(Alk)$_2$, un cyano, un nitro, un groupe ($C_1$-$C_4$)alkylcarbonyle, un groupe ($C_1$-$C_4$)alcoxy-carbonyle ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, thiazolyle, triazolyle, thiadiazolyle ou pyridyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un tétrahydronaphtalényle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un 2,3-dihydrobenzofuranyle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un 3,4-dihydro-2*H*-pyranyle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle, un imidazolyle, un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un oxazolyle, un pyridyle, un indolyle, un 1,3-benzothiazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;
- $R_3$ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
- $R_4$ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- $R_5$ représente un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;
- Alk représente un ($C_1$-$C_4$)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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

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

Les composés de formule (I) peuvent exister sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

Par atome d'halogène on entend un atome de brome, de chlore, de fluor ou d'iode.

Par ($C_1$-$C_4$)alkyle ou respectivement ($C_1$-$C_{12}$)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone ou respectivement de un à douze atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécycle, dodécyle.

Par ($C_1$-$C_4$)alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy.

Par ($C_3$-$C_7$)cycloalkyle on entend un groupe alkyle cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en $C_3$-$C_{12}$ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés, pontés ou spiraniques. Les radicaux monocycliques incluent les ($C_3$-$C_7$)cycloalkyles. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécyle, bicyclo[2.2.1] heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle ; bicyclo[3.1.1]heptyle.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on distingue :

- les composés de formule (IA) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- et les substituants $R_1$ à $R_4$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH- et les substituants $R_1$ à $R_4$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;
- les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe $-SO_2N(R_5)-$ et les substituants $R_1$ à $R_5$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Selon la présente invention, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$, un groupe $-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH-$
- $R_1$ représente :
  - . un $(C_2-C_{12})$alkyle non substitué, ou un $(C_1-C_{12})$alkyle mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi :
    - b) un $(C_1-C_4)$alcoxy ;
    - c) un $(C_3-C_7)$cycloalkyle ;
    - d) un phényle non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
    - e) un phénoxy, un phénylthio, un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;
    - f) un pyridyloxy dans lequel le pyridyle est substitué par un groupe Alk ;
    - g) un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle ;
  - . un $(C_3-C_7)$cycloalkyle non substitué ou monosubstitué par un substituant choisi parmi un groupe Alk, un groupe OAlk, un phényle ou un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est lui-même substitué par un atome d'halogène ;
  - . un bicyclo [2.2.1]heptyle ;
  - . un phényle non substitué, mono ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un méthylènedioxy, un groupe $-N(Alk)_2$, un cyano, un $(C_1-C_4)$alkylcarbonyle, un $(C_1-C_4)$alcoxycarbonyle ; ou parmi un radical phényle ou pyrrolyle ;
  - . un 2,3-dihydrobenzofuranyle ;
  - . un 3,4-dihydro-2*H*-pyranyle substitué par un $(C_1-C_4)$alkyle ;

. un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un indolyle, un 1,3-benzothiazolyle, ledit radical étant non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe Alk ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ;
- $R_3$ représente un phényle monosubstitué par un atome d'halogène ou un groupe OAlk ;
- $R_4$ représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;
- $R_5$ représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1$-$C_4)$alkyle ;
- Alk représente un $(C_1$-$C_4)$alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Particulièrement, on préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- X représente un groupe -C(=O)-, un groupe -C(=S)-NH-
- $R_1$ représente :

. un n-butyle, un tert-butyle, un 1-éthylpropyle, un 1-propylbutyle, un méthoxy(phényl)méthyle, un cyclopentylméthyle, un cyclohexylméthyle, un cyclohexyl(phényl)méthyle, un (3,4-diméthoxyphényl)méthyle, un 2-(4-méthylphényl)éthyle, un 2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyle, un 2,2-diphényléthyle, un 1-(2-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(2-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]éthyle, 1-(2-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)thio]-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy]éthyle, un 2,2-diméthyl-1-(1*H*-pyrrol-1-yl)propyle ;

. un 1-méthylcyclopropyle, un cyclopentyle, un 1-(4-chlorophényl)cyclopentyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-méthylcyclohexyle, un 3-méthoxycyclohexyle, un 4-méthoxycyclohexyle, un cycloheptyle, un bicyclo[2.2.1]heptyle ;

. un phényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3,5-diméthylphényle, un 4-tert-butylphényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 4-(trifluorométhoxy)phényle, un

3-phénoxyphényle, un 4-phénoxyphényle, un 1,3-benzodioxol-5-yle, un 3-(diméthylamino)phényle, un 4-cyanophényle, un 3-acétylphényle, un 4-acétylphényle, un 4-(méthoxycarbonyl)phényle, un 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phényle ;

. un 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yle ;

. un 6-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-yle ;

. un 3-tert-butyl-1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 2-furyle, un 5-bromo-2-furyle, un 5-chloro-2-thiényle, un 5-méthyl-2-thiényle, un 1*H*-indol-2-yle, un 1-méthyl-1*H*-indol-2-yle, un 1,3-benzothiazol-6-yle ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ;
- $R_3$ représente un 4-chlorophényle ou un 4-méthoxyphényle ;
- $R_4$ représente un 2-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 2,4-dichlorophényle ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Particulièrement aussi, on préfère les composés de formule (IA) dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ ;
- $R_1$ représente :

. un n-butyle, un tert-butyle, un 1-éthylpropyle, un 1-propylbutyle, un méthoxy(phényl)méthyle, un cyclopentylméthyle, un cyclohexylméthyle, un cyclohexyl(phényl)méthyle, un (3,4-diméthoxyphényl)méthyle, un 2-(4-méthylphényl)éthyle, un 2-[4(trifluorométhyl)phényl]éthyle, un 2,2-diphényléthyle, un 1-(2-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(2-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]éthyle, 1-(2-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)thio]-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy]éthyle, un 2,2-diméthyl-1-(1*H*-pyrrol-1-yl)propyle ;

. un 1-méthylcyclopropyle, un cyclopentyle, un 1-(4-chlorophényl)cyclopentyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-méthylcyclohexyle, un 3-méthoxycyclohexyle, un 4-méthoxycyclohexyle, un cycloheptyle, un bicyclo[2.2.1]heptyle ;

. un phényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3,5-diméthylphényle, un 4-tert-butylphényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 4-(trifluorométhoxy)phényle, un 3-phénoxyphényle, un 4-

phénoxyphényle, un 1,3-benzodioxol-5-yle, un 3-(diméthylamino)phényle, un 4-cyanophényle, un 4-acétylphényle, un 4-(méthoxycarbonyl)phényle, un 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phényle ;

. un 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yle ;

. un 6-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-yle ;

. un 3-tert-butyl-1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 2-furyle, un 5-bromo-2-furyle, un 5-chloro-2-thiényle, un 5-méthyl-2-thiényle, un 1*H*-indol-2-yle, un 1-méthyl-1*H*-indol-2-yle, un 1,3-benzothiazol-6-yle ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ;
- $R_3$ représente un 4-chlorophényle ou un 4-méthoxyphényle ;
- $R_4$ représente un 2-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 2,4-dichlorophényle ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Particulièrement aussi, on préfère les composés de formule (IB) dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-NH-$ ;
- $R_1$ représente :

. un cyclohexyle ;

. un 4-(trifluorométhyl)phényle, un 3-méthoxyphényle, un 4-cyanophényle, un 3-acéthylphényle ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ;
- $R_3$ représente un 4-chlorophényle ;
- $R_4$ représente un 2-chlorophényle ou un 2,4-dichlorophényle ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,3-diphénylpropanamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzamide ;
- 1-[[5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(3-méthoxyphényl)thio-urée ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]propanamide ;

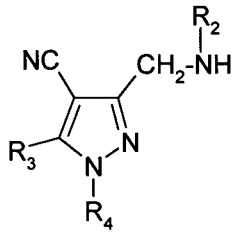
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,3-diphénylpropanamide ;
- 2-(2-Chlorophénoxy)-N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthylpropanamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthyl-2-(2-méthylphénoxy)propanamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentanecarboxamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhoxy)benzamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-cyanobenzamide ;
- 2-(3-Chlorophénoxy)-N-[[1-(2-chlorophényl)-4-cyano-5-(4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthylpropanamide ;

à l'état de base ou de sels d'addition à des acides, ainsi qu'à l'état d'hydrates ou de solvats.

Dans ce qui suit, on entend par groupe partant, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :




(II)

dans laquelle $R_2$, $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I) :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

$$HOOC\text{-}R_1 \quad (III)$$

dans laquelle $R_1$ est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;
- soit par un isothiocyanate de formule :

$$S = C = N\text{-}R_1 \quad (VII)$$

dans laquelle $R_1$ est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH- ;
- soit par un chlorure de sulfamoyle de formule :

$$ClSO_2N(R_5)R_1 \quad (XVII)$$

dans laquelle $R_1$ et $R_5$ sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle –X- représente un groupe $-SO_2N(R_5)$.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec l'acide de formule (III) lui-même, on opère en présence d'un agent de couplage utilisé en chimie peptidique tel que le 1,3-dicyclohexylcarbodiimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(diméthylamino) phosphonium ou l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-oxytris(pyrrolidino) phosphonium ou le tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium, en présence d'une base telle que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le N-N-diméthylformamide ou le tétrahydrofurane à une température comprise entre -10°C et la température de reflux du solvant.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (III) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylique en $C_1$-$C_4$ dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle.

Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut aussi faire réagir le chlorure de l'acide obtenu par réaction du chlorure de thionyle ou du chlorure d'oxalyle sur l'acide de formule (III), avec le composé de formule (II), dans un solvant, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme par exemple), un éther (tétrahydrofurane, dioxane par exemple), ou un amide (N,N-diméthylformamide par exemple) sous une atmosphère inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la N-méthylmorpholine ou la pyridine.

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (III) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (III), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec le composé de formule (II),

dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

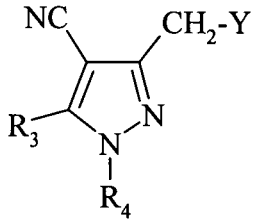
Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un isothiocyanate de formule (VII), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un chlorure de sulfamoyle de formule (XVII), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

Selon une autre variante du procédé on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle $R_2$ représente un ($C_1$-$C_3$)alkyle par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle $R_2$ = H avec un halogénure de ($C_1$-$C_3$)alkyle, en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (I) ainsi obtenus peuvent être ultérieurement séparés du milieu réactionnel et purifiés selon les méthodes classiques, par exemple par cristallisation ou chromatographie.

Les composés de formule (II) se préparent par réaction d'un composé de formule :



(X)

dans laquelle $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Y représente un groupe partant tel que défini ci-dessus, de préférence un atome d'halogène ou un groupe hydroxy activé tel qu'un groupe méthanesulfonate, benzène sulfonate, p-toluènesulfonate ou triflate, avec un composé de formule :

$H_2N$-$R_2$ (XI)

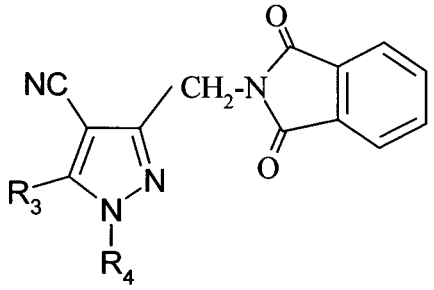
dans laquelle $R_2$ est tel que défini pour un composé de formule (I).

