

(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
25 octobre 2007 (25.10.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/118964 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 235/20 (2006.01) *A61K 31/166* (2006.01)
C07C 235/66 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
C07C 233/73 (2006.01) *C07C 217/60* (2006.01)
C07C 311/51 (2006.01) *C07C 215/52* (2006.01)
C07C 323/62 (2006.01) *C07C 65/21* (2006.01)
C07D 295/22 (2006.01)

AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, 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, 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.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/000513

(22) Date de dépôt international : 23 mars 2007 (23.03.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0602586 24 mars 2006 (24.03.2006) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GENFIT
[FR/FR]; Parc Eurasanté - Lille Métropole, 885 avenue Eu-
gène Avinée, F-59120 Loos (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MASSON,
Christophe [FR/FR]; 38 rue Louis Braille, F-59130 Lam-
bersart (FR). BERTRAND, Karine [FR/FR]; 39 rue du
Pont Rouge, F-59236 Frelinghien (FR).

(74) Mandataires : TEZIER HERMAN, Béatrice etc.; Cabi-
net BECKER & Associés, 25 rue Louis Le Grand, F-PARIS
75002 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,

(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), eurasién (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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues
— avec la partie réservée au listage des séquences de la des-
cription publiée séparément sous forme électronique et dis-
ponible sur demande auprès du Bureau international

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

(54) Title: SUBSTITUTED N-(PHENETHYL)BENZAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE N-(PHENETHYL)BENZAMIDE SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns polysubstituted N-(phenethyl)benzamide derivatives, pharmaceutical compositions contain-
ing same, as well as their therapeutic uses, in particular in the field of human and animal health. The invention also concerns a method
for preparing said derivatives.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des dérivés du type N-(phénéthyl)benzamide poly-substitués, les compositions phar-
maceutiques les comprenant ainsi que leurs applications thérapeutiques, notamment dans les domaines de la santé humaine et animale.
La présente invention a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

WO 2007/118964 A1

DERIVES DE N-(PHENETHYL)BENZAMIDE SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne des dérivés du type N-
5 (phénéthyl)benzamide poly-substitués, les compositions pharmaceutiques les comprenant ainsi que leurs applications thérapeutiques, notamment dans les domaines de la santé humaine et animale. La présente invention a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

10 Les inventeurs ont mis en évidence, de manière surprenante, que les composés selon l'invention possèdent des propriétés activatrices de PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), notamment PPAR α et/ou PPAR δ . De plus, des composés selon l'invention présentent des propriétés insulinosécrétrices : les composés selon l'invention peuvent donc agir par au
15 moins deux voies complémentaires et indépendantes pour soigner les pathologies liées à des désordres lipidiques et/ou glucidiques.

Les molécules décrites dans l'invention sont d'un intérêt particulier pour traiter les complications associées au syndrome métabolique, l'insulino-résistance, le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires,
20 l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires (asthme, etc.), etc., ainsi que pour permettre la diminution du risque global pour les maladies cardiovasculaires. Les composés selon l'invention sont utilisables notamment pour le traitement des pathologies inflammatoires et/ou de l'athérosclérose. Préférentiellement, les composés selon l'invention sont utilisables pour le traitement du diabète de type 2
25 et/ou des dyslipidémies.

Selon l'International Atherosclerosis Society (International Atherosclerosis Society, 2003), les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés et deviennent de plus en plus fréquentes
30 dans les pays en voie de développement. Ces maladies sont notamment les pathologies cardiaques et vasculaires, l'hypertension, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde et l'ischémie cérébrale (Muscat G and Dressel U, 2005).

L'athérosclérose est une pathologie caractérisée par une dérégulation du métabolisme du glucose et des lipides, par un stress oxydatif et par l'inflammation.

Le diabète, l'obésité et les dyslipidémies (taux plasmatiques de cholestérol LDL et de triglycérides élevés, cholestérol HDL faible, etc.) font partie des facteurs de risque cardiovasculaire clairement identifiés qui prédisposent un individu à développer une pathologie cardiovasculaire (Mensah M, 2004). Ces facteurs de risque s'additionnent aux facteurs de risque liés au mode de vie tels que le tabagisme, l'inactivité physique et les régimes alimentaires déséquilibrés. Un effet synergique existe entre ces différents facteurs : la présence concomitante de plusieurs d'entre eux conduit à une aggravation dramatique du risque cardiovasculaire et il convient alors de parler de risque global (« *global risk* ») pour les maladies cardiovasculaires. La prévalence des dyslipidémies atteignait 43.6% en 2004 dans les principaux pays développés. La prévalence du diabète, actuellement en nette augmentation, est en passe de devenir de plus en plus significative dans l'épidémiologie des maladies cardiovasculaires : elle est en effet estimée à 7,6% pour 2010 (Fox-Tucker J, 2005).

Ces données justifient donc l'adoption de mesures énergiques pour réduire significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires et la nécessité de trouver des traitements efficaces, complémentaires d'une modification de l'hygiène de vie, agissant sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et sur leurs conséquences devient une urgence mondiale.

Les stratégies thérapeutiques actuelles consistent à associer plusieurs médicaments afin de réduire individuellement les différents facteurs de risque. Néanmoins, la combinaison de drogues peut parfois engendrer des réactions secondaires graves : par exemple, l'administration simultanée de fibrates et de statines augmente le risque de myopathie (Denke M, 2003).

30

Il existe donc aujourd'hui un réel besoin de médicaments dont le mécanisme d'action « multimodal » présente des avantages en terme de compliance, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, liés à

l'administration d'un seul principe actif. De tels produits permettraient de diminuer le risque de maladie cardiovasculaire et de traiter chaque dysfonctionnement et/ou ses conséquences pris indépendamment (dyslipidémies, diabète, etc.).

5 De manière inattendue, les inventeurs ont découvert une famille de molécules originales ayant un mécanisme d'action « multimodal ». Les composés selon l'invention ont notamment montré qu'ils avaient un effet sur au moins deux types de récepteurs impliqués dans des processus de régulation majeurs :

- 10 - Les récepteurs nucléaires PPAR, impliqués dans de nombreux processus biologiques : régulation des lipides et des glucides, inflammation, etc.;
- Les canaux potassiques ATP-dépendants des cellules β - pancréatiques, impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline.

15 Les composés selon l'invention agissent donc par au moins deux voies complémentaires et indépendantes pour soigner les pathologies liées à des désordres lipidiques et glucidiques.

Les molécules décrites dans l'invention, par leurs propriétés insulinosécrétrices et agonistes de PPAR, sont d'un intérêt particulier pour le
20 traitement du diabète de type 2, cette pathologie étant traitée actuellement soit par des molécules insulinosécrétrices (ex : sulphonylurées), soit par des molécules agonistes de PPAR (ex: thiazolidinediones), soit par une combinaison de telles molécules (Gin H and Rigalleau V, 2002).

De plus, les molécules décrites dans l'invention, notamment par leurs
25 propriétés activatrices de PPAR α et/ou de PPAR δ , sont particulièrement intéressantes pour le traitement de l'athérosclérose, des dyslipidémies, de l'obésité et de l'inflammation vasculaire.

Plus généralement, en agissant de manière simultanée sur plusieurs
30 processus de régulation, les composés selon l'invention représentent un moyen thérapeutique avantageux pour traiter, en plus du diabète et des dyslipidémies, les complications associées au syndrome métabolique (dont les caractéristiques sont l'obésité, en particulier l'obésité abdominale, une concentration anormale de

lipides sanguins (taux élevé de triglycérides et/ou faible taux de cholestérol HDL (dyslipidémie)), une glycémie élevée et/ou une résistance à l'insuline, de l'hypertension), l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, etc.

5 Enfin, les composés selon l'invention représentent un outil thérapeutique avantageux pour traiter plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire liés aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (hyperlipidémie, hyperglycémie, etc.). Ils permettent la diminution du risque global pour les maladies cardiovasculaires.

10

Les PPARs (α , γ et δ) sont connus comme étant impliqués dans les pathologies du métabolisme lipidique et/ou glucidique (Kota BP *et al.*, 2005) : des ligands de ces récepteurs sont donc commercialisés pour traiter de telles pathologies (Lefebvre P *et al.*, 2006) et de nombreux modulateurs de PPAR, agonistes ou antagonistes, sélectifs ou non, sont actuellement en développement avancé pour le traitement de telles pathologies. Un modulateur de PPAR ayant des effets bénéfiques sur la résistance à l'insuline, l'obésité, les dyslipidémies, l'hypertension et/ou l'inflammation pourrait être utilisé dans le traitement du syndrome métabolique (ou syndrome X) (Liu Y and Miller A, 2005).

20 La famille des PPAR comprend trois membres distincts, désignés α , γ et δ (encore appelé β), chacun codé par un gène différent. Ces récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires et des facteurs de transcription qui sont activés par la liaison de certains acides gras et/ou de leurs métabolites lipidiques. Les PPARs activés forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide rétinoïque 9-cis (RXR ou Retinoid X Receptor) et se fixent sur des éléments de réponse spécifiques (PPRE ou Peroxisome Proliferator Response Element) au niveau du promoteur de leurs gènes cibles, permettant ainsi le contrôle de la transcription de gènes cibles.

25 PPAR α contrôle le métabolisme lipidique (hépatique et du muscle squelettique), influence le métabolisme intracellulaire des lipides par un contrôle direct de la transcription de gènes codant pour des protéines impliquées dans l'homéostasie lipidique, exerce des effets anti-inflammatoires et anti-prolifératifs, et prévient les effets pro-athérogéniques de l'accumulation du cholestérol dans les

macrophages en stimulant l'efflux du cholestérol (appelé aussi transport inverse du cholestérol) (Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staels B, 2006). Les fibrates (fénofibrate, bézafibrate, ciprofibrate, gemfibrozil), par l'intermédiaire de PPAR α , sont ainsi utilisés en clinique dans le traitement de certaines dyslipidémies en baissant les triglycérides et en augmentant les taux de HDL (High Density Lipoprotein).

PPAR γ est un régulateur-clé de l'adipogenèse. De plus, il est impliqué dans le métabolisme lipidique des adipocytes matures, dans l'homéostasie du glucose, notamment dans la résistance à l'insuline, dans l'inflammation, dans l'accumulation de cholestérol au niveau des macrophages et dans la prolifération cellulaire (Lehrke M and Lazar MA, 2005). PPAR γ joue par conséquent un rôle dans la pathogenèse de l'obésité, de l'insulino-résistance et du diabète. Les thiazolidinediones (Rosiglitazone, Troglitazone, etc.) sont des ligands du récepteur PPAR γ utilisés dans le traitement du diabète de type 2.

L'intérêt pharmacologique des agonistes PPAR δ dans le traitement des pathologies cardiovasculaires et métaboliques et de leurs facteurs de risque a été clairement mis en évidence (Muscat G and Dressel U, 2005). PPAR δ est impliqué dans le contrôle du métabolisme lipidique et glucidique, dans la balance énergétique, dans la neurodégénération, dans l'obésité, dans la formation des cellules spumeuses et dans l'inflammation (Gross B *et al.*, 2005) : ce récepteur constitue donc une cible attractive pour le développement de drogues utilisables dans le traitement des dyslipidémies, de l'athérosclérose, de l'obésité, de la résistance à l'insuline, de l'inflammation vasculaire (Gross B *et al.*, 2005) et du diabète de type 2 (Luquet S *et al.*, 2005). Il existe des ligands de PPAR δ (L-165041, GW501516 actuellement en développement clinique) mais aucun ligand PPAR δ n'est actuellement utilisé comme médicament.

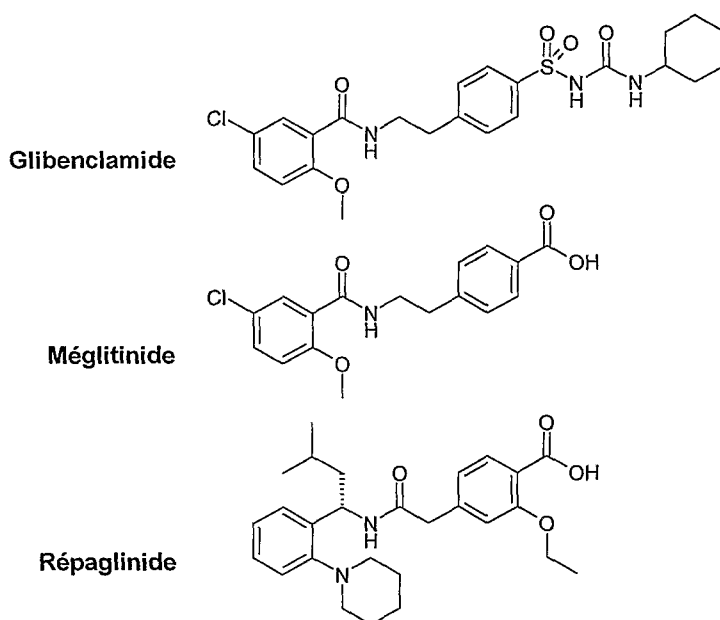
Au-delà du rôle direct joué par les ligands de PPAR sur la régulation du métabolisme des lipides et des glucides, ces molécules ont un spectre d'action pléiotropique dû à la grande diversité des gènes cibles des PPARs. Ces multiples propriétés font des PPARs des cibles thérapeutiques d'intérêt pour le traitement de maladies comme l'athérosclérose, l'ischémie cérébrale, l'hypertension, les maladies liées à une néo-vascularisation (rétinopathies diabétiques, etc.), les

maladies inflammatoires et auto-immunes (maladie de Crohn, psoriasis, sclérose en plaques, asthme, etc), les maladies néoplasiques (carcinogénèse, etc.), les maladies neurodégénératives, les complications associées au syndrome métabolique, l'insulino-résistance, le diabète, les dyslipidémies, les maladies
5 cardiovasculaires, l'obésité, etc., ainsi que pour permettre la diminution du risque global.

Les inventeurs ont également montré que les composés selon l'invention stimulent la sécrétion d'insuline, propriété qui permet de réguler la glycémie et qui
10 est utilisée dans le cadre de pathologies majeures telles que le diabète de type 2.

Principalement deux familles de médicaments insulinosécréteurs sont actuellement commercialisées : les sulphonylurées et les méglitinides (appelés aussi glinides) (McCormick M and Quinn L, 2002). Les principales cibles des molécules insulinosécrétrices sont les canaux potassiques ATP-dépendants des
15 cellules β -pancréatiques, qui jouent un rôle important dans le contrôle du potentiel membranaire de ces cellules (Proks P *et al.*, 2002). La fermeture de ce canal induite par le glucose et/ou un agent insulinosécréteur (via des récepteurs membranaires, par exemple les « SulphonylUrea Receptors » ou SUR) induit une dépolarisation de la membrane plasmique qui provoque l'ouverture des canaux
20 calciques voltage-dépendants. L'influx d'ions calciques (Ca^{++}) engendré par ce phénomène provoque la sécrétion d'insuline. De nombreuses sulphonylurées sont ou ont été commercialisées : par exemple le tolbutamide, le glibenclamide, le glipizide, le gliclazide, le glimepiride, etc. Les méglitinides sont une classe de médicaments récente représentée par le répaglinide, le natéglinide et le
25 mitiglinide.

Parmi les composés insulinosécréteurs, le répaglinide (décrit dans WO93/00337) est un dérivé de type acide benzoïque. De nombreuses molécules contenant une fonction acide benzoïque ont été décrites dans la littérature durant
les 25 dernières années, suite à la découverte du méglitinide (HB699) par
30 modification chimique du glibenclamide (Rufer C and Losert W, 1979).



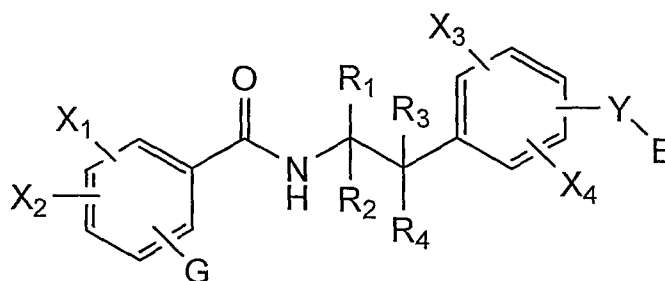
Il a notamment été montré que les analogues du méglitinide dans lesquels la fonction acide benzoïque est remplacée par d'autres fonctions (phénol, aniline, chlorophényl, etc.) n'avaient plus de caractère insulinosécréteur (Brown G and Foubister A, 1984). De même, lors des travaux ayant mené à la découverte du répaglinide (Grell W *et al.*, 1998), de nombreux composés ont été synthétisés et évalués : il a été démontré que le remplacement de la fonction acide par un groupe isostère tel que tétrazolyle inhibe l'activité, rappelant ainsi le rôle essentiel de la fonction acide benzoïque.

10

Les composés selon l'invention, par leurs propriétés agonistes de PPAR et insulinosécrétrices, représentent un outil thérapeutique avantageux pour l'amélioration des pathologies liées aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, notamment les dyslipidémies et/ou le diabète de type 2, ainsi que pour la diminution du risque cardiovasculaire global. En particulier, les propriétés activatrices de PPAR α et/ou de PPAR δ des composés selon l'invention en font des cibles d'intérêt pour le traitement de l'athérosclérose, des dyslipidémies, du diabète de type 2, de l'obésité et de l'inflammation vasculaire.

20

La présente invention a pour objet des dérivés de N-(phénéthyl)benzamide poly-substitués de formule générale (I) :

**Formule (I)**

Dans laquelle :

G représente

- 5 - Un radical $-OR_d$, $-SR_d$; ou
 - Un radical $-SOR_d$ ou $-SO_2R_d$;

R_d représentant un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle;

G pouvant éventuellement former un hétérocycle avec X_1 ;

- 10 R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle;
 R_1 et R_4 pouvant chacun, indépendamment, être liés au squelette moléculaire par une double liaison, R_2 ou R_3 étant alors absents;

- 15 Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre (éventuellement oxydé en fonction sulfoxyde ou sulfone), un atome de sélénium (éventuellement oxydé en fonction sélénioxyde ou sélénone) ou un groupe aminé de type NR ;
 R représentant un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle, préférentiellement un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

20

E représente :

- Une chaîne alkyle ou alkényle, substituée par un groupement $-CR_5R_6-W$;

ou

- Une chaîne répondant à la formule $-(CH_2)_m-Y_1-Z-Y_2-(CH_2)_n-CR_5R_6-W$;

25

dans lesquelles :

R_5 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio;

R_6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio; ou

R5 pouvant former un cycle avec R6,

m et n représentent indépendamment un nombre entier compris entre 0 et 10;

Y1 et Y2 représentent indépendamment une liaison covalente ou un hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote (formant ainsi un radical de type NR, R

5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle, préférentiellement un atome d'hydrogène ou un radical alkyle);

Z représente une liaison covalente ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle;

si Z représente une liaison covalente alors Y1 et/ou Y2 représente une liaison covalente ;

10

W représente :

- un radical carboxyle ou un dérivé, préférentiellement de type $-\text{COOR}_a$, $-\text{COSR}_a$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{CSNR}_a\text{R}_b$; ou

- un groupement isostère du radical carboxyle, préférentiellement un radical acylsulfonamide ($-\text{CONHSO}_2\text{R}_c$), hydrazide ($-\text{CONHNR}_a\text{R}_b$) ou tétrazolyle;

15

R_a et R_b identiques ou différents, substitués ou non, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle; ou

R_a et R_b pouvant former ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote;

R_c , substitué ou non, représentant un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle;

20

X1, X2, X3 et X4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, une fonction $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$, un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy, alkylthio, $-\text{NR}_a\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{COR}_b$, $-\text{NR}_a\text{COOR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSR}_b$, $-\text{NR}_a\text{COSR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSOR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSSR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSNR}_b\text{R}_c$, $-\text{SOR}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{COR}_a$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ ou un hétérocycle;

25

R_a , R_b et R_c étant tels que définis précédemment; ou

R_a , R_b et/ou R_c pouvant former ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote ;

X1 et X3 pouvant chacun former un cycle (aromatique ou non, hétérocyclique ou non) avec X2 et X4 respectivement ;

30

avec au moins un des groupements choisis parmi R1, R2, R3, R4, X1, X2, X3 et X4 représentant un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle,

les stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, ainsi que les mélanges racémiques, les isomères géométriques, les tautomères, les sels, les hydrates, les solvates, les formes solides, les prodrogues et les
5 mélanges.

Dans le cadre de la présente invention, le terme « alkyle » désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non, ayant plus particulièrement de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone. On
10 peut citer, par exemple, le radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, sec-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle ou cyclohexyle.

Le terme « alkényle » désigne un radical hydrocarboné insaturé, linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non, ayant plus particulièrement de 2 à 24, de
15 préférence 2 à 10 atomes de carbone. On peut citer, par exemple, le radical éthényle, 1-propényle, 2-propényle, 1-butényle, 2-butényle, 1-pentényle, 2-pentényle, 3-méthyl-3-butényle, éthyne, 1-propynyle, 2-propynyle, 1-butynyle, 2-butynyle, 1-pentynyle ou 2-pentynyle.

20 Le terme « alkyloxy » fait référence à une chaîne alkyle liée à la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène (liaison éther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butoxy, iso-butoxy, tertio-butoxy, sec-butoxy ou hexyloxy.

25 Le terme « alkylthio » fait référence à une chaîne alkyle liée à la molécule par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). La chaîne alkyle répond à la définition précédemment énoncée. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthylthio, éthylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, iso-butylthio,
30 tertio-butylthio, sec-butylthio ou hexylthio.

Le terme « aryle » désigne un radical hydrocarboné aromatique, substitué ou non, ayant de préférence 6 à 14 atomes de carbone. Le radical aryle sera

préférentiellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio ou une fonction nitro. De préférence, les radicaux aryles selon la présente invention sont choisis parmi le phényle, le naphthyle (par exemple 1-naphthyle ou 2-naphthyle), le biphényle (par exemple, 2-, 3-
5 ou 4- biphényle), l'anthryle ou le fluorényle. Les groupes phényles, substitués ou non, sont tout particulièrement préférés.

Le terme « aralkyle » désigne un radical du type alkyle substitué par un groupement aryle, substitué ou non. Les groupes benzyles et phénéthyles
10 éventuellement substitués sont tout particulièrement préférés.

Le terme « hétérocycle » désigne un radical mono- ou poly-cyclique, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes, tels que l'azote, le soufre ou l'oxygène. Ils peuvent être substitués avantageusement par
15 au moins un groupement alkyle, alkényle, aryle, alkyloxy, alkylthio tels que définis précédemment ou un atome d'halogène. Les radicaux pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, pyrrolidine, oxadiazolyle, oxazolyle, benzimidazolyle, indolyle, benzofuranyle, morpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, 2-oxo-pypéridin-1-yle, 2-oxo-pyrrolidin-1-yle, cyclohexaméthylèneimino et tétrazolyle sont particulièrement
20 préférés.

Par le terme « cycle », on entend plus particulièrement un cycle hydrocarboné, présentant éventuellement au moins un hétéroatome (notamment un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène), saturé, insaturé ou aromatique. Les
25 cycles incluent notamment les groupes aryles ou hétérocycles, tels que définis ci-dessus.

Les radicaux ainsi définis peuvent être substitués, en particulier par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio,
30 ou une fonction nitro. Ainsi, le radical alkyle peut être un radical perhalogénoalkyle, en particulier perfluoroalkyle, tel que notamment $-CF_3$.

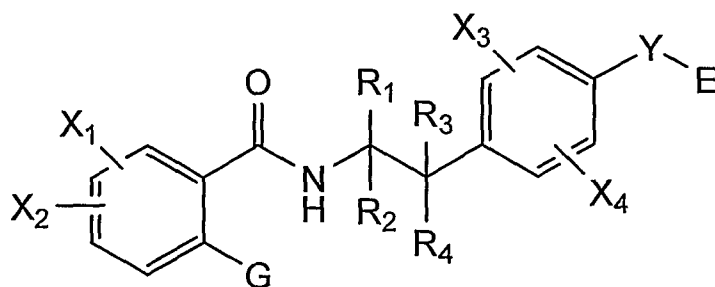
L'atome d'halogène est choisi parmi un atome de chlore, brome, iode ou fluor.

Tels que définis ci-dessus, m et n représentent indépendamment un nombre entier compris entre 0 et 10. Plus spécifiquement, ils peuvent être indépendamment 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10.

Selon un aspect particulier de l'invention, les composés de formule (I) présentent un groupement G en position ortho (par rapport au motif -CONH-) du radical phényle auquel il est attaché.

Selon un autre aspect particulier de l'invention, les composés de formule (I) présentent un groupement Y-E en position para (par rapport au motif -CR₃R₄-) du radical phényle auquel il est attaché.

De manière préférentielle, les composés de formule (I) présentent un groupement G en position ortho (par rapport au motif -CONH-) du radical phényle auquel il est attaché et un groupement Y-E en position para (par rapport au motif -CR₃R₄-) du radical phényle auquel il est attaché. Ces composés sont représentés par la formule générale (II) :



Formule (II)

Dans laquelle G, X₁, X₂, X₃, X₄, R₁, R₂, R₃, R₄, Y, E sont tels que définis ci-dessus.

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II), dans laquelle G représente un radical -OR_d ou -SR_d, R_d représentant un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle.

Le radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou l'hétérocycle comporte préférentiellement 1 à 10 atomes de carbone.

5 Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II), dans laquelle R1, R2, R3 et/ou R4 représentent un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle, comportant préférentiellement 1 à 6 atomes de carbone. Encore plus préférentiellement, R1, R2, R3 et/ou R4 représentent un radical alkyle.

10 Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II), dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou de soufre. Encore plus préférentiellement, Y représente un atome d'oxygène.

15 Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II), dans laquelle E représente une chaîne alkyle ou alkényle, substituée par un groupement $-CR_5R_6-W$, dans laquelle :

R5 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio;

20 R6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio; ou

R5 pouvant former un cycle avec R6,

W représente :

25 - un radical carboxyle ou un dérivé, préférentiellement de type $-COOR_a$, $-COSR_a$, $-CONR_aR_b$, $-CSNR_aR_b$; ou

- un groupement isostère du radical carboxyle, préférentiellement un radical acylsulfonamide ($-CONHSO_2R_c$), hydrazide ($-CONHNR_aR_b$) ou tétrazolyle;

R_a , R_b et R_c étant tels que définis ci-avant.

30 Préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II), ont un groupement E représentant une chaîne répondant à la formule $-(CH_2)_n-CR_5R_6-W$, avec n, R5, R6 et W tels que définis ci-avant.

