

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 avril 2005 (21.04.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2005/035488 A2

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07D
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR2004/002546
- (22) Date de dépôt international : 8 octobre 2004 (08.10.2004)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 0311861 10 octobre 2003 (10.10.2003) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH, Francis [FR/FR]; 5, allée des Terres Rouges, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR). CONGY, Christian [FR/FR]; 58, allée de la Marquise, F-34980 Saint-Gely-du-Fesc (FR). DUCOUX, Jean-Philippe [FR/FR]; 2, allée des Romarins, F-34980 Combaillaux (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2, rue de Fontardies, F-34680 Saint Georges d'Orques (FR).
- (74) Mandataire : TSITINI-SOULEAU, Maria; Sanofi-Aventis, 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

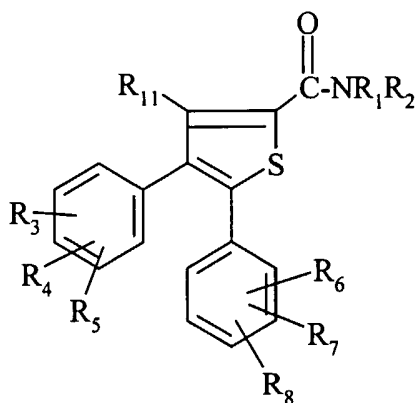
Publiée :

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

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: THIOPHENE-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE THIOPHENE-2-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a compound of formula (I), where R<sub>1</sub> = H, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, R<sub>2</sub> = C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, a carbocyclic group, a heterocyclic group, an alkylene group supporting a radical, a NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> group, where R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> together with nitrogen atom of attachment = either a piperazin-1-yl or a 4-substituted 1,4-diazepan-1-yl, R<sub>11</sub> = H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl and the salts, solvates and hydrates thereof. The invention further relates to a method for production and therapeutic application thereof.

(57) Abrégé : Composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ; R<sub>2</sub> représente : un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, un radical carbocyclique, un radical hétérocyclique, un groupe alkylène portant un radical, un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ; ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- ; R<sub>11</sub> repré-

sente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ; ainsi que leur sels, leurs solvats et leurs hydrates. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2005/035488 A2

DERIVES DE THIOPHENE-2-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés de thiophène-2-carboxamide, leur  
5 préparation et leur application en thérapeutique.

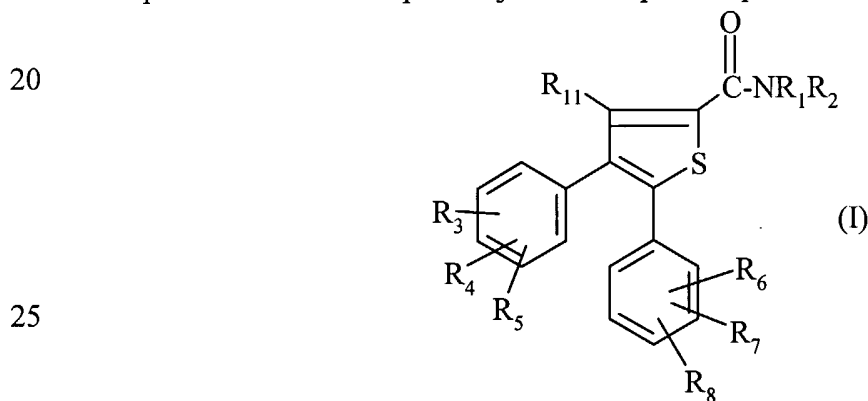
Des dérivés de diphenylpyrazole, présentant une affinité pour les récepteurs CB<sub>1</sub> des cannabinoïdes ont été décrits notamment dans les brevets US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354 et EP 1 150 961.

Des dérivés de 5,6-diphényl-2-pyrazinecarboxamide sont décrits dans le demande  
10 de brevet internationale WO 03/051850 comme des antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>.

Des dérivés de 1,2-diphényl-4-imidazolecarboxamide sont décrits dans la demande de brevet internationale WO 03/027076 comme des agonistes des récepteurs CB<sub>1</sub>, des agonistes partiels ou des antagonistes.

Des dérivés de 4,5-diarylthiophène ayant des propriétés analgésiques sont décrits  
15 dans la demande internationale WO 91/19708.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de thiophène-2-carboxamide qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB<sub>1</sub> des cannabinoïdes. Ainsi la présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - R<sub>2</sub> représente :
    - un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
    - un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou hydroxyle ;
    - un 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle -1 ou -2 ;
- 30
- 35

- . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoycarbonyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
- . un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, et/ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- . un méthylène substitué par un radical benzothiényle, benzofuryle, thiényle, ou furyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- . un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène et/ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et/ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, et/ou trifluorométhyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ;
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle ou C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué par

un groupe hydroxyle ou phényle ou une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et/ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;

- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ;

5 - n représente 0, 1 ou 2 ;

- Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

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

Par groupe alkyle, on entend un radical linéaire ou ramifié, tel que en particulier : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, n-pentyle, isopentyle, n-hexyle, isohexyle, le groupe méthyle étant préféré pour un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, les groupes *tert*-butyle, 2-méthylbutyl-2, 3,3-diméthylbutyl-2, étant préférés pour un (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

Par groupe alkylène, on entend un radical bivalent linéaire ou ramifié, le méthylène, le 1-méthyl méthylène, l'éthylène étant préférés.