La réaction s'effectue dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le toluène ou le propan-2-ol, et en présence ou en l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-

méthylmorpholine. La réaction s'effectue à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon une variante, on peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle $R_2$ = H par réaction d'un composé de formule (X) dans laquelle Y = Cl avec le 1,3,5,7-tétraazatricyclo[3.3.1$^{3,7}$]décane (ou hexaméthylènetétramine) en présence d'un halogénure de métal alcalin tel que l'iodure de sodium, dans un solvant tel que l'éthanol, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivi d'une hydrolyse par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

Selon une autre variante enfin, on peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle $R_2$ = H par réaction d'un composé de formule :



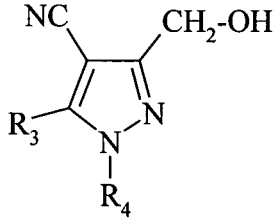

(XII)

dans laquelle $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'hydrate d'hydrazine, dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (III) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

Les composés de formule (VII), (VIII) et (IX) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues.

Les composés de formule (X) se préparent à partir des composés de formule :




(XIII)

dans laquelle $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I), selon des méthodes classiques.

Ainsi, par exemple, lorsque dans un composé de formule (X), Y représente un atome d'halogène, on traite un composé de formule (XIII) par un agent d'halogénation

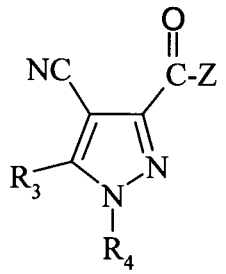
tel que $PCl_5$, $PBr_3$, HBr, $BBr_3$ ou $SOCl_2$ dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Lorsque, dans un composé de formule (X), Y représente un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un p-toluènesulfonate ou un trifluorométhanesulfonate, on fait réagir un composé de formule (XIII) avec un chlorure de sulfonyle de formule W-$SO_2$-Cl dans laquelle W représente un méthyle, un phényle, un p-tolyle ou un trifluorométhyle. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine ou la N,N-diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène et à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XI) sont connus.

Les composés de formule (XII) se préparent par réaction d'un composé de formule (X) dans laquelle Y = Cl avec le phtalimide de potassium, en présence d'iodure de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XIII) se préparent par réduction des composés de formule :



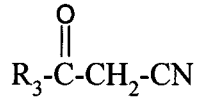
(XIV)

dans laquelle $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Z représente un ($C_1$-$C_2$)alcoxy.

La réaction s'effectue en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, le borohydrure de potassium ou l'hydrure d'aluminium et de lithium, en présence de chlorure de lithium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

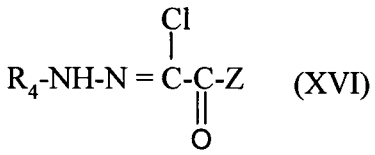
Les composés de formule (XIV) sont connus ou se préparent selon les méthodes décrites dans WO 2005/000 820.

Ainsi par exemple, on prépare les composés de formule (XIV) par réaction d'un composé de formule :



(XV)

dans laquelle $R_3$ est tel que défini pour un composé de formule (I) avec un composé de formule :



(XVI)

dans laquelle $R_4$ est tel que défini pour un composé de formule (I) et Z représente un ($C_1$-$C_2$)alcoxy, en présence d'une base telle que l'éthylate de sodium, dans un solvant tel que l'éthanol et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XV) sont connus, disponibles dans le commerce ou préparés selon des méthodes connues.

Les composés de formule (XVI) sont connus ou se préparent selon les méthodes décrites dans WO 2005/000 820.

Les composés de formule (XVII) sont connus ou se préparent selon des méthodes connues telles que celles décrites dans J. Med. Chem., 1972, **15**(5), 538-541 ; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1975, 2413-2416 ; J. Med. Chem., 1999, **42**(7), 1178-1192 ; Helv. Chim. Acta., 1999, **82**(12), 2432-2447 ; Bioorg. Med. Chem., 2005, **13**, 1393-1402.

Les EXEMPLES suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le TABLEAU VI ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

PyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium.

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

DBU : 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène

TFA : acide trifluoroacétique

Ether chlorhydrique 2N : solution 2N d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

Silice H : gel de silice 60 H commercialisé par Merck (DARMSTAD)

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de $KHSO_4$ et 32,32 g de $K_2SO_4$ dans 1 litre d'eau.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN $^1H$) sont enregistrés dans le DMSO-$d_6$. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage LC/UV/MS (chromatographie liquide/détection UV/spectrométrie de masse). On mesure le pic moléculaire ($MH^+$) et le temps de rétention (tr) en minutes.

Méthode 1 : M1

On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau à pH 3,15 ;
- solvant B : 0,005 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

| Temps (mn) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 10 | 10 | 90 |
| 15 | 10 | 90 |
| 16 | 100 | 0 |
| 20 | 100 | 0 |

La détection UV est effectuée à $\lambda$ = 210 nM et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif afin d'observer les ions issus de la protonation des composés analysés ($MH^+$).

Méthode 2 : MS 2

On utilise une colonne XTerra MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,8 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % de TFA dans l'eau ;
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

| Temps (mn) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

La détection UV est effectuée par un détecteur à barrette de diodes entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Méthode 3 : MS 5

On utilise une colonne X Terra MS C18 de 2,1 x 30 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 1 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,025 % d'acide trifluoroacétique (TFA) dans l'eau ;
- solvant B : 0,025 % de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

| Temps (mn) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 2,0 | 0 | 100 |
| 2,7 | 0 | 100 |
| 2,75 | 100 | 0 |

La détection UV est effectuée par un détecteur à barrette de diodes entre 210 et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Méthode 4 : M 2

On utilise une colonne X Terra MS C18 de 2 x 100 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : $AcONH_4$ 10 nM à pH = 7;
- solvant B : acétonitrile.

Gradient :

| Temps (mn) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 10 | 10 | 90 |
| 15 | 10 | 90 |
| 16 | 100 | 0 |
| 20 | 100 | 0 |

La détection UV est effectuée à $\lambda$ = 220 nM et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif afin d'observer les ions issus de la protonation des composés analysés ($MH^+$).

Méthode 5 : M 3

On utilise une colonne Symmetry C18 de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à 30°C, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : 0,005% de TFA dans l'eau à pH 3,1 ;
- solvant B : 0,005% de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient :

| Temps (mn) | % A | % B |
|---|---|---|
| 0 | 100 | 0 |
| 20 | 10 | 90 |
| 30 | 10 | 90 |
| 35 | 100 | 0 |
| 40 | 100 | 0 |

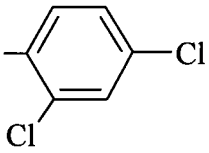
La détection UV est effectuée à $\lambda$ = 210-220 nM et la détection de masse en mode electrospray ESI positif afin d'observer les ions issus de la protonation des composés analysés ($MH^+$).

PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formule (XVI)

Préparation 1.1

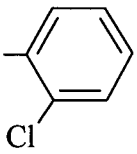
2-Chloro-[[2,4-dichlorophényl)hydrazono]acétate d'éthyle.

(XVI) : $R_4$ =  ; Z = Et

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape A de la Préparation 1 dans WO 2005/000 820.

Préparation 1.2

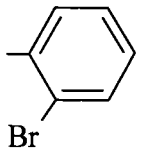
2-Chloro[(2-chlorophényl)hydrazono]acétate d'éthyle.

(XVI) : $R_4$ =  ; Z = Et

On refroidit à 5°C une solution de 25 g de 2-chloroaniline dans 200 ml d'une solution d'HCl à 24 % et 400 ml d'eau, ajoute goutte à goutte une solution de 13,5 g de nitrite de sodium dans 60 ml d'eau. On ajoute cette solution de sel de diazonium ainsi obtenu à un mélange de 32,2 g de 2-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle et 16,1 g d'acétate de sodium dans 750 ml d'EtOH préalablement refroidit à 5°C puis laisse 2 heures 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à température ambiante. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 49 g du composé attendu.

Préparation 1.3

[(2-bromophényl)hydrazono](chloro)acétate d'éthyle.

(XVI) : $R_4$ =  ; Z = Et

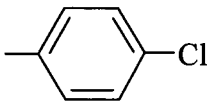
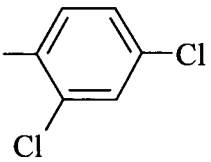
Br

On refroidit à 5°C une solution de 25 g de 2-bromoaniline dans 200 ml d'une solution d'HCl à 24 % et 400 ml d'eau, ajoute goutte à goutte une solution de 10 g de nitrite de sodium dans 60 ml d'eau. On ajoute cette solution de sel de diazonium ainsi obtenu à un mélange de 24 g de 2-chloro-3-oxobutanoate d'éthyle et 11,9 g d'acétate de sodium dans 750 ml d'EtOH préalablement refroidit à 5°C puis laisse 2 heures 30 minutes sous agitation en laissant remonter la température à température ambiante. On essore le précipité formé, le lave à l'eau et le sèche. On obtient 34,7 g du composé attendu, F = 106° C.

2. Préparations des composés de formule (XIV)

Préparation 2.1

5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

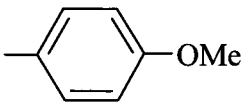
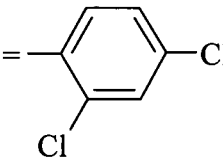
(XIV) : $R_3$ =  ; $R_4$ =  ; Z = Et

Cl

On prépare ce composé selon le mode opératoire décrit à l'étape B de la Préparation 1 dans WO 2005/000 820.

Préparation 2.2

4-Cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle.

(XIV) : $R_3$ =  ; $R_4$ =  ; Z = Et

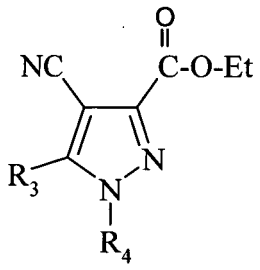
Cl

On ajoute par petites fractions et à température ambiante 1,71 g de sodium dans 350 ml d'EtOH. On ajoute ensuite goutte à goutte et à température ambiante une solution de 11,85 g de 3-(4-méthoxyphényl)-3-oxopropanenitrile dans 500 ml d'EtOH et laisse 30 minutes sous agitation à température ambiante. On ajoute enfin, par petites portions, 20 g du composé de la Préparation 1.1 et laisse 48 heures sous agitation à température ambiante. On filtre un insoluble et concentre le filtrat sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur

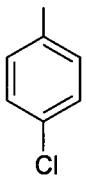
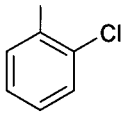
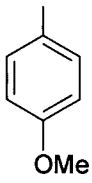
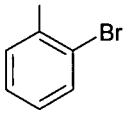
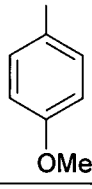
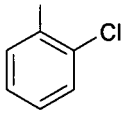
gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (80/20;v/v). On obtient 7 g du composé attendu.

En suivant les modes opératoires décrits aux Préparations 2, on prépare les composés de formule (XIV) rassemblés dans le Tableau I ci-après :

TABLEAU I



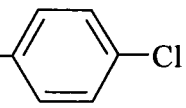
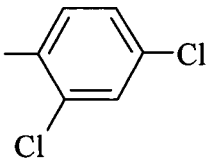

(XIV)

| Préparations | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|
| 2.3 |  |  |
| 2.4 |  |  |
| 2.5 |  |  |

3. Préparations des composés de formule (XIII)

Préparation 3.1

5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-3-(hydroxyméthyl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile.