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II), ont le groupement E représentant une chaîne répondant à la formule $-CR_5R_6-W$ avec R_5 , R_6 et W tels que définis ci-avant (dans ce cas, m et n sont égaux à 0 et le motif Y1-Z-Y2 représente une liaison covalente).

5

Préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II), ont un groupement W représentant un radical carboxyle ($-COOH$), alkoxy-carbonyle ($-COOR_a$), hydrazide ($-CONHNR_aR_b$) ou acylsulfonamide ($-CONHSO_2R_c$), R_a , R_b et R_c étant tels que définis ci-avant. Encore

10 plus préférentiellement, W représente un radical carboxyle ($-COOH$) ou alkoxy-carbonyle ($-COOR_a$), R_a étant tel que défini ci-avant.

Préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II), présentent des radicaux R_5 et/ou R_6 représentant un

15 radical alkyle, préférentiellement un méthyle.

Selon un aspect préféré, les composés de formule générale (II) présentent un groupement X1 en position para (par rapport au motif radical G) du radical phényle auquel il est attaché.

20

De manière encore plus préférentielle, l'invention concerne les composés de formule générale (I) présentant :

Un groupement G en position ortho (par rapport au motif $-CONH-$) du radical phényle auquel il est attaché ; et

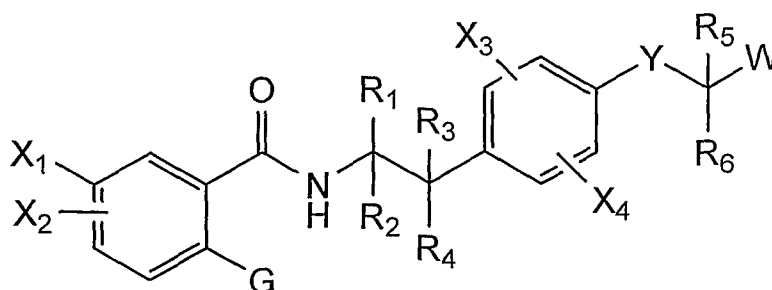
25 Un groupement X1 en position para (par rapport au motif radical G) du radical phényle auquel il est attaché ; et

Un groupement Y-E en position para (par rapport au motif $-CR_3R_4-$) du radical phényle auquel il est attaché ; et

Un groupement E représentant une chaîne répondant à la formule $-CR_5R_6-$

30 W avec R_5 , R_6 et W tels que définis ci-avant (et où m et n sont égaux à 0 et le motif Y1-Z-Y2 représente une liaison covalente).

Ces composés sont représentés par la formule générale (III) :

**Formule (III)**

Dans laquelle G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, R5, R6, Y et W sont tels que définis ci-dessus.

5

Préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), présentent un groupement Y-E du type $-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$.

10

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle X1 représente un halogène, préférentiellement le chlore, ou un radical $-\text{COR}_a$, alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle substitué ou non, R_a étant tel que défini ci-avant.

15

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle X2, X3 et/ou X4 représentent un atome d'hydrogène. Préférentiellement, X3 et X4 représentent un atome d'hydrogène.

20

Un objet particulièrement préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle R1 représente un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle et R2, R3 et R4 sont des atomes d'hydrogène.

25

Encore plus préférentiellement, les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), ont des groupements R1 et X1 représentant indépendamment un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle.

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle X1 forme un cycle avec X2 et/ou X3 forme un cycle avec X4. Préférentiellement, le cycle résultant forme avec le noyau phényle adjacent un radical de type naphthyle, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyle, indényle ou indanyle. Le cycle formé par X1 et X2 et/ou X3 et X4 peut être substitué, en particulier par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio ou une fonction nitro.

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle X1 forme un cycle avec G. Préférentiellement, le cycle résultant forme avec le noyau phényle adjacent un radical de type 2H-chromène, 3,4-dihydro-2H-chromène, 2H-thiochromène, 3,4-dihydro-2H-thiochromène, benzofurane, 2,3-dihydrobenzofurane, benzothiophène, 2,3-dihydrobenzothiophène, benzoxazole ou benzothiazole. Le cycle formé par X1 et G peut être substitué, en particulier par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio, hydroxyle, thiol ou une fonction nitro.

Un autre objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle R5 forme avec R6 (et le carbone auquel ils sont rattachés) un cycle de type cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

De manière encore plus préférentielle, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle au moins l'une des conditions suivantes, de préférence toutes les conditions, est remplie :

G représente un radical -OR_d ou -SR_d, le radical R_d étant préférentiellement choisi parmi les radicaux méthyle, trifluorométhyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, sec-butyle, cyclobutyle, pentyle, néopentyle, cyclopentyle, n-hexyle, vinyle, allyle, homoallyle, propargyle, cyclohexyle, phényle, benzyle ou phénéthyle; et/ou

E représente une chaîne alkyle ou alkényle, substituée par un groupement -CR₅R₆-W,

- 5 - W représentant un radical carboxyle (-COOH), alkoxycarbone (-COOR_a), hydrazide (-CONHNR_aR_b) ou acylsulfonamide (-CONHSO₂R_c),

R_a, R_b et R_c étant tels que définis ci-avant; et/ou

10 R₁, R₂, R₃, R₄ et R₆ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, sec-butyle, cyclobutyle, pentyle, néopentyle, cyclopentyle, n-hexyle, cyclohexyle, vinyle, allyle, homoallyle, propargyle, phényle, benzyle ou phénéthyle; et/ou

15 R₅ est choisi parmi les groupements méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, sec-butyle, cyclobutyle, pentyle, néopentyle, cyclopentyle, n-hexyle, cyclohexyle, vinyle, allyle, homoallyle, propargyle, phényle, benzyle ou phénéthyle; et/ou

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre; et/ou

20

X₁, X₂, X₃ et X₄ représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical méthyle, trifluorométhyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, cyclopropyle, n-butyle, isobutyle, tertibutyle, sec-butyle, cyclobutyle, pentyle, néopentyle, cyclopentyle, n-hexyle, cyclohexyle, vinyle, allyle, homoallyle, propargyle, phényle, benzyle, phénéthyle, méthoxy, trifluorométhoxy, thiométhoxy, 25 nitro, méthylamino, diméthylamino, cyano, formyle, acétyle, propanoyle, butanoyle, pentanoyle, hexanoyle

30 Avec au moins un des groupements choisis parmi R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂, X₃ et X₄ représentant un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle.

Selon un mode particulier de l'invention, les composés préférés sont indiqués ci-dessous :

Composé 1 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 2 : Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

5 Composé 3 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 4 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

10 Composé 5 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 6 : Acide 2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 7 : Acide 2-[4-[1-((3-isobutoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

15 Composé 8 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 9 : Acide 2-[4-[2-(2-(phénylthio)-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

20 Composé 10 : Acide 2-[4-[1-((2-méthoxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 11 : Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 12 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

25 Composé 13 : Acide 2-[4-[3-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)butan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 14 : Acide 2-[4-[1-(5-*tert*-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

30 Composé 15 : N-[méthylsulfonyl]-2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;

Composé 16 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

- Composé 17 : Acide 2-[4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 18 : Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 5 Composé 19 : Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 20 : Acide 2-[4-[1-(3-chloro-4-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 21 : Acide 2-[4-[1-(4-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-
10 2-méthylpropanoïque ;
- Composé 22 : Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 23 : Acide 2-[4-[1-((3,7-diméthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 15 Composé 24 : N-[phénylesulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- Composé 25 : N-[pipéridin-1-yl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- Composé 26 : Acide 2-[4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-
20 méthylpropanoïque ;
- Composé 27 : Acide 2-[4-[2-(5-tertibutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 28 : Acide 2-[4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 25 Composé 29 : Acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Composé 30 : N-[méthylesulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- Composé 31 : N-[benzylesulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-
30 yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- Composé 32 : N-[diméthylamino]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;

Composé 33 : Acide 2-[3-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 34 : Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

5 Composé 35 : Acide 2-[4-[1-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 36 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque ;

10 Composé 37 : Acide 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque ;

Composé 38 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-3-méthylbutanoïque ;

Composé 39 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]pentanoïque ;

15 Composé 40 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-phényléthanoïque ;

Composé 41 : Acide 5-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque ;

20 Composé 42 : Acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 43 : Acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

Selon la présente invention, les composés encore plus préférés sont :

25 Composé 1 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 16 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

30 Composé 22 : Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 27 : Acide 2-[4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 28 : Acide 2-[4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 29 : Acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

5 Composé 34 : Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

Composé 42 : Acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

10 Composé 43 : Acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

Les composés selon l'invention peuvent contenir un ou plusieurs centres asymétriques. La présente invention inclut les stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, ainsi que les mélanges racémiques et les
15 isomères géométriques, les tautomères, les sels, les hydrates, les solvates, les formes solides, les prodrogues des composés selon l'invention ainsi que leurs mélanges. Quand un mélange énantiomériquement pur (ou enrichi) est souhaité, il pourra être obtenu soit par purification du produit final ou d'intermédiaires chiraux, soit par synthèse asymétrique suivant des méthodes connues de l'homme du
20 métier (utilisant par exemple des réactifs et catalyseurs chiraux). Certains composés selon l'invention peuvent avoir différentes formes tautomères stables et toutes ces formes ainsi que leurs mélanges sont inclus dans l'invention.

La présente invention concerne également les sels « pharmaceutiquement acceptables » des composés selon l'invention. D'une manière générale, ce terme
25 désigne les sels peu ou non toxiques obtenus à partir de bases ou d'acides, organiques ou inorganiques. Ces sels peuvent être obtenus lors de l'étape de purification finale du composé selon l'invention ou par incorporation du sel sur le composé déjà purifié.

30

Plus particulièrement, le groupement E tel que décrit précédemment peut avoir un caractère acide. Les sels correspondants sont choisis parmi les sels métaux (par exemple, aluminium, zinc, chrome), les sels alcalins (lithium, sodium,

potassium) ou alcalino-terreux (calcium, magnésium). Il peut s'agir par exemple de sels organiques tels que des dérivés ammonium et amines non toxiques : ammonium, ammonium quaternaire (tétraméthylammonium, tétraéthylammonium, etc.), alkylamines (méthylamine, diméthylamine, triméthylamine, triéthylamine, 5 éthylamine, etc.), hydroxyalkylamines (2-hydroxyéthylamine, bis-(2-hydroxyéthyl)amine, tri-(2-hydroxyéthyl)amine, etc.), cycloalkylamines (bicyclohexylamine, glucamine, etc.), pyridines et analogues (collidine, quinine, quinoline, etc.), de sels d'acides aminés à caractère basique (lysine, arginine, etc.).

10

Certains composés selon l'invention et leurs sels pourraient être stables sous plusieurs formes solides. La présente invention inclut toutes les formes solides des composés selon l'invention ce qui inclut les formes amorphes, polymorphes, mono- et poly-cristallines.

15

Les composés selon l'invention peuvent exister sous forme libre ou sous forme solvatée, par exemple avec des solvants pharmaceutiquement acceptables tels que l'eau (hydrates) ou l'éthanol.

20

La présente invention inclut également les prodrogues des composés selon l'invention qui, après administration chez un sujet, se transforment en composés tels que décrits dans l'invention ou en leurs métabolites qui présentent des activités thérapeutiques comparables aux composés selon l'invention.

25

Les composés selon l'invention marqués par un ou des isotopes sont également inclus dans l'invention : ces composés sont structurellement identiques mais diffèrent par le fait qu'au moins un atome de la structure est remplacé par un isotope (radioactif ou non). Des exemples d'isotopes pouvant être inclus dans la structure des composés selon l'invention peuvent être choisis parmi l'hydrogène, 30 le carbone, l'azote, l'oxygène, le soufre tels que ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S respectivement. Les isotopes radioactifs ^3H et ^{14}C sont particulièrement préférés car faciles à préparer et à détecter dans le cadre d'études de biodisponibilité *in vivo* des substances. Les isotopes lourds (tels que ^2H) sont particulièrement

préférés car ils sont utilisés comme standards internes dans des études analytiques.

La présente invention a aussi pour objet les composés tels que décrits ci-avant, à titre de médicaments.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que décrit ci-dessus, éventuellement en association avec un ou plusieurs autres principes actifs thérapeutiques et/ou cosmétiques. Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le traitement du diabète de type 2, des dyslipidémies, de l'insulino-résistance, des pathologies associées au syndrome métabolique, de l'athérosclérose, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'hypertension, des maladies inflammatoires, etc. Les pathologies inflammatoires désignent de manière particulière l'asthme. Il s'agit préférentiellement d'une composition pharmaceutique pour traiter les facteurs de risque cardiovasculaire liés aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique (hyperlipidémie, diabète de type 2, obésité etc.) en permettant la diminution du risque global. La composition pharmaceutique selon l'invention est utilisable préférentiellement pour le traitement du diabète de type 2 et/ou des dyslipidémies.

Un autre objet de l'invention concerne une composition nutritionnelle comprenant au moins un composé tel que décrit ci-dessus.

25

Un autre objet de l'invention réside dans l'utilisation d'au moins un composé tel que décrit ci-avant pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de diverses pathologies, notamment liées à des troubles du métabolisme parmi lesquelles on peut citer les dyslipidémies, le diabète de type 2, l'insulino-résistance, les pathologies associées au syndrome métabolique, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires, etc. Plus généralement, l'invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé tel que décrit ci-avant pour la préparation de

compositions pharmaceutiques destinées à traiter les facteurs de risques pour les maladies cardiovasculaires liés aux dérèglements du métabolisme des lipides et/ou des glucides et destinées à diminuer ainsi le risque global.

- 5 A titre d'exemple (et de manière non limitative), les molécules selon l'invention pourront de manière avantageuse être administrées en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques et/ou cosmétiques, commercialisés ou en développement, tels que :
- 10 - des anti-diabétiques : les insulinosécréteurs (sulfonylurées (glibenclamide, glimépiride, gliclazide, etc.) et glinides (répaglinide, natéglinide, etc.)), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les agonistes PPAR γ (thiazolidinediones telles que rosiglitazone, pioglitazone), les agonistes mixtes PPAR α /PPAR γ (tésaglitazar, muraglitazar), les pan-PPAR (composés activant simultanément les 3 isoformes PPAR), des biguanides (metformine), les
15 inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase IV (sitagliptin, vildagliptin), les agonistes du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (exenatide), etc.
 - l'insuline
 - des molécules hypolipémiantes et/ou hypocholestérolémiantes : les fibrates (fénofibrate, gemfibrozil), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase ou
20 hydroxyméthylglutaryl Coenzyme A réductase (les statines telles que atorvastatine, simvastatine, fluvastatine), les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ézétimibe, phytostérols), les inhibiteurs de la CETP ou Cholesteryl Ester Transfer Protein (torcetrapib), les inhibiteurs de l'Acyl-CoA:Cholesterol O-Acyl Transferase (ACAT) (avasimibe, éflucimibe), les
25 inhibiteurs MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein), les agents séquestrants des acides biliaires (cholestyramine), la vitamine E, les acides gras poly-insaturés, les acides gras oméga 3, les dérivés de type acide nicotinique (niacine), etc.
 - 30 - des agents anti-hypertenseurs et les agents hypotenseurs : les inhibiteurs ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) (captopril, enalapril, ramipril ou quinapril), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (losartan, valsartan, telmisartan, éprosartan, irbésartan, etc.), les bêta-bloquants (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), les diurétiques thiazidiques et

- non thiazidiques (furosemide, indapamide, hydrochlorthiazide, anti-aldostérone), les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques (nifédipine, félodipine or amlodipine, diltizem or vérapamil), etc.
- des agents anti-plaquettaires : aspirine, ticlopidine, dipyridamol, clopidogrel, flurbiprofène, etc.
 - des agents anti-obésité : sibutramine, les inhibiteurs de lipases (orlistat), les agonistes et antagonistes PPAR δ , les antagonistes du récepteur cannabinoïde CB1 (rimonabant) etc.
 - des agents anti-inflammatoires : par exemple, les corticoïdes (prednisone, bêtaméthazone, dexaméthazone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone, etc.), les AINS ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens dérivés de l'indole (indométhacine, sulindac), les AINS du groupe des arylcarboxyliques (acide thiaprofénique, diclofénac, étodolac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, nabumétone, alminoprofène), les AINS dérivés de l'oxicam (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), les AINS du groupe des fénamates, les inhibiteurs sélectifs de la COX2 (célécoxib, rofécoxib), etc.
 - des agents anti-oxydants : par exemple le probucol, etc.
 - des agents utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : les diurétiques thiazidiques ou non thiazidiques (furosemide, indapamide, hydrochlorthiazide, anti-aldostérone), les inhibiteurs de l'ACE (Angiotensin Converting Enzyme) (captopril, enalapril, ramipril or quinapril), les digitaliques (digoxin, digitoxin), les bêta bloquants (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), les inhibiteurs de phosphodiesterases (enoximone, milrinone), etc.
 - des agents utilisés pour le traitement de l'insuffisance coronaire : les bêta bloquants (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), les bloquants des canaux calciques (nifedipine, felodipine ou amlodipine, bepridil, diltiazem ou verapamil), les agents donneurs de NO (trinitrine, isosorbide dinitrate, molsidomine), l'Amiodarone, etc.
 - des anticancéreux : les agents cytotoxiques (agents interagissant avec l'ADN, agents alkylants, cisplatine et dérivés), les agents cytostatiques (les analogues GnRH, les analogues de la somatostatine, les progestatifs, les

anti-oestrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase, etc.), les modulateurs de la réponse immunitaire (interférons, IL2, etc.), etc.

- des anti-asthmatiques tels que des bronchodilatateurs (agonistes des récepteurs bêta 2), des corticoïdes, le cromoglycate, les antagonistes du récepteur aux leucotriènes (montelukast), etc.
- des corticoïdes utilisés dans le traitement des pathologies de la peau telles que le psoriasis et les dermatites
- des vasodilatateurs et/ou des agents anti-ischémiques (buflomedil, extrait de Ginkgo Biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribédil), etc.

10

L'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies liées au métabolisme des lipides et/ou des glucides comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une quantité efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant. Au sens de l'invention le terme «une quantité efficace» se réfère à une quantité du composé suffisante pour produire le résultat biologique désiré, de préférence non toxique. Au sens de la présente invention le terme «sujet» signifie un mammifère et plus particulièrement un humain.

20

Le terme «traitement» désigne le traitement curatif, symptomatique ou préventif. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés chez des humains atteints d'une maladie déclarée. Les composés de la présente invention peuvent aussi être utilisés pour retarder ou ralentir la progression ou prévenir une progression plus en avant de la maladie, améliorant ainsi la condition des patients. Les composés de la présente invention peuvent enfin être administrés aux personnes non malades, mais qui pourraient développer normalement la maladie ou qui ont un risque important de développer la maladie.

25

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou

30

plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, les liposomes, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspensions injectables, gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être par exemple administrés de manière systémique, par voie orale, parentérale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 1 µg et 2 g par administration, préférentiellement de 0,1 mg à 1 g par administration. Les administrations peuvent être quotidiennes voire répétées plusieurs fois par jour, le cas échéant. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

L'invention a également pour objet des procédés de préparation des composés dérivés de N-(phénéthyl)benzamide substitués selon l'invention.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques.

Plus particulièrement, plusieurs étapes de synthèse sont nécessaires à l'obtention des composés selon l'invention.

5 L'étape clef est la formation de la liaison amide des composés dérivés de N-(phénéthyl)benzamide substitués objets de l'invention, avantageusement par condensation d'un dérivé de type 2-phényléthamine mono- ou poly-substitué avec un dérivé de type acide (ou dérivé) benzoïque mono- ou poly-substitué. Cette condensation peut être réalisée suivant les méthodes connues de l'homme du métier, et notamment celles qui ont été développées dans le cadre de la
10 synthèse peptidique.

D'autres étapes consistent à incorporer ou à transformer différents groupes fonctionnels, ce qui peut intervenir avant et/ou après l'étape de condensation comme illustré dans les méthodes présentées ci-après.

15

La présente invention a ainsi pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention tels que décrits ci-avant comprenant:

- (i) Une étape de condensation, préférentiellement d'un dérivé de type 2-phényléthamine mono- ou poly-substitué avec un dérivé de type
20 acide (ou dérivé) benzoïque mono- ou poly-substitué; et éventuellement, avant et/ou après l'étape (i),
- (ii) Une ou plusieurs étapes d'insertion et/ou de transformation de groupements fonctionnels.

25 De manière préférentielle, le procédé de préparation des composés selon l'invention permet d'obtenir des composés sous forme optiquement pure (ou enrichie).

30 Le procédé de préparation des composés selon l'invention permet de préparer des composés appelés ci-dessous composés intermédiaires. La présente invention a également pour objet certaines matières premières et composés intermédiaires obtenus dans le cadre de la présente invention.

Ces composés intermédiaires sont plus particulièrement choisis parmi :

- Exemple 2-6 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;
Exemple 2-7 : 4-(1-aminohexan-2-yl)phénol ;
Exemple 2-8 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;
- 5 Exemple 2-9 : 2-[4-(3-aminobutan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;
Exemple 2-10 : 2-[4-(2-aminopentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;
Exemple 2-11 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;
- 10 Exemple 2-12 : 2-[3-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;
Exemple 3-1 : acide 5-méthyl-2-octyloxybenzoïque ;
Exemple 3-4 : acide 5-butyl-2-méthoxybenzoïque ;
Exemple 4-1 : 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
- 15 Exemple 4-2 : 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénol ;
Exemple 4-3 : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénol ;
Exemple 4-4 : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénol ;
Exemple 4-5 : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénol ;
Exemple 4-6 : 4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénol ;
- 20 Exemple 4-7 : 4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénol ;
Exemple 4-8 : 4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénol ;
Exemple 4-9 : 4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénol ;
Exemple 4-10 : 4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénol ;
Exemple 4-11 : 4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
- 25 Exemple 4-12 : 4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
Exemple 4-13 : 4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
Exemple 4-14 : 4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
Exemple 4-15 : 4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;
Exemple 5-1 : 2-[4-[2-(2-fluorobenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate
- 30 d'éthyle ;
Exemple 5-2 : 2-[4-[1-((3-hydroxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

Exemple 5-3 : 2-[4-[2-(2-fluoro-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

Exemple 5-4 : 2-[4-[1-((2-hydroxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

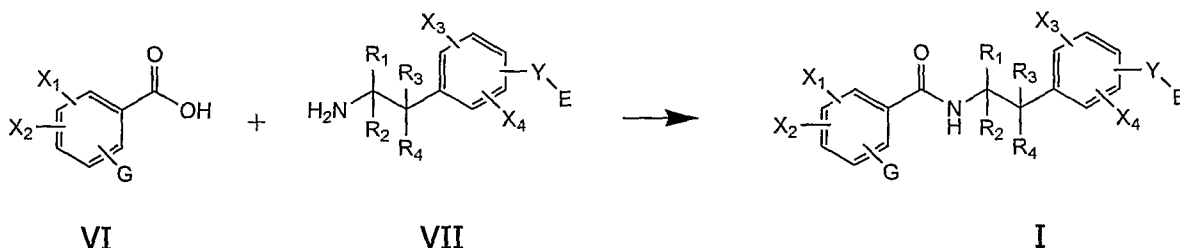
5 Exemple 5-5 : 2-[4-[1-((3-hydroxy-7-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle ;

Exemple 5-6 : 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoate de tert-butyle.

10 Les procédés de préparation présentés ci-après sont donnés à titre d'exemples et ne sont en aucun cas limitatifs quant à la manière de préparer les composés selon l'invention.

Méthode A

15 Les composés de formule générale (I) selon l'invention sont obtenus de préférence par condensation entre un acide carboxylique (VI) et une amine (VII).



20 Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment.

La réaction de condensation peut être réalisée par de multiples voies, connues de l'homme du métier. A titre d'exemple, on peut citer l'utilisation d'agents de couplages (Py-BOP, DCC, EDC, HBTU, CDI, etc.), l'utilisation de
 25 dérivés d'acide activés (dans ce cas, l'acide est d'abord transformé en dérivé actif du type chlorure d'acyle, ester activé, anhydride mixte, etc.), la condensation en masse (mise en présence des deux entités à chaud, sans solvant), la condensation par distillation azeotropique de l'eau formée en cours de réaction, etc.

Une voie préférée consiste à travailler dans un solvant comme le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertio-butyl éther, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le toluène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. De telles réactions sont réalisées en présence d'agents

5 activant la fonction acide (DCC/HOBt, Py-BOP, etc.) ou en présence d'une forme préactivée de l'acide (chlorure d'acyle, anhydride mixte, etc.). Une base est souvent nécessaire : il peut s'agir de bases inorganiques telles que les carbonates (de sodium, de césium) ou la potasse ; des bases organiques telles que des trialkylamines (triéthylamine, diisopropyléthylamine, etc.) ou la pyridine peuvent

10 aussi être employées. Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -25°C et 250°C , préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

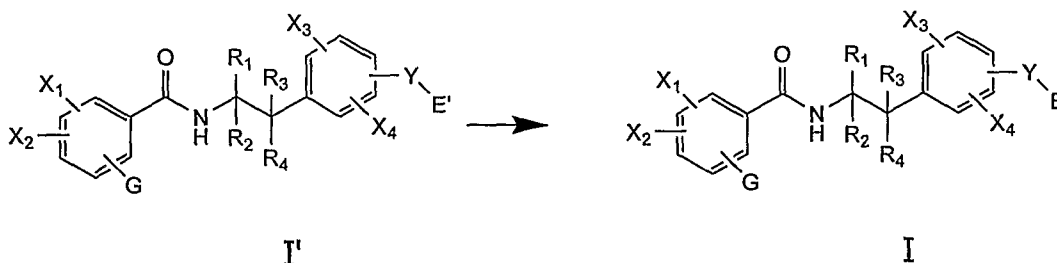
Une autre voie consiste à travailler en l'absence de solvant. Dans ce cas,

15 les réactions sont réalisées par élimination de l'eau formée au fur et à mesure de l'avancement de la condensation. Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre 25°C et 250°C . L'eau peut être éliminée par évaporation (réaction sous pression réduite par exemple).

20 Une autre voie consiste encore à éliminer l'eau formée au fur et à mesure de l'avancement de la condensation par distillation azéotropique : la réaction est dans ce cas réalisée au reflux d'un solvant tel que le toluène.

Méthode B

25 Les composés de formule générale (I) selon l'invention sont obtenus de préférence par hydrolyse, thermolyse, hydrogénolyse ou fonctionnalisation de l'intermédiaire (I').



Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment. Le groupe E' est par définition un groupe qui par hydrolyse, thermolyse, hydrogénolyse ou fonctionnalisation permet de générer le groupe E.