Par groupe alcoxy, on entend un radical linéaire ou ramifié, le groupe méthoxy étant préféré.

Par atome d'halogène, on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode; les atomes de fluor, chlore ou brome étant préférés.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle ; bicyclo[3.1.1]heptyle.

Par radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome tel que O ou N, on entend des radicaux tel que morpholin-4-yle, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, pyrrolidin-1-yle, octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, hexahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-yle, 8-azabicyclo[3.2.1]octanyle, 8-aza[4.5]décanyle, les radicaux pipéridin-1-yle et morpholin-4-yle étant préférés.

Par radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que pipéridin-4-yle ou pyrrolidin-3yle, le radical pipéridin-4-yle étant préféré.

Par radical hétérocyclique monooxygéné, saturé de 5 à 7 atomes, on entend un radical tel que tétrahydrofuranyle, tétrahydro-2*H*-pyranyle, oxepanyle : le tétrahydrofuranyle étant préféré.

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

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente :
  - . un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle -1 ou -2 ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy-carbonyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
  - . un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, et/ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
  - . un méthylène substitué par un radical benzothiényne, benzofuryne, thiényne, ou furyne, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;

- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoycarbonylamino ; les groupes phényles ou benzyles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
  - R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ;
  - R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
  - R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle ou C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou par un atome d'halogène ;
  - ou R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe hydroxyle ou phényle, ou, une ou plusieurs fois, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ;
  - n représente 0, 1 ou 2 ;
  - Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

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

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - R<sub>2</sub> représente un groupe (C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
- les autres substituants étant tels que définis pour (I) ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

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

- R<sub>11</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ;
- les autres substituants étant tels que définis ci-dessus pour (I) ; ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

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

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué par un groupe benzyle ou phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ou cyano;
- 5 - ou R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
- et/ou R<sub>2</sub> représente un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> dans lequel R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 5 à 11 atomes de carbone, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 - et/ou R<sub>2</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- et/ou R<sub>2</sub> représente un groupe benzyle substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- 15 - et/ou R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, préférentiellement R<sub>3</sub> est un 4-chloro ou un 4-bromo et R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent 2,4-dichloro, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène ;

ainsi que leurs sels, leurs solvats et leurs hydrates.

20 La présente invention est relative en particulier aux composés suivants :

le 4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthyl-N-pipéridin-1-ylthiophène-2-carboxamide ;

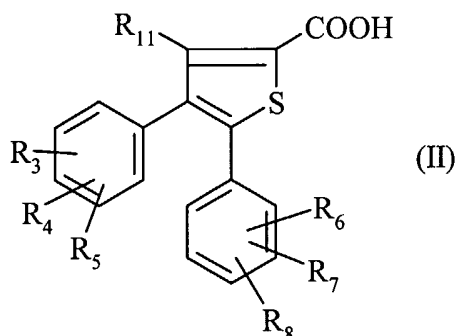
le 2-{[4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthyl-2-thiényl]carbonyl}-octahydrocyclopenta[c]pyrrole ;

25 le 1-(1-{[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]carbonyl}-4-phényl)pipéridin-4-yl)éthanone ;

le 1-(1-{[4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]carbonyl}-4-phényl)pipéridin-4-yl)éthanone.

30 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention.

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



5

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $R_{11}$  sont tels que définis pour (I) avec une amine de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (III) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour (I).  
 10 Eventuellement, on transforme le composé ainsi obtenu en un de ses sels ou solvats.

Comme dérivé fonctionnel de l'acide (II) on peut utiliser le chlorure d'acide, l'anhydride, un anhydride mixte, un ester alkylé en  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  dans lequel l'alkyle est droit ou ramifié, un ester activé, par exemple l'ester de *p*-nitrophényle, ou l'acide libre  
 15 opportunément activé, par exemple, avec le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide ou avec l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris(diméthylamino)-phosphonium (BOP) ou hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxotris-(pyrrolidino)phosphonium (PyBOP).