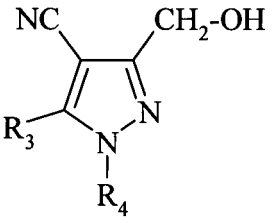
(XIII) : $R_3 =$  ; $R_4 =$ 

A une solution de 7,6 g du composé de la Préparation 2.1 dans 100 ml de THF on ajoute 1,17 g de borohydrure de potassium et 1 g de chlorure de lithium puis chauffe à

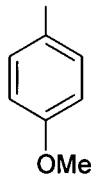
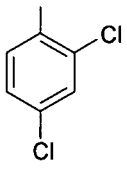
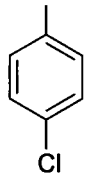
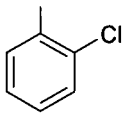
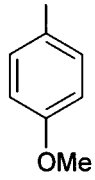
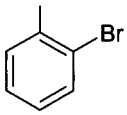
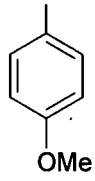
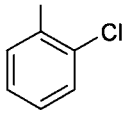
reflux pendant une nuit. On filtre un insoluble et évapore le filtrat sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique à l'eau, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (70/30 ; v/v). On obtient 5,0 g du composé attendu après cristallisation dans l'éther.

En suivant le mode opératoire décrit à la Préparation 3.1, on prépare les composés de formule (XIII) rassemblés dans le Tableau II ci-après :

TABLEAU II



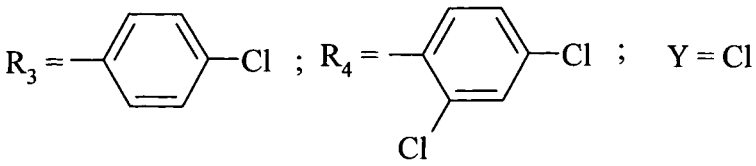

(XIII)

| Préparations | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|
| 3.2 |  |  |
| 3.3 |  |  |
| 3.4 |  |  |
| 3.5 |  |  |

4. Préparations des composés de formule (X)

Préparation 4.1

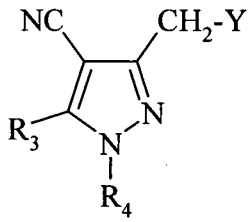
3-(Chlorométhyl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile.

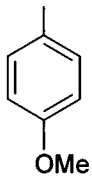
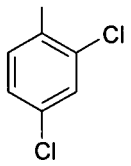
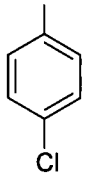
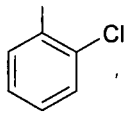
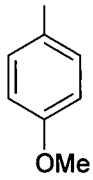
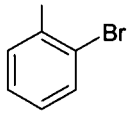
(X) :  ; Y = Cl

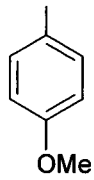
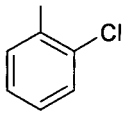
On refroidit à 0° C une solution de 6 g du composé de la Préparation 3.1 dans 40 ml de DCM puis ajoute par petites fractions, 4,3 g de $PCl_5$ et laisse 2 heures sous agitation en laissant remonter la température à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau, décante, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, et évapore le solvant sous vide. On obtient 6,4 g du composé attendu après cristallisation dans le mélange éther/éther iso.

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 4.1, on prépare les composés de formule (X) rassemblés dans le Tableau III ci-après :

TABLEAU III

 (X)

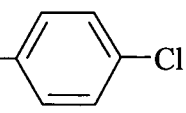
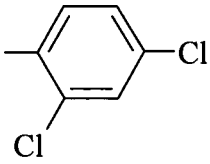
| Préparations | $R_3$ | $R_4$ | Y |
|---|---|---|---|
| 4.2 |  |  | Cl |
| 4.3 |  |  | Cl |
| 4.4 |  |  | Cl |

| Préparations | $R_3$ | $R_4$ | Y |
|---|---|---|---|
| 4.5 |  |  | Cl |

5. Préparations des composés de formule (XII)

Préparation 5.1

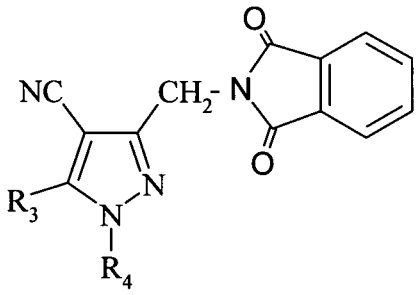
5-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-3-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)méthyl]-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile.

(XII) : $R_3$ =  ; $R_4$ = 

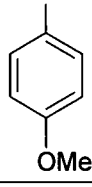
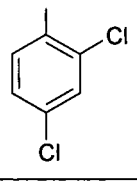
A une solution de 6,3 g du composé de la Préparation 4.1 dans 50 ml de DMF on ajoute 3,5 g de phtalimide de potassium et 2,85 g de NaI puis chauffe à 65 °C pendant 1 heure. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, et évapore le solvant sous vide. On obtient 7,8 g du composé attendu.

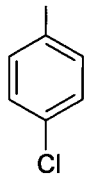
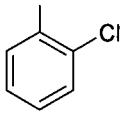
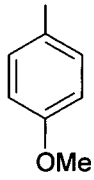
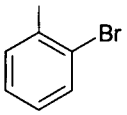
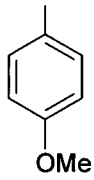
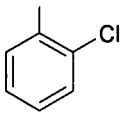
En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 5.1, on prépare les composés de formule (XII) rassemblés dans le Tableau IV ci-après :

TABLEAU IV



(XII)

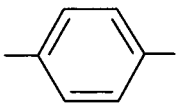
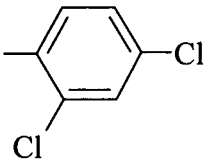
| Préparations | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|
| 5.2 |  |  |

| Préparations | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|
| 5.3 |  |  |
| 5.4 |  |  |
| 5.5 |  |  |

6. Préparations des composés de formule (II)

Préparation 6.1

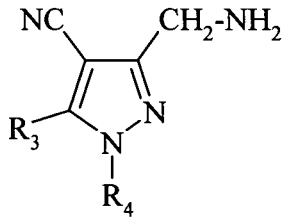
3-(Aminométhyl)-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazole-4-carbonitrile.

(II) : $R_2 = H$ ; $R_3 =$  ; $R_4 =$ 

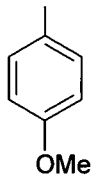
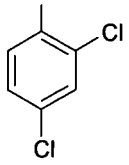
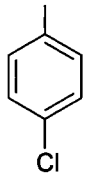
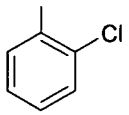
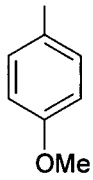
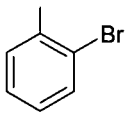
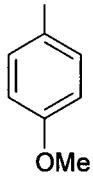
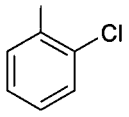
A une solution de 7,8 g du composé de la Préparation 5.1 dans 100 ml d'EtOH on ajoute 1,61 g d'hydrate d'hydrazine et chauffe à reflux pendant 1 heure. On filtre un insoluble et évapore le filtrat sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, et évapore le solvant sous vide. On obtient 5,7 g du composé attendu.

En suivant le mode opératoire décrit dans la Préparation 6.1, on prépare les composés de formule (II) rassemblés dans le Tableau V ci-après :

TABLEAU V



(II) : $R_2 = H$

| Préparations | $R_3$ | $R_4$ |
|---|---|---|
| 6.2 |  |  |
| 6.3 |  |  |
| 6.4 |  |  |
| 6.5 |  |  |

EXEMPLE 1 : Composé N° 16

N-[[5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhoxy)benzamide.

A une solution de 0,24 g d'acide 4-(trifluorométhoxy)benzoïque dans 25 ml de DCM, on ajoute successivement 1,1 g de PyBOP, 0,32 ml de triéthylamine et 0,4 g du composé de la Préparation 6.1 puis laisse 2 heures sous agitation à température ambiante. On ajoute ensuite 15 ml d'eau, laisse 10 minutes sous agitation, décante, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (80/20 ; v/v). On obtient 0,414 g après cristallisation dans le mélange DCM/éther iso, F = 180°C.

EXEMPLE 2 : Composé N° 19

N-[[5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzamide.

A une solution de 0,22 g d'acide 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzoïque dans 21 ml de DCM, on ajoute successivement 1,1 g de PyBOP, 0,32 ml de triéthylamine et 0,4 g du

composé de la Préparation 6.1 puis laisse une nuit sous agitation à température ambiante. On ajoute ensuite 10 ml d'eau, laisse 10 minutes sous agitation, décante, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 0,19 g du composé attendu, F = 121°C.

EXEMPLE 3 : Composé N° 27

1-[[5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(3-méthoxyphényl)thiourée.

A une solution de 0,4 g du composé de la Préparation 6.1 dans 20 ml de DCM on ajoute 0,16 ml de triéthylamine et 0,2 g de 3-méthoxyphénylisothiocyanate puis laisse une nuit sous agitation à température ambiante. On ajoute ensuite 10 ml d'eau, laisse 10 minutes sous agitation, décante, lave la phase organique par une solution saturée de NaCl, et évapore le solvant sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange cyclohexane/AcOEt (90/10 ; v/v). On obtient 0,41 g du composé attendu, F = 162°C.

EXEMPLE 4 : Composé N° 82

N-[[1-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-cyanobenzamide.

A une suspension de 0,19 g d'acide 4-cyanobenzoïque dans 23 ml de DCM, on ajoute 1,33 g de PyBOP, puis 0,4 g du composé de la Préparation 6.3 et 0,36 ml de triéthylamine et laisse une nuit sous agitation à température ambiante. On ajoute ensuite 10 ml d'eau, laisse 10 minutes sous agitation, décante et concentre la phase organique sous vide. On extrait le résidu à l'AcOEt, lave la phase organique par une solution saturée de $NaHCO_3$, par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (98/2 ; v/v) à (90/10 ; v/v/). On obtient 0,29 g du composé attendu après cristallisation dans l'éther iso, F = 118°C.

EXEMPLE 5 : Composé N° 60

N-[[1-(2-Chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentanecarboxamide.

A une suspension de 0,37 g d'acide 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentane carboxylique dans 24 ml de DCM, on ajoute 1,23 g de PyBOP, puis 0,36 ml de

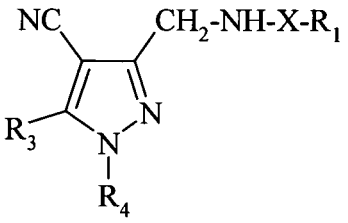
triéthylamine et 0,45 g du composé de la Préparation 6.3 et laisse une nuit sous agitation à température ambiante. On ajoute 10 ml d'eau, laisse 10 minutes sous agitation, décante, lave la phase organique par une solution tampon pH = 2, par une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange cyclohexane/AcOEt de (90/10 ; v/v) à (80/20 ; v/v). On obtient 0,56 g du composé attendu, F = 109°C.