5 Selon un aspect préférentiel de l'invention, E contient au moins une fonction acide carboxylique. E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en dérivé carboxylique par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse.

10 Des exemples de fonctions chimiques hydrolysables en acide carboxylique sont les dérivés d'acide (esters, thioesters, orthoesters, etc.) et les fonctions nitrile, tétrazolye, 1,3-oxazol-2-yle, 1,3-oxazolin-2-yle, etc.

 Des exemples de fonctions chimiques dont la thermolyse génère une
15 fonction acide sont les esters d'alkyles tertiaires, de préférence les esters tertibutyliques.

 Des exemples de fonctions chimiques dont l'hydrogénolyse génère une
fonction acide sont les esters d'aralkyle, de préférence les esters benzyliques.

20

 Les réactions d'hydrolyse peuvent être avantageusement réalisées en présence d'un acide organique (ex : acide trifluoroacétique) ou inorganique (ex : acide chlorhydrique) ou en présence d'une base (ex : hydroxyde de sodium) dans l'eau ou un mélange de solvants contenant de l'eau (eau/méthanol, eau/éthanol,
25 eau/THF (TetraHydroFuranne), eau/dioxanne, etc.). Elles sont menées à des températures comprises entre -10°C et 120°C, préférentiellement entre 20°C et la température de reflux du solvant utilisé.

 Les réactions de thermolyse sont préférentiellement réalisées en l'absence
30 de solvant (mélange en fusion) ou dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane, le chloroforme, le toluène, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne. L'ajout de quantités catalytiques d'acides forts tels que l'acide paratoluènesulfonique est en général nécessaire à la thermolyse. Ces réactions

sont menées préférentiellement à chaud, avantageusement à la température d'ébullition du solvant.

Les réactions d'hydrogénolyse sont préférentiellement réalisées en présence d'un catalyseur métallique (Pd/C, Pt, etc.) dans un solvant adapté tel que le méthanol, l'éthanol, le tétrahydrofurane (THF), l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, etc. Elles sont réalisées à des températures comprises entre 0°C et 60°C, préférentiellement à température ambiante, sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 6 bars. Une alternative consiste à libérer l'hydrogène *in situ* grâce au formiate d'ammonium.

De manière préférentielle, E' contient la fonction acide sous forme protégée. Il appartient à l'homme de l'art de choisir les groupes protecteurs les plus appropriés en fonction de la nature des différents substituants (Greene TW and Wuts PGM, 1999). Selon un mode préféré de l'invention, les composés (I') correspondent à la forme estérifiée des composés (I). Selon la nature de la fonction ester contenue dans le groupe E', différentes méthodes sont applicables pour régénérer l'acide E :

- Hydrolyse basique : cette méthodologie est applicable aux esters d'alkyle tels que les esters de méthyle et d'éthyle;
- Hydrolyse acide : cette méthodologie est applicable aux esters d'alkyle tels que les esters de tertio-butyle;
- Hydrogénolyse : cette méthodologie est applicable aux esters de type benzylique et analogues.

25

Selon un autre aspect préférentiel de l'invention, E contient au moins une fonction dérivée d'acide (COOR_a , $-\text{COSR}_a$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{CSNR}_a\text{R}_b$) ou isostère (un radical acylsulfonamide, hydrazide ou tétrazolyle). E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en dérivé d'acide ou isostère d'acide par fonctionnalisation.

30

De manière préférentielle, E' contient une fonction acide carboxylique. Cette fonction pourra aisément être convertie en dérivé d'acide selon les

méthodes connues de l'homme de l'art : à titre d'exemple, la préparation d'ester à partir d'acide carboxylique est réalisable suivant de nombreuses méthodes très documentées. Selon un aspect préféré, la fonction acide carboxylique sera fonctionnalisée par condensation suivant les méthodologies décrites dans le

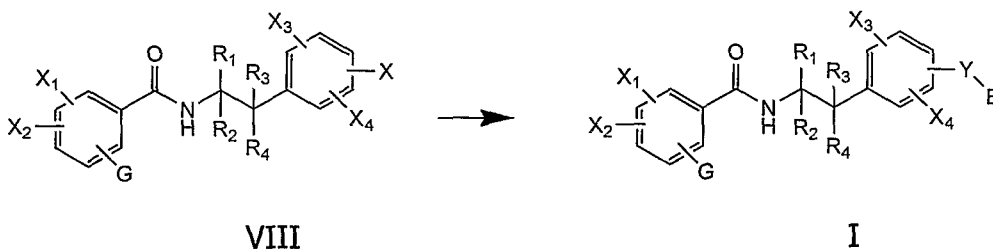
5 paragraphe précédent (méthode A). Ce type de méthodologie sera aussi préférentiellement appliqué pour la préparation d'isostères de type acylsulfonamide et hydrazide.

De manière préférentielle, E' contient une fonction nitrile. Cette fonction

10 pourra être aisément convertie en dérivé tétrazolyle suivant les méthodes connues de l'homme de l'art : par exemple, action d'un dérivé azoture dans un solvant anhydre (toluène, tétrahydrofurane (THF), etc.) à des températures comprises entre 0°C et la température d'ébullition du solvant considéré.

15 Méthode C

Les composés selon l'invention de formule générale (I) sont obtenus de préférence par fonctionnalisation de l'intermédiaire (VIII).



20 Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment.

Le groupe X est :

- Soit un groupe partant : par exemple, un atome d'halogène ou un
- 25 groupement triflate;
- Soit un groupe nucléophile : par exemple, un radical hydroxyle, thiol ou amino.

Si X est un groupe partant, il pourra avantageusement être substitué par différentes méthodes connues de l'homme de l'art.

Une voie d'accès préférentielle est la substitution nucléophile aromatique.

- 5 Ce type de réaction procède à chaud en présence d'un large excès de nucléophile (qui peut le cas échéant faire office de solvant). Des bases sont souvent utilisées pour activer le nucléophile (par exemple, carbonate de césium, tertio-butylate de sodium, etc.). Ce type de réaction est préférentiellement réalisé dans des solvants usuels tels que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne (THF), le
- 10 dioxanne ou le toluène. Elle peut être réalisée à des températures comprises entre 20°C et la température de reflux du solvant choisi.

- Une autre voie d'accès préférentielle est le couplage catalysé par des métaux de transition. Selon un mode particulier de l'invention, les molécules de
- 15 formule générale (I) pourront être obtenues par une réaction de couplage catalysée par le palladium (telle que la réaction de Buchwald-Hartwig et ses variantes). Ces réactions sont bien connues de l'homme de l'art. Ce type de réaction nécessite la présence d'un catalyseur au palladium (par exemple, Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃), d'un ligand (par exemple BINAP, X-Phos, tri-*tert*-
- 20 butylphosphine) et d'une base (par exemple, Cs₂CO₃, tertibutylate de sodium). Elle peut être réalisée à des températures comprises entre 20°C et la température de reflux du solvant choisi. Différents solvants sont utilisables, par exemple le toluène, le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne (THF), la N-méthyl-2-pyrrolidone ou le dioxanne.

25

Si X est un groupe nucléophile, différentes méthodes connues de l'homme de l'art pourront être envisagées.

- Dans ce cas, X pourra avantageusement être alkylé pour obtenir un
- 30 composé de formule (I). Par exemple, si X est un atome d'azote (éventuellement alkyle substitué), il pourra être fonctionnalisé en fonction amine secondaire (ou tertiaire) par substitution nucléophile d'un dérivé halogéné. De même, si X est un atome d'oxygène (ou de soufre), il pourra être fonctionnalisé en fonction éther (ou

thioéther) par substitution nucléophile d'un dérivé halogéné. Ces réactions sont préférentiellement réalisées dans le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertibutyle éther, le tétrahydrofuranne (THF), le dioxane, le toluène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. Une base est souvent nécessaire : il peut s'agir de bases inorganiques telles que les carbonates (par exemple de sodium, de césium) ou la potasse ; des bases organiques telles que des trialkylamines (triéthylamine, diisopropyléthylamine, etc.) ou la pyridine peuvent aussi être employées. Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -25 et 250°C, préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

Selon un mode préféré, si X est un atome d'azote (éventuellement alkyle substitué), il pourra être fonctionnalisé par alkylation réductive : condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur l'amine (formation d'une imine) qui peut être réduite *in situ* (ou après isolement) par un agent réducteur (par exemple, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃).

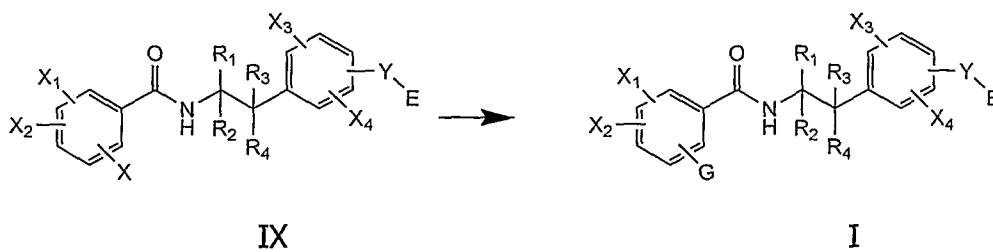
Selon un mode préféré, si X est un atome d'oxygène ou de soufre, il pourra être fonctionnalisé suivant les conditions de Mitsunobu (triphénylphosphine, azodicarboxylate de diéthyle). Cette méthodologie permet de générer une fonction éther à partir de l'intermédiaire (VIII) et d'un dérivé de type alcool.

Selon un mode particulier, si X est un atome d'oxygène, il pourra être fonctionnalisé sous forme d'acide isobutyrique (E = -C(Me)₂COOH) à partir du 2-trichlorométhyl-2-propanol dans l'acétone en présence d'hydroxyde de sodium. Alternativement, une stratégie préférentielle consiste à traiter le dérivé phénolique mis en présence d'hydroxyde de sodium dans l'acétone par du chloroforme à une température comprise entre 20°C et 50°C.

Si l'on souhaite obtenir des dérivés sulfoxyde ou sulfone, la fonction thioéther (-S-E) pourra être oxydée par les méthodes connues de l'homme de l'art. A titre d'exemple, l'oxone[®] pourra être utilisée dans un solvant tel que l'eau, le méthanol ou le dichlorométhane à température ambiante.

Méthode D

Les composés selon l'invention de formule générale (I) sont obtenus de préférence par fonctionnalisation de l'intermédiaire (IX).



Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment.

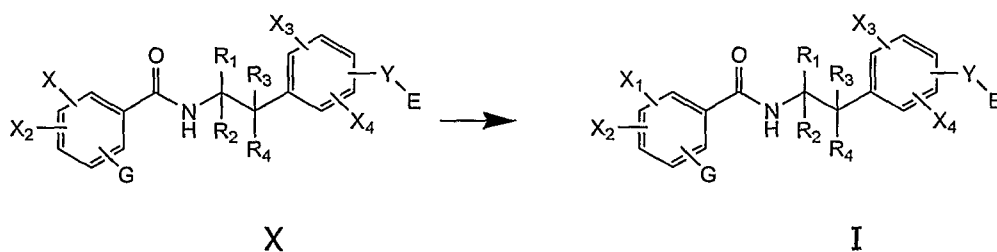
10 Le groupe X est :

- Soit un groupe partant : par exemple, un atome d'halogène ou un groupement triflate ;
- Soit un groupe nucléophile : par exemple, un radical hydroxyle ou thiol.

15 Le groupe G pourra être introduit suivant les méthodes proposées dans le paragraphe précédent (méthode C).

Méthode E

20 Les composés suivant l'invention sont obtenus de préférence par fonctionnalisation de l'intermédiaire (X).



Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment.

25 Le groupe X est :

- Soit un groupe partant : par exemple, un atome d'halogène ou un groupement triflate;
- Soit un groupe nucléophile : par exemple, un radical hydroxyle, thiol ou amino.

5

Le groupe X1 pourra être introduit suivant les méthodes proposées dans le paragraphe précédent (méthode D).

10 Dans le cas où X est un groupe nucléophile, une autre voie préférentielle consiste à condenser un dérivé de type acide carboxylique (ou dérivé activé), chloroformiate ou isocyanate (et analogues soufrés : isothiocyante, etc.) : par exemple si X est un atome d'azote, ces stratégies permettent de générer respectivement des groupements de type amide, carbamate ou uréido respectivement. Ces réactions sont préférentiellement réalisées dans le
15 dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertibutyle éther, le tétrahydrofuranne (THF), le dioxanne, le toluène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. Une base est souvent nécessaire : il peut s'agir de bases inorganiques telles que les carbonates (de sodium, de césium) ou la potasse ; des bases organiques telles que des trialkylamines (triéthylamine, diisopropyléthylamine, etc.) ou la pyridine peuvent aussi être employées. Ces
20 réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -25°C et 250°C , préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

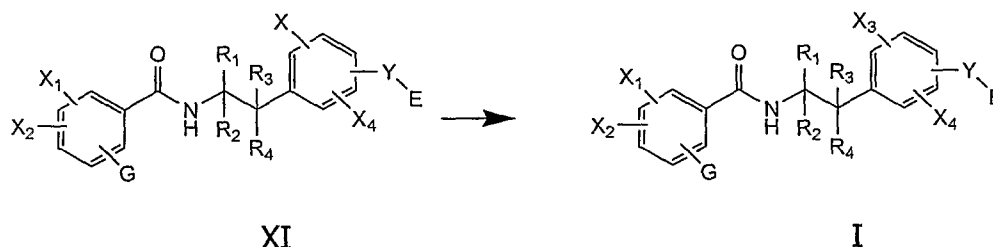
Dans le cas où X est un groupe partant, une autre voie préférentielle
25 consiste à réaliser un couplage carbone-carbone catalysé par des métaux de transition. Selon un mode particulier de l'invention, les molécules de formule générale (I) pourront être obtenues par une réaction de couplage catalysée par le palladium choisie parmi les réactions de Suzuki-Miyaura, Heck, Stille, Sonogashira, etc. Ces réactions sont bien connues de l'homme de l'art. Par
30 exemple, la réaction de Suzuki consiste à coupler un dérivé organoboré (par exemple, un acide boronique) au dérivé portant le groupement partant (par exemple un dérivé bromé) en présence d'un catalyseur au palladium (par exemple, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), d'un ligand (par exemple le BINAP) et d'une base

(par exemple, Cs_2CO_3 , CsF). Elle peut être réalisée à des températures comprises entre 20°C et la température de reflux du solvant choisi. Différents solvants sont utilisables, par exemple le diméthylformamide, le toluène, le tétrahydrofuranne, la N-méthyl-2-pyrrolidone ou le dioxanne.

5

Méthode F

Les composés selon l'invention de formule générale (I) sont obtenus de préférence par fonctionnalisation de l'intermédiaire (XI).



- 10 Les groupes G, X1, X2, X3, X4, R1, R2, R3, R4, Y, E sont tels que définis précédemment.

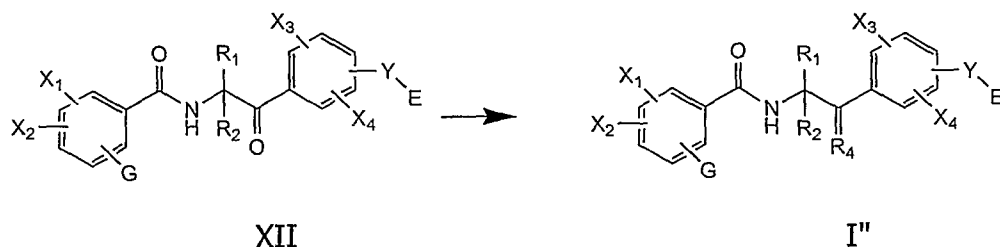
Le groupe X est :

- Soit un groupe partant : par exemple, un atome d'halogène ou un groupement triflate;
- Soit un groupe nucléophile : par exemple, un radical hydroxyle, thiol ou amino.

- 20 Le groupe X3 pourra être introduit suivant les méthodes proposées dans le paragraphe précédent (méthode E).

Méthode G

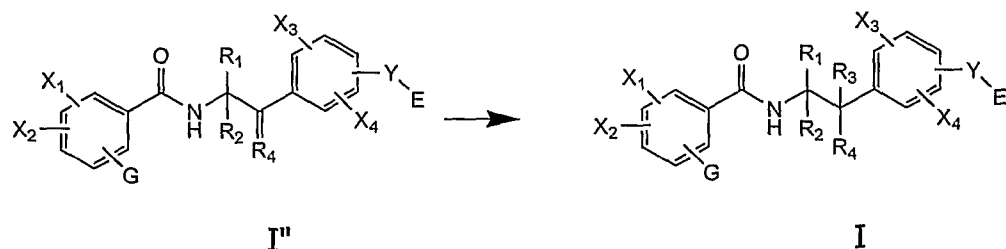
- 25 Les composés selon l'invention de formule générale (I) pour laquelle R4 forme une double liaison avec le squelette de la molécule sont ici nommés (I''). Ils sont obtenus de préférence par fonctionnalisation des dérivés de formule (XII).



Les groupes G, X₁, X₂, X₃, X₄, R₁, R₂, R₄, Y, E sont tels que définis précédemment.

- 5 Une voie d'accès préférentielle consiste à fonctionnaliser la fonction cétone suivant des méthodes bien connues de l'homme de l'art telles que la réaction de Wittig ou une de ses variantes (par exemple, la réaction de Horner-Emmons). Typiquement, la cétone réagit avec un ylure de phosphore (commercial ou préparé suivant les méthodes connues de l'homme de l'art) en présence d'une
- 10 base. Ces réactions peuvent être réalisées dans différents solvants selon la stabilité des ylures utilisés : elles sont préférentiellement réalisées dans l'eau, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertibutyle éther, le tétrahydrofurane (THF), le dioxanne, le toluène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. Les bases préférentiellement utilisées sont les hydroxydes (de
- 15 sodium, de potassium), les carbonates (de potassium, de césium), l'hydrure de sodium, le bis(triméthylsilyl)amide de potassium (KHMDs), etc. Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -78°C et 250°C, préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

- 20 Il est bien entendu que les composés insaturés de formule (I'') obtenus suivant cette voie peuvent être aisément réduits lors d'une étape supplémentaire pour générer des composés de formule générale (I) selon l'invention (pour lesquels R₃ = H).

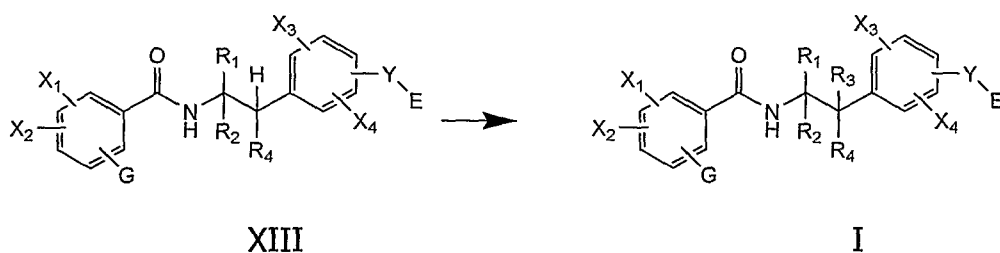


Diverses méthodologies sont applicables pour réduire une double liaison. On peut citer par exemple la réduction chimique (en catalyse homogène par exemple), l'hydrogénation catalytique (en présence de Pd/C par exemple), etc.

5 L'utilisation d'agents réducteurs chiraux (par exemple, l'utilisation de métaux de transition en présence de ligands chiraux) pourra préférentiellement être envisagée pour synthétiser préférentiellement l'un ou l'autre des stéréoisomères au niveau de R4. A titre d'exemple, on peut envisager une réduction catalysée par le rhodium en présence d'un ligand phosphine chiral tel
10 que le BINAP.

Méthode H

Les composés selon l'invention de formule générale (I) sont obtenus de préférence par fonctionnalisation de l'intermédiaire (XIII).



Les groupes G , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_1 , R_3 , R_2 , R_4 , Y , E sont tels que définis précédemment.

Une voie d'accès préférentielle consiste à déprotoner le substrat de formule (XIII) par une base forte. Cette activation permet la substitution d'un dérivé R³-X, X désignant un groupe partant et R³ étant tel que défini précédemment. Ces réactions peuvent être réalisées dans différents solvants anhydres tels que le méthyl tertiobutyle éther, le tétrahydrofuranne (THF), le dioxanne, le toluène, l'acétonitrile. Les bases préférentiellement utilisées sont celles dérivées du lithium (tBuLi, secBuLi, LDA, LiHMDS, etc.). Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -78°C et 50°C. Le groupe partant X est à choisir parmi les nombreux groupes partants connus de l'homme de l'art : atome d'halogène, groupements tosyle ou mésyle, groupement triflate, etc.

Selon un mode préféré, cette substitution nucléophile peut être réalisée en présence d'un ligand chiral. Ce type d'approche permet une synthèse énantiosélective des dérivés de formule (I) en contrôlant la stéréochimie de la liaison C-R3 formée. De nombreux ligand chiraux connus de l'homme de l'art
5 peuvent être utilisés pour ce type de réaction.

Dans le cadre de l'invention, lorsque la molécule comporte un ou plusieurs centres chiraux, les composés optiquement purs (ou les mélanges enrichis) peuvent être préparés ou purifiés suivant des méthodes usuelles connues de
10 l'homme du métier : synthèse asymétrique utilisant des agents chiraux (catalyseurs, réactifs) ; purification des composés ou intermédiaires par des méthodes stéréosélectives (chromatographies sur phases chirales, précipitation d'un sel formé avec un contre-ion chiral) ; etc.

La synthèse des composés dérivés de N-(phénéthyl)benzamide substitués selon l'invention comprend préférentiellement une étape de condensation d'un dérivé de type 2-phényléthanamine mono- ou poly-substitué avec un dérivé de type acide (ou dérivé) benzoïque mono- ou poly-substitué. De manière préférentielle, ces deux réactifs seront synthétisés ou purifiés sous formes
20 optiquement pures (ou enrichies) avant la condensation. Une voie privilégiée consiste à purifier l'amine ou l'acide par une technique chromatographique (par exemple, sur colonne à phase chirale). Une autre voie privilégiée consiste à purifier l'amine ou l'acide par cristallisation des sels formés avec respectivement des acides carboxyliques chiraux énantiopurs (acide tartrique, etc.) ou des bases
25 organiques chirales énantipures (éphédrine, etc.). Une autre voie privilégiée consiste à protéger l'amine ou l'acide par un groupe protecteur contenant un centre asymétrique. Le mélange pourra alors être enrichi en l'un ou l'autre des diastéréoisomères par cristallisation, ce qui permet après déprotection d'isoler l'amine ou l'acide optiquement pur (ou enrichi).

30

Plus généralement, l'ensemble des méthodes présentées (A à H) peut être réalisé à partir de réactifs (VI à XIII, I', I'') optiquement purs (ou enrichis). Ces

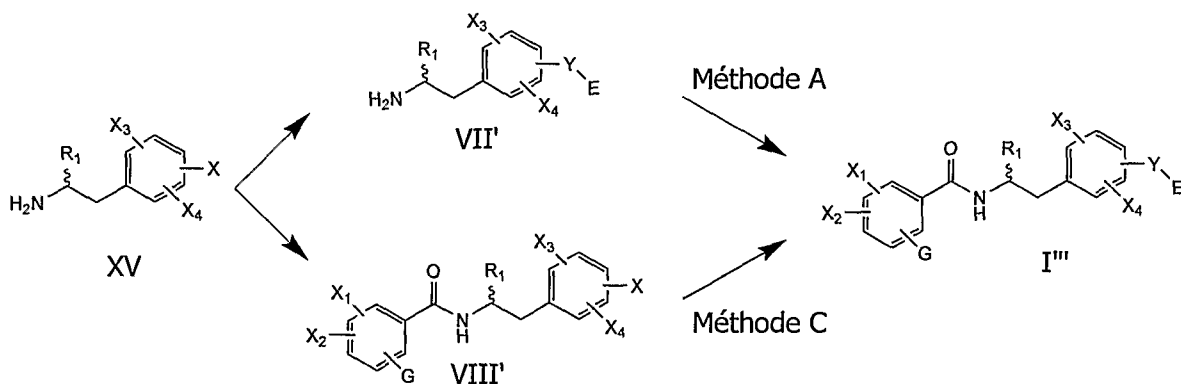
méthodes permettent alors d'isoler les composés selon l'invention sous forme optiquement pure (ou enrichie).

Un objet particulièrement préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle R1 représente un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle et R2, R3 et R4 sont des atomes d'hydrogène. Les inventeurs ont mis au point un procédé de synthèse de ces composés préférés sous forme énantiopure. Cette méthodologie est donnée à titre d'exemple et n'est en aucun cas limitative quant à la manière de préparer les composés selon l'invention optiquement purs.

Méthode I

Les composés de formule générale (I), avantageusement (II) ou (III), dans laquelle R1 représente un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle et R2, R3 et R4 sont des atomes d'hydrogène sont ici nommés (I'''). Ces composés chiraux sont obtenus de préférence par fonctionnalisation des dérivés de formule (XV) optiquement purs selon les méthodes précédemment citées.

A titre d'exemple et de manière non limitative, les méthodes A et C peuvent être utilisées et permettent de préserver la pureté optique du synthon (XV).



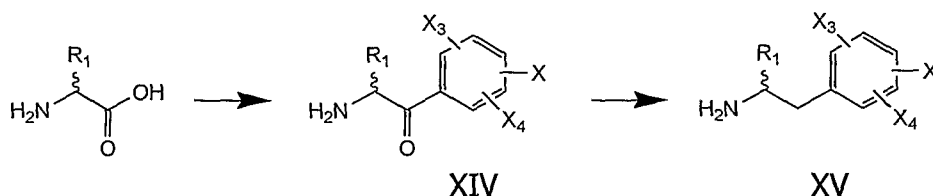
Les groupes G, X1, X2, X3, X4, X, R1, Y, E sont tels que définis précédemment.

L'intermédiaire (VIII') sera aisément obtenu par condensation de l'amine (XV) sur l'acide (VI) selon les méthodes connues de l'homme de métier (lire « méthode A »). L'intermédiaire (VII') sera aisément obtenu par fonctionnalisation de l'intermédiaire (XV) selon les méthodes connues de l'homme de métier (lire

« méthode C »). Une protection préalable de la fonction amine de (XV) par un groupement protecteur pourra le cas échéant être nécessaire. De nombreux exemples illustrant ces voies d'accès sont décrits dans la partie expérimentale, à partir d'intermédiaires de formule (XV) racémiques et/ou énantiopurs.