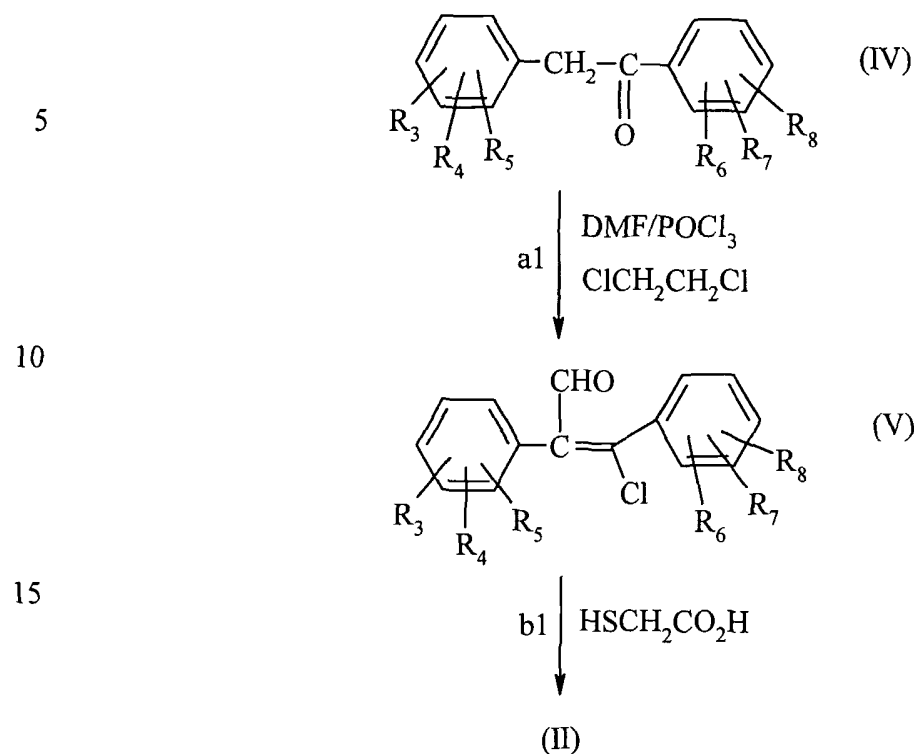
Ainsi dans le procédé selon l'invention, on peut faire réagir le chlorure de l'acide pyrazole-3-carboxylique, obtenu par réaction du chlorure de thionyle sur l'acide de  
 20 formule (II), avec une amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans un solvant inerte, tel qu'un solvant chloré (le dichlorométhane, 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  $0^\circ\text{C}$  et la température, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine, la *N*-méthylmorpholine ou la pyridine.  
 25

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (II) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (II), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec une amine  $\text{HNR}_1\text{R}_2$ , dans un  
 30 solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsque  $R_{11}$  représente un atome d'hydrogène, les composés de formule (II) peuvent être préparés selon F. Vögtle et al., Chem., Ber., 1983, 116, 3112-3124 et rapporté dans le SCHEMA ci-après :

35

## SCHEMA 1



20 La préparation du composé de formule (IV) est effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet internationale WO 03/007887.

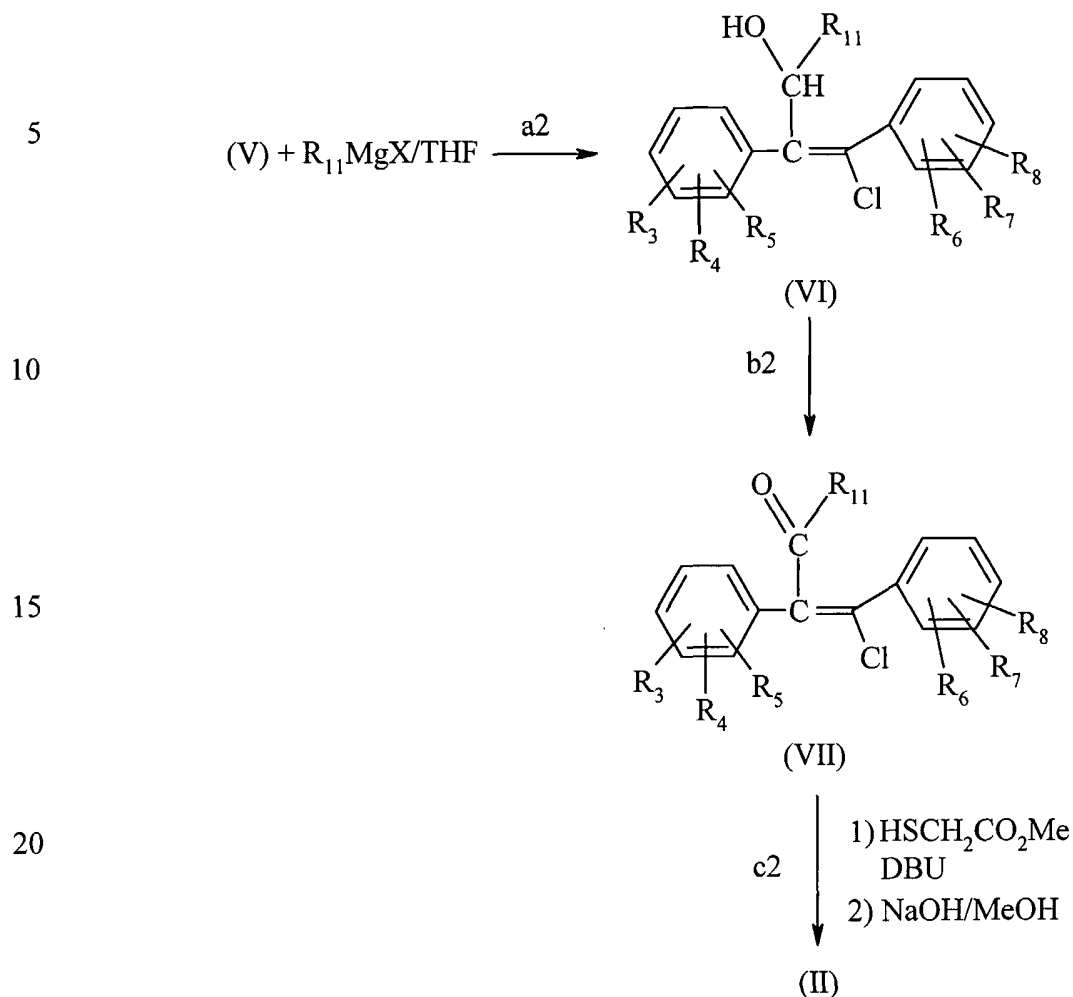
A l'étape b1) la cyclisation par l'acide mercaptoacétique est effectuée en présence de triéthylamine.