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

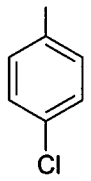
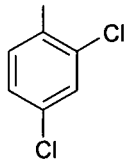
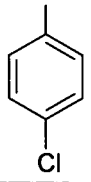
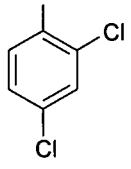
Dans ce tableau :

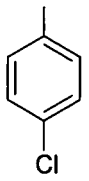
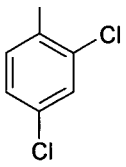
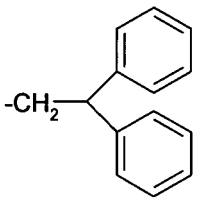
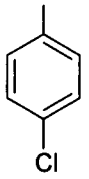
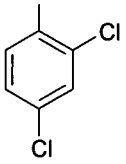
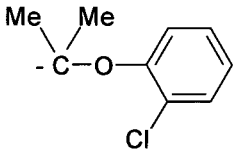
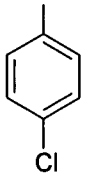
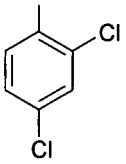
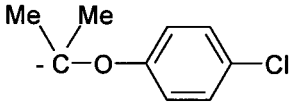
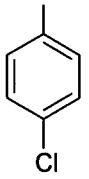
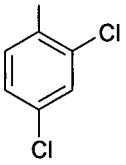
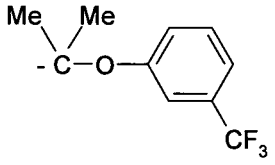
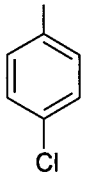
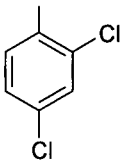
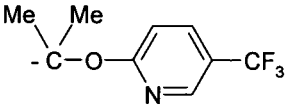
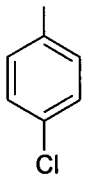
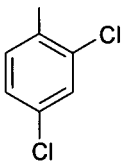
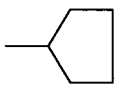
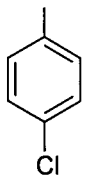
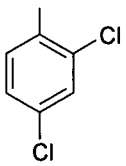
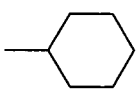
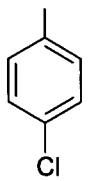
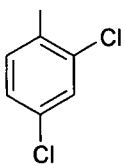
- Me, Et, Pr, n-Bu et t-Bu représentent respectivement des groupes méthyle, éthyle, propyle, n-butyle et *tert*-butyle.

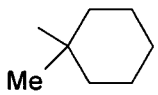
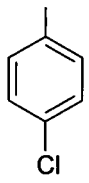
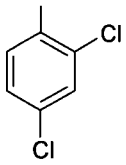
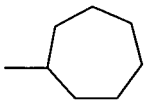
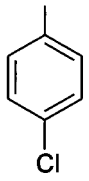
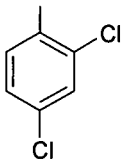
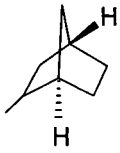
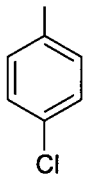
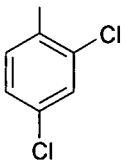
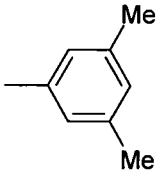
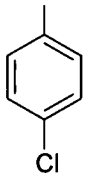
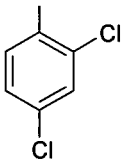
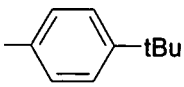
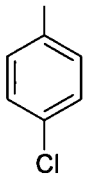
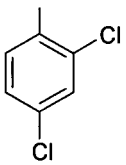
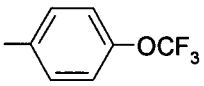
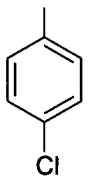
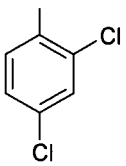
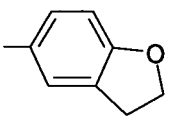
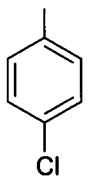
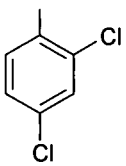
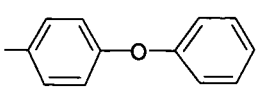
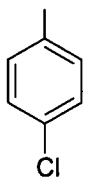
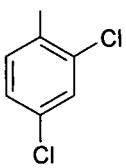
TABLEAU VI

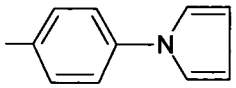
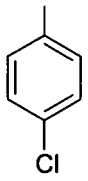
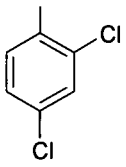
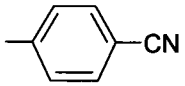
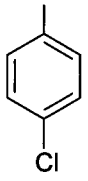
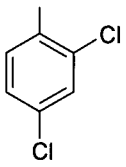
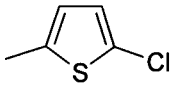
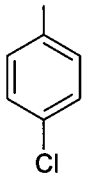
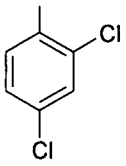
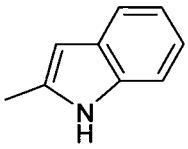
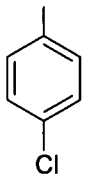
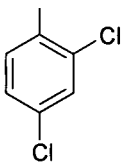
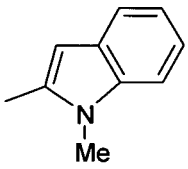
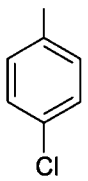
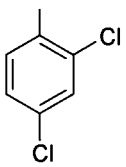
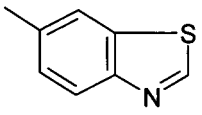
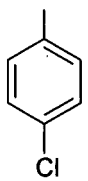
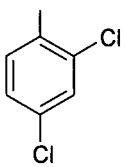
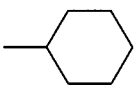
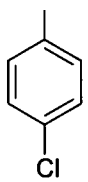
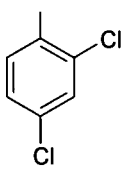
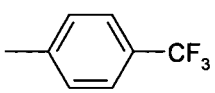
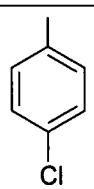
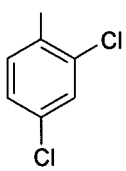


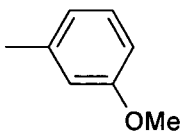
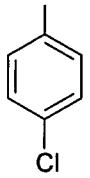
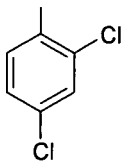
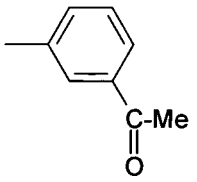
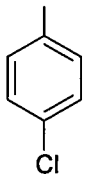
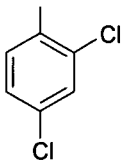
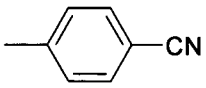
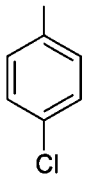
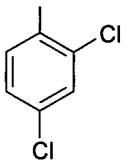
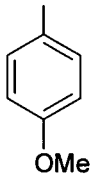
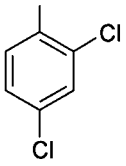
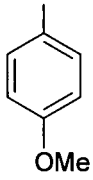
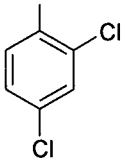
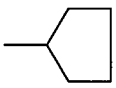
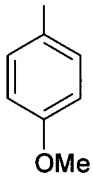
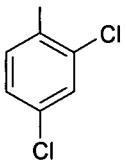
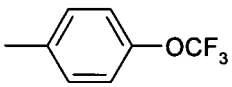
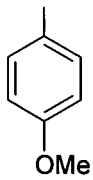
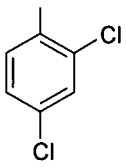
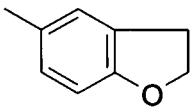
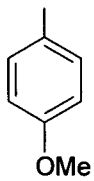
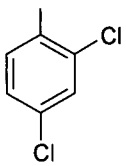

(I) : $R_2 = H$

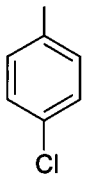
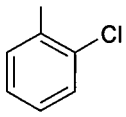
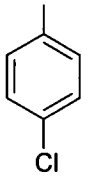
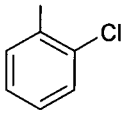
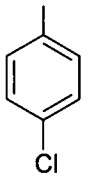
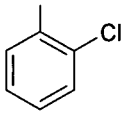
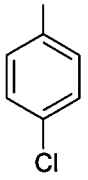
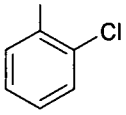
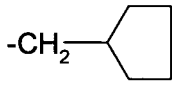
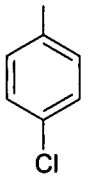
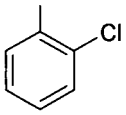
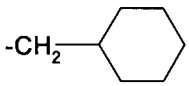
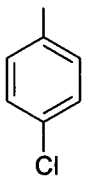
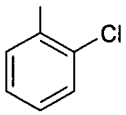
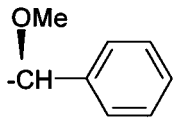
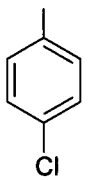
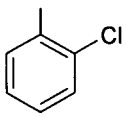
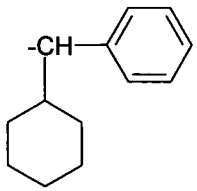
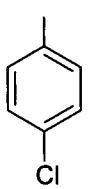
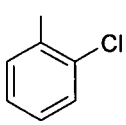
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | -CO- | t-Bu |  |  | 460,8 ; 1,96 MS 5 |
| 2 | -CO- | $-CH(Et)_2$ |  |  | 474,9 ; 1,99 MS 5 |

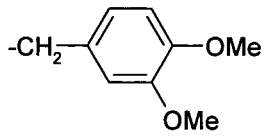
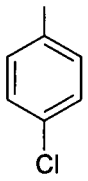
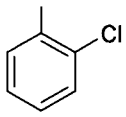
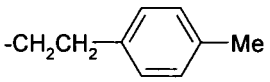
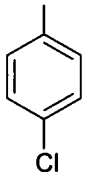
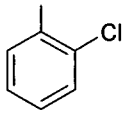
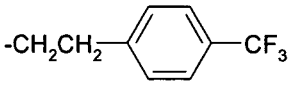
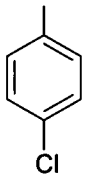
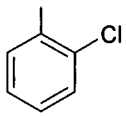
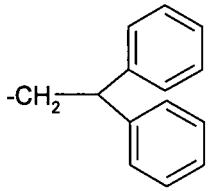
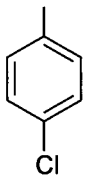
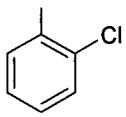
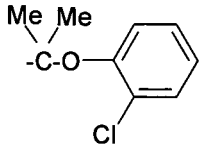
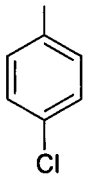
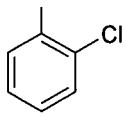
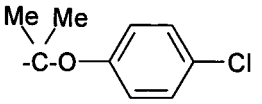
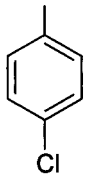
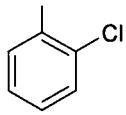
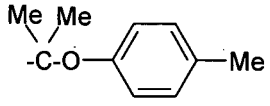
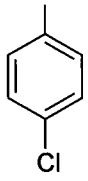
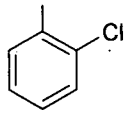
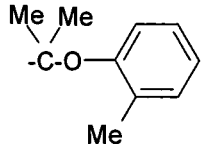
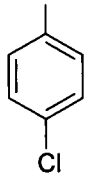
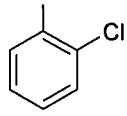
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | -CO- | -CH(nPr)$_2$ |  |  | 503 ; 10,85 M 1 |
| 4 | -CO- |  |  |  | 585 ; 11,5 M 1 RMN |
| 5 | -CO- |  |  |  | 572,8 ; 2,21 MS 5 |
| 6 | -CO- |  |  |  | 572,8 ; 2,24 MS 5 |
| 7 | -CO- |  |  |  | 607 ; 12,06 M 1 |
| 8 | -CO- |  |  |  | 608 ; 11,79 M 1 |
| 9 | -CO- |  |  |  | 472,9 ; 2 MS 5 |
| 10 | -CO- |  |  |  | 486,9 ; 2,07 MS 5 |