5

L'intermédiaire (XV) peut être avantageusement synthétisé en 2 étapes clefs à partir d'un acide α -aminé, la configuration absolue de ce dernier étant préservée.



Il est bien entendu que l'homme de l'art doit adapter ce schéma réactionnel en fonction du substrat. Notamment, une protection préalable de la fonction amine de l'acide α -aminé est souvent nécessaire. De nombreux groupes protecteurs sont décrits dans la littérature pour la protection / déprotection d'acide aminés (sans racémisation). A titre d'exemple et de manière non limitative les groupements protecteurs « Boc », « Fmoc », « Cbz », et trifluoroacétamide sont particulièrement préférés.

L'obtention de l'intermédiaire (XIV) est envisageable selon 2 méthodologies.

- 20 - La réaction de Grignard (ou réaction dérivée utilisant un agent organométallique)

L'acylation de Friedel-Craft est une réaction très connue de l'homme de métier. Elle est réalisée en présence de catalyseur acide (par exemple, AlCl_3 ou FeCl_3), d'une forme activée de l'acide α -aminé protégé (par exemple, chlorure d'acyle), et d'un dérivé aryle. Ces réactions sont préférentiellement réalisées dans des solvants organiques anhydres tels que le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertibutyle éther, ou le tétrahydrofurane (THF). Elles peuvent être réalisées à des températures comprises entre -78°C et 100°C , préférentiellement entre -20°C et le point

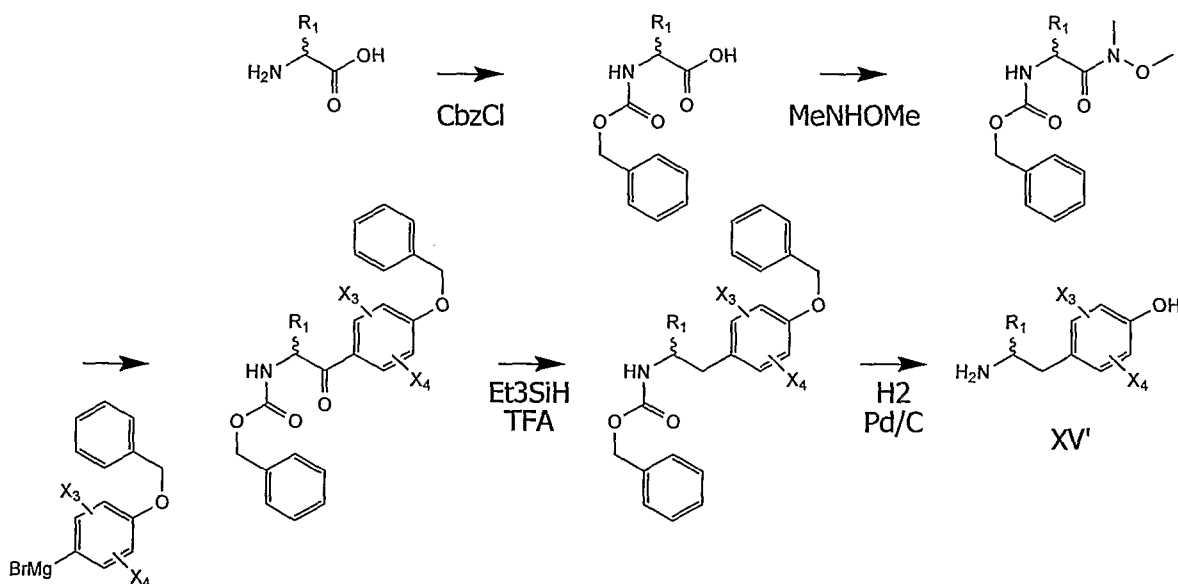
d'ébullition du solvant envisagé. L'orientation de l'acylation (ortho/méta/para) pourra varier selon les substituants présents sur le noyau aryle selon des règles bien connues de l'homme de métier.

La réaction de Grignard est là encore une réaction très connue. Aussi la
5 méthode proposée ne se restreint pas aux agents organomagnésiens mais plus généralement aux nombreux dérivés organométalliques pouvant être préparés à partir d'un halogénure d'aryle (magnésien, lithien, zincique etc.). Le substrat aryle préalablement activé sous forme d'ion organométallique est mis en réaction avec l'acide α -aminé protégé préalablement activé. A titre d'exemple, l'activation de la
10 fonction acide en fonction « amide de Weinreb » est particulièrement pertinente pour réaliser ce type de réaction. Ces réactions sont préférentiellement réalisées dans des solvants organiques anhydres tels que le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, l'éther diisopropylique, le méthyl tertibutyle éther, le tétrahydrofuranne (THF), le dioxanne, ou le toluène. Elles peuvent être
15 réalisées à des températures comprises entre -100°C et $+100^{\circ}\text{C}$, préférentiellement entre -78°C et le point d'ébullition du solvant envisagé. La réaction sera de manière préférentielle réalisée dans des conditions douces (notamment à basse température) pour ne pas favoriser la racémisation.

20 La réduction de l'intermédiaire (XIV) en (XV) peut être envisagée de différentes manières connues de l'homme de l'art. De manière préférentielle, cette réduction sera réalisée en milieu acide (par exemple, l'acide trifluoroacétique) par du trialkyle silane (par exemple, triéthylsilane). L'acide utilisé peut jouer le rôle de solvant. Si nécessaire, des solvants peuvent être ajoutés tels que l'acétonitrile, le
25 tétrachlorure de carbone ou l'eau. Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -78°C et 100°C , préférentiellement entre 0°C et le point d'ébullition du solvant envisagé. Cette réduction est envisageable directement sur l'intermédiaire de type (XIV) ou après une réduction partielle de la fonction cétone en fonction alcool (par action préalable d'un hydrure tel que
30 NaBH_4 par exemple).

Cette méthode générale permet d'obtenir (XV) optiquement pur, sans racémisation notable de l'acide α -aminé de départ. Elle est décrite dans les exemples et il s'agit d'une voie d'accès préférée aux composés selon l'invention.

- 5 De manière encore plus préférentielle, les composés de formule (XV) selon l'invention ou X est un radical hydroxyle (-OH) situé en para par rapport au motif -CH₂- sont ici nommés (XV'). Ils sont préférentiellement obtenus suivant le procédé suivant :



- 10 L'acide α -aminé est protégé par un groupement Cbz (benzyloxycarbonyl) puis activé sous forme d'amide de Weinreb. L'action de l'organomagnésien permet de former un intermédiaire cétonique qui est ensuite réduit puis déprotégé ce qui permet d'isoler les intermédiaires de formule (XV') sous forme énantiopure.

15

- Une autre méthodologie consiste à purifier (ou enrichir) un mélange racémique de composés de formule (I) selon l'invention. Une voie privilégiée consiste à purifier les composés par chromatographie. Certains des composés selon l'invention peuvent contenir une fonction acide (notamment au niveau du
- 20 groupe E) et/ou une fonction basique. Ils pourront donc avantageusement être purifiés par cristallisation comme décrit ci-avant : formation de sels ou protection de la molécule par des agents chiraux.

Si le composé est souhaité sous forme d'un sel, ce dernier sera obtenu lors d'une dernière étape connue de l'homme du métier, non évoquée dans les voies de synthèse présentées ci-dessus. A titre d'exemple, une voie préférentielle consiste à utiliser une résine échangeuse d'ions pour obtenir les sels souhaités.

5

Les procédés de préparation indiqués ci-avant sont donnés à titre illustratif, et tout autre procédé équivalent pourra naturellement être également mis en œuvre.

LEGENDES DES FIGURES

Au niveau des figures :

- Cpd = Composé
- 5 - Ctrl = Contrôle
- mpk = mg/kg/jour
- HDL = High Density Lipoprotein
- LDL = Low Density Lipoprotein
- VLDL = Very Low Density Lipoprotein

10

Figure 1 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices des PPARs des composés selon l'invention à 10 μ M

L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* sur une lignée de fibroblastes de rein de singe (COS-7), par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de la

15

levure et du domaine de liaison au ligand des différents PPARs.

Les composés sont testés à 10 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α , γ , δ . Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre la luminescence induite par le composé et la luminescence induite par le contrôle, est mesuré pour chaque condition. Il est

20

Figure 2 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices des PPARs des composés selon l'invention en fonction de la dose

L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* sur une lignée de fibroblastes de rein de singe (COS-7), par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de la levure et du domaine de liaison au ligand des différents PPARs.

25

Les composés sont testés à des doses comprises entre 0,01 et 10 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α , γ , δ . Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre la luminescence induite par le composé et la luminescence induite par le contrôle, est mesuré pour chaque condition. Il est ensuite normalisé par rapport à

30

un composé de référence interne et les résultats sont exprimés en pourcentages : plus le pourcentage d'activation est élevé, plus le composé a un caractère activateur des PPARs.

5 **Figure 3 : Evaluation *in vitro* de l'affinité des composés selon l'invention pour les canaux potassiques ATP-dépendants à 100 μ M**

Les résultats présentés reflètent l'affinité spécifique des composés selon l'invention pour les canaux potassiques ATP-dépendants (K^+_{ATP}). Les composés selon l'invention ont été testés à 100 μ M : plus le pourcentage mesuré est élevé, plus l'affinité du composé pour les canaux potassiques ATP-dépendants est forte.

Figure 4 : Evaluation *in vitro* du caractère insulinosécréteur des composés selon l'invention

L'activation de la sécrétion d'insuline est évaluée *in vitro* sur une lignée de cellules pancréatiques de rat (INS-1) par la mesure de la concentration d'insuline sécrétée dans le milieu de culture en présence d'une faible concentration de glucose (2,8 mM). Les composés sont testés à des doses comprises entre 1 et 100 μ M. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction pour chaque condition, c'est-à-dire le rapport entre la concentration d'insuline induite par le composé selon l'invention et la concentration induite par le glucose 2,8 mM seul : plus ce facteur est élevé, plus le composé selon l'invention a un caractère insulino-sécréteur.

Figure 5 : Evaluation *in vivo* chez le rat du caractère hypoglycémiant des composés

L'objet de cette étude est d'évaluer *in vivo* le caractère insulinosécréteur des composés selon l'invention. Chez des animaux normaux (comme chez l'homme), l'administration orale de composés insulino-sécréteurs a pour conséquence une augmentation significative du taux plasmatique d'insuline. Cette hyper-insulinémie induite provoque une baisse de la glycémie. La courbe présentée représente la glycémie de l'animal au cours du temps et témoigne de l'effet hypoglycémiant des composés selon l'invention (administrés par voie orale chez le rat à jeun).

Figures 6a, 6b, 6c : Evaluation *in vivo* des propriétés hypolipémiantes des composés selon l'invention et mesure de la régulation de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et glucidique.

L'effet hypolipémiant des composés selon l'invention est évalué *in vivo* chez la
5 souris humanisée pour l'isoforme E2 de l'apolipoprotéine E. La mutation induite empêche la clairance hépatique des lipides et conduit à une accumulation plasmatique des triglycérides et du cholestérol chez cet animal. Le traitement de ces animaux par un agoniste de PPAR α doit induire une baisse des taux plasmatiques de lipides et doit se traduire au niveau hépatique par une
10 modification de l'expression des gènes cibles dont l'expression est sous le contrôle du récepteur PPAR α .

La figure (6a) présentée relate les taux de cholestérol plasmatique après 7 jours de traitement avec le composé 5, administré à 300 mg/kg/jour. Ces taux sont comparés à ceux obtenus avec des animaux contrôles (non traités par les
15 composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet hypolipémiant des composés selon l'invention.

L'efficacité des composés selon l'invention est aussi évaluée par mesure, dans les tissus hépatiques, de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme
20 lipidique et glucidique. Plus le facteur d'induction mesuré est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique.

Les figures (6b) et (6c) représentent respectivement les niveaux d'expression hépatiques de PDK4 (Pyruvate Deshydrogenase Kinase isoforme 4, enzyme du métabolisme glucidique) et de l'ACO (acyl coenzyme A oxydase, une enzyme clé
25 impliquée dans le mécanisme de la β -oxydation des acides gras) après 7 jours de traitement avec le composé 5 (300 mg/kg/jour).

Figures 7a à 7e : Evaluation *in vivo*, chez la souris E2/E2, des propriétés hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse de HDL-cholestérol des composés selon l'invention par dosages lipidiques et mesure de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et glucidique et la dissipation d'énergie.

30

L'effet hypolipémiant des composés selon l'invention est évalué *in vivo* chez la

souris E2/E2 (humanisée pour l'isoforme E2 de l'apolipoprotéine E) par l'analyse de la répartition du cholestérol dans les différentes fractions lipoprotéiques plasmatiques et par la mesure des taux de triglycérides plasmatiques après 7 jours de traitement par voie orale. Ces taux sont comparés à ceux obtenus avec
5 des animaux contrôles (non traités par les composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet hypolipémiant des composés selon l'invention.

- La figure (7a) représente la répartition du cholestérol dans les différentes fractions lipoprotéiques plasmatiques après 7 jours de traitement avec le
10 composé 29, administré à 50 mg/kg/jour.
- La figure (7b) relate les taux de triglycérides plasmatiques après 7 jours de traitement avec le composé 29, administré à 50 mg/kg/jour.

L'efficacité des composés selon l'invention est aussi évaluée par mesure, dans les
15 tissus hépatiques et musculaires (squelettiques), de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et glucidique et la dissipation d'énergie. Plus le facteur d'induction mesuré est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique.

- La figure (7c) représente l'expression de PDK4 (Pyruvate Deshydrogenase
20 Kinase isoforme 4, enzyme du métabolisme glucidique) dans le tissu hépatique, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 29 (50 mg/kg/jour).
- La figure (7d) représente l'expression de l'ACO (acyl coenzyme A oxydase, une enzyme clé impliquée dans le mécanisme de la β -oxydation des acides
25 gras) dans le tissu hépatique, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 29 (50 mg/kg/jour).
- La figure (7e) représente l'expression d'UCP3 (uncoupling protein 3, impliquée dans la dissipation d'énergie) dans le muscle squelettique, chez la
30 souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 29 (50 mg/kg/jour).

Figures 8a à 8e : Evaluation *in vivo*, chez la souris C57Bl6, des propriétés

hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse de HDL-cholestérol des composés selon l'invention par dosages lipidiques et mesure de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme lipidique et glucidique.

- 5 L'effet des composés selon l'invention est évalué *in vivo* chez la souris C57Bl6 par la mesure des taux plasmatiques de HDL-cholestérol, de triglycérides plasmatiques et d'acides gras libres après 14 jours de traitement par voie orale; ces taux sont comparés à ceux obtenus avec des animaux contrôles (non traités par les composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet des
- 10 composés selon l'invention.
- La figure (8a) représente les taux de HDL-cholestérol plasmatique après 14 jours de traitement avec le composé 29, administré à 50 mg/kg/jour.
 - La figure (8b) représente les taux de triglycérides plasmatiques après 14 jours de traitement avec le composé 29, administré à 50 mg/kg/jour.
 - 15 - La figure (8c) représente les taux d'acides gras libres plasmatiques après 14 jours de traitement avec le composé 29, administré à 50 mg/kg/jour.

L'efficacité des composés selon l'invention est aussi évaluée par mesure, dans le tissu hépatique, de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme

20 métabolisme lipidique et glucidique. Plus le facteur d'induction mesuré est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique.

- La figure (8d) représente l'expression de PDK4 (Pyruvate Deshydrogénase Kinase isoforme 4, enzyme du métabolisme glucidique) dans le tissu hépatique, chez la souris C57Bl6, après 14 jours de traitement avec le
- 25 composé 29 (50 mg/kg/jour).
- La figure (8e) représente l'expression de l'ACO (acyl coenzyme A oxydase, une enzyme clé impliquée dans le mécanisme de la β -oxydation des acides gras) dans le tissu hépatique, chez la souris C57Bl6, après 14 jours de traitement avec le composé 29 (50 mg/kg/jour).

30

Figure 9 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices du transport inverse du cholestérol des composés selon l'invention par mesure de l'expression du gène ABCA1 dans les macrophages.

L'effet des composés selon l'invention sur le transport inverse de cholestérol a été évalué par la mesure de l'expression du gène ABCA1 dans des macrophages. Les résultats sont présentés sur la figure (9) : plus l'expression d'ABCA1 est augmentée (facteur d'induction élevé), plus le composé selon l'invention stimule le transport inverse du cholestérol.

Figure 10 : Evaluation *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires des composés selon l'invention par mesure de la sécrétion d'IL-6 par des macrophages prétraités avec les composés selon l'invention et stimulés avec du LPS.

Les effets anti-inflammatoires des composés selon l'invention ont été évalués par la mesure de la sécrétion d'interleukine 6 (IL-6) par des macrophages prétraités pendant 24 heures avec les composés selon l'invention et stimulés pendant 6 heures avec du LPS (LipoPolySaccharide, qui provoque une réponse inflammatoire des cellules). Les résultats sont présentés sur la figure (10) : plus la quantité d'IL-6 sécrétée est diminuée, plus le composé selon l'invention inhibe la réaction inflammatoire.

Figure 11 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices de l'oxydation des acides gras des composés selon l'invention.

L'effet des composés selon l'invention sur l'oxydation des acides gras a été évalué dans des cellules musculaires de souris (C_2C_{12}) par la mesure de la quantité d'eau tritiée formée durant l'oxydation mitochondriale d'acides gras marqués au ^3H . Les résultats sont représentés sur la figure (11) par le facteur d'induction c'est-à-dire le rapport entre la bêta-oxydation des acides gras induite par le composé selon l'invention et celle induite par le DMSO seul : plus ce facteur est élevé, plus le composé selon l'invention active l'oxydation des acides gras.

ABREVIATIONS

5	BINAP	2,2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
	Cbz	Benzyloxycarbonyl
	CDI	N,N-Carbonyldiimidazole
	DCC	N,N-Dicyclohexylcarbodiimide
	DCU	N,N-Dicyclohexylurée
10	DIPEA	Diisopropyléthylamine
	DMAP	Diméthylaminopyridine
	EDC	Chlorure de N-éthyl-N-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
	DMF	Diméthylformamide
	HBTU	Hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
15		tétraméthyluronium
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazole
	LDA	Lithium diisopropylamide
	Pd	Palladium
	Pd(OAc) ₂	Acétate de palladium (II)
20	Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium (0)
	PPTS	Para-toluènesulfonate de pyridinium
	PyBOP	Hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-
		oxytrispyrrolidinophosphonium
	TBTU	Tétrafluoroborate de O-(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
25		tétraméthyluronium
	THF	Tétrahydrofuranne
	X-Phos	2-Dicyclohexylphosphino-2'-4'-6'-triisopropylbiphényle

D'autres avantages et aspects de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

5

EXEMPLES

Les réactifs et catalyseurs usuels sont disponibles commercialement (Aldrich, Alfa Aesar, Acros, Fluka ou Lancaster selon les cas).

- 10 Les dérivés organométalliques (organomagnésiens) utilisés sont disponibles commercialement ou peuvent être synthétisés à partir des halogénures correspondants suivant des méthodes connues de l'homme du métier.

- 15 Les lavages sont réalisés par des solutions aqueuses saturées en chlorure de sodium (NaCl sat), des solutions molaires de soude (NaOH 1M) ou d'acide chlorhydrique (HCl 1M).

- 20 Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du Proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AC300P. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (partie par million) et les multiplicités par les abréviations usuelles.

Exemple 1 : Description des protocoles généraux de synthèse selon l'invention

25

Protocole A : substitution nucléophile aromatique

- 30 Le dérivé du type halogénure d'aryle (1 eq) est mis en solution dans l'acétonitrile (0,1 à 5 mol/l) et du carbonate de potassium (3 à 4 eq) est additionné. Le nucléophile à substituer (amine ou thiol, 1 à 3 eq) est ajouté. Le mélange est porté au reflux et agité pendant 16 h. Les sels sont filtrés et le solvant est partiellement éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et extrait par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la solution résultante est successivement

lavée par NaCl sat, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée, et évaporée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation du sel correspondant (par exemple, par préparation du chlorhydrate dans l'éther diéthylique).

5

Protocole B : alkylation médiée par la LDA

Sous atmosphère anhydre, le substrat à alkyler (1 eq) est mis en solution dans le THF (0,1 à 1 mol/l) et refroidi à -78°C . La LDA (1 à 3 eq, solution 2M dans le THF) est ajoutée goutte à goutte et le milieu est agité pendant 30 min à -78°C . Le dérivé halogéné (1 à 3 eq) est alors additionné et le milieu réactionnel est ramené lentement à température ambiante. Après quelques heures, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C , hydrolysé par une solution saturée en chlorure d'ammonium, et extrait par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la phase résultante est lavée par une solution saturée en chlorure de sodium (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole C : réarrangement de Curtius

Sous atmosphère anhydre, l'acide (1 eq) est mis en solution dans le toluène (0,1 à 1 mol/l). La triéthylamine (1,1 eq) et l'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA, 1eq) sont successivement ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis portée doucement à reflux. Le reflux est maintenu pendant 1 à 2 heures puis le milieu réactionnel est ramené à 50°C . L'alcool benzylique (3 eq) est ajouté et le milieu est porté à reflux et agité pendant 16 heures. Le milieu est ramené à température ambiante et hydrolysé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. Il est extrait par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la phase résultante est lavée par une solution saturée en chlorure de sodium (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole D : substitution d'un dérivé halogéné par un dérivé phénolique

Le dérivé du type phénol (1 eq) est mis en solution dans l'acétonitrile (0,1 à 1 mol/l) et du carbonate de potassium (3 à 4 eq) est additionné. La suspension est agitée 30 min au reflux puis le dérivé halogéné (1 à 2 eq) est ajouté goutte à goutte. Le chauffage est maintenu pendant 16 h puis le solvant est évaporé et
5 repris dans l'acétate d'éthyle. Le résidu est filtré et le filtrat est lavé successivement par HCl 1M, NaOH 1M et NaCl_{sat}. Le brut réactionnel est alors séché sur sulfate de magnésium (MgSO₄), filtré et évaporé. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

10

Protocole E : hydrogénation catalytique

Le dérivé à réduire (alcène, benzyl éther, CBz, etc.) (1 eq) est solubilisé dans le méthanol (0,1 à 1 mol/l) et additionné d'une quantité catalytique de palladium sur charbon (Pd/C 10%). Le milieu réactionnel est placé sous hydrogène à pression
15 atmosphérique pendant 16 heures. Le brut est ensuite filtré sur célite[®] et le filtrat évaporé. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole F : condensation au PyBOP

L'amine (1 eq) et l'acide (1 eq) sont mélangés dans le dichlorométhane (0,1 à 1 mol/l). La triéthylamine (1 à 3 eq) est additionnée, suivie du PyBOP (1 eq). La solution résultante est agitée pendant 1 heure à température ambiante. Le brut réactionnel est successivement lavé par HCl 1M (3 fois), NaOH 1M (3 fois) et NaCl_{sat} (3 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium
25 (MgSO₄), filtrée et évaporée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole G : hydrolyse acide des fonctions ester tert-butyliques

L'ester (1 eq) est solubilisé dans le dichlorométhane (1 à 5 mol/l) puis l'acide trifluoroacétique (1 à 5 eq) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à
30 température ambiante pendant 2 heures puis évaporé à sec. Selon les cas, le produit attendu est purifié par lavages, par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole H : saponification

L'ester (1 eq) est mis en solution dans un mélange équimoléculaire
éthanol/soude 2M (0,1 à 1 mol/l) et le mélange est agité vigoureusement pendant
5 3 h à température ambiante. Le brut réactionnel est acidifié par adjonction d'une
solution aqueuse d'acide chlorhydrique, concentré, puis extrait au
dichlorométhane (3 fois). La phase organique résultante est lavée avec NaCl sat,
séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et concentrée. Selon les cas, le
produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par
10 recristallisation.

Protocole I : condensation par HBTU/HOBt

L'acide (1 eq), la diisopropyléthylamine (1 à 3 eq), le HBTU (1 à 2 eq) et le HOBt
(0,1 à 1 eq) sont mis en solution dans le dichlorométhane (0,1 à 5 mol/l). Le
15 mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis l'amine à condenser (1
eq) est additionnée. La solution résultante est agitée pendant quelques heures à
température ambiante. Le brut réactionnel est successivement lavé par HCl 1M (3
fois), NaOH 1M (3 fois) et NaCl sat (3 fois). La phase organique est séchée sur
sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et évaporée. Selon les cas, le produit
20 attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole J : Réaction type Horner-Emmons

Sous atmosphère anhydre, l'hydruure de sodium (1 eq) est mis en suspension dans
le THF anhydre (0,1 à 5 mol/l). Le milieu est refroidi à 0°C et le phosphonate (1
25 eq) est additionné lentement. Le milieu est ramené à température ambiante et
agité pendant 30 minutes. Le dérivé carbonyle (1 eq) est ajouté puis le milieu
réactionnel est porté à reflux pendant 16 heures. Le milieu est refroidi à
température ambiante et hydrolysé par adjonction d'eau (éventuellement acide).
Le milieu est extrait par l'acétate d'éthyle (3 fois). La phase organique résultante
30 est lavée avec NaCl sat, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et
concentrée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur
gel de silice ou par recristallisation.

Protocole K : conversion d'un dérivé phénolique en dérivé acide de type 2-méthyl-phénoxy-propanoïque

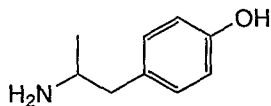
Le phénol (1 eq) est solubilisé dans l'acétone (36 à 72 eq). La soude (9 à 25 eq) est ajoutée et la suspension qui en résulte est chauffée à 35°C pendant 30 min. Le
5 chloroforme (4,5 eq) est additionné goutte à goutte au milieu sous agitation à 35°C (réaction fortement exothermique). La réaction est maintenue pendant 1 heure, refroidie à température ambiante, acidifiée par addition de HCl, et extraite par le dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la solution résultante est successivement lavée par NaCl sat, séchée sur sulfate de
10 magnésium (MgSO₄), filtrée, et évaporée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Protocole L : condensation d'un dérivé sulfonamide par EDC/DMAP

A température ambiante, le sulfonamide (1 eq) est solubilisé dans le
15 dichlorométhane (0,1 à 1 mol/l) et additionné successivement de DMAP (1 à 2 eq) et de l'acide à condenser (1 eq). Le brut réactionnel est refroidi à 0°C et l'EDC (1 eq) est ajoutée. L'agitation est maintenue pendant une nuit à température ambiante. Le brut réactionnel est successivement lavé par HCl 1M (3 fois) et NaCl sat (3 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium
20 (MgSO₄), filtrée, et évaporée. Selon les cas, le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou par recristallisation.