25 Lorsque R<sub>11</sub> est autre qu'un atome d'hydrogène, on prépare le composé de formule (V), selon le Schéma 1 ci-dessus puis on procède comme décrit ci-après :

30

35

## SCHEMA 2



25 A l'étape a2), le composé de formule (V) est traité par un organomagnésien de formule R<sub>11</sub>MgX dans laquelle R<sub>11</sub> est tel que défini pour (I) et X représente un atome d'halogène, préférentiellement le brome.

30 Le composé ainsi obtenu de formule (VI) est traité à l'étape b2) par un agent oxydant tel que MnO<sub>2</sub>, le pyridinium dichromate (PDC), le pyridinium chlorochromate ou le réactif de Dess-Martin décrit dans Dess D.B., Martin J.C., J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7277-7287. A l'étape c2), la cyclisation par l'ester de l'acide mercaptoacétique est effectuée en présence de DBU puis l'ester obtenu est hydrolysé par de la soude pour former l'acide de formule (II).

35 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 les

tableaux ci-après, qui illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Dans les exemples, on utilise les abréviations suivantes :

F : point de fusion

5 AcOEt : acétate d'éthyle

BOP : benzotriazol-1-yloxytris(diméthylamino)phosphonium  
hexafluorophosphate

TA : température ambiante

TBTU : O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate

10 DCM : dichlorométhane

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d<sub>6</sub>. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi.

15 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<sup>+</sup>) et le temps de rétention (t) en minutes.

On utilise une colonne Xterra Waters<sup>®</sup> MS C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 30 mm, 3,5 μm, à température ambiante, débit 1 mL/minute.

20 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 : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 100 % en 2 minutes avec un plateau à 100 % de B pendant 1 minute.

25 La détection UV est effectuée entre 210 nm et 400 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique à pression atmosphérique.

EXEMPLE 1 : Composé 27

4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-N-pipéridin-1-ylthiophène-2-carboxamide.

30 A) 3-Chloro-2-(4-chlorophényl)-3-(2,4-dichlorophényl)acrylaldehyde.

A une solution de 6,6 ml de DMF dans 4 ml de dichloroéthane, refroidie à -5°C, sous azote, on ajoute goutte à goutte 7 ml de POCl<sub>3</sub>, puis on laisse remonter la température et on ajoute 7 g de 2-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanone. On chauffe le milieu réactionnel à 50°C pendant 16 heures puis on verse le mélange  
35 dans 100 ml d'eau glacée. On extrait au DCM puis on lave la phase organique par une

solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>, de l'eau, puis une solution de NaCl. On obtient 1,45 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther isopropylique, F = 128°C.

B) Acide 4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxylique.

On place 1,40 g du composé à l'étape précédente dans 1 ml de pyridine refroidie  
5 au bain de glace puis on ajoute goutte à goutte 0,28 ml d'acide mercaptoacétique et  
1,24 ml de triéthylamine. On laisse revenir à TA, on laisse 30 minutes sous agitation  
puis on chauffe à 70°C pendant 3 heures. On refroidit à TA puis on dilue par 2 ml  
d'EtOH, on ajoute une solution de 0,57 g de KOH dans 4 ml d'EtOH puis on chauffe 3  
heures à reflux. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'une solution glacée  
10 d'HCl à 10 %. Le précipité formé est filtré puis lavé à l'eau et séché. On obtient 1,20 g  
du composé attendu.

C) 4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-N-pipéridin-1-ylthiophène-2-carboxamide.

On place 0,60 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et  
15 on ajoute 0,54 ml de triéthylamine puis 0,18 ml d'amino-1-pipéridine et, à 0°C, 0,80 g  
de BOP. On laisse sous agitation à TA pendant 3 heures puis on verse le milieu  
réactionnel dans de l'eau glacée. On extrait au DCM, lave à l'eau puis par une solution  
saturée de NaCl. On chromatographie sur silice en éluant par un mélange  
AcOEt/toluène (10/90 ; v/v) puis on cristallise le produit attendu dans un mélange  
20 DCM/éther isopropylique. On obtient 90 mg, F = 232°C.

EXEMPLE 2 : Composé 33

4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthyl-N-pipéridin-1-ylthiophène-2-carboxamide.

A) 4-Chloro-3-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)but-3-èn-2-ol.

On place 4 g du composé obtenu à l'étape A de l'Exemple 1 dans 40 ml de THF  
25 anhydre, puis on ajoute 12,72 ml de bromure de méthylmagnésium en solution  
normale dans le THF à -20°C et on laisse remonter la température à TA. On ajoute  
NH<sub>4</sub>Cl et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> la phase organique et  
évapore. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant par un mélange  
30 heptane/AcOEt. On obtient 1,3 g du composé attendu.

B) 4-Chloro-3-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)but-3-èn-2-one.

On place 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 30 ml de DCM et on  
ajoute 2,6 g de tamis moléculaire à 4 Å puis 2,5 g de pyridiniumdichromate. Après 24  
heures à TA, on filtre sur Célite<sup>®</sup> et évapore à sec le solvant. On chromatographie le  
35 produit sur silice en éluant par un mélange heptane/AcOEt. On obtient 1 g du produit  
attendu.