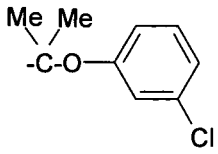
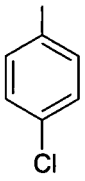
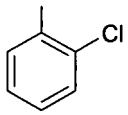
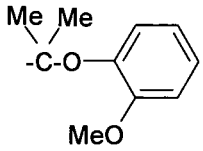
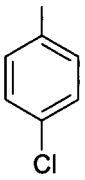
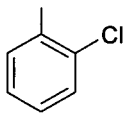
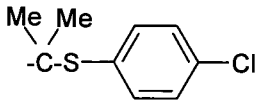
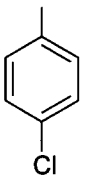
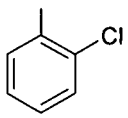
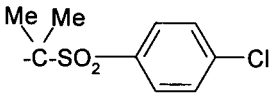
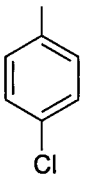
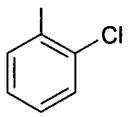
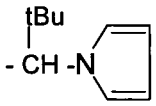
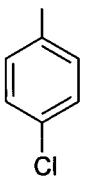
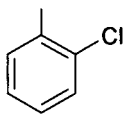
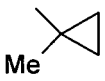
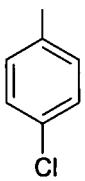
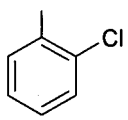
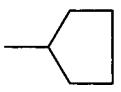
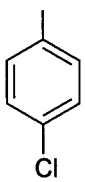
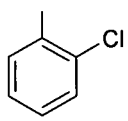
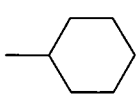
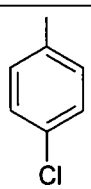
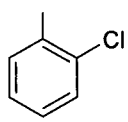
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | -CO- |  |  |  | 500,9 ; 2,09 MS 5 |
| 12 | -CO- |  |  |  | 500,9 ; 2,07 MS 5 |
| 13 | -CO- |  |  |  | 498,8 ; 2,09 MS 5 |
| 14 | -CO- |  |  |  | 508,8 ; 2,09 MS 5 |
| 15 | -CO- |  |  |  | 537 ; 11,89 M 1 |
| 16 | -CO- |  |  |  | 565 ; 11,51 M 1 |
| 17 | -CO- |  |  |  | 522,8; 2,01 MS 5 |
| 18 | -CO- |  |  |  | 572,8 ; 2,16 MS 5 |

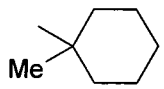
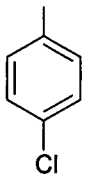
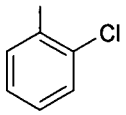
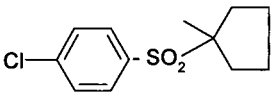
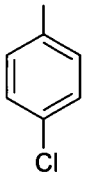
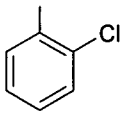
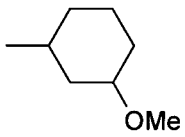
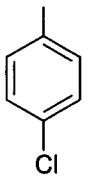
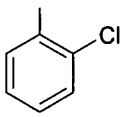
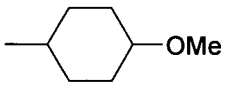
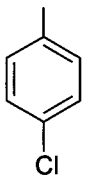
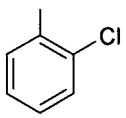
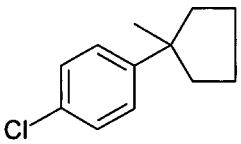
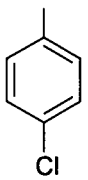
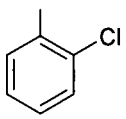
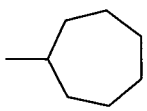
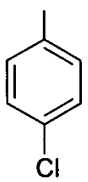
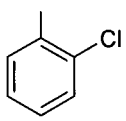
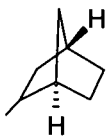
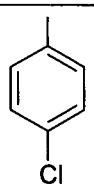
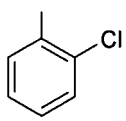
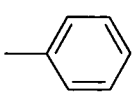
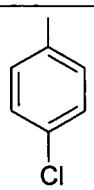
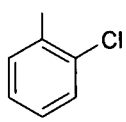
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 19 | -CO- |  |  |  | 546 ; 11,1 M 1 RMN |
| 20 | -CO- |  |  |  | 505,8 ; 2,01 MS 5 |
| 21 | -CO- |  |  |  | 520,7 ; 2,06 MS 5 |
| 22 | -CO- |  |  |  | 520 ; 10,74 M 1 |
| 23 | -CO- |  |  |  | 534 ; 18,16 M 3 |
| 24 | -CO- |  |  |  | 537,8 ; 1,91 MS 5 |
| 25 | -CSNH- |  |  |  | 517,9 ; 2,13 MS 5 |
| 26 | -CSNH- |  |  |  | 579,8 ; 2,18 MS 5 |

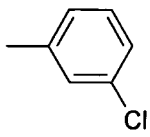
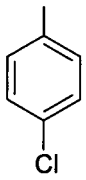
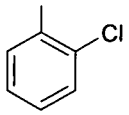
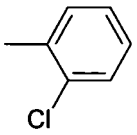
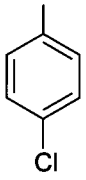
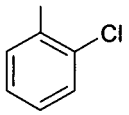
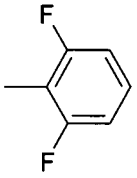
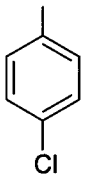
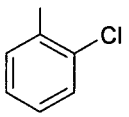
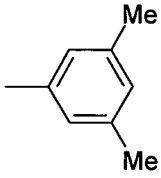
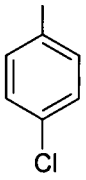
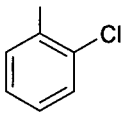
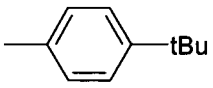
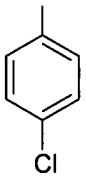
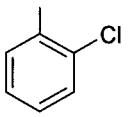
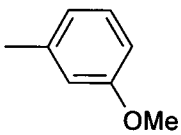
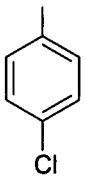
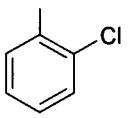
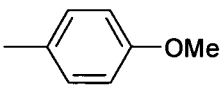
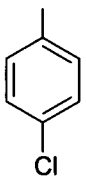
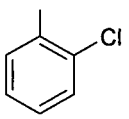
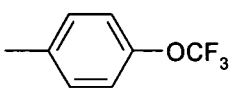
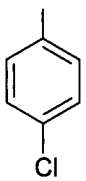
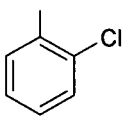
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 27 | -CSNH- |  |  |  | 542 ; 10,95 M 1 RMN |
| 28 | -CSNH- |  |  |  | 553,8 ; 2,04 MS 5 |
| 29 | -CSNH- |  |  |  | 536,8 ; 2,03 MS 5 |
| 30 | -CO- | nBu |  |  | 456,9 ; 6,26 MS 5 |
| 31 | -CO- | $-CH(nPr)_2$ |  |  | 498,9 ; 6,95 MS 5 |
| 32 | -CO- |  |  |  | 468,9 ; 6,27 MS 5 |
| 33 | -CO- |  |  |  | 561 ; 10,86 M 1 |
| 34 | -CO- |  |  |  | 518,8 ; 6,33 MS 5 |

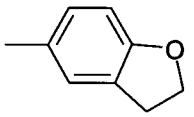
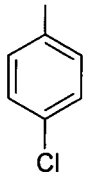
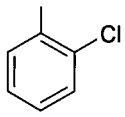
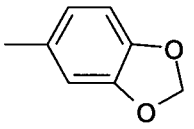
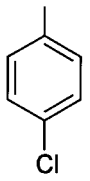
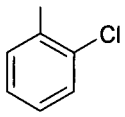
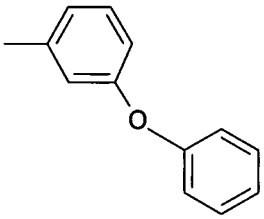
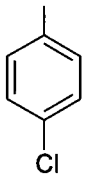
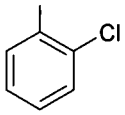
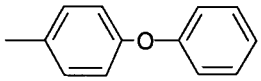
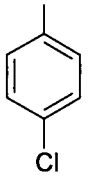
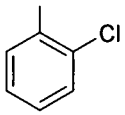
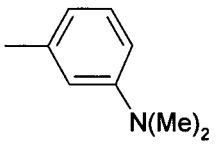
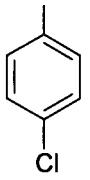
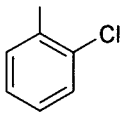
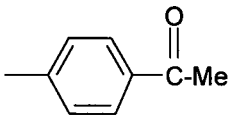
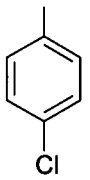
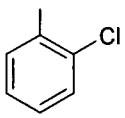
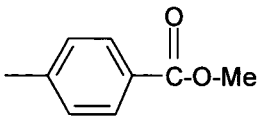
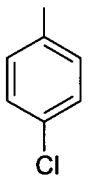
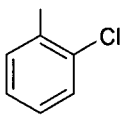
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 35 | -CO- | nBu |  |  | 427,6 ; 1,77 MS 2 |
| 36 | -CO- | tBu |  |  | 427,5 ; 1,77 MS 2 |
| 37 | -CO- | $-CH(Et)_2$ |  |  | 441,6 ; 1,8 MS 2 |
| 38 | -CO- | $-CH(nPr)_2$ |  |  | 469,6 ; 1,91 MS 2 |
| 39 | -CO- |  |  |  | 453,6 ; 1,83 MS 2 |
| 40 | -CO- |  |  |  | 467,6 ; 1,88 MS 2 |
| 41 | -CO- |  |  |  | 491,6 ; 1,83 MS 2 |
| 42 | -CO- |  |  |  | 543,6 ; 2,02 MS 2 |