Exemple 2 : Synthèse des intermédiaires de type amine selon l'invention

25 **Exemple 2-1 : 4-(2-aminopropyl)phénol**



Cette amine est synthétisée en 3 étapes :

Etape 1 : 1-(4-(benzyloxy)phényl)propan-2-one

La 4-hydroxyphénylacétone est benzylée par le bromure de benzyle selon le
30 protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 90 %

Aspect : poudre jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,16 (s, 3H) ; 3,65 (s, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,96 (d, 8,6 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 8,6 Hz, 2H) ; de 7,32 à 7,47 (m, 5H).

5 Etape 2 : N-benzyl-1-(4-(benzyloxy)phényl)propan-2-amine

La cétone précédemment isolée (6,8 g, 28,1 mmol) et la benzylamine (4,6 ml, 42,2 mmol) sont solubilisés dans le méthanol (50 ml) additionné d'acide acétique (1,6 ml, 28,1 mmol). Le milieu est refroidi sous atmosphère anhydre et le borohydrure de sodium (1,6 g, 42,2 mmol) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est
10 agité pendant une nuit à température ambiante. Il est ensuite refroidi par un bain de glace et hydrolysé par adjonction d'eau (50 ml). Le composé attendu est extrait au dichlorométhane (2 x 100 ml) et la phase organique résultante est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

15 Rendement : 62 %

Aspect : huile

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,11 (d, 6,3 Hz, 3H) ; 1,52 (s(large), 1H) ; de 2,59 à 2,76 (m, 2H) ; de 2,87 à 2,97 (m, 1H) ; 3,75 (d, 13,2 Hz, 1H) ; 3,88 (d, 13,2 Hz, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,92 (d, 8,6 Hz, 2H) ; 7,10 (d, 8,6 Hz, 2H) ; de 7,21 à
20 7,48 (m, 10H).

Etape 3 : 4-(2-aminopropyl)phénol

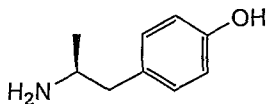
Ce composé est obtenu par hydrogénation de l'intermédiaire précédent selon le protocole E. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice
25 (dichlorométhane/méthanol 8/2, additionné de 0,1% d'ammoniaque).

Rendement : 87 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,19 (d, 6,3 Hz, 3H) ; 2,45 (dd, 13,6 Hz et 8,7 Hz, 1H) ; 2,73 (dd, 13,6 Hz et 4,7 Hz, 1H) ; 3,19 (m, 1H) ; 3,61 (m, 3H) ; 6,74
30 (d, 8,2 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,2 Hz, 2H).

Exemple 2-1(S) : (S)-4-(2-aminopropyl)phénol



Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

Etape 1 : acide (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)propanoïque.

- La L-alanine (1,0 g, 11 mmol) est solubilisée dans de l'eau distillée (20 ml) puis du carbonate de sodium (4,0 g, 36 mmol) est additionné. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante, puis le chloroformiate de benzyle (2,0 ml, 11 mmol) est additionné goutte à goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 18 h. Ensuite le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et acidifié par ajout d'acide citrique jusqu'à atteindre un pH voisin de 4. Il est extrait par le dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la phase résultante est lavée par NaCl sat (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 74 %

- Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,48 (d, 7,3 Hz, 3H) ; de 4,33 à 4,49 (m, 1H) ; de 5,14 à 5,18 (m, 2H) ; 5,37 (d, 7,3 Hz, 0,7H) ; 6,89 (s(large), 0,3H) ; de 7,33 à 7,37 (m, 5H) ; 8,76 (s (large), 1H).

- Etape 2 : (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-N-méthoxy-N-méthylpropionamide.

- Le dérivé acide précédent (407 mg, 1,82 mmol) est solubilisé dans le DMF (5 ml), sous atmosphère inerte. A 0°C, le chlorure de N,O-diméthylhydroxylamine (213 mg, 2,19 mmol), le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU, 877 mg, 2,73 mmol), puis la N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA, 0,9 ml, 5,47 mmol) sont additionnés au milieu réactionnel. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le brut est hydrolysé par ajout de NaCl sat et extrait par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la phase résultante est lavée par NaCl sat (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄), filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 93 %

Aspect : huile transparente

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,34 (d, 7 Hz, 3H) ; 3,2 (s, 3H) ; 3,77 (s, 3H) ; de 4,68 à 4,77 (m, 1H) ; de 5,05 à 5,15 (m, 2H) ; 5,67 (d, 8,2 Hz, 1H) ; de 7,30 à 7,36 (m, 5H).

5 Etape 3 : (S)-1-[(4-(benzyloxy)phényl)]-2-[(benzyloxycarbonylamino)]propan-1-one
Sous atmosphère inerte à température ambiante, le magnésium (1,1 g, 44 mmol)
est mis en suspension dans du THF fraîchement distillé (50 ml). Un cristal d'iode
est additionné au milieu réactionnel puis le mélange est porté à reflux. Ensuite le
1-(benzyloxy)-4-bromobenzène (13 g, 48 mmol), solubilisé dans 50 ml de THF
10 fraîchement distillé, est additionné goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité
au reflux du THF pendant 3 heures. La solution est refroidie à température
ambiante, puis le réactif de Grignard ainsi formé est additionné goutte à goutte sur
le (S)-2-(benzyloxycarbonylamino)-N-méthoxy-N-méthylpropionamide (3,9 g, 15
mmol) solubilisé dans du THF fraîchement distillé (50 ml). Après 1 heure
15 d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé par une
solution de HCl 1M et extrait au dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques
sont rassemblées et la phase résultante est lavée par NaCl sat (3 fois), séchée sur
sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par
chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 3/7).

20 Rendement : 84 %

Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,46 (d, 7 Hz, 3H) ; 5,16 (s, 4H) ; de 5,30 à
5,35 (m, 1H) ; 5,97 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 7,06 (d, 9,1 Hz, 2H) ; de 7,34 à 7,47 (m,
10H) ; 7,98 (d, 9,1 Hz, 2H).

25

Etape 4 : (S)-1-[(4-(benzyloxy)phényl)]-2-[(benzyloxycarbonylamino)]propan-1-ol.
L'intermédiaire précédent (4,0 g, 10 mmol) est solubilisé dans du méthanol (40 ml)
et du tétraborohydrure de sodium (1,0 g, 31 mmol) est additionné au milieu
réactionnel. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu
30 réactionnel est refroidi à 0°C, il est hydrolysé par une solution de HCl 1M et extrait
par l'acétate d'éthyle (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la
phase résultante est lavée par une solution saturée en chlorure de sodium (3 fois),

séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 2/8).

Rendement : 90 %

Aspect : solide blanc.

5

Etape 5 : (S)-[1-[4-(2-(benzyloxycarbonylamino)propyl)phénoxy]méthyl]benzène.

L'intermédiaire précédent (3,16 g, 8,08 mmol) est solubilisé dans l'acide trifluoroacétique (24 ml). Du triéthylsilane (2,82 g, 24,2 mmol) est additionné à la solution préalablement refroidie par un bain de glace. Après 5 heures d'agitation à 10 0°C, le milieu réactionnel est dilué par du dichlorométhane, hydrolysé par une solution aqueuse d'ammoniaque (28%), et extrait au dichlorométhane (3 fois). Les phases organiques sont rassemblées et la phase résultante est lavée par NaCl sat (3 fois), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 3/7).

15 Rendement : 69 %

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,14 (d, 6,7 Hz, 3H) ; de 2,64 à 2,71 (m, 1H) ; de 2,78 à 2,84 (m, 1H) ; de 3,99 à 4,04 (m, 1H) ; 4,67 (s (large), 1H) ; 5,07 (s, 2H) ; 5,12 (s, 2H) ; 6,93 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,11 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,34 à 7,48 20 (m, 10H).

Etape 6 : (S)-4-(2-aminopropyl)phénol.

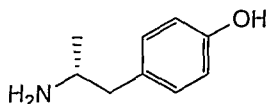
L'intermédiaire précédent (2,1 g, 5,5 mmol) est solubilisé dans le méthanol (100 ml) puis du palladium activé sur charbon (Pd/C 10%, 1,7 g) est additionné au 25 milieu réactionnel. La solution est agitée à température ambiante sous pression atmosphérique d'hydrogène. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite et un lavage abondant au méthanol est effectué. Le filtrat ainsi obtenu est concentré sous pression réduite.

Rendement : 100 %

30 Aspect : huile beige

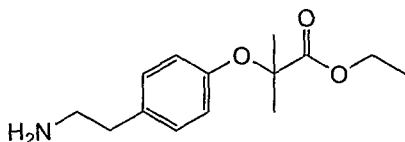
RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : conforme avec le spectre obtenu pour 2-1.

Exemple 2-1(R) : (R)-4-(2-aminopropyl)phénol



Cette amine est synthétisée suivant les mêmes procédures à partir de la D-alanine.

5 Exemple 2-2 : 2-[4-(2-aminoéthyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



Cette amine est synthétisée en 3 étapes. Dans cet exemple, elle est isolée sous forme de sel trifluoroacétate.

Etape 1 : 4-(2-N-*tert*-butoxycarbonyl-aminoéthyl)phénol

- 10 Le chlorhydrate de 4-(2-aminoéthyl)phénol (10 g, 57,59 mmol) est dissous dans un mélange de soude 1M (75 ml) et de *tert*-butanol (75 ml). Le di-*tert*-butyl dicarbonate (12,6 g, 57,59 mmol) est ajouté par portions durant 15 minutes. L'agitation est maintenue 1 h à température ambiante. Le brut réactionnel est alors
- 15 lavée par NaOH 1 M (3 x 100 ml), HCl 1M (3 x 100 ml), et NaCl sat (3 x 100 ml). La solution est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec.

Rendement : 70 %

Aspect : solide blanc

- 20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,46 (s, 9H) ; 2,71 (t, 7,1 Hz, 2H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,65 (m, 1H) ; 6,79 (d, 8,0 Hz, 2H) ; 7,01 (d, 8,0 Hz, 2H).

Etape 2 : 2-[4-(2-N-*tert*-butoxycarbonyl-aminoéthyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 25 L'intermédiaire phénolique précédent (8,5 g, 35,8 mmol) est solubilisé dans le diméthylformamide (50 ml). Le carbonate de potassium (14,85 g, 107 mmol) est ajouté et la suspension est agitée pendant 30 minutes à température ambiante. Le bromoisobutyrate d'éthyle (5,6 ml, 39,4 mmol) est alors ajouté goutte à goutte et le mélange est agité pendant 16 h à température ambiante. Les sels sont filtrés sur fritté et rincés par l'acétate d'éthyle (300 ml). Le filtrat est lavé par l'eau (100 ml),
- 30 NaOH 1M (3 x 100 ml), HCl 1M (3 x 100 ml) et NaCl sat (3 x 100 ml). La phase

organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et évaporée à sec. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 29 %

5 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,26 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,59 (s, 6H) ; 2,72 (t, 7,0 Hz, 2H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,24 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,52 (m, 1H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,05 (d, 8,5 Hz, 2H).

10 Etape 3 : trifluoroacétate de 2-[4-(2-aminoéthyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

L'intermédiaire précédent (3,3 g, 9,39 mmol) est solubilisé dans le dichlorométhane (15 ml). L'acide trifluoroacétique (15 ml) est ajouté et le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante. Les solvants sont évaporés sous

15 pression réduite. Aucune purification supplémentaire n'est nécessaire.

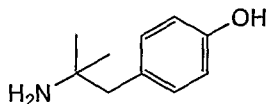
Rendement : quantitatif

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,28 (t, 7,1 Hz, 3H) ; 1,55 (s, 6H) ; 2,89 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,19 (m, 2H) ; 4,24 (q, 7,1 Hz, 2H) ; 6,76 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,06 (d, 8,5

20 Hz, 2H) ; 7,49 (s(large), 3H).

Exemple 2-3 : 4-(2-amino-2-méthylpropyl)phénol



Cette amine est synthétisée en 5 étapes :

25 Etape 1 : 3-(4-(benzyloxy)phényl)propionate de méthyle

Le 3-(4-hydroxyphényl)propionate de méthyle est benzylé selon le protocole D.

Rendement : 93 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,62 (t, 7,7 Hz, 2H) ; 2,92 (t, 7,7 Hz, 2H) ;
30 3,69 (s, 3H) ; 5,06 (s, 2H) ; 6,92 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,14 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,34 à 7,47 (m, 5H).

Etape 2 : 3-(4-(benzyloxy)phényl)-2,2-diméthylpropionate de méthyle

L'ester méthylique précédent est alkylé par l'iodure de méthyle selon le protocole B. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

5 Rendement : 53%

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,19 (s, 6H) ; 2,81 (s, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 5,05 (s, 2H) ; 6,89 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,34 à 7,46 (m, 5H).

10 Etape 3 : acide 3-(4-(benzyloxy)phényl)-2,2-diméthylpropionique

L'ester méthylique précédent est saponifié selon le protocole H.

Rendement : 95%

Aspect : poudre beige

15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,22 (s, 6H) ; 2,86 (s, 2H) ; 5,05 (s, 2H) ; 6,91 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,11 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,31 à 7,46 (m, 5H).

Etape 4 : 1-(4-(benzyloxy)phényl)-2-méthylpropan-2-ylcarbamate de benzyle

L'acide carboxylique précédent est réarrangé suivant le protocole C. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

20 Rendement : 82%

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,30 (s, 6H) ; 2,93 (s, 2H) ; 4,53 (s, 1H) ; 5,05 (s, 2H) ; 5,11 (s, 2H) ; 6,84 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,99 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,35 à 7,47 (m, 10H).

25

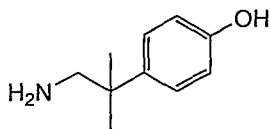
Etape 5 : 4-(2-amino-2-méthylpropyl)phénol

L'intermédiaire précédent est hydrogéné selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : quantitatif

30 Aspect : poudre beige

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 0,95 (s, 6H) ; 1,73 (s(large), 2H) ; 2,45 (s, 2H) ; 6,65 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,95 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 9,17 (s(large), 1H).

Exemple 2-4 : 4-(1-amino-2-méthylpropan-2-yl)phénol

Cette amine est synthétisée en 3 étapes :

Etape 1 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)-2-méthylpropanenitrile

- 5 Le 2-(4-(benzyloxy)phényl)acétonitrile est alkylé par l'iodure de méthyle selon le protocole B. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 40%

Aspect : solide

- 10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,72 (s, 6H) ; 5,09 (s, 2H) ; 7,00 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,35 à 7,50 (m, 7H).

Etape 2 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)-2-méthylpropan-1-amine

- 15 L'intermédiaire précédent (4,5 g, 17,9 mmol) est solubilisé dans le méthanol préalablement saturé en ammoniacque (100 ml). Le nickel de Raney (quantité catalytique) est ajouté et le milieu réactionnel est agité une nuit à 80°C sous une pression d'hydrogène de 80 bars. Le milieu est refroidi et filtré sur célite®. L'amine résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

- 20 Rendement : 70%

Aspect : solide brun

RMN ^1H (300MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, δ en ppm) : 1,30 (s, 6H) ; 2,76 (s, 2H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,96 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,26 à 7,49 (m, 7H).

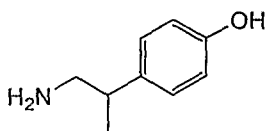
- 25 Etape 3 : 4-(1-amino-2-méthylpropan-2-yl)phénol

L'intermédiaire précédent est hydrogéné selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : 95 %

Aspect : poudre beige

- 30 RMN ^1H (300MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$, δ en ppm) : 1,30 (s, 6H) ; 2,80 (s, 2H) ; 6,72 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H).

Exemple 2-5 : 4-(1-aminopropan-2-yl)phénol

Cette amine est synthétisée en 3 étapes :

5 Etape 1 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)propanenitrile

Le 2-(4-(benzyloxy)phényl)acétonitrile est alkylé par l'iodure de méthyle selon le protocole B. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 55%

10 Aspect : solide

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,63 (d, 7,3 Hz, 3H) ; 3,87 (q, 7,3 Hz, 1H) ; 5,09 (s, 2H) ; 6,99 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,29 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,32 à 7,49 (m, 5H).

Etape 2 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)propan-1-amine

15 L'intermédiaire précédent (5,2 g, 22,1 mmol) est solubilisé dans le méthanol préalablement saturé en ammoniacque (100 ml). Le nickel de Raney (quantité catalytique) est ajouté et le milieu réactionnel est agité une nuit à 70°C sous une pression d'hydrogène de 70 bars. Le milieu est refroidi et filtré sur célite®. L'amine résultante est purifiée par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 74%

Aspect : solide

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃/D₂O, δ en ppm) : 1,24 (d, 6,7 Hz, 3H) ; de 2,69 à 2,85 (m, 3H) ; 5,07 (s, 2H) ; 6,96 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,15 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,32 à 7,49 (m, 5H).

Etape 3 : 4-(1-aminopropan-2-yl)phénol

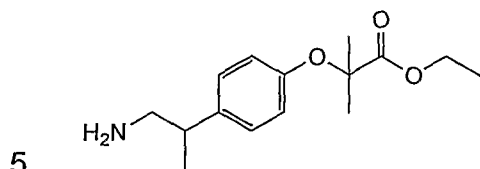
L'intermédiaire précédent est hydrogéné selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

30 Rendement : 97 %

Aspect : poudre beige

RMN ^1H (300MHz, DMSO d_6/D_2O , δ en ppm) : 1,12 (d, 6,2 Hz, 3H) ; 2,57 (m, 3H) ; 6,68 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,98 (d, 8,5 Hz, 2H).

Exemple 2-6 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



Cette amine est synthétisée en 3 étapes à partir de l'amine 2-5 suivant des procédures identiques à celles décrites dans l'exemple 2-2. L'amine est isolée sous forme de sel trifluoroacétate.

Etape 1 : 4-(1-N-*tert*-butoxycarbonyl-aminopropan-2-yl)phénol

10 Rendement : 83 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,24 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 2,86 (m, 1H) ; 3,15 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 4,45 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,08 (d, 8,5 Hz, 2H).

15

Etape 2 : 2-[4-(1-N-*tert*-butoxycarbonyl-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Rendement : 69 %

Aspect : huile incolore

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,22 à 1,29 (m, 6H) ; 1,43 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 2,86 (m, 1H) ; 3,13 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 4,25 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,41 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (d, 8,5 Hz, 2H).

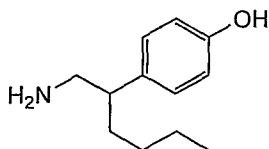
Etape 3 : trifluoroacétate de 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

25

Rendement : quantitatif

Aspect : huile jaune pâle

30 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,31 (m, 6H) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,06 (m, 2H) ; 3,21 (m, 1H) ; 4,26 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,33 (s(large), 3H) ; 6,77 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,09 (d, 8,5 Hz, 2H).

Exemple 2-7 : 4-(1-aminohexan-2-yl)phénol

Cette amine est synthétisée en 3 étapes :

5 Etape 1 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)hexanenitrile

Le 2-(4-(benzyloxy)phényl)acétonitrile est alkylé par le bromure de butyle selon le protocole B. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2).

Rendement : 33%

10 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, 7,2 Hz, 3H) ; de 1,31 à 1,55 (m, 4H) ; de 1,78 à 1,99 (m, 2H) ; 3,73 (t, 7,5 Hz, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,99 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,25 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,33 à 7,46 (m, 5H).

15 Etape 2 : 2-(4-(benzyloxy)phényl)hexan-1-amine

L'intermédiaire précédent (4,9 g, 17,5 mmol) est solubilisé dans le méthanol préalablement saturé en ammoniacque (100 ml). Le nickel de Raney (quantité catalytique) est ajouté et le milieu réactionnel est agité une nuit à 70°C sous une pression d'hydrogène de 70 bars. Le milieu est refroidi et filtré sur célite[®]. Le brut

20 résultant est utilisé tel quel pour l'étape suivante, sans analyse.

Etape 3 : 4-(1-aminohexan-2-yl)phénol

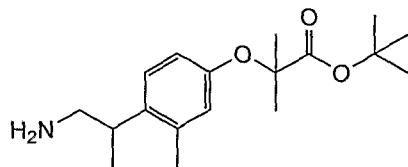
L'intermédiaire précédent est hydrogéné selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

25 Rendement : 91 %

Aspect : poudre beige

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,84 (t, 7,0 Hz, 3H) ; de 1,10 à 1,34 (m, 4H) ; de 1,44 à 1,66 (m, 2H) ; 2,55 (m, 1H) ; 2,81 (m, 1H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,37 (s(large), 3H) ; 6,72 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,00 (d, 8,5 Hz, 2H).

Exemple 2-8 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



5 Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

Etape 1 : 2-[4-acétyl-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

La 4-hydroxy-2-méthylacétophénone est alkylée selon le protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 62 %

10 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,43 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 2,51 (s, 3H) ; 2,53 (s, 3H) ; de 6,63 à 6,66 (m, 2H) ; 7,69 (d, 9,4 Hz, 1H).

Etape 2 : 2-[4-(1-(éthoxycarbonyl)prop-2-èn-2-yl)-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

15

L'intermédiaire précédent est fonctionnalisé par le phosphonoacétate de triéthyle selon le protocole J. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 38 %

20 Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) ; mélange équimolaire de 2 diastéréoisomères : 1,31 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,46 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 2,24 (s, 3H) ; 2,43 et 2,44 (s et s, 3H) ; 4,21 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 5,74 et 5,75 (s et s, 1H) ; de 6,62 à 6,70 (m, 2H) ; 6,96 (d, 8,5 Hz, 1H).

25

Etape 3 : 2-[4-(1-(éthoxycarbonyl)propan-2-yl)-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

30 Rendement : 91 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,16 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,21 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,54 (s, 6H) ; 2,30 (s, 3H) ; de 2,43 à 2,60 (m, 2H) ; de 3,40 à 3,48 (m, 1H) ; 4,06 (q, 7,0 Hz, 2H) ; de 6,64 à 6,70 (m, 2H) ; 7,01 (d, 9,4 Hz, 1H).

- 5 Etape 4 : 2-[4-(1-(hydroxycarbonyl)propan-2-yl)-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire hormis les lavages (HCl 1M puis NaCl sat).

Rendement : 93 %

- 10 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,25 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,56 (s, 6H) ; 2,30 (s, 3H) ; de 2,48 à 2,67 (m, 2H) ; 3,43 (m, 1H) ; de 6,65 à 6,67 (m, 2H) ; 7,02 (d, 9,3 Hz, 1H).

- 15 Etape 5 : 2-[4-(1-benzyloxycarbonylamino-propan-2-yl)-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'acide précédent est fonctionnalisé selon le protocole C. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 76 %

- 20 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,20 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,56 (s, 6H) ; 2,25 (s, 3H) ; de 3,13 à 3,44 (m, 3H) ; 4,69 (m, 1H) ; de 5,04 à 5,13 (m, 2H) ; de 6,67 à 6,69 (m, 2H) ; 7,01 (d, 9,4 Hz, 1H) ; de 7,34 à 7,37 (m, 5H).

- 25 Etape 6 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

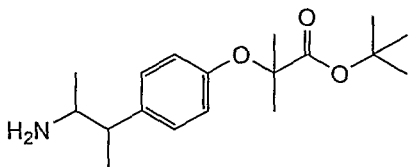
L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : quantitatif

- 30 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,18 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 2,27 (s, 3H) ; 2,51 (s(large), 2H) ; de 2,77 à 2,90 (m, 2H) ; de 2,98 à 3,05 (m, 1H) ; de 6,67 à 6,69 (m, 2H) ; 7,00 (d, 9,1 Hz, 1H).

Exemple 2-9 : 2-[4-(3-aminobutan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



5

Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

Etape 1 : 4-(3-(éthoxycarbonyl)but-2-èn-2-yl)phényl benzyl éther

La 4-benzyloxyacétophénone est fonctionnalisée par le 2-phosphonopropionate de triéthyle selon le protocole J. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 65 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères : 0,90 et 1,39 (t et t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,81 et 2,02 et 2,09 et 2,25 (m, 6H) ; 3,89 et 4,28 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 5,08 et 5,09 (s et s, 2H) ; de 6,91 à 7,01 (m, 2H) ; de 7,07 à 7,14 (m, 2H) ; de 7,33 à 7,49 (m, 5H).

Etape 2 : 4-(3-(éthoxycarbonyl)butan-2-yl)phénol

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : 99 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères : 0,94 (d, 7,0 Hz, 1,2/3H) ; 1,07 (t, 7,0 Hz, 1,8/3H) ; de 1,18 à 1,33 (m, 6H) ; de 2,48 à 2,66 (m, 1H) ; de 2,82 à 3,01 (m, 1H) ; 3,52 (s, 1H) ; 3,95 et 4,20 (q et q, 7,0 Hz, 2H) ; de 6,71 à 6,81 (m, 2H) ; de 7,03 à 7,07 (m, 2H).

Etape 3 : 2-[4-(3-(éthoxycarbonyl)butan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire phénolique est alkylé selon le protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 79 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères :
0,91 et 1,16 (d et d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,04 et 1,29 (t et t, 7,0 Hz, 3H) ; de 1,22 à 1,25
5 (m, 3H) ; 1,44 et 1,45 (s et s, 9H) ; 1,55 et 1,57 (s et s, 6H) ; de 2,46 à 2,64 (m,
1H) ; de 2,80 à 3,03 (m, 1H) ; 3,92 et 4,18 (q et q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,80 (m, 2H) ; 7,05
(m, 2H).

10 Etape 4 : 2-[4-(3-(hydroxycarbonyl)butan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de
tert-butyle

L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Le résidu est purifié
par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 81 %

Aspect : huile jaune pâle

15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères :
0,95 et 1,15 (d et d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,28 (m, 3H) ; 1,44 et 1,45 (s et s, 9H) ; 1,56 et
1,57 (s et s, 6H) ; de 2,48 à 2,71 (m, 1H) ; de 2,80 à 3,16 (m, 1H) ; 6,80 (m, 2H) ;
7,06 (m, 2H).

20 Etape 5 : 2-[4-(3-benzyloxycarbonylamino-butan-2-yl)phénoxy]-2-
méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'acide précédent est fonctionnalisé selon le protocole C. Le brut est purifié par
chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 81 %

25 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères :
0,95 et 1,06 (d et d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,27 (m, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; de
2,72 à 2,87 (m, 1H) ; 3,89 (m, 1H) ; 4,51 (m, 1H) ; de 5,01 à 5,12 (m, 2H) ; 6,81
(m, 2H) ; 7,04 (m, 2H), de 7,33 à 7,39 (m, 5H).