$MH^+ = 359$ ,  $t = 11,81$  minutes.

C) 4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthylthiophène-2-carboxylate de méthyle.

5 On place 1 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 25 ml d'acétonitrile et on ajoute 0,37 ml de méthylthioglycolate puis 0,34 ml de DBU et on laisse sous agitation pendant 24 heures à TA. On évapore à sec le solvant et on extrait à l'acétate d'éthyle, lave à  $NH_4Cl$  puis avec une solution HCl 0,5N. On sèche la phase organique sur  $MgSO_4$  et évapore. Le produit est chromatographié sur silice en éluant avec un mélange heptane/AcOEt. On obtient 0,5 g du produit attendu.

10 D) Acide 4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthylthiophène-2-carboxylique.

On place 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 20 ml de MeOH et ajoute 0,0486 g de NaOH. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 24 heures et évapore ensuite le milieu réactionnel. On extrait les impuretés organiques à l'éther et acidifie la phase aqueuse jusqu'à  $pH = 1$ . On extrait l'acide à l'acétate d'éthyle et sèche puis évapore la phase organique. On obtient 260 mg du produit attendu.

15 E) 4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-méthyl-N-pipéridin-1-ylthiophène-2-carboxamide

On place 0,25 g du composé à l'étape précédente dans 15 ml de DCM et ajoute 0,22 ml de triéthylamine puis 0,063 g de N-aminopipéridine puis 0,222 g de TBTU et on laisse sous agitation pendant 24 heures à TA. On évapore le milieu réactionnel à sec, ajoute de l'eau et extrait à l'AcOEt, lave avec une solution de soude 0,5N. On sèche la phase organique et évapore à sec. Le produit cristallise dans l'éther. On obtient 0,2 g du produit attendu.

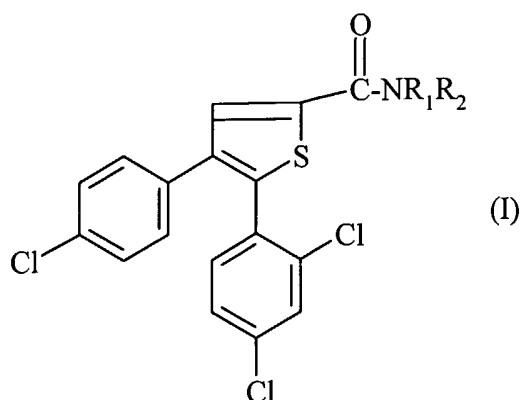
20  $MH^+ = 481$ ,  $t = 12,10$ .

Les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans ce tableau : Me, Et, tBu représentent respectivement les groupes méthyle, éthyle, *tert*-butyle.

30

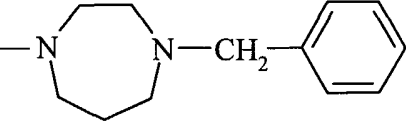
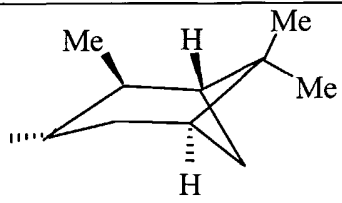
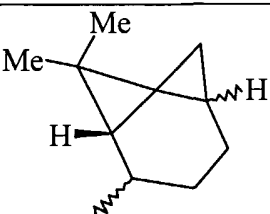
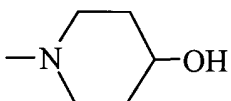
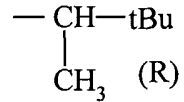
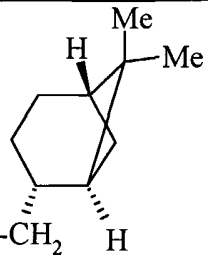
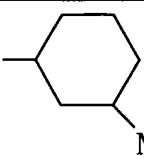
35

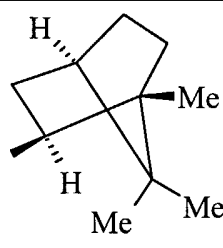
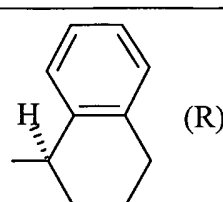
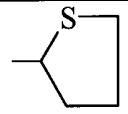
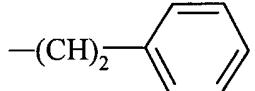
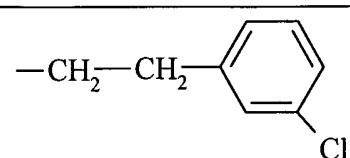
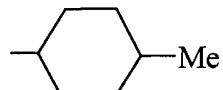
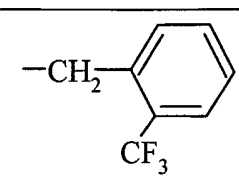
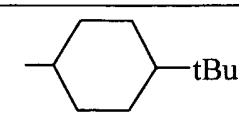
TABLEAU 1