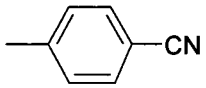
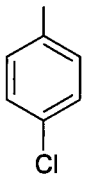
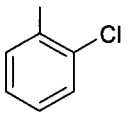
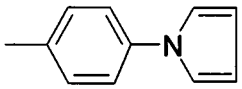
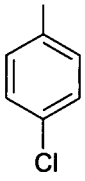
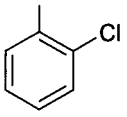
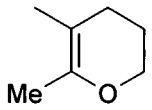
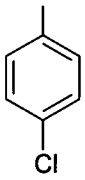
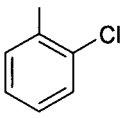
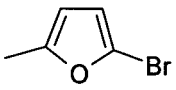
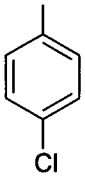
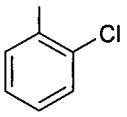
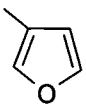
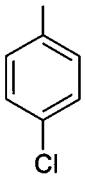
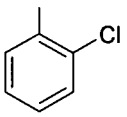
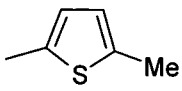
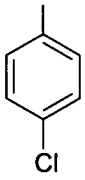
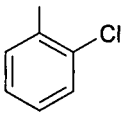
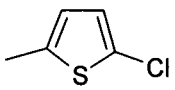
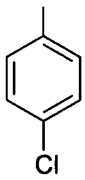
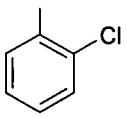
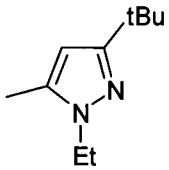
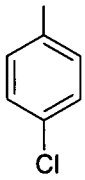
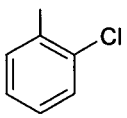
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 43 | -CO- |  |  |  | 521,6 ; 1,72 MS 2 |
| 44 | -CO- |  |  |  | 489,6 ; 1,87 MS 2 |
| 45 | -CO- |  |  |  | 543 ; 10,96 M 1 RMN |
| 46 | -CO- |  |  |  | 551 ; 11,14 M 1 RMN |
| 47 | -CO- |  |  |  | 539 ; 11,19 M 1 RMN |
| 48 | -CO- |  |  |  | 539,5 ; 1,97 MS 2 |
| 49 | -CO- |  |  |  | 519 ; 11,27 M 1 |
| 50 | -CO- |  |  |  | 519 ; 11,07 M 2 RMN |

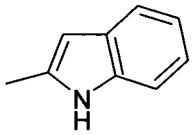
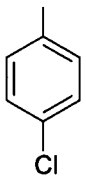
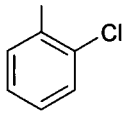
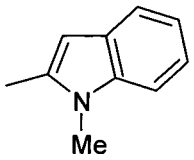
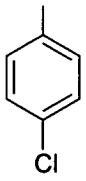
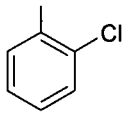
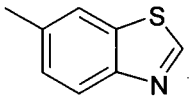
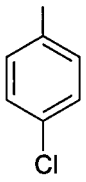
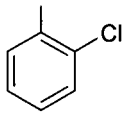
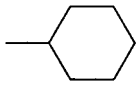
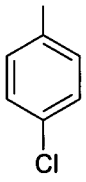
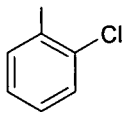
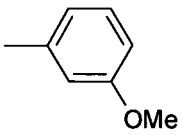
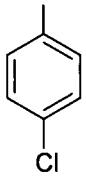
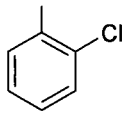
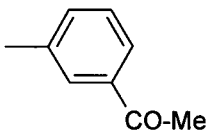
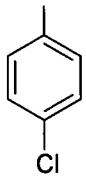
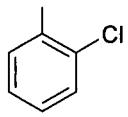
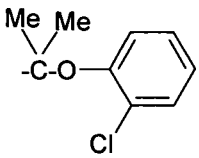
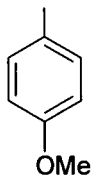
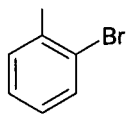
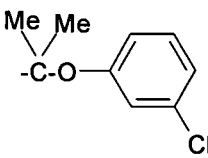
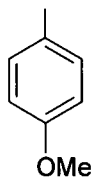
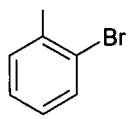
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 | -CO- |  |  |  | 539 ; 11,28 M 1 |
| 52 | -CO- |  |  |  | 535 ; 10,86 M 1 |
| 53 | -CO- |  |  |  | 555 ; 11,71 M 1 |
| 54 | -CO- |  |  |  | 587 ; 10,97 M 1 |
| 55 | -CO- |  |  |  | 506,6 ; 1,95 MS 2 |
| 56 | -CO- |  |  |  | 425,5 ; 1,74 MS 2 |
| 57 | -CO- |  |  |  | 439,5 ; 1,78 MS 2 |
| 58 | -CO- |  |  |  | 453,6 ; 1,82 MS 2 |

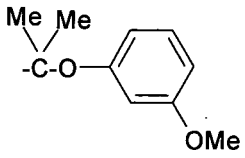
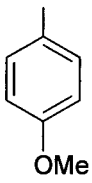
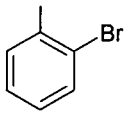
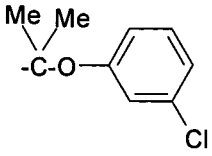
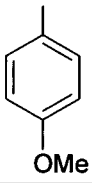
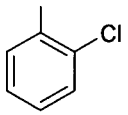
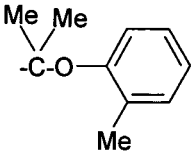
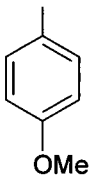
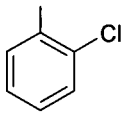
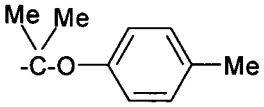
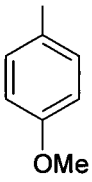
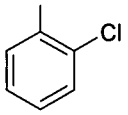
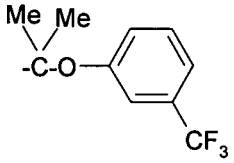
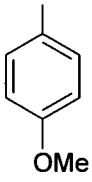
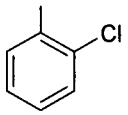
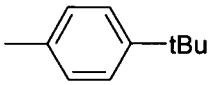
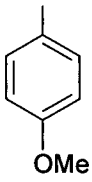
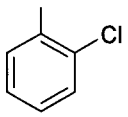
| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 59 | -CO- |  |  |  | 467,6 ; 1,89 MS 2 |
| 60 | -CO- |  |  |  | 613 ; 11,46 M 1 RMN |
| 61 | -CO- |  |  |  | 483,6 ; 1,73 MS 2 |
| 62 | -CO- |  |  |  | 483,6 ; 1,71 MS 2 |
| 63 | -CO- |  |  |  | 549,5 ; 2,02 MS2 |
| 64 | -CO- |  |  |  | 467,6 ; 1,88 MS 2 |
| 65 | -CO- |  |  |  | 465,6 ; 1,86 MS 2 |
| 66 | -CO- |  |  |  | 447,5 ; 1,77 MS 2 |

| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 67 | -CO- |  |  |  | 481,5 ; 1,86 MS 2 |
| 68 | -CO- |  |  |  | 481,5 ; 1,8 MS 2 |
| 69 | -CO- |  |  |  | 483,5 ; 1,78 MS 2 |
| 70 | -CO- |  |  |  | 475,6 ; 1,88 MS 2 |
| 71 | -CO- |  |  |  | 503,6 ; 1,95 MS 2 |
| 72 | -CO- |  |  |  | 477,5 ; 1,79 MS 2 |
| 73 | -CO- |  |  |  | 477,5 ; 1,78 MS 2 |
| 74 | -CO- |  |  |  | 531 ; 10,92 M 1 RMN |

| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 75 | -CO- |  |  |  | 489,5 ; 1,78 MS 2 |
| 76 | -CO- |  |  |  | 491,5 ; 1,78 MS 2 |
| 77 | -CO- |  |  |  | 539,5 ; 1,95 MS 2 |
| 78 | -CO- |  |  |  | 539,5 ; 1,94 MS 2 |
| 79 | -CO- |  |  |  | 490,6 ; 1,62 MS 2 |
| 80 | -CO- |  |  |  | 489,5 ; 1,75 MS 2 |
| 81 | -CO- |  |  |  | 505,5 ; 1,8 MS 2 |

| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 82 | -CO- |  |  |  | 472 ; 9,79 M 1 RMN |
| 83 | -CO- |  |  |  | 512,5 ; 1,88 MS 2 |
| 84 | -CO- |  |  |  | 467,5 ; 1,75 MS 2 |
| 85 | -CO- |  |  |  | 515,4 ; 1,81 MS 2 |
| 86 | -CO- |  |  |  | 437,5 ; 1,71 MS 2 |
| 87 | -CO- |  |  |  | 467,5 ; 1,81 MS 2 |
| 88 | -CO- |  |  |  | 487,5 ; 1,87 MS 2 |
| 89 | -CO- |  |  |  | 521,6 ; 1,92 MS 2 |

| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 90 | -CO- |  |  |  | 486,5 ; 1,84 MS 2 |
| 91 | -CO- |  |  |  | 500,6 ; 1,91 MS 2 |
| 92 | -CO- |  |  |  | 504,5 ; 1,74 MS 2 |
| 93 | -CSNH- |  |  |  | 484,5 ; 1,89 MS 2 |
| 94 | -CSNH- |  |  |  | 508,5 ; 1,84 MS 2 |
| 95 | -CSNH- |  |  |  | 520,5 ; 1,8 MS 2 |
| 96 | -CO- |  |  |  | 579 ; 10,88 M 1 |
| 97 | -CO- |  |  |  | 579 ; 10,76 M 1 |

| Composés No. | -X- | $R_1$ | $R_3$ | $R_4$ | $MH^+$ ; tr (mn) Méthode RMN |
|---|---|---|---|---|---|
| 98 | -CO- |  |  |  | 575 ; 10,23 M 1 |
| 99 | -CO- |  |  |  | 535 ; 10,9 M 1 RMN |
| 100 | -CO- |  |  |  | 515 ; 10,72 M 1 |
| 101 | -CO- |  |  |  | 515 ; 10,42 M 1 |
| 102 | -CO- |  |  |  | 569 ; 11,09 M 1 |
| 103 | -CO- |  |  |  | 499 ; 10,54 M 1 |

Composé N° 4 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (400 MHz) : δ (ppm) : 2,96 : d : 2H ; 4,40 : d : 2H ; 4,54 : t : 1H ; 7,10-7,18 : m : 2H ; 7,20-7,30 : m : 8H ; 7,33 : d : 2H ; 7,57 : d : 2H ; 7,65 : dd : 1H ; 7,74 : d : 1H ; 7,84 : d : 1H ; 8,62 : t : 1H.

Composé N° 19 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 4,92 : d : 2H ; 6,52 : t : 2H ; 7,57 : d : 2H ; 7,71 : t : 2H ; 7,77 : d : 2H ; 7,81-7,88 : dd : 1H ; 7,93 : d : 2H ; 8,01 : d : 1H ; 8,06 : d : 1H ; 8,22 : d : 2H ; 9,48 : t : 1H.

Composé N° 27 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 3,65 : s : 3H ; 4,95 : s : 2H ; 6,66 : mt : 1H ; 6,92 : mt : 1H ; 7,09-7,26 : m : 2H ; 7,33 : d : 2H ; 7,53 : d : 2H ; 7,60 : mt : 1H ; 7,72-7,86 : m : 2H ; 8,23 : se : 1H ; 9,82 : se : 1H.

Composé N° 45 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (400 MHz) : δ (ppm) : 2,49 : mt : 2H ; 2,96 : t : 2H ; 4,53 : d : 2H ; 7,34 : d : 2H ; 7,44 : d : 2H ; 7,78-7,66 : m : 7H ; 7,74 : d : 1H ; 8,64 : t : 1H.