30

Etape 6 : 2-[4-(3-aminobutan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

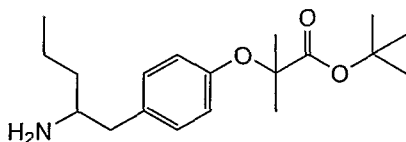
L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est
nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : 97%

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 des 2 diastéréoisomères :
 0,98 et 1,14 (d et d, 6,4 Hz, 3H) ; de 1,22 à 1,30 (m, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,57 (s,
 5 6H) ; 1,92 (s(large), 2H) ; de 2,48 à 2,64 (m, 1H) ; 2,99 (m, 1H) ; 6,81 (m, 2H) ;
 7,07 (m, 2H).

Exemple 2-10 : 2-[4-(2-aminopentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



10

Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

Etape 1 : 2-[4-formylphénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Le 4-hydroxybenzaldehyde est alkylé selon le protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15).

15 Rendement : 49 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,40 (s, 9H) ; 1,62 (s, 6H) ; 6,89 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,77 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 9,86 (s, 1H).

20 Etape 2 : 2-[4-(2-(éthoxycarbonyl)pentényl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est fonctionnalisé par le phosphonopentanoate de triéthyle selon le protocole J. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

25 Rendement : 81 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,99 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,35 (t, 7,0 Hz, 3H) ;
 1,44 (s, 9H) ; de 1,54 à 1,64 (m, 8H) ; de 2,48 à 2,54 (m, 2H) ; 4,26 (q, 7,0 Hz, 2H)
 ; 6,86 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,28 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,60 (s, 1H).

30

Etape 3 : 2-[4-(2-(éthoxycarbonyl)pentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

5 Rendement : 95 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,89 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,13 (t, 7,0 Hz, 3H) ; de 1,26 à 1,64 (m, 19H) ; de 2,56 à 2,88 (m, 3H) ; 4,04 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,77 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,5 Hz, 1H).

10

Etape 4 : 2-[4-(2-(hydroxycarbonyl)pentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire hormis les lavages (HCl 1M puis NaCl sat).

15 Rendement : quantitatif

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,87 (t, 7,3 Hz, 3H) ; de 1,25 à 1,64 (m, 19H) ; de 2,58 à 2,95 (m, 3H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,05 (d, 8,5 Hz, 1H).

20 Etape 5 : 2-[4-(2-(benzyloxycarbonylamino)pentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'acide précédent est fonctionnalisé selon le protocole C. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 46 %

25 Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,88 (t, 6,4 Hz, 3H) ; de 1,27 à 1,65 (m, 19H) ; 2,73 (m, 2H) ; 3,86 (m, 1H) ; 4,54 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,5 Hz, 1H) ; de 7,29 à 7,40 (m, 5H).

30 Etape 6 : 2-[4-(2-aminopentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

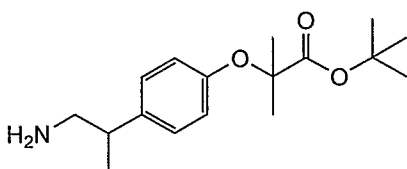
Rendement : 94 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, 5,6 Hz, 3H) ; de 1,25 à 1,66 (m, 19H) ; 2,29 (s(large), 2H) ; 2,45 (m, 1H) ; 2,74 (m, 1H) ; 2,99 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 1H).

5

Exemple 2-11 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

10 Etape 1 : 4-(1-(éthoxycarbonyl)prop-1-èn-2-yl)phényl benzyl éther

La 4-benzyloxyacétophénone est fonctionnalisée par le 2-phosphonoacétate de triéthyle selon le protocole J. Le brut est utilisé tel quel pour l'étape suivante, sans analyses.

15 Etape 2 : 4-(1-(éthoxycarbonyl)propan-2-yl)phénol

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétone 9/1).

Rendement : 26 %

Aspect : huile incolore

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,20 (t, 7,1 Hz, 3H) ; 1,28 (d, 7,0 Hz, 3H), 2,57 (m, 2H) ; 3,21 (m, 1H) ; 4,09 (q, 7,1 Hz, 2H) ; 5,29 (s(large), 1H) ; 6,74 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,09 (d, 8,5 Hz, 2H).

25 Etape 3 : 2-[4-(1-(éthoxycarbonyl)propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire phénolique est alkylé selon le protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 80 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,17 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,27 (d, 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 2,53 (m, 2H) ; 3,22 (m, 1H) ; 4,06 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,79 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,07 (d, 8,8 Hz, 2H).

- 5 Etape 4 : 2-[4-(1-(hydroxycarbonyl)propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : quantitatif

- 10 Aspect : huile jaune

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,29 (d, 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H) ; 1,56 (s, 6H) ; 2,60 (m, 2H) ; 3,21 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,08 (d, 8,8 Hz, 2H).

- 15 Etape 5 : 2-[4-(1-benzyloxycarbonylamino-propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'acide précédent est fonctionnalisé selon le protocole C. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 71 %

Aspect : huile incolore

- 20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,24 (d, 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,87 (m, 1H) ; 3,21 (m, 1H) ; 3,46 (m, 1H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; 6,81 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,05 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,35 (m, 5H).

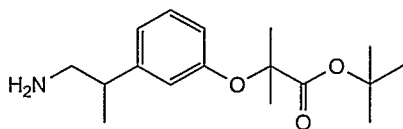
- 25 Etape 6 : 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle
L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : 98%

Aspect : huile incolore

- 30 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,22 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H) ; 1,56 (s, 6H) ; 1,77 (s(large, 2H) ; de 2,68 à 2,83 (m, 3H) ; 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 2H).

Exemple 2-12 : 2-[3-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



5 Cette amine est synthétisée en 6 étapes :

Etape 1 : 2-(3-acétylphénoxy)-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

La 3-hydroxyacétophénone est alkylée selon le protocole D. Le brut est purifié par filtration sur gel de silice (élution par le dichlorométhane) et précipitation par l'éther de pétrole.

10 Rendement : 81 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,47 (s, 9H) ; 1,61 (s, 6H) ; 2.58 (s, 3H) ; 7.08 (dd, 7.9 Hz, 2.0 Hz) ; 7.34 (t, 7.9 Hz, 1H) ; 7.46 (m, 1H), 7.57 (dd, 7.9 Hz, 2.0 Hz).

15

Etape 2 : 2-(3-(1-(éthoxycarbonyl)prop-1-èn-2-yl)phénoxy)-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est fonctionnalisé par le 2-phosphonoacétate de triéthyle selon le protocole J. Le brut est utilisé tel quel pour l'étape suivante, sans analyses.

20

Rendement : quantitatif

Aspect : huile jaune pâle

Etape 3 : 2-[3-(1-(éthoxycarbonyl)propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

25

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Le brut est utilisé tel quel pour l'étape suivante, après filtration du catalyseur et évaporation.

Rendement : quantitatif

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,20 (t, 7,1 Hz, 3H) ; 1,28 (d, 7,0 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H) ; 1.57 (s, 6H) ; 2,57 (m, 2H) ; 3,21 (m, 1H) ; 4,09 (q, 7,1 Hz, 2H) ; 6,68 (dd, 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H) ; 6,76 (m, 1H) ; 6,84 (d, 8.0 Hz, 1H) ; 7,15 (t, 8.0 Hz, 1H).

- 5 Etape 4 : 2-[3-(1-(hydroxycarbonyl)propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 17 %

- 10 Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,29 (d, 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,60 (m, 2H) ; 3,21 (m, 1H) ; 6,70 (dd, 8,0 Hz, 2.0 Hz, 2H) ; 6.76 (m, 1H) ; 6.84 (d, 8.0 Hz, 1H) ; 7.17 (t, 8.0 Hz).

- 15 Etape 5 : 2-[3-(1-benzyloxycarbonylamino-propan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'acide précédent est fonctionnalisé selon le protocole C. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 97 %

- 20 Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,24 (d, 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 2,88 (m, 1H) ; 3,21 (m, 1H) ; 3,49 (m, 1H) ; 4,64 (m, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; de 6,68 à 6,74 (m, 2H) ; 6,81 (d, 7.9 Hz, 1H) ; 7.17 (t, 7.9 Hz, 1H) ; 7,35 (m, 5H).

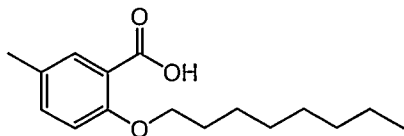
- 25 Etape 6 : 2-[3-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

L'intermédiaire précédent est réduit selon le protocole E. Aucune purification n'est nécessaire hormis la filtration du catalyseur.

Rendement : 99%

Aspect : huile incolore

- 30 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,34 (d, 6,1 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; de 2,95 à 3,15 (m, 3H) ; 6,31 (s(large, 2H) ; 6,70 (dd, 7.9 Hz, 2.0 Hz, 1H) ; 6,80 (m, 1H) ; 6.87 (d, 7.9 Hz, 1H) ; 7.19 (t, 7.9 Hz, 1H).

Exemple 3 : Synthèse des intermédiaires de type acide selon l'invention**Exemple 3-1 : acide 5-méthyl-2-octyloxybenzoïque**

5

Cet acide est synthétisé en 2 étapes :

Etape 1 : 5-méthyl-2-octyloxybenzoate de méthyle

Le 5-méthylsalicylate de méthyle est alkylé par le 1-iodooctane selon le protocole D. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

10 Rendement : quantitatif

Aspect : huile jaune

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,89 (t, 6,9 Hz, 3H) ; 1,31 (m, 8H) ; 1,46 (m, 2H) ; 1,81 (m, 2H) ; 2,29 (s, 3H) ; 3,87 (s, 3H) ; 3,99 (t, 6,4 Hz, 2H) ; 6,84 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,22 (dd, 8,5 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 7,59 (d, 2,3 Hz, 1H).

15

Etape 2 : acide 5-méthyl-2-octyloxybenzoïque

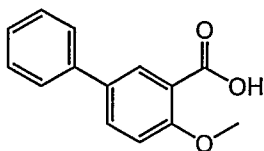
L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

Rendement : 96 %

20 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,89 (t, 6,9 Hz, 3H) ; 1,32 (m, 8H) ; 1,48 (m, 2H) ; 1,88 (m, 2H) ; 2,34 (s, 3H) ; 4,22 (t, 6,7 Hz, 2H) ; 6,95 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,34 (dd, 8,5 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 7,99 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 11,12 (s, 1H).

25 **Exemple 3-2 : acide 2-méthoxy-5-phénylbenzoïque**



Cet acide est synthétisé en 2 étapes :

Etape 1 : 2-méthoxy-5-phénylbenzoate de méthyle

Le 5-bromo-2-méthoxybenzoate de méthyle (9,0 g, 37 mmol), le bromure de n-tétrabutylammonium (44 g, 137 mmol) et le tétrakis(triphénylphosphine)palladium (0,4 g, 0,4 mmol) sont chauffés à 120°C jusqu'à ce que le milieu se liquéfie et prenne une coloration marron clair. La solution aqueuse de carbonate de potassium 2M (41 ml, 81 mmol) puis l'acide phénylboronique (5,4 g, 44 mmol) sont alors ajoutés et le milieu est agité 1,5 h à 120°C. Après retour à température ambiante, le milieu est extrait par de l'éther diéthylique (3 × 80 ml). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et évaporée. L'huile ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 9/1).

10 Rendement : 70 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 3,89 (s, 3H) ; 3,95 (s, 3H) ; 7,06 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,71 (dd, 8,8 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,07 (d, 2,3 Hz, 1H).

15

Etape 2 : acide 2-méthoxy-5-phénylbenzoïque

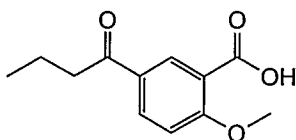
L'intermédiaire précédent est saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

Rendement : 75 %

20 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 4,15 (s, 3H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 1H) ; de 7,36 à 7,49 (m, 3H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,82 (dd, 8,5 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 8,47 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 10,81 (s(large), 1H).

25 **Exemple 3-3** : acide 5-butanoyl-2-méthoxybenzoïque



Cet acide est synthétisé en 3 étapes :

Etape 1 : 5-butanoyl-2-hydroxybenzoate de méthyle

Le chlorure d'aluminium (28,0 g, 210 mmol) est mis en suspension dans le dichlorométhane (500 ml). Le salicylate de méthyle (10,0 g, 65,7 mmol) est additionné et la solution est refroidie à 0°C. Le chlorure de butanoyl est

additionné goutte à goutte au mélange et le milieu est agité pendant 16 heures à température ambiante. Le brut est neutralisé par adjonction de glace et l'attendu est extrait par du dichlorométhane (200 ml). Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

5 Rendement : 48 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,01 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,76 (m, 2H) ; 2,90 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 4,00 (s, 3H) ; 7,03 (d, 8,6 Hz, 1H) ; 8,09 (dd, 8,6 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,49 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 11,21 (s, 1H).

10

Etape 2 : 5-butanoyl-2-méthoxybenzoate de méthyle

L'intermédiaire précédent est alkylé par l'iodure de méthyle selon le protocole D. Le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

15 Rendement : 96 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,00 (t, 7,6 Hz, 3H) ; 1,76 (m, 2H) ; 2,92 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 3,97 (s, 3H) ; 7,03 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 8,11 (dd, 8,8 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,40 (d, 2,3 Hz, 1H).

20

Etape 3 : acide 5-butanoyl-2-méthoxybenzoïque

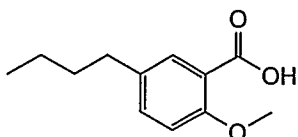
L'intermédiaire précédent saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

Rendement : 93 %

25 Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,02 (t, 7,6 Hz, 3H) ; 1,78 (m, 2H) ; 2,98 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 4,17 (s, 3H) ; 7,16 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 8,26 (dd, 8,8 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,76 (d, 2,3 Hz, 1H).

30 **Exemple 3-4** : acide 5-butyl-2-méthoxybenzoïque



Ce composé est obtenu par réduction de l'acide 3-3 selon la procédure suivante :

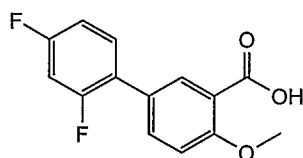
L'acide 3-3 (1,0 g, 4,5 mmol) est dissous dans le TFA (10 ml). Le triéthylsilane (719 μ l, 4,5 mmol) est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à 55°C pendant 6 heures. Le milieu est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 66 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,93 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,34 (m, 2H) ; 1,59 (m, 2H) ; 2,61 (t, 7,6 Hz, 2H) ; 4,07 (s, 3H) ; 6,99 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,38 (dd, 8,5 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,01 (d, 2,3 Hz, 1H).

Exemple 3-5 : acide 5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzoïque



15

Cet acide est synthétisé en 2 étapes :

Etape 1 : 5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzoate de méthyle

L'acide 5-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxybenzoïque (5,0 g, 20 mmol) est solubilisé dans l'acétonitrile (100 ml). Le carbonate de potassium est ajouté (13,9 g, 100 mmol) et le milieu est chauffé à 60 °C. L'iodure de méthyle est additionné (3,0 ml, 48 mmol) et le milieu est agité vigoureusement pendant 16 heures. Le milieu est refroidi, repris par l'eau (50 ml) et extrait par l'acétate d'éthyle (160 ml). La phase organique est lavée par NaCl sat, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et évaporée. Il est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

25 Rendement : quantitatif

Aspect : solide jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 3,94 (s, 3H) ; 3,97 (s, 3H) ; de 6,85 à 7,00 (m, 2H) ; 7,06 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,64 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,95 (s, 1H).

30 Etape 2 : acide 5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzoïque

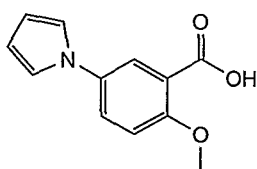
L'intermédiaire précédent saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

Rendement : 87 %

Aspect : poudre blanche

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 4,15 (s, 3H) ; de 6,90 à 7,05 (m, 2H) ; 7,16 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,43 (m, 1H) ; 7,76 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 10,76 (s(large), 1H).

Exemple 3-6 : acide 5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzoïque



Cet acide est synthétisé en 2 étapes :

Etape 1 : 5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzoate de méthyle

- 15 L'acide 5-(pyrrol-1-yl)-2-hydroxybenzoïque (2,0 g, 9,8 mmol) est solubilisé dans l'acétonitrile (100 ml). Le carbonate de potassium est ajouté (4,4 g, 31 mmol) et le milieu est chauffé à 60 °C. L'iodure de méthyle est additionné (1,5 ml, 24 mmol) et le milieu est agité vigoureusement pendant 3 jours. Le milieu est refroidi, repris par l'eau (50 ml) et extrait par l'acétate d'éthyle (160 ml). La phase organique est lavée par NaCl sat, séchée sur sulfate de magnésium (MgSO_4), filtrée et évaporée. Il est utilisé tel quel pour l'étape suivante.

- 20 Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 3,94 (s, 3H) ; 3,96 (s, 3H) ; 6,36 (m, 2H) ; 7,04 (m, 3H) ; 7,51 (dd, 9,1 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 7,85 (d, 2,6 Hz, 1H).

- 25 Etape 2 : acide 5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzoïque

L'intermédiaire précédent saponifié selon le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire après les lavages.

Rendement : 79 %

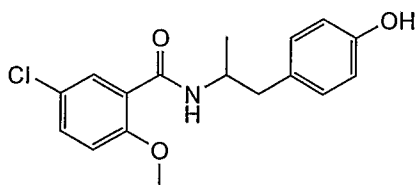
Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 4,14 (s, 3H) ; 6,38 (m, 2H) ; 7,09 (m, 2H) ; 7,15 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,61 (dd, 9,1 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 8,25 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 10,78 (s, 1H).

5

Exemple 4 : Synthèse des intermédiaires de formule (VIII) selon l'invention

Exemple 4-1 : 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



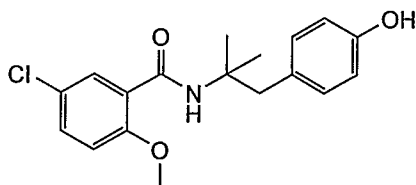
- 10 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4).

Rendement : 82 %

Aspect : huile incolore

- 15 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,22 (d, 6,6 Hz, 3H) ; de 2,74 à 2,89 (m, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 4,45 (m, 1H) ; 5,45 (s, 1H) ; 6,79 (d, 8,3 Hz, 2H) ; 6,89 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,09 (d, 8,3 Hz, 2H) ; 7,38 (dd, 8,8 Hz et 2,8 Hz, 1H) ; 7,74 (d, 7,4 Hz, 1H) ; 8,17 (d, 2,8 Hz, 1H).

- 20 **Exemple 4-2 : 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénol**



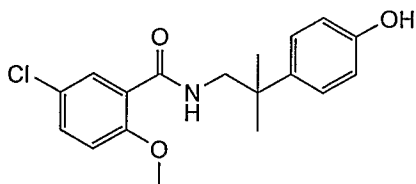
- 25 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-3 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 81 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,43 (s, 6H) ; 3,08 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 5,18 (s(large), 1H) ; 6,74 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,87 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,03 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,37 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,50 (s, 1H) ; 8,15 (d, 2,6 Hz, 1H).

5 **Exemple 4-3** : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-4 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 98/2).

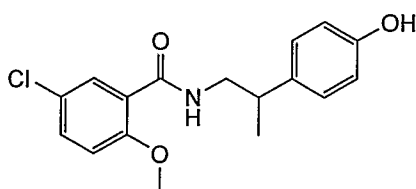
10 Rendement : 68 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,25 (s, 6H) ; 3,46 (d, 5,9 Hz, 2H) ; 3,68 (s, 3H) ; 6,75 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,12 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,22 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,50 (dd, 9,1 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,70 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 7,78 (t, 5,9 Hz, 1H) ; 9,27 (s, 1H).

15

Exemple 4-4 : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-5 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

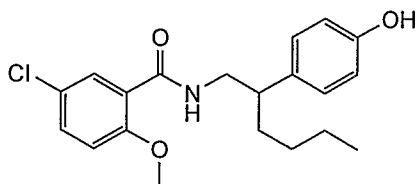
20

Rendement : 65 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,19 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 2,89 (m, 1H) ; 3,31 (m, 1H) ; 3,44 (m, 1H) ; 3,75 (s, 3H) ; 6,71 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,49 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,62 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 8,04 (m, 1H) , 9,22 (s, 1H).

25

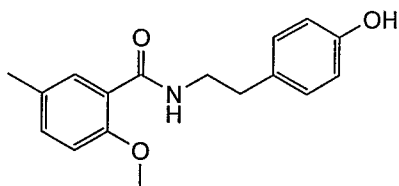
Exemple 4-5 : 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénol

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-7 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 33 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 0,80 (t, 7,3 Hz, 3H) ; de 1,02 à 1,65 (m, 6H) ; 2,72 (m, 1H) ; 3,27 (m, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 6,72 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,11 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,48 (dd, 9,1 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,62 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 7,96 (t, 5,4 Hz, 1H) , 9,23 (s, 1H).

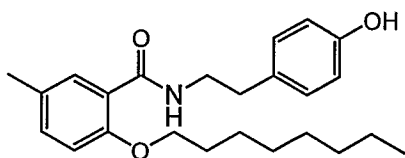
Exemple 4-6 : 4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénol

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre la tyramine et l'acide 2-méthoxy-5-méthylbenzoïque selon le protocole I. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 1/1).

Rendement : 68 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,32 (s, 3H) ; 2,85 (t, 6,9 Hz, 2H) ; de 3,69 à 3,77 (m, 5H) ; 6,67 (s(large), 1H) ; de 6,81 à 6,87 (m, 3H) ; 7,09 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,23 (dd, 8,5 Hz, 1,7 Hz, 1H) ; de 8,01 à 8,07 (m, 2H).

Exemple 4-7 : 4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénol

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre la tyramine et l'acide 3-1 selon le protocole I. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 55/45).

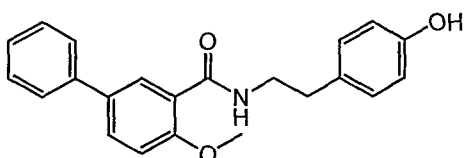
Rendement : 55 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,89 (t, 6,7 Hz, 3H) ; de 1,29 à 1,43 (m, 10H) ; 1,68 (m, 2H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,85 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,71 (m, 2H) ; 4,01 (t, 6,7 Hz, 2H) ; 6,83 (m, 3H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,21 (dd, 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 8,05 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 8,28 (t, 5,5 Hz, 1H).

10

Exemple 4-8 : 4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre la tyramine et l'acide 3-2 selon le protocole I. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 55/45) puis recristallisé dans le toluène.

15

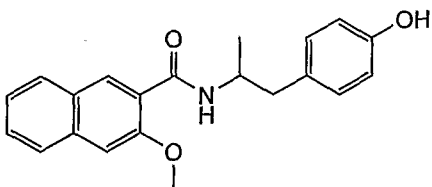
Rendement : 46 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,89 (t, 6,8 Hz, 2H) ; 3,77 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 5,19 (s(large), 1H) ; 6,84 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,62 (m, 2H) ; 7,68 (dd, 8,5 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 7,97 (m, 1H) ; 8,51 (d, 2,3 Hz, 1H).

20

Exemple 4-9 : 4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénol



25

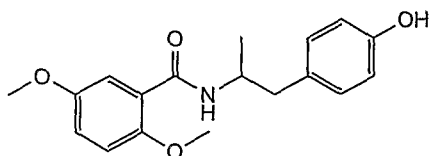
Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 3-méthoxy-2-naphtoiïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 85/15).

Rendement : 90 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,26 (d, 6,4 Hz, 3H) ; de 2,75 à 2,90 (m, 2H) ; 3,94 (s, 3H) ; 4,52 (m, 1H) ; 5,31 (s, 1H) ; 6,84 (d, 8,2 Hz, 2H) ; 7,08 (d, 8,2 Hz, 2H) ; 7,16 (s, 1H) ; 7,37 (m, 1H) ; 7,51 (m, 1H) ; 7,72 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,86 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 8,02 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,73 (s, 1H).

Exemple 4-10 : 4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénol



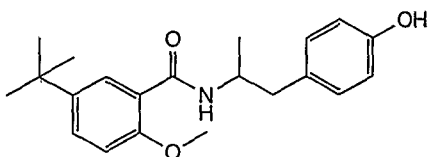
Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 2,5-diméthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 91 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,23 (d, 6,5 Hz, 3H) ; de 2,72 à 2,87 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 4,45 (m, 1H) ; 6,72 (s, 1H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,90 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 6,99 (dd, 8,8 Hz et 3,2 Hz, 1H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,74 (d, 3,2 Hz, 1H) ; 8,03 (d, 7,9 Hz, 1H).

Exemple 4-11 : 4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 5-tertiobutyl-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

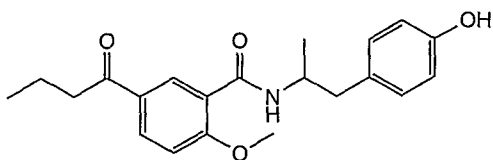
Rendement : 54 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,22 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,31 (s, 9H) ; de 2,71 à 2,88 (m, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; 4,45 (m, 1H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,89 (d, 8,8 Hz,

1H) ; 6,91 (s, 1H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 7,95 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,25 (d, 2,6 Hz, 1H).

Exemple 4-12 : 4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



5

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 3-3 selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2).

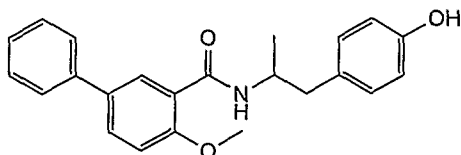
Rendement : 71 %

10 Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,99 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,25 (d, 6,7 Hz, 3H) ; de 2,75 à 2,89 (m, 2H) ; 2,97 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,96 (s, 3H) ; de 4,43 à 4,52 (m, 1H) ; 6,24 (s, 1H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,08 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,72 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 8,12 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 8,79 (d, 2,6 Hz, 1H).

15

Exemple 4-13 : 4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 3-2 selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2).

20

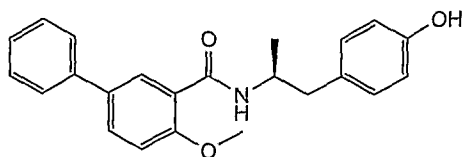
Rendement : quantitatif

Aspect : solide blanc

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,24 (d, 6,4 Hz, 3H) ; de 2,74 à 2,88 (m, 2H) ; 3,89 (s, 3H) ; 4,45 (m, 1H) ; 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,00 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,07 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,29 à 7,44 (m, 3H) ; 7,59 (d, 7,0 Hz, 2H) ; 7,66 (dd, 8,8 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 7,92 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,46 (d, 2,3 Hz, 1H).