10

Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Caractérisation	
1	H	-N(Me) <sub>2</sub>	MH <sup>+</sup> = 425,55 t = 2,31	
15	2	H	 racémique	MH <sup>+</sup> = 519,96 t = 2,35
20	3	H		MH <sup>+</sup> = 480,62 t = 1,92
25	4	H		MH <sup>+</sup> = 451,39 t = 2,32
25	5	H		MH <sup>+</sup> = 529,44 t = 2,67
30	6	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> :	 racémique NH-COOtBu	MH <sup>+</sup> = 551,67 t = 3,29
30	7	H		MH <sup>+</sup> = 476,60 t = 3,48
35	8	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -tBu	MH <sup>+</sup> = 466,60 t = 3,60
35	9	H		MH <sup>+</sup> = 556,59 t = 3,59

Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Caractérisation
10	NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub> :		MH <sup>+</sup> = 555,45 t = 2,00
11	H	 (+) isopinocampheyl	MH <sup>+</sup> = 518,43 t = 2,82
12	H		MH <sup>+</sup> = 503,85 t = 2,62
13	H		MH <sup>+</sup> = 481,41 t = 2,18
14	H		MH <sup>+</sup> = 466,07 t = 2,22
15	H	 (-) cis myrtanyl	MH <sup>+</sup> = 518,13 t = 2,37
16	H	 mélange cis, trans	MH <sup>+</sup> = 478,08 t = 2,25

Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Caractérisation
17	H	 <p>R (+) bornyl</p>	MH <sup>+</sup> = 518,10 t = 2,35
18	H	 <p>(R)</p>	MH <sup>+</sup> = 512,03 t = 2,25
19	H		MH <sup>+</sup> = 468,00 t = 2,11
20	H		MH <sup>+</sup> = 486,02 t = 1,25
21	H	n-pentyle	MH <sup>+</sup> = 452,05 t = 2,20
22	H		MH <sup>+</sup> = 519,99 t = 2,21
23	H	 <p>mélange cis, trans</p>	MH <sup>+</sup> = 478,08 t = 2,26
24	H		MH <sup>+</sup> = 540,02 t = 2,21
25	H	 <p>mélange cis, trans</p>	MH <sup>+</sup> = 520,14 t = 2,42

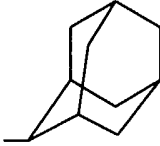
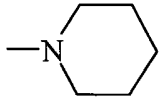
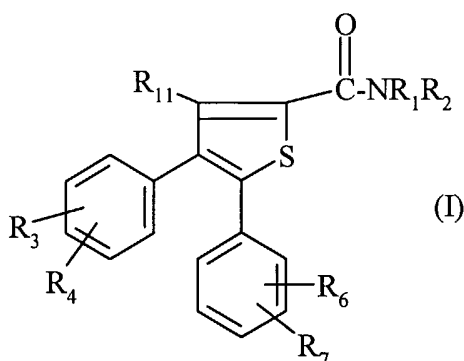
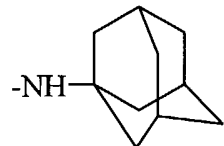
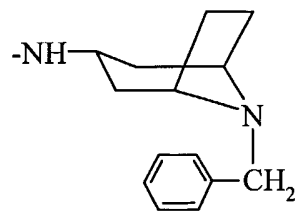
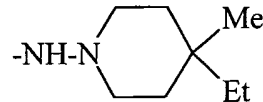
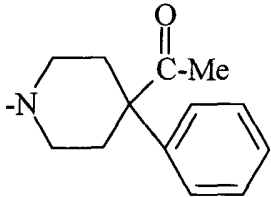
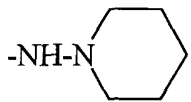
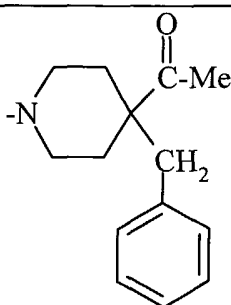
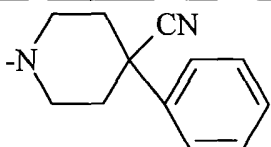
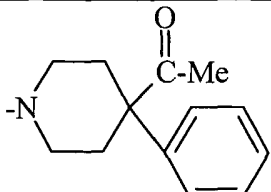
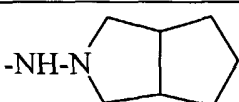
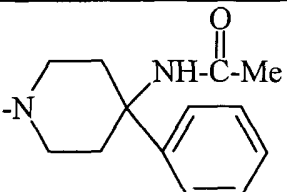

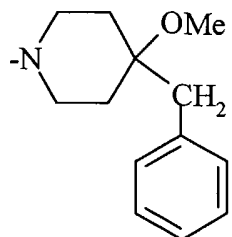
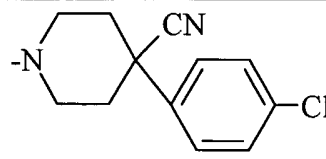
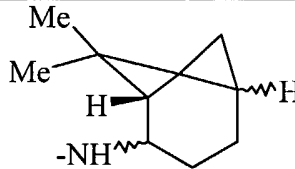
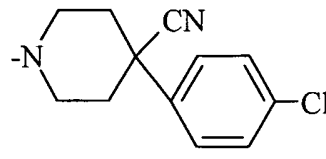
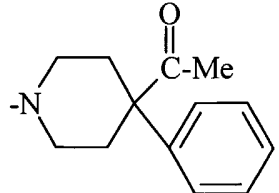
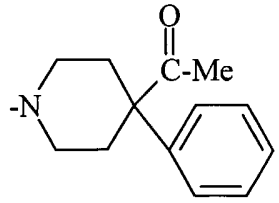
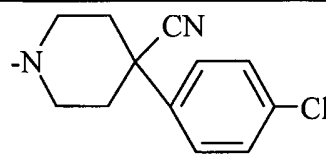
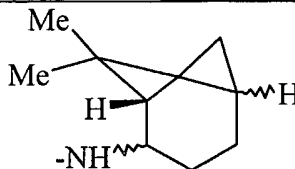
Composés	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Caractérisation
26	H		F = 218°C
27	H		F = 232°C