Composé N° 46 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (400 MHz) : δ (ppm) : 2,99 : d : 2H ; 4,40 : d : 2H ; 4,54 : t : 1H ; 7,14 : mt : 2H ; 7,18-7,29 : m : 8H ; 7,32 : d : 2H ; 7,49-7,65 : m : 5H ; 7,69 : d : 1H ; 8,65 : t : 1H.

Composé N° 47 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (400 MHz) : δ (ppm) : 1,48 : s : 6H ; 4,57 : d : 2H ; 6,95-7,06 : m : 2H ; 7,14 : mt : 1H ; 7,35 : d : 2H ; 7,44 : mt : 1H ; 7,50-7,66 : m : 5H ; 7,72 : mt : 1H ; 8,87 : t : 1H.

Composé N° 50 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 1,39 : s : 6H ; 2,15 : s : 3H ; 4,40 : d : 2H ; 6,82 : m : 3H ; 7,11 : mt : 1H ; 7,29 : d : 2H ; 7,44-7,61 : m : 5H ; 7,65 : mt : 1H ; 8,72 : t : 1H .

Composé N° 60: RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 1,42-4,82 : m : 4H ; 2,02-2,40 : m : 4H ; 4,40 : d : 2H ; 7,29 : d : 2H ; 7,44-7,63 : m : 7H ; 7,68 : mt : 1H ; 7,76 : d : 2H ; 8,72 : t : 1H.

Composé N° 74 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 4,71 : d : 2H ; 6,96-7,80 : m : 10H ; 8,0 : d : 2H ; 9,33 : t : 1H.

Composé N° 82 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 4,73 : d : 2H ; 7,33 : d : 2H ; 7,46-7,67 : m : 5H ; 7,73 : mt : 1H ; 8,03 : dd : 4H ; 9,52 : t : 1H.

Composé N° 99 : RMN$^1$H : DMSO-$d_6$ (250 MHz) : δ (ppm) : 1,41 : s : 6H ; 3,70 : s : 3H ; 4,45 : d : 2H ; 6,81-7,06 : m : 5H ; 7,09-7,24 : m : 3H ; 7,42-7,67 : m : 4H ; 8,80 : t : 1H.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité in vitro (IC50 ≤ 1.10-7M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB1 humain ou de rongeur, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

L'interaction in vivo d'un composé de formule (I) avec les récepteurs CB1 présents dans le cerveau est déterminée chez la souris avec le test de binding ex vivo

du [3H]-CP55940 après une injection intraveineuse ou une administration orale comme décrit dans Rinaldi-Carmona M. et al., FEBS Letters 1994, 350, 240-244, Rinaldi-Carmona M. et al., Life Sciences 1995, 56, 1941-1947 et Rinaldi-Carmona M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914.

L'interaction in vivo d'un composé de formule (I) avec les récepteurs CB1 présents à la périphérie est déterminée chez la souris avec le test de réversion de l'effet inhibiteur du CP55940 sur transit gastrointestinal après une administration orale comme décrit dans Rinaldi-Carmona M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914.

La toxicité des composés de formule (I) est compatible avec leur utilisation en tant que médicament.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un solvat ou un hydrate du composé de formule (I).

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal (notamment chez les mammifères incluant de façon non limitative les chiens, les chats, les chevaux, les bovins, les moutons) dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes $CB_1$.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres psychiatriques incluant l'anxiété, la dépression, les troubles de l'humeur, l'insomnie, les troubles délirants, les troubles obsessionnels, les psychoses en général, la schizophrénie, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques ainsi que pour le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes, notamment dans le cas d'un abus d'une substance et/ou de dépendance à une substance, y compris la dépendance alcoolique et la dépendance nicotinique.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments pour le traitement de la migraine, du stress, des maladies d'origine psychosomatique, des crises d'attaques de panique, de l'épilepsie, des troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des tremblements et de la dystonie.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer,

ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives aigües ou chroniques : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourrette.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement de la douleur : les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques, les douleurs chroniques d'origine inflammatoire, les douleurs induites par un traitement anticancéreux.

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans la médecine humaine ou vétérinaire dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulinodépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement et la prévention de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires.

De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement et la prévention des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des maladies du foie telles que la cirrhose chronique, la fibrose, la stéatose hépatique, la stéatohépatite ; ainsi que des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, de l'atherosclérose, du choc hémorragique, du choc septique, de l'asthme, de la bronchite chronique, des maladies pulmonaires chroniques obstructives, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, de l'interruption de grossesse, de l'accouchement prématuré, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement des maladies des os et de l'ostéoporose.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des désordres psychiatriques, en particulier

la schizophrénie, les troubles de l'attention et de la vigilance, les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques ; pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité ; pour le traitement des déficits mnésiques et des troubles cognitifs ; pour le traitement de la dépendance et du sevrage à une substance, en particulier la dépendance alcoolique, la dépendance nicotinique, le sevrage alcoolique et le sevrage tabagique ; des maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention sont utiles dans la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la prévention des troubles de l'appétit, les troubles de l'appétence, des troubles du métabolisme, l'obésité, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

Selon un de ses aspects, la présente invention est relative à l'utilisation d'un composé de formule (I), ou d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou de ses solvats ou hydrates pour le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou d'un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un solvat ou hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent contenir à côté d'un composé de formule (I) un (ou plusieurs) autre principe actif utile dans le traitement des troubles et maladies indiquées ci-dessus.

Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la présente invention associé à un (ou plusieurs) principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- un autre antagoniste ou modulateurs allosteriques des récepteurs $CB_1$ aux cannabinoïdes ;

- un modulateur des récepteurs $CB_2$ aux cannabinoïdes ;
- un antagoniste des récepteurs $AT_1$ de l'angiotensine II ;
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- un antagoniste calcique ;
- un diurétique ;
- un béta-bloquant ;
- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
- un antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité ou agissant sur les troubles du métabolisme ;
- un agoniste nicotinique, un agoniste nicotinique partiel ;
- un antidépresseur, un antispychotique, un anxiolytique ;
- un anticancéreux ou un agent antiprolifératif ;
- un antagoniste des opioïdes ;

ainsi que :

- un agent améliorant la mémoire ;
- un agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ou des symptômes de sevrage ;
- un agent utile pour traiter l'ostéoporose ;
- un anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien ;
- un anti-infectieux ;
- un analgésique ;
- un antiasthmatique.

Par antagoniste des récepteurs $AT_1$ de l'angiotensine II, on entend un composé tel que candésartan cilexitil, éprosartan, irbésartan, losartan potassium, olmésartan médoxomil, telmisartan, valsartan, chacun de ces composés pouvant être lui-même associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide.

Par inhibiteur de l'enzyme de conversion, on entend un composé tel que alacépril, bénazépril, captopril, cilazapril, énalapril, énalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, périndopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, trandolapril, zofénopril, chacun de ces composés pouvant lui-même être associé à un diurétique tel que l'hydrochlorothiazide ou l'indapamide ou à un antagoniste calcique tel que l'amlodipine, le diltiazem, le félodipine ou le vérapamil.

Par antagoniste calcique, on entend un composé tel que amlodipine, aranidipine, bénidipine, bépridil, cilnidipine, diltiazem, éfonidipine hydrochloride éthanol, fasudil, félodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine hydrochloride, manidipine, mibéfradil hydrochloride, nicardipine, nifédipine, nilvadipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, térodiline, vérapamil.

Par béta-bloquant, on entend un composé tel que acébutolol, alprénolol, amosulalol, arotinolol, aténolol, béfunolol, bétaxolol, bévantolol, bisoprolol, bopindolol, bucumolol, bufétolol, bunitrolol, butofilolol, carazolol, cartéolol, carvédilol, cloranolol, épanolol, esmolol, indénolol, labétalol, landiolol, lévobunolol, lévomoprolol, mépindolol, métipranolol, métoprolol, nadolol, nébivolol, nifénalol, nipradilol, oxprénolol, penbutolol, pindolol, propranolol, salmétérol, sotalol, talinolol, tertatolol, tilisolol, timolol, xamotérol, xibénolol.

Par antihyperlipémiant ou antihypercholestérolémiant, on entend un composé choisi parmi les fibrates tels que alufibrate, béclobrate, bézafibrate, ciprofibrate, clinofibrate, clofibrate, étofibrate, fénofibrate ; les statines (inhibiteurs de HMG-CoA reductase), telles que atorvastatine, fluvastatine sodium, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine, ou un composé tel que acipimox, aluminum nicotinate, azacostérol, cholestyramine, dextrothyroxine, méglutol, nicéritrol, nicoclonate, acide nicotinique, béta-sitosterol, tiadénol.

Par antidiabétique, on entend un composé appartenant à l'une des classes suivantes : les sulfonylurées, les biguanidines, les inhibiteurs d'alpha glucosidase, les thiazolidinedione, les métiglinides, tel que acarbose, acétohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glimépiride, glipizide, gliquidone, glisoxepide, glybuzole, glymidine, métahexamide, métformin, miglitol, natéglinide, pioglitazone, répaglinide, rosiglitazone, tolazamide, tolbutamide, troglitazone, voglibose, ainsi que l'insuline et les analogues de l'insuline.

Par autre agent anti-obésité ou agissant sur les troubles du métabolisme, on entend un composé tel que amfépramone, benfluorex, benzphétamine, indanorex, mazindole, méfénorex, méthamphétamine, D-norpseudoéphédrine, sibutramine, un topiramate, un inhibiteur de lipase (orlistat cetilistat), un agoniste PPAR (de l'anglais Peroxisome Proliferator Activated Receptor Agonist), un agoniste de la dopamine, un agoniste des récepteurs de leptine, un inhibiteur du reuptake de la sérotonine, un béta-3 agoniste, un CCK-A agoniste, un inhibiteur de NPY,un agoniste des récepteurs MC4, un antagoniste des récepteurs MCH (de l'anglais Melanin Concentrating Hormone), un antagoniste de l'orexine, un inhibiteur de phosphodiesterase, un inhibiteur de 11βHSD (11-β-hydroxy steroid deshydrogenase), un inhibiteur de DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV), un antagoniste (ou agoniste inverse de l'histamine H3, un dérivé CNTF (de l'anglais Ciliary Neurotrophic Factor), un agoniste des récepteurs GHS (de l'anglais Growth Hormone Secretagogue, un modulateur de la ghréline, un inhibiteur de diacyglycerol acyltransferase (DGAT), un inhibiteur de phosphodiesterase (PDE), un agoniste d'hormone thyroïdienne, un antagoniste des

récepteurs glucocorticoïdes, un inhibiteur de stearoyl-CoA- desaturase (SCD), un modulateur des transporteurs de phosphate, de glucose, d'acide gras, de dicarboxylate, un antagoniste $5HT_2$, un antagoniste $5HT_6$, un agoniste de la bombesine.

Par antagoniste des opioïdes on entend un composé tel que naltrexone, naloxone ou nalméfène.

Par agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ainsi que des symptômes de sevrage on entend l'acamprosate, les benzodiazepines, les béta-bloquants, la clonidine, la carbamazépine.

Par agent utile, pour traiter l'ostéoporose, on entend par exemple, les biphosphonates tels que étidronate, clodronate, tiludronate, risédronate.