25

Exemple 4-13(S) : (S)-4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



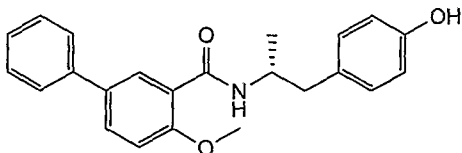
Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1(S) et l'acide 3-2 selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2).

5 Rendement : 91 %

Aspect : solide blanc

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : conforme avec le spectre obtenu pour 4-13.

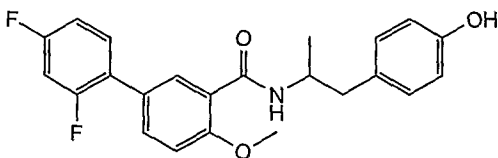
Exemple 4-13(R) : (R)-4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



10

Cet intermédiaire est obtenu suivant la même procédure à partir de l'amine 2-1(R).

Exemple 4-14 : 4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



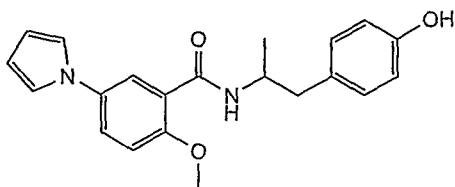
15 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 3-5 selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 98/2).

Rendement : quantitatif

Aspect : huile incolore

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,24 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 2,82 (m, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,48 (m, 1H) ; 6,55 (s, 1H) ; 6,78 (d, 8,2 Hz, 2H) ; de 6,85 à 6,95 (m, 2H) ; 7,02 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,07 (d, 8,2 Hz, 2H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,60 (dd, 8,5 Hz, 2,1 Hz, 2H) ; 7,86 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,32 (d, 2,1 Hz, 1H).

25 **Exemple 4-15 :** 4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol



Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 3-6 selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 98/2).

5 Rendement : quantitatif

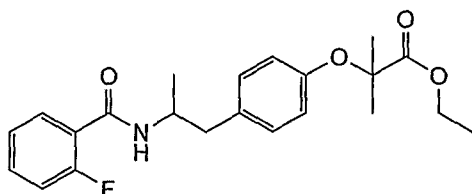
Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,24 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 2,83 (m, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 4,46 (m, 1H) ; 6,34 (m, 2H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,00 (d, 9,1 Hz, 1H) ; de 7,05 à 7,20 (m, 4H) ; 7,45 (dd, 9,1 Hz, 2,9 Hz, 1H) ; 7,88 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,25 (d, 2,9 Hz, 1H).

10

Exemple 5 : Synthèse des intermédiaires de formule (IX) selon l'invention

15 **Exemple 5-1 :** 2-[4-[2-(2-fluorobenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 4-[2-(2-fluorobenzamido)propyl]phénol

20 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 2-fluorobenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

Rendement : 46 %

Aspect : poudre blanche

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,24 (d, 6,7 Hz, 3H) ; de 2,73 à 2,92 (m, 2H) ; 4,47 (m, 1H) ; 5,57 (s, 1H) ; 6,66 (m, 1H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 7,26 (m, 1H) ; de 7,43 à 7,51 (m, 1H) ; 8,08 (m, 1H).

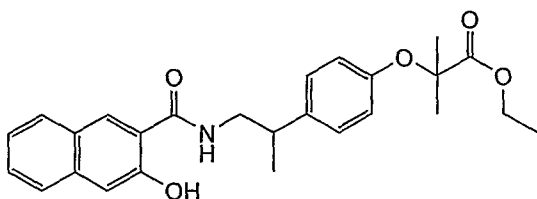
Etape 2 : 2-[4-[2-(2-fluorobenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle
Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le
dérivé phénolique précédent selon le protocole D. Il est purifié par
5 chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

Rendement : 64 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,23 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,74 à 2,93
(m, 2H) ; 4,23 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 6,59 (m, 1H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ;
10 7,09 (m, 3H) ; 7,26 (m, 1H) ; 7,46 (m, 1H) ; 8,08 (m, 1H).

Exemple 5-2 : 2-[4-[1-((3-hydroxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



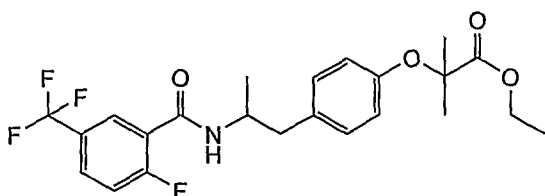
15 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-6 et l'acide 3-hydroxy-2-naphthoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

Rendement : 64 %

Aspect : poudre blanche

20 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,24 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,37 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,62 (s, 6H) ; de 3,05 à 3,12 (m, 1H) ; de 3,36 à 3,45 (m, 1H) ; de 3,83 à 3,92 (m, 1H) ; 4,24 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,43 (m, 1H) ; 6,86 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,17 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,30 (m, 2H) ; 7,48 (m, 1H) ; 7,69 (m, 3H) ; 11,69 (s, 1H).

25 **Exemple 5-3 :** 2-[4-[2-(2-fluoro-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 4-[2-(2-fluoro-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénol

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-1 et l'acide 2-fluoro-5-trifluorométhylbenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie
5 sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 64 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,25 (d, 6,4 Hz, 3H) ; de 2,75 à 2,90 (m, 2H) ; 4,46 (m, 1H) ; 6,63 (m, 1H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,23
10 (m, 1H) ; 7,73 (m, 1H) ; 8,37 (dd, 7,0 Hz et 2,3 Hz, 1H).

Etape 2 : 2-[4-[2-(2-fluoro-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

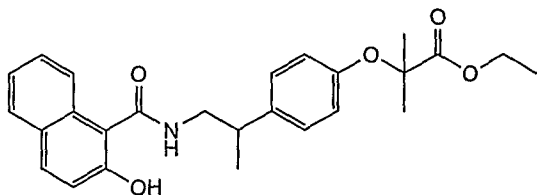
Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le
15 dérivé phénolique précédent selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 49 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,21 à 1,26 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de
20 2,76 à 2,92 (m, 2H) ; 4,23 (q, 7,3 Hz, 2H) ; 4,46 (m, 1H) ; 6,55 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,10 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,23 (m, 1H) ; 7,72 (m, 1H) ; 8,39 (dd, 7,0 Hz et 2,3 Hz, 1H).

Exemple 5-4 : 2-[4-[1-((2-hydroxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle
25



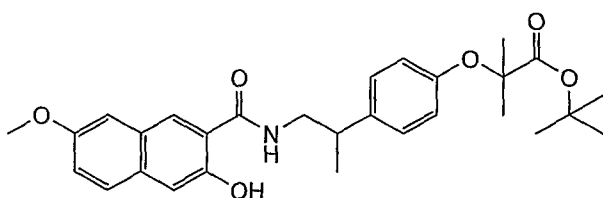
Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-6 et l'acide 2-hydroxy-1-naphtoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur
30 gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 44 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,21 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,37 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,60 (s, 6H) ; 3,14 (m, 1H) ; 3,53 (m, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,21 (q, 7,3 Hz, 2H) ;
 5 6,24 (m, 1H) ; 6,86 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,13 à 7,21 (m, 3H) ; de 7,26 à 7,33 (m, 2H) ; 7,58 (m, 1H) ; de 7,73 à 7,79 (m, 2H).

Exemple 5-5 : 2-[4-[1-((3-hydroxy-7-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle



10

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-11 et l'acide 3-hydroxy-7-méthoxy-2-naphtoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1).

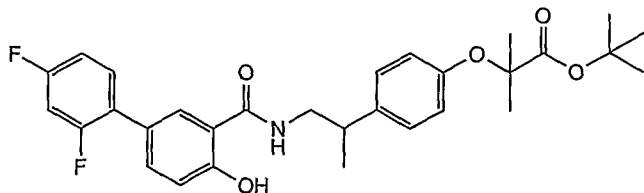
Rendement : 27 %

15 Aspect : poudre jaune pâle

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,36 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,43 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,07 (m, 1H) ; 3,39 (m, 1H) ; de 3,83 à 3,91 (m, 4H) ; 6,24 (s, 1H) ; 6,41 (m, 1H) ; 6,89 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 6,98 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 7,15 (m, 3H) ; 7,26 (s, 1H) ; de 7,56 à 7,59 (m, 2H).

20

Exemple 5-6 : 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoate de *tert*-butyle



25 Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-11 et l'acide 5-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 70 %

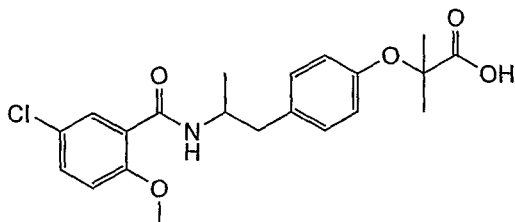
Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,42 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,80 (m, 1H) ; 6,24 (s(large), 1H) ; 6,84 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 6,90 à 7,00 (m, 2H) ; 7,04 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,20 à 7,35 (m, 2H) ; 7,50 (d, 8,8 Hz, 1H).

Exemple 6 : Synthèse des composés selon l'invention

10

Composé 1 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

15 Etape 1 : 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-1 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4).

20 Rendement : 80 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,19 à 1,27 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,75 à 2,90 (m, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; 4,24 (q, 7,0 Hz, 2H) ; de 4,38 à 4,51 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,89 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,11 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,37 (dd, 8,8 Hz et 2,8 Hz, 1H) ; 7,68 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 8,17 (d, 2,8 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

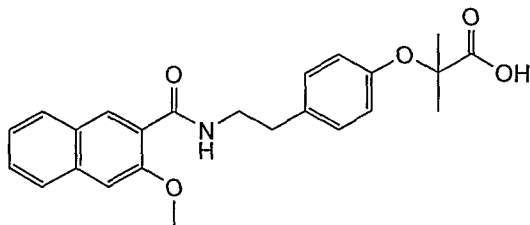
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 48 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,10 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 1,43 (s, 6H) ; de 2,64 à 2,80 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 4,13 (m, 1H) ; 6,76 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,07 à 7,15 (m, 3H) ; de 7,47 à 7,54 (m, 2H) ; 8,02 (d, 7,6 Hz, 1H).

10 **Composé 2 : Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque**



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-2 et l'acide 3-méthoxy-2-naphtoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 27 %

20 Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,22 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,58 (s, 6H) ; 2,86 (t, 6,7 Hz, 2H) ; de 3,71 à 3,80 (m, 5H) ; 4,21 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,83 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,09 à 7,15 (m, 3H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,67 (d, 8,2Hz, 1H) ; 7,84 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 7,99 (m, 1H) ; 8,73 (s, 1H).

25

Etape 2 : acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

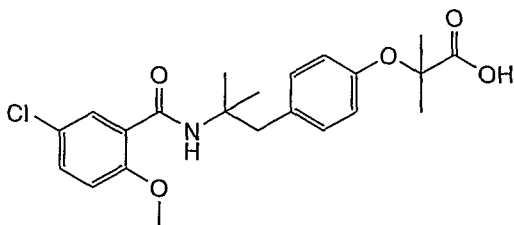
30

Rendement : 49 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,63 (s, 6H) ; 2,89 (t, 7,0 Hz, 2H) ; 3,76 (m, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; 6,92 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,14 (m, 3H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,70 (d, 8,2Hz, 1H) ; 7,90 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 8,09 (m, 1H) ; 8,77 (s, 1H).

Composé 3 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



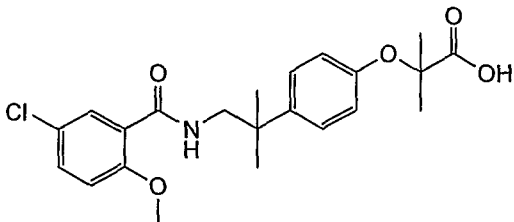
10 Ce composé est obtenu par fonctionnalisation du dérivé phénolique 4-2 selon le protocole K. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 41 %

Aspect : poudre blanche

15 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,30 (s, 6H) ; 1,46 (s, 6H) ; 2,97 (s, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; 6,73 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,06 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,47 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,56 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 7,66 (s, 1H).

20 **Composé 4 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque**



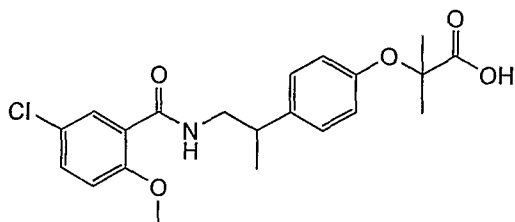
Ce composé est obtenu par fonctionnalisation du dérivé phénolique 4-3 selon le protocole K. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

25 Rendement : 28 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,26 (s, 6H) ; 1,48 (s, 6H) ; 3,49 (d, 5,9 Hz, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 6,81 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,11 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,29 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,49 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,70 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 7,79 (t, 5,9 Hz, 1H).

5 Composé 5 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



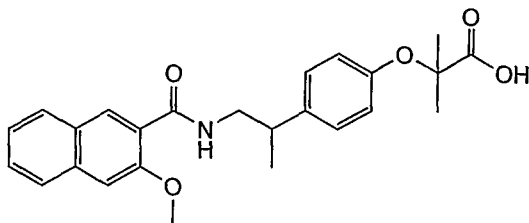
10 Ce composé est obtenu par fonctionnalisation du dérivé phénolique 4-4 selon le protocole K. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 96/4).

Rendement : 18 %

Aspect : poudre blanche

15 RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,19 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,49 (s, 6H) ; 2,94 (m, 1H) ; de 3,29 à 3,52 (m, 2H) ; 3,73 (s, 3H) ; 6,79 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,15 (m, 3H) ; 7,49 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,62 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 8,07 (t, 5,3 Hz, 1H) , 13,03 (s, 1H).

20 Composé 6 : Acide 2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1: 2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution de l'iodure de méthyle par le dérivé phénolique 5-2 selon le protocole D (en utilisant le carbonate de césium). Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 75/25).

Rendement : 97 %

5 Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,27 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,34 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,61 (s, 6H) ; de 3,01 à 3,11 (m, 1H) ; de 3,43 à 3,54 (m, 1H) ; 3,79 (s, 3H) ; de 3,89 à 3,98 (m, 1H) ; 4,25 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,87 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,17 (m, 3H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,51 (m, 1H) ; 7,73 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,92 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).

10

Etape 2 : acide 2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice

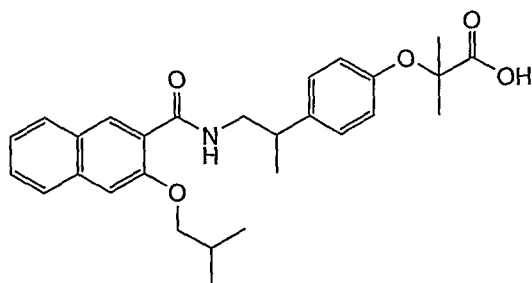
15 (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 86 %

Aspect : poudre blanche

20 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,23 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,50 (s, 6H) ; 2,99 (m, 1H) ; 3,38 (m, 1H) ; 3,52 (m, 1H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,21 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,84 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,92 (d, 8,2 Hz, 1H) ; de 8,16 à 8,21 (m, 2H) ; 13,07 (s(large), 1H).

Composé 7 : Acide 2-[4-[1-((3-isobutoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



25

La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1: 2-[4-[1-((3-isobutoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromure d'isobutyle par le dérivé phénolique 5-2 selon le protocole D (en utilisant le carbonate de césium). Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 88 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,00 (d, 6,7 Hz, 6H) ; 1,24 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 1,92 à 2,05 (m, 1H) ; de 3,01 à 3,13 (m, 1H) ; de 3,53 à 3,62 (m, 1H) ; de 3,75 à 3,82 (m, 1H) ; 3,89 (d, 6,7 Hz, 2H) ; 4,23 (q, 7,3 Hz, 2H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,15 (m, 3H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,51 (m, 1H) ; 7,71 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,91 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 8,13 (m, 1H) ; 8,78 (s, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[1-((3-isobutoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

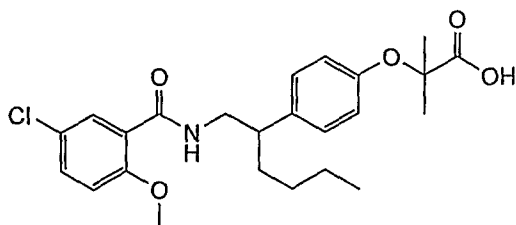
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 82 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,95 (d, 6,4 Hz, 6H) ; 1,22 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,49 (s, 6H) ; 1,99 (m, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; de 3,38 à 3,53 (m, 2H) ; 3,90 (d, 6,4 Hz, 2H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,17 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,83 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,92 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,23 (m, 2H) ; 13,05 (s(large), 1H).

Composé 8 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



Ce composé est obtenu par fonctionnalisation du dérivé phénolique 4-5 selon le protocole K. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

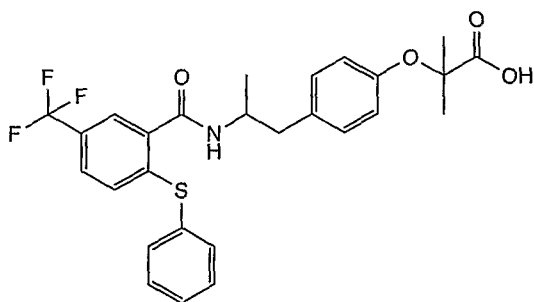
Rendement : 59 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 0,80 (t, 7,3 Hz, 3H) ; de 1,02 à 1,30 (m, 4H) ; de 1,49 à 1,72 (m, 8H) ; 2,77 (m, 1H) ; 3,30 (m, 1H) ; 3,57 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,13 (m, 3H) ; 7,48 (dd, 9,1 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,60 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 7,98 (t, 5,3 Hz, 1H) , 13,03 (s, 1H).

10

Composé 9 : Acide 2-[4-[2-(2-(phénylthio)-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

15 Etape 1: 2-[4-[2-(2-(phénylthio)-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du dérivé fluoré 5-3 par le thiophénol selon le protocole A. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

20 Rendement : 80 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,22 à 1,27 (m, 6H) ; 1,58 (s, 6H) ; de 2,76 à 2,94 (m, 2H) ; 4,22 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,42 (m, 1H) ; 6,05 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,41 à 7,49 (m, 6H) ; 7,68 (d, 2,0 Hz, 1H).

25

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(2-(phénylthio)-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

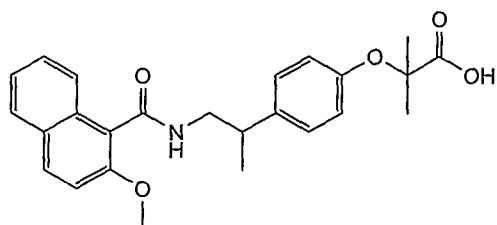
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 29 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,15 (d, 6,5 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 6H) ; de 2,67 à 2,83 (m, 2H) ; 4,14 (m, 1H) ; 6,75 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,95 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,15 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,50 (m, 5H) ; 7,61 (m, 2H) ; 8,57 (d, 7,9 Hz, 1H).

10 **Composé 10 : Acide 2-[4-[1-((2-méthoxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque**



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1: 2-[4-[1-((2-méthoxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution de l'iodure de méthyle par le dérivé phénolique 5-4 selon le protocole D (en utilisant le carbonate de césium). Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4).

Rendement : 90 %

20 Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,21 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,37 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,10 (m, 1H) ; de 3,53 à 3,62 (m, 1H) ; 3,90 (m, 4H) ; 4,21 (q, 7,3 Hz, 2H) ; 5,89 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,22 à 7,28 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,46 (m, 1H) ; de 7,75 à 7,87 (m, 3H).

25

Etape 2 : acide 2-[4-[1-((2-méthoxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

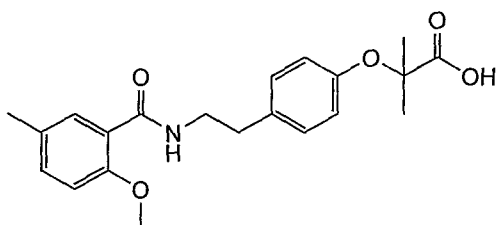
30

Rendement : 67 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,24 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,50 (s, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,35 (m, 1H) ; 3,54 (m, 1H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,20 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,46 (m, 4H) ; 7,85 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 7,94 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 8,38 (t, 5,6 Hz, 1H) ; 13,06 (s(large), 1H).

Composé 11 : Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-6 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 65/35).

Rendement : 93 %

Aspect : huile jaune pâle

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,26 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,59 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,85 (t, 6,7 Hz, 2H) ; de 3,69 à 3,75 (m, 5H) ; 4,24 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,82 (m, 3H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,22 (dd, 8,4 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 7,93 (m, 1H) ; 8,01 (d, 2,3 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Aucune purification n'est nécessaire à l'obtention du produit pur après acidification du milieu et extraction à l'éther diéthylique.

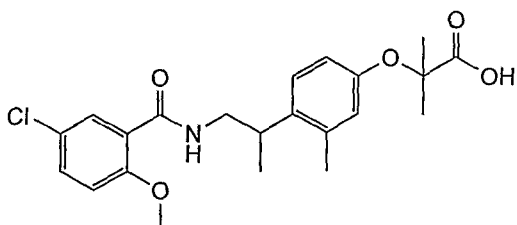
Rendement : 69 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,62 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H) ; 2,85 (t, 6,7 Hz, 2H) ; de 3,68 à 3,74 (m, 5H) ; 6,79 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 6,90 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,21 (dd, 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; de 8,01 à 8,07 (m, 2H) ; 9,66 (s(large), 1H).

5

Composé 12 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

- 10 Etape 1 : 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-8 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

- 15 Rendement : 68 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,26 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,46 (s, 9H) ; 1,56 (s, 6H) ; 2,29 (s, 3H) ; de 3,24 à 3,49 (m, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; de 3,78 à 3,87 (m, 1H) ; de 6,71 à 6,75 (m, 2H) ; 6,82 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,34 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,75 (m, 1H) ; 8,17 (d, 2,9 Hz, 1H).

20

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

25

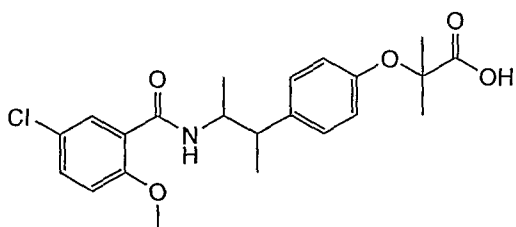
Rendement : 43 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,16 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,48 (s, 6H) ; 2,24 (s, 3H) ; de 3,16 à 3,23 (m, 1H) ; de 3,34 à 3,42 (m, 2H) ; 3,73 (s, 3H) ; de 6,63 à 6,65 (m, 2H) ; de 7,11 à 7,16 (m, 2H) ; 7,49 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,62 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 8,12 (t, 5,3 Hz, 1H) ; 13,02 (s, 1H).

5

Composé 13 : Acide 2-[4-[3-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)butan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

- 10 Etape 1 : 2-[4-[3-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)butan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-9 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

- 15 Rendement : 97 %

Aspect : huile incolore

- RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) ; mélange 60/40 de diastéréoisomères : 1,05 et 1,15 (d et d, 6,7 Hz, 3H) ; de 1,31 à 1,35 (m, 3H) ; 1,43 et 1,44 (s et s, 9H) ; 1,56 et 1,57 (s et s, 6H) ; de 2,88 à 2,96 (m, 1H) ; 3,81 et 3,86 (s et s, 3H) ; 4,42 (m, 1H) ; de 6,81 à 6,91 (m, 3H) ; 7,12 (m, 2H) ; de 7,34 à 7,40 (m, 1H) ; 7,64 (m, 1H) ; de 8,16 à 8,19 (m, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[3-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)butan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

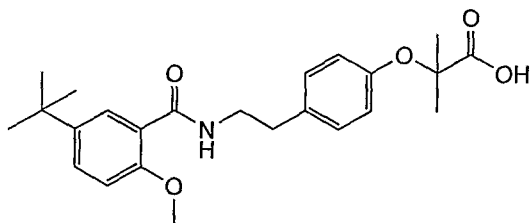
- 25 Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 48 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) ; mélange 60/40 de diastéréoisomères : 0,91 et 1,08 (d et d, 6,6 Hz, 3H) ; 1,22 (m, 3H) ; 1,47 et 1,49 (s et s, 6H) ; de 2,77 à 2,93 (m, 1H) ; 3,79 et 3,85 (s et s, 3H) ; de 4,07 à 4,16 (m, 1H) ; 6,78 et 6,79 (d et d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,11 à 7,18 (m, 3H) ; de 7,46 à 7,60 (m, 2H) ; 7,87 et 8,01 (d et d, 8,9 Hz, 1H) ; 13,05 (s, 1H).

Composé 14 : Acide 2-[4-[1-(5-*tert*-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



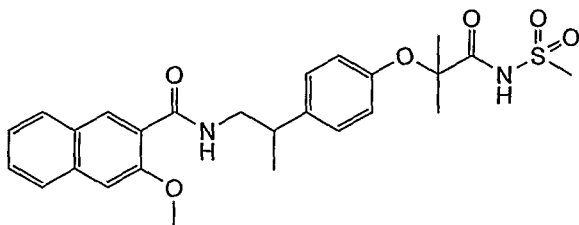
10

Ce composé est synthétisé suivant la même méthodologie que le composé 11.

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,28 (s, 9H) ; 1,59 (s, 6H) ; 2,88 (t, 6,9 Hz, 2H) ; de 3,68 à 3,79 (m, 5H) ; de 6,85 à 6,92 (m, 3H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 8,02 (m, 1H) ; 8,26 (d, 2,6 Hz, 1H).

15

Composé 15 : N-[méthylsulfonyl]-2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 6 et le méthanesulfonamide selon le protocole L. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

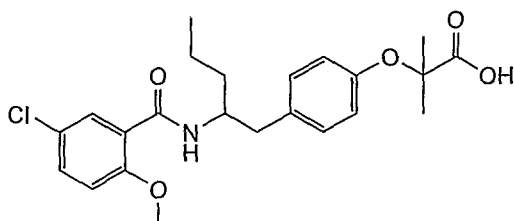
Rendement : 20 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6 , δ en ppm) : 1,24 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,47 (s, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,24 (s, 3H) ; de 3,38 à 3,52 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 6,86 (d, 8,5 Hz, 2H) ;

7,24 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,36 à 7,42 (m, 2H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,83 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,92 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 8,20 (m, 2H) ; 11,99 (s(large), 1H).