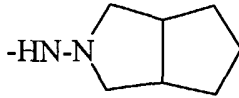
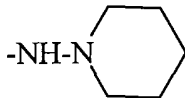
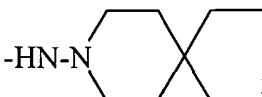
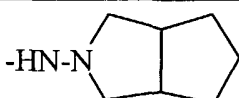
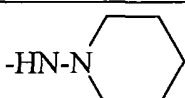
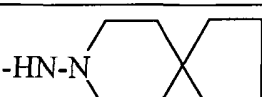
TABLEAU 2



Composés	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	R <sub>11</sub>	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation
29	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 516 t = 13,91
30	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 581 t = 8,32
31	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 507 t = 13,63

Composés	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	R <sub>11</sub>	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation
32	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 570 t = 12,56
33	4-Cl	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 481 t = 12,10
34	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 582 t = 12,15
35	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 551 t = 12,02
36	4-Cl	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 582 t = 12,70
37	4-Cl	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 505 t = 12,46
38	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 583 t = 10,80
39	4-Cl	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 533 t = 12,97

Composés	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	R <sub>11</sub>	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation
40	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 570 t = 12,52
41	4-Cl	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 585 t = 12,40
42	2,4-diCl	4-Cl	H		MH <sup>+</sup> = 504 t = 12,89
43	2,4-diCl	4-Cl	H		MH <sup>+</sup> = 596 t = 12,48
44	2,4-diCl	4-Cl	H		MH <sup>+</sup> = 568 t = 12,64
45	4-Br	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 612 t = 11,40
46	4-Br	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 595 t = 12,53
47	4-Br	2,4-diCl	H		MH <sup>+</sup> = 547 t = 13,58

Composés	R <sub>3</sub> , R <sub>4</sub>	R <sub>6</sub> , R <sub>7</sub>	R <sub>11</sub>	-NR <sub>1</sub> R <sub>2</sub>	Caractérisation
48	4-Br	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 549 t = 12,84
49	4-Br	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 523 t = 12,06
50	4-Br	2,4-diCl	Me		MH <sup>+</sup> = 577 t = 13,77
51	2,4-diCl	4-Cl	Me		MH <sup>+</sup> = 505 t = 12,82
52	2,4-diCl	4-Cl	Me		MH <sup>+</sup> = 479 t = 12,22
53	2,4-diCl	4-Cl	Me		MH <sup>+</sup> = 533 t = 13,25

Les composés de formule (I) possèdent une bonne affinité *in vitro* (IC<sub>50</sub> ≤ 5.10<sup>-7</sup>M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>, 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. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

Les composés selon l'invention ont été testés *in vivo* (binding *ex vivo*) chez la souris après l'administration intraveineuse et/ou orale, selon les conditions expérimentales décrites chez Rinaldi-Carmona et al. (J. Pharmacol. Exp., 1998, 284, 644-650).

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

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I), ou de l'un de ses sels, solvats ou hydrates

pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation de médicaments destinés à traiter ou à prévenir les maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub>.

Par exemple et de manière non limitative, les composés de formule (I) sont utiles comme médicaments psychotropes, notamment pour le traitement des désordres  
5 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, 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  
10 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  
15 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  
20 composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

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

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des  
30 conduites alimentaires, notamment en tant qu'anorexigènes ou pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des  
35 troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de

l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie de la stéatose hépatique non alcoolique, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, 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 de l'ostéoporose.

10 Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour le traitement des troubles psychotiques, en particulier la schizophrénie ; les troubles de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques (MBD) pour le traitement des troubles de l'appétit et de l'obésité pour le traitement des troubles mnésiques et cognitifs ; pour le traitement de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique, c'est à dire pour le sevrage alcoolique et pour le sevrage tabagique et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique.

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

20 Le composé selon l'invention est généralement administré en unité de dosage.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

25 Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats.

30 Le composé de formule (I) ci-dessus et ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kg de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,02 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,05 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,1 à 1000 mg par jour selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement, à savoir prophylactique ou curatif. Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est

déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

5 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, le principe actif peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes 10 d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les formes d'administration topique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intra-oculaire et les formes d'administration rectale.

15 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, le principe actif est généralement formulé en unités de dosage contenant de 0,05 à 1000 mg, avantageusement de 0,1 à 500 mg, de préférence de 1 à 200 mg dudit principe actif par unité de dosage pour les administrations quotidiennes.