Selon la présente invention, on peut également associer d'autres composés ayant des propriétés antihyperlipemiantes, antihypercholesterolemiantes, antidiabétiques ou anti-obésité. Plus particulièrement on peut associer des composés appartenant à l'une des classes suivantes :

inhibiteurs de PTP 1 B (de l'anglais Protein Tyrosine Phosphase –1B), les agonistes des récepteurs VPAC 2, les modulateurs de GLK, les modulateurs retinoides, les inhibiteurs de glycogen phosporylase (HGLPa), les antagonistes du glucagon, les inhibiteurs de glucose-6 phosphate, les activateurs de pyruvate dehydrogenase kinase (PKD), les modulateurs de RXR, FXR, LXR, les inhibiteurs de SGLT (de l'anglais Sodium Dependant Glucose Transporter), les inhibiteurs de CETP (de l'anglais Cholesterylester Transfer Protein), les inhibiteurs de squalene synthetase, les inhibiteurs de squalene epoxidase, les inhibiteurs de synthèse des triglycérides, les inducteurs de récepteurs LDL (de l'anglais Low Density Lipoprotein), les inhibiteurs de IBAT, les inhibiteurs de FBPase (fructose-1,6-biphosphatase), les modulateurs de CART (de l'anglais Cocaïne-Amphétamine-Regulated Transcript),les modulateurs MC 4 (mélanocortin 4), les antagonistes des récepteurs de l'oréxine.

Selon un autre aspect de l'invention, le composé de formule (I), ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un de ses solvats ou hydrates et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par « utilisation simultanée » l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par « utilisation séparée » l'administration, en même temps, des deux composés de la composition selon l'invention chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par « utilisation étalée dans le temps » l'administration successive, du premier composé de la composition de l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris dans une forme pharmaceutique distincte. Dans ce cas, le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

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

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

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

| | | |
|---|---|---|
| Composé selon l'invention | : | 50,0 mg |
| Mannitol | : | 223,75 mg |
| Croscarmellose sodique | : | 6,0 mg |
| Amidon de maïs | : | 15,0 mg |
| Hydroxypropyl-méthylcellulose | : | 2,25 mg |
| Stéarate de magnésium | : | 3,0 mg |

Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,01 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises, préférentiellement 0,02 à 50 mg/kg.

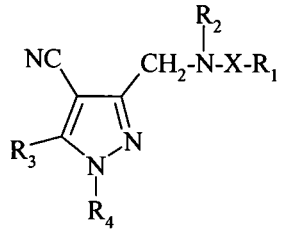
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ou ses hydrates ou solvats.

# REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I):



(I)

dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, un groupe $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-NH-$, un groupe $-SO_2N(R_5)-$ ;

- $R_1$ représente :

. un $(C_2-C_{12})$alkyle non substitué ou un $(C_1-C_{12})$alkyle substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi :

a) un atome de fluor ;

b) un $(C_1-C_4)$alcoxy ;

c) un $(C_3-C_7)$cycloalkyle ;

d) un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

e) un phénoxy, un phénylthio, un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

f) un pyridyloxy dans lequel le pyridyle est non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

g) un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle, un imidazolyle, un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un oxazolyle, un pyridyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

. un radical carbocyclique non aromatique en $(C_3-C_{12})$ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un

atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un phényle ou un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est lui-même non substitué ou substitué par un atome d'halogène ;

. un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un méthylènedioxy, un groupe -NHAlk, un groupe -N(Alk)$_2$, un cyano, un nitro, un groupe ($C_1$-$C_4$)alkylcarbonyle, un groupe ($C_1$-$C_4$)alcoxy-carbonyle ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxazolyle, thiazolyle, triazolyle, thiadiazolyle ou pyridyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un tétrahydronaphtalényle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un 2,3-dihydrobenzofuranyle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un 3,4-dihydro-2*H*-pyranyle non substitué ou substitué par un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

. un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle, un imidazolyle, un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un oxazolyle, un pyridyle, un indolyle, un 1,3-benzothiazolyle, ledit radical étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

- $R_3$ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- $R_4$ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

- $R_5$ représente un atome d'hydrogène ou un ($C_1$-$C_4$)alkyle ;

- Alk représente un ($C_1$-$C_4$)alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé selon la revendication 1 de formule (IA) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- et les substituants $R_1$ à $R_4$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3. Composé selon la revendication 1 de formule (IB) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH- et les substituants $R_1$ à $R_4$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé selon la revendication 1 de formule (IC) dans laquelle -X- représente un groupe $-SO_2N(R_5)-$ les substituants $R_1$ à $R_5$ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle :

- X représente un groupe $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, un groupe $-\overset{S}{\overset{\|}{C}}-NH-$

- $R_1$ représente :

. un $(C_2\text{-}C_{12})$alkyle non substitué, ou un $(C_1\text{-}C_{12})$alkyle mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi :

b) un $(C_1\text{-}C_4)$alcoxy ;

c) un $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle ;

d) un phényle non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

e) un phénoxy, un phénylthio, un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk ;

f) un pyridyloxy dans lequel le pyridyle est substitué par un groupe Alk ;

g) un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrrolyle ;

. un $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkyle non substitué ou monosubstitué par un substituant choisi parmi un groupe Alk, un groupe OAlk, un phényle ou un phénylsulfonyle dans lesquels le phényle est lui-même substitué par un atome d'halogène ;

. un bicyclo [2.2.1]heptyle ;

. un phényle non substitué, mono ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe Alk, un groupe OAlk, un méthylènedioxy, un groupe $-N(Alk)_2$, un cyano, un $(C_1\text{-}C_4)$alkylcarbonyle, un $(C_1\text{-}C_4)$alcoxycarbonyle ; ou parmi un radical phényle ou pyrrolyle ;

. un 2,3-dihydrobenzofuranyle ;

. un 3,4-dihydro-2*H*-pyranyle substitué par un $(C_1\text{-}C_4)$alkyle ;

. un radical hétérocyclique aromatique choisi parmi un pyrazolyle, un furyle, un thiényle, un indolyle, un 1,3-benzothiazolyle, ledit radical étant non substitué, mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène ou un groupe Alk ;

- $R_2$ représente un atome d'hydrogène ;

- $R_3$ représente un phényle monosubstitué par un atome d'halogène ou un groupe OAlk ;

- $R_4$ représente un phényle mono- ou disubstitué par un atome d'halogène ;

- $R_5$ représente un atome d'hydrogène ou un $(C_1\text{-}C_4)$alkyle ;

- Alk représente un $(C_1\text{-}C_4)$alkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome de fluor ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 1, dans laquelle :

- X représente un groupe , un groupe ,

- $R_1$ représente :

. un n-butyle, un tert-butyle, un 1-éthylpropyle, un 1-propylbutyle, un méthoxy(phényl)méthyle, un cyclopentylméthyle, un cyclohexylméthyle, un cyclohexyl(phényl)méthyle, un (3,4-diméthoxyphényl)méthyle, un 2-(4-méthylphényl)éthyle, un 2-[4-(trifluorométhyl)phényl]éthyle, un 2,2-diphényléthyle, un 1-(2-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-chlorophénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(2-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(4-méthylphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[3-(trifluorométhyl)phénoxy]éthyle, 1-(2-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-(3-méthoxyphénoxy)-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)thio]-1-méthyléthyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]-1-méthyléthyle, un 1-méthyl-1-[[5-(trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy]éthyle, un 2,2-diméthyl-1-(1*H*-pyrrol-1-yl)propyle ;

. un 1-méthylcyclopropyle, un cyclopentyle, un 1-(4-chlorophényl)cyclopentyle, un 1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentyle, un cyclohexyle, un 1-méthylcyclohexyle, un 3-méthoxycyclohexyle, un 4-méthoxycyclohexyle, un cycloheptyle, un bicyclo[2.2.1]heptyle ;

. un phényle, un 2-chlorophényle, un 3-chlorophényle, un 2,5-difluorophényle, un 3,5-diméthylphényle, un 4-tert-butylphényle, un 4-(trifluorométhyl)phényle, un

3-méthoxyphényle, un 4-méthoxyphényle, un 4-(trifluorométhoxy)phényle, un 3-phénoxyphényle, un 4-phénoxyphényle, un 1,3-benzodioxol-5-yle, un 3-(diméthylamino)phényle, un 4-cyanophényle, un 3-acétylphényle, un 4-acétylphényle, un 4-(méthoxycarbonyl)phényle, un 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phényle ;

. un 2,3-dihydro-1-benzofuran-5-yle ;

. un 6-méthyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-5-yle ;

. un 3-tert-butyl-1-éthyl-1*H*-pyrazol-5-yle, un 2-furyle, un 5-bromo-2-furyle, un 5-chloro-2-thiényle, un 5-méthyl-2-thiényle, un 1*H*-indol-2-yle, un 1-méthyl-1*H*-indol-2-yle, un 1,3-benzothiazol-6-yle ;

$R_2$ représente un atome d'hydrogène ;

$R_3$ représente un 4-chlorophényle ou un 4-méthoxyphényle ;

$R_4$ représente un 2-bromophényle, un 2-chlorophényle, un 2,4-dichlorophényle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

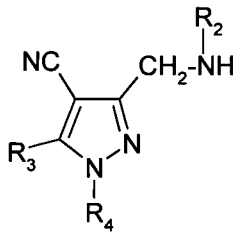
- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,3-diphénylpropanamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(1*H*-pyrrol-1-yl)benzamide ;
- 1-[[5-(4-Chlorophényl)-4-cyano-1-(2,4-dichlorophényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-(3-méthoxyphényl)thio-urée ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3-[4-(trifluorométhyl)phényl]propanamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-3,3-diphénylpropanamide ;
- 2-(2-Chlorophénoxy)-N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthylpropanamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthyl-2-(2-méthylphénoxy)propanamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-1-[(4-chlorophényl)sulfonyl]cyclopentanecarboxamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhoxy)benzamide ;
- N-[[1-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-4-cyano-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-4-cyanobenzamide ;

- 2-(3-Chlorophénoxy)-N-[[1-(2-chlorophényl)-4-cyano-5-(4-méthoxyphényl)-1*H*-pyrazol-3-yl]méthyl]-2-méthylpropanamide ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

8. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :




(II)

dans laquelle $R_2$, $R_3$ et $R_4$ sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1 :

- soit par un acide ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :

$$HOOC\text{-}R_1 \quad (III)$$

dans laquelle $R_1$ est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un isothiocyanate de formule :

$$S = C = N\text{-}R_1 \quad (VII)$$

dans laquelle $R_1$ est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH- ;

- soit par un chlorure de sulfamoyle de formule :

$$ClSO_2N(R_5)R_1 \quad (XVII)$$

dans laquelle $R_1$ et $R_5$ sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe $-SO_2N(R_5)$.

9. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

10. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, ou un sel d'addition

de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable ou un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des maladies dans lesquelles les récepteurs CB1 sont impliqués.
12. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont les désordres psychiatriques, la dépendance et le sevrage à une substance, les troubles cognitifs, les troubles de l'attention et de la vigilance, et les maladies neurodégénératives aiguës et chroniques.
13. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont les troubles du métabolisme, les troubles de l'appétence, les troubles de l'appétit, l'obésité, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la dyslipidémie.
14. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont la douleur, la douleur neuropathique, la douleur induite par le traitement anticancéreux.
15. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont les troubles gastro-intestinaux, les vomissements, les troubles diarrhéiques, l'ulcère, les maladies du foie.
16. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont les maladies du système immunitaire, arthrite rhymatoïde, la démyélinisation, la sclérose en plaque, les maladies inflammatoires.
17. Utilisation selon la revendication 11 caractérisée en ce que les maladies sont les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, la schizophrénie, les troubles cognitifs, le diabète, l'obésité, le syndrome métabolique et le sevrage tabagique.