20

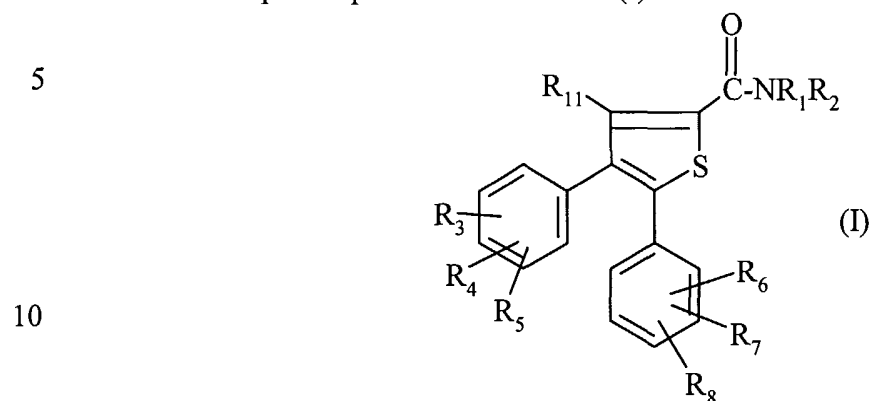
25

30

35

## REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



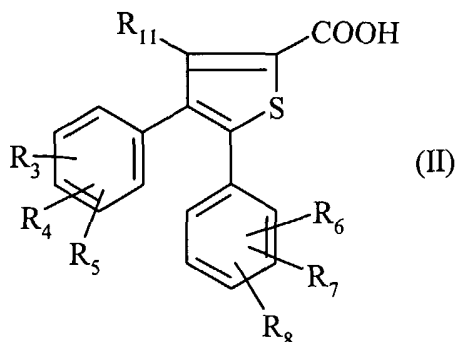
dans laquelle :

- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - R<sub>2</sub> représente :
    - . un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
    - . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ou hydroxyle ;
    - . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle -1 ou -2 ;
    - . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
    - . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
    - . un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
    - . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, et/ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
    - . un méthylène substitué par un radical benzothiényne, benzofuryne, thiényne, ou furyne, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
    - . un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35

- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoylamino ; les groupes phényles ou benzyles étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène et/ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et/ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, et/ou trifluorométhyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ;
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle ou C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- ou R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué par un groupe hydroxyle ou phényle, ou, une ou plusieurs fois, par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle et/ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy ;
- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 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 (I) dans laquelle :
- R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- R<sub>2</sub> représente :
- . un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ;
  - . un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
  - . un 1,2,3,4-tétrahydronaphtyle -1 ou -2 ;
  - . un radical hétérocyclique monooxygéné ou monosoufré, saturé, de 5 à 7 atomes, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- . un radical hétérocyclique monoazoté, saturé, de 5 à 7 atomes, l'atome d'azote étant substitué par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoycarbonyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcanoyle ;
- 5 . un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alkylène portant un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 10 . un groupement phénylalkylène dans lequel l'alkylène est en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), non substitué ou substitué sur l'alkylène par un ou plusieurs groupes méthyle, et/ou substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
- . un méthylène substitué par un radical benzothiényle, benzofuryle, thiényle, ou furyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- 15 . un groupement NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> ;
- ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent soit un radical pipérazin-1-yle ou 1,4-diazépan-1-yle substitué en 4- par un groupe phényle ou benzyle, soit un radical pipéridin-1-yle ou pyrrolidin-1-yle mono ou gem-disubstitué par un groupe phényle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, hydroxyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoycarbonylamino; les groupes phényles ou benzyles
- 20 étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un atome d'halogène et/ou un groupe méthyle ;
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, trifluorométhyle ou un groupement S(O)<sub>n</sub>Alk ;
- 25 - R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle ;
- R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle ou C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cycloalkyle, lesdits groupes phényle et cycloalkyle étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène et/ou groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou par un atome
- 30 d'halogène ;
- ou R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 11 atomes, ponté ou non, comprenant ou non un carbone spirannique et contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi O ou N, ledit radical étant non substitué ou substitué par
- 35 un groupe hydroxyle ou phényle ou une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;

- R<sub>11</sub> représente un atome d'hydrogène ;
  - n représente 0, 1 ou 2 ;
  - Alk représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
- à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 5
3. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle R<sub>11</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle et les autres substituants sont tels que définis pour (I).
  4. Composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :  
10
    - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical pipéridin-1-yle gem-disubstitué par un groupe benzyle ou phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène et par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcanoyle ou cyano;
    - ou R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ;
    - 15
      - et/ou R<sub>2</sub> représente un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub> dans lequel R<sub>9</sub> et R<sub>10</sub> ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique saturé de 5 à 11 atomes de carbone, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
      - et/ou R<sub>2</sub> représente un radical carbocyclique non aromatique en C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle ;
      - 20
        - et/ou R<sub>2</sub> représente un groupe benzyle substitué sur le phényle par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxy, trifluorométhoxy ;
        - et/ou R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène, préférentiellement R<sub>3</sub> est un 4-chloro ou un 4-bromo et R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent 2,4-dichloro, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène ;
        - 25
          - à l'état de base ou de sels d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
  5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'on traite l'acide de formule (II) ou un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :
  - 30
- 35



5

10

dans laquelle  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $R_{11}$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1 avec une amine de formule  $\text{HNR}_1\text{R}_2$  (III) dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis pour (I) dans la revendication 1.

15

6. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et à la prévention des troubles de l'appétit, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

25

30

35