Composé 16 : Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Cet intermédiaire est obtenu par condensation entre l'amine 2-10 et l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque selon le protocole F. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : quantitatif

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, 6,7 Hz, 3H) ; de 1,37 à 1,56 (m, 19H) ; 2,83 (d, 5,9 Hz, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,38 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,89 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,09 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,37 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,60 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 8,16 (d, 2,9 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

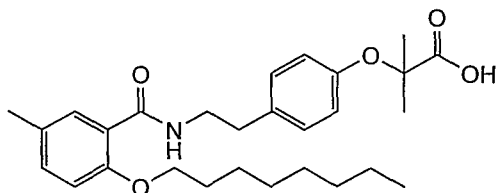
Rendement : 48 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 0,86 (t, 7,0 Hz, 3H) ; de 1,25 à 1,47 (m, 10H) ; 2,70 (d, 6,7 Hz, 2H) ; 3,81 (s, 3H) ; 4,09 (m, 1H) ; 6,74 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de

7,09 à 7,14 (m, 3H) ; 7,41 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 7,46 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,92 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 12,99 (s, 1H).

Composé 17 : Acide 2-[4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 10 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-7 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 80 %

Aspect : huile incolore

- 15 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,90 (t, 6,7 Hz, 3H) ; 1,25 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,30 (m, 10H) ; 1,59 (s, 6H) ; 1,67 (m, 2H) ; 2,33 (s, 3H) ; 2,86 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 4,01 (t, 6,4 Hz, 2H) ; 4,24 (q, 7,3 Hz, 2H) ; 6,81 (m, 3H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,21 (dd, 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H) ; 8,03 (d, 2,0 Hz, 1H) ; 8,14 (m, 1H).

- 20 Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. L'attendu est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile.

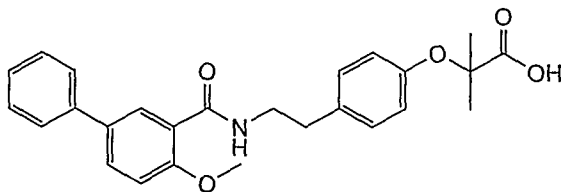
Rendement : 34 %

- 25 Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,83 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,24 (m, 10H) ; 1,47 (s, 6H) ; 1,62 (m, 2H) ; 2,25 (s, 3H) ; 2,74 (t, 7,0 Hz, 2H) ; 3,49 (m, 2H) ; 3,99 (t, 6,4 Hz, 2H) ; 6,75 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,00 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,23 (dd, 8,2 Hz, 2,0 Hz, 1H) ; 7,59 (d, 2,0 Hz, 1H) ; 8,13 (t, 5,3 Hz, 1H) ; 13,02 (s(large), 1H).

30

Composé 18 : Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



5 La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-8 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (heptane/acétate d'éthyle 1/1).

Rendement : 91 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,28 (t, 7,0 Hz, 3H) ; 1,61 (s, 6H) ; 2,89 (t, 6,7 Hz, 2H) ; 3,75 (m, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,25 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,85 (d, 8,7 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,17 (d, 8,7 Hz, 2H) ; 7,34 (m, 1H) ; 7,44 (m, 2H) ; de 7,60 à 7,70 (m, 3H) ; 7,93 (m, 1H) ; 8,51 (d, 2,6 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

20 Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. L'attendu est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile.

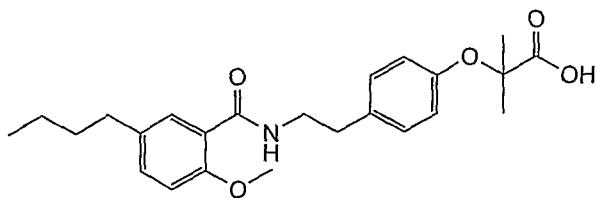
Rendement : 26 %

Aspect : poudre blanche

25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,48 (s, 6H) ; 2,77 (t, 7,0 Hz, 2H) ; 3,50 (m, 2H) ; 3,84 (s, 3H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,16 à 7,22 (m, 3H) ; 7,34 (m, 1H) ; 7,46 (m, 2H) ; 7,62 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,76 (dd, 8,5 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 7,98 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 8,23 (t, 5,3 Hz, 1H) ; 13,02 (s(large), 1H).

Composé 19 : Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

30



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes.

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 5 Ce composé est obtenu par condensation entre l'acide 3-4 et l'amine 2-2 suivant le protocole F. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 12 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,89 (t, 7,3 Hz, 3H) ; de 1,21 à 1,37 (m, 5H) ; 1,57 (m, 8H) ; 2,57 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 2,84 (t, 6,7 Hz, 2H) ; 3,71 (m, 5H) ; 4,22 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 6,81 (m, 3H) ; 7,12 (d, 7,0 Hz, 2H) ; 7,20 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,94 (m, 1H) ; 8,02 (s, 1H).

- 15 Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

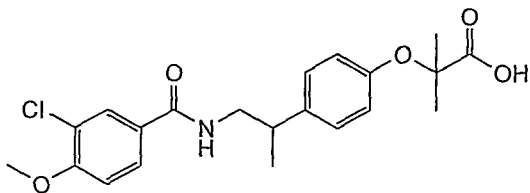
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

- 20 Rendement : 31 %

Aspect : poudre blanche

- RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,88 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,27 (m, 2H) ; de 1,46 à 1,55 (m, 8H) ; 2,53 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 2,74 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,47 (m, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,01 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,26 (dd, 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 7,57 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 8,13 (t, 5,6 Hz, 1H).
- 25

Composé 20 : Acide 2-[4-[1-(3-chloro-4-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(3-chloro-4-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Ce composé est obtenu par condensation entre l'acide 3-chloro-4-méthoxybenzoïque et l'amine 2-11 suivant le protocole F. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 89 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,28 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,32 (m, 1H) ; 3,78 (m, 1H) ; 3,93 (s, 3H) ; 5,89 (m, 1H) ; de 6,83 à 6,91 (m, 3H) ; 7,11 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,50 (dd, 8,8 Hz et 2,0 Hz, 1H) ; 7,67 (d, 2,0 Hz, 1H).

15

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(3-chloro-4-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

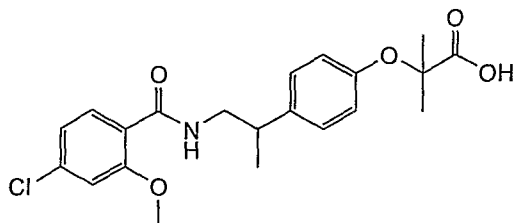
Rendement : 81 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,17 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,47 (s, 6H) ; 2,98 (m, 1H) ; de 3,29 à 3,35 (m, 2H) ; 3,90 (s, 3H) ; 6,75 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,21 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,78 (dd, 8,5 Hz et 2,0 Hz, 1H) ; 7,87 (d, 2,0 Hz, 1H) ; 8,48 (t, 5,6 Hz, 1H) , 12,98 (s, 1H).

25

Composé 21 : Acide 2-[4-[1-(4-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(4-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

- 5 Ce composé est obtenu par condensation entre l'acide 4-chloro-2-méthoxybenzoïque et l'amine 2-11 suivant le protocole F. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 95 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,30 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,39 (m, 1H) ; 3,67 (s, 3H) ; 3,87 (m, 1H) ; de 6,84 à 6,87 (m, 3H) ; 7,03 (dd, 8,5 Hz et 1,8 Hz, 1H) ; 7,13 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,65 (m, 1H) ; 8,13 (d, 8,5 Hz, 1H).

- 15 Etape 2 : acide 2-[4-[1-(4-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

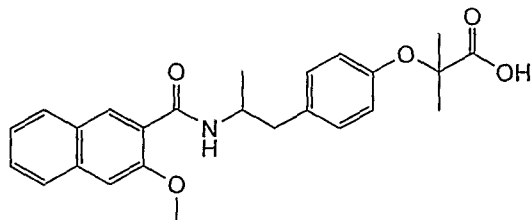
Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

- 20 Rendement : 59 %

Aspect : poudre blanche

- RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,19 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,49 (s, 6H) ; 2,94 (m, 1H) ; de 3,28 à 3,51 (m, 2H) ; 3,76 (s, 3H) ; 6,89 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,07 (dd, 8,2 Hz et 1,8 Hz, 1H) ; 7,17 (m, 3H) ; 7,69 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,97 (t, 5,6 Hz, 1H) , 13,04 (s, 1H).

Composé 22 : Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 5 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-9 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 99 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,21 à 1,25 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,79 à 2,96 (m, 2H) ; 3,97 (s, 3H) ; 4,22 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,52 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,14 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,20 (s, 1H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,74 (d, 8,2 Hz, 1H) ; de 7,85 à 7,92 (m, 2H) ; 8,75 (s, 1H).

- 15 Etape 2 : 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

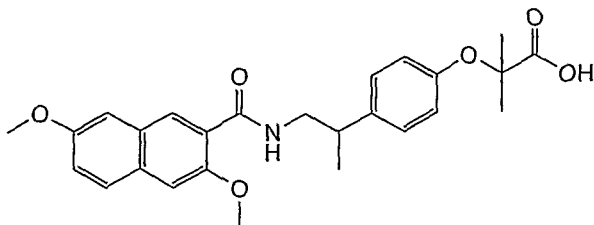
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

- 20 Rendement : 12 %

Aspect : poudre blanche

- RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,14 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 1,48 (s, 6H) ; de 2,67 à 2,84 (m, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; de 4,15 à 4,24 (m, 1H) ; 6,78 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,39 (m, 2H) ; 7,52 (m, 1H) ; 7,84 (d, 8,2 Hz, 1H) ; 7,91 (d, 8,2 Hz, 1H) ; de 8,09 à 8,14 (m, 2H) ; 13,01 (s(large), 1H).

Composé 23 : Acide 2-[4-[1-((3,7-diméthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1: 2-[4-[1-((3,7-diméthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

- 5 Cet intermédiaire est obtenu par substitution de l'iodure de méthyle par le dérivé phénolique 5-5 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 74 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 3,04 (m, 1H) ; 3,47 (m, 1H) ; 3,74 (s, 3H) ; de 3,88 à 3,98 (m, 4H) ; 6,87 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,08 (s, 1H) ; de 7,15 à 7,19 (m, 4H) ; 7,61 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 8,06 (m, 1H) ; 8,64 (s, 1H).

- 15 Etape 2 : acide 2-[4-[1-((3,7-diméthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

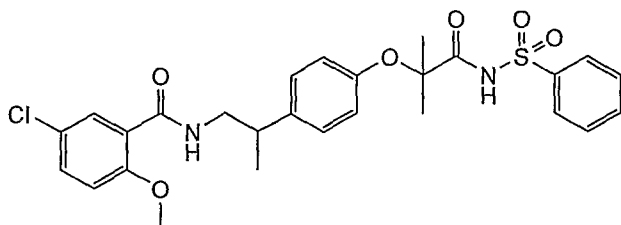
- 20 Rendement : 35 %

Aspect : poudre blanche

- 25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,23 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,50 (s, 6H) ; 2,98 (m, 1H) ; de 3,35 à 3,57 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 3,84 (s, 3H) ; 6,81 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,16 à 7,22 (m, 3H) ; 7,37 (m, 2H) ; 7,76 (d, 9,1 Hz, 1H) ; de 8,15 à 8,18 (m, 2H) ; 13,03 (s(large), 1H).

Composé

24 : N-[phénylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 5 et le benzènesulfonamide selon le protocole L. Il est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile.

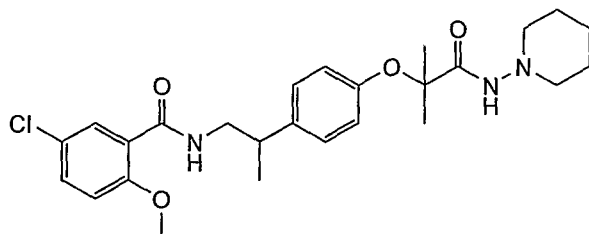
5 Rendement : 35 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,31 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,44 (m, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,46 (m, 1H) ; de 3,74 à 3,85 (m, 4H) ; 6,75 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,85 (d, 8,8 H, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,36 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,71 (m, 2H) ; 8,07 (m, 2H) , 8,17 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 9,10 (s, 1H).

Composé

25 : N-[pipéridin-1-yl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



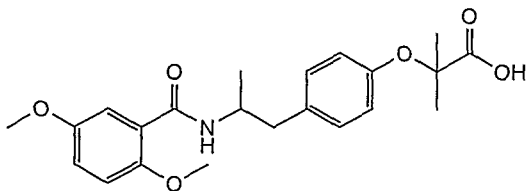
15 Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 5 et la 1-aminopipéridine selon le protocole I. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 1/9).

Rendement : 60 %

Aspect : poudre blanche

20 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,32 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,41 (m, 2H) ; 1,52 (m, 6H) ; 1,72 (m, 4H) ; 2,76 (m, 4H) ; 3,03 (m, 1H) ; 3,50 (m, 1H) ; de 3,74 à 3,83 (m, 4H) ; 6,85 (d, 8,8 H, 1H) ; 6,92 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,17 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,36 (m, 2H) ; 7,74 (m, 1H) ; 8,16 (d, 2,9 Hz, 1H).

25 **Composé 26 : Acide 2-[4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque**



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 5 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-10 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 35 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,19 à 1,27 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,73 à 2,92 (m, 2H) ; 3,82 (s, 3H) ; 3,83 (s, 3H) ; 4,23 (q, 7,3 Hz, 2H) ; 4,44 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,88 (d, 9,0 Hz, 1H) ; 6,98 (dd, 9,0 Hz et 3,2 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,78 (d, 3,2 Hz, 1H) ; 7,90 (d, 7,6 Hz, 1H).

- 15 Etape 2 : acide 2-[4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

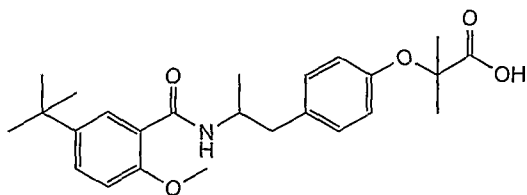
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

- 20 Rendement : 65 %

Aspect : poudre blanche

- 25 RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,12 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,47 (s, 6H) ; de 2,65 à 2,81 (m, 2H) ; 3,71 (s, 3H) ; 3,77 (s, 3H) ; de 4,11 à 4,20 (m, 1H) ; 6,77 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 6,98 à 7,06 (m, 2H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,24 (d, 2,6 Hz) ; 8,01 (d, 7,9 Hz, 1H).

Composé 27 : Acide 2-[4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-tertibutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-11 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5).

Rendement : 52 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,19 à 1,27 (m, 6H) ; 1,33 (s, 9H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,73 à 2,93 (m, 2H) ; 3,85 (s, 3H) ; 4,23 (q, 7,3 Hz, 2H) ; de 4,43 à 4,47 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,88 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,11 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, 8,5 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,83 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 8,27 (d, 2,6 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-tertibutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

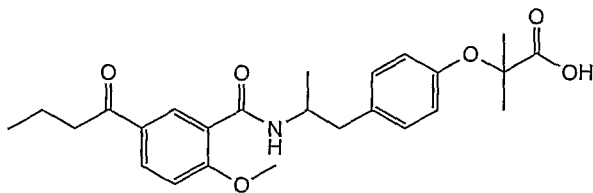
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 71 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,11 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 1,25 (s, 9H) ; 1,47 (s, 6H) ; de 2,65 à 2,80 (m, 2H) ; 3,80 (s, 3H) ; de 4,13 à 4,17 (m, 1H) ; 6,75 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,02 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 7,69 (d, 2,6 Hz) ; 7,95 (d, 7,9 Hz, 1H).

Composé 28 : Acide 2-[4-[2-(5-buteryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

- 5 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-12 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 97 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,00 (t, 7,3 Hz, 3H) ; de 1,21 à 1,29 (m, 6H) ; 1,58 (s, 6H) ; de 1,70 à 1,82 (m, 2H) ; de 2,75 à 2,92 (m, 2H) ; 2,99 (t, 7,0 Hz, 2H) ; 3,94 (s, 3H) ; 4,23 (q, 7,3 Hz, 2H) ; de 4,42 à 4,46 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,64 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,12 (dd, 8,8 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 8,80 (d, 2,3 Hz, 1H).

15

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

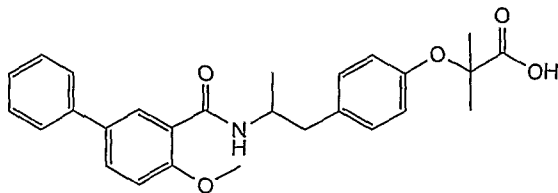
20

Rendement : 49 %

Aspect : poudre blanche

- 25 RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 0,92 (t, 7,6 Hz, 3H) ; 1,12 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 1,47 (s, 6H) ; 1,63 (m, 2H) ; de 2,65 à 2,81 (m, 2H) ; 2,93 (t, 7,3 Hz, 2H) ; 3,89 (s, 3H) ; de 4,11 à 4,20 (m, 1H) ; 6,76 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,13 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,20 (d, 8,8 Hz, 1H) ; de 8,00 à 8,06 (m, 2H) ; 8,14 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 13,04 (s, 1H).

Composé 29 : Acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-13 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1).

Rendement : 97 %

Aspect : huile incolore

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,21 à 1,29 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,77 à 2,94 (m, 2H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,23 (q, 7,0 Hz, 2H) ; de 4,44 à 4,53 (m, 1H) ; 6,81 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,03 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,46 (m, 3H) ; 7,62 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,67 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 7,79 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 8,49 (d, 2,6 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

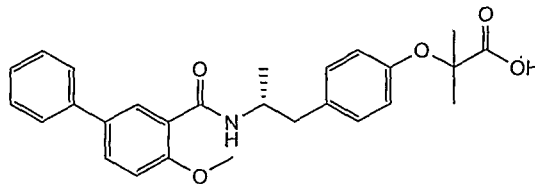
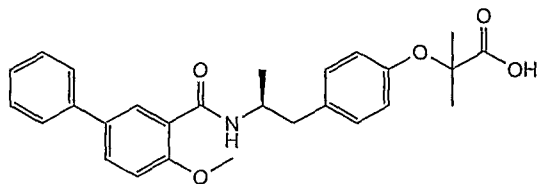
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 8 %

Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm) : 1,14 (d, 6,5 Hz, 3H) ; 1,46 (s, 6H) ; de 2,67 à 2,82 (m, 2H) ; 3,86 (s, 3H) ; de 4,14 à 4,20 (m, 1H) ; 6,76 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,14 à 7,21 (m, 3H) ; de 7,31 à 7,48 (m, 3H) ; 7,61 (d, 7,3 Hz, 2H) ; 7,73 (dd, 8,8 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 7,85 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 8,03 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 12,70 (s, 1H).

Composés 29A et 29B (respectivement (-)-29 et (+)-29) :



Méthode 1 : séparation chirale

Les deux énantiomères du composé 29 sont séparés par HPLC semi-préparative
5 sur colonne chirale Chiralpak®AD (250*2.5mm, 20µm, Chiral Technologies Europe) à température ambiante. L'élution est réalisée en mode isocratique avec une phase mobile n-heptane-isopropanol (75-25) additionnée de 0.1% d'acide trifluoroacétique au débit de 30 ml/min.

La pureté énantiomérique de chacun des deux énantiomères ainsi obtenus est
10 contrôlée par HPLC analytique : colonne Chiralpak®AD-H (250*4.6mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) à 30°C ; élution isocratique avec phase mobile n-heptane-isopropanol (75-25) additionnée de 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 1 ml/min ; détection UV à 230 nm.

Composé 29A : $t_R = 10,9$ min ((-)-29, ee > 98 %)

15 Composé 29B : $t_R = 21,5$ min ((+)-29, ee > 98 %)

Méthode 2 : synthèse énantiosélective

Les deux énantiomères du composé 29 sont synthétisés sous forme optiquement pure selon la méthodologie mise au point par les inventeurs.

20

Les intermédiaires énantiopurs 4-13 ((R) et (S)) décrits ci-avant permettent d'isoler les composés 29A et 29B énantiopurs en deux étapes similaires à celles qui permettent l'obtention du composé 29 racémique à partir du phénol 4-13 racémique : substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique
25 selon le protocole D puis saponification suivant le protocole H.

La pureté énantiomérique de chacun des deux énantiomères ainsi obtenus est contrôlée par HPLC analytique : colonne Chiralpak®AD-H (250*4.6mm, 5µm, Daicel Chemical Industries, LTD) à 30°C ; élution isocratique avec phase mobile

n-heptane-isopropanol (75-25) additionnée de 0.1% d'acide trifluoroacétique ;
débit 1 ml/min ; détection UV à 230 nm.

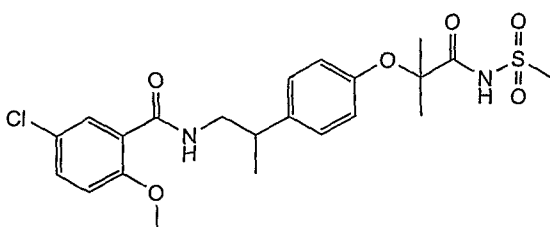
Composé 29A : $t_R = 10,9$ min ((-)-29, ee > 98 %)

Composé 29B : $t_R = 21,5$ min ((+)-29, ee > 98 %)

- 5 Aucune racémisation notable n'est observée au cours du procédé de synthèse.

Composé

30 : N-[méthylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



10

Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 5 et le méthanesulfonamide selon le protocole L. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 15 %

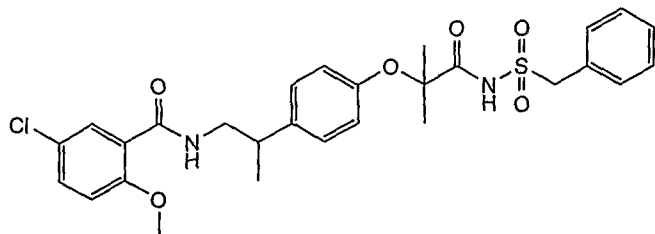
- 15 Aspect : poudre blanche

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,55 (s, 6H) ; 3,05 (m, 1H) ; 3,36 (s, 3H) ; 3,50 (m, 1H) ; 3,75 (m et s, 4H) ; 6,90 (m, 3H) ; 7,22 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,38 (dd, 8,8 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,75 (s(large), 1H) ; 8,16 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 9,00 (s, 1H).

20

Composé

31 : N-[benzylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



- 25 Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 5 et le benzylsulfonamide selon le protocole L. Il est purifié par recristallisations successives dans l'éthanol puis l'acétonitrile.

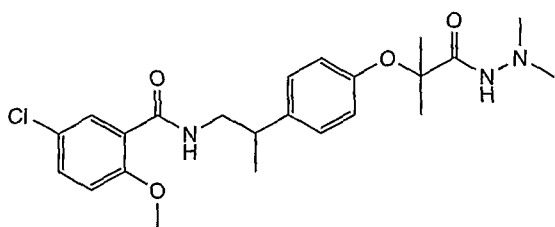
Rendement : 59 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,30 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,48 (s, 6H) ; 3,04 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,79 (m, 1H) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,81 (m, 3H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,35 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,42 (m, 5H) ; 7,73 (s(large), 1H) ; 8,16 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

Composé

32 : N-[diméthylamino]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide



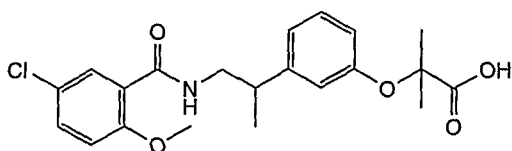
Ce composé est obtenu par condensation entre le composé 5 et la N,N-diméthylhydrazine selon le protocole I. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle 1/1). Il est isolé sous forme de chlohydrate après traitement par une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique, filtration et séchage.

Rendement : 58 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆ / D₂O, δ en ppm) : 1,20 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,46 (s, 6H) ; 2,86 (s, 6H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,77 (s, 3H) ; 6,87 (d, 8,6 Hz, 2H) ; 7,12 (d, 9,1 Hz, 1H) ; 7,20 (d, 8,6 Hz, 2H) ; 7,47 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,57 (d, 2,6 Hz, 1H).

Composé 33 : Acide 2-[3-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[3-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Ce composé est obtenu par condensation entre l'acide 5-chloro-2-méthoxybenzoïque et l'amine 2-12 suivant le protocole F. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle).

Rendement : 80 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,32 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,44 (s, 9H) ; 1,63 (s, 6H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,41 (m, 1H) ; 3,66 (s, 3H) ; 3,85 (m, 1H) ; 6,73 (dd, 8,2 Hz et 1,8 Hz, 1H) ; 6,82 (m, 2H) ; 6,89 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,34 (dd, 9,0 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,75 (s(large), 1H) ; 8,16 (d, 2,6 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[3-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

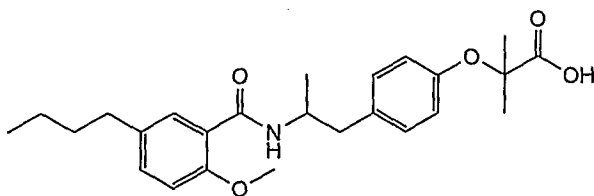
Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 52 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,32 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,63 (s, 6H) ; 3,00 (m, 1H) ; 3,41 (m, 1H) ; 3,66 (s, 3H) ; 3,85 (m, 1H) ; de 6,75 à 6,90 (m, 3H) ; 6,95 (d, 7,6 Hz, 1H) ; de 7,20 à 7,35 (m, 2H) ; 7,80 (s(large), 1H) ; 8,10 (d, 2,6 Hz, 1H).

Composé 34 : Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



Ce composé est obtenu par réduction du composé 28 :

Le composé 28 (0,9 g, 2,0 mmol) est dissous dans le TFA (5 ml). Le triéthylsilane (358 µl, 2,2 mmol) est additionné goutte à goutte. Le mélange réactionnel est

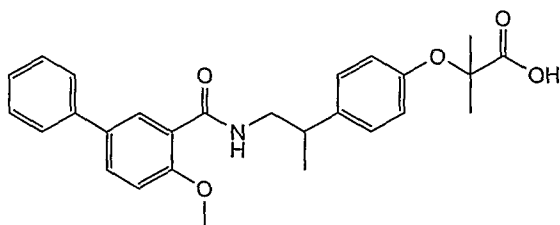
ensuite agité à 55°C pendant 6 heures. Il est alors refroidi, dilué par l'eau (300 ml), et extrait par l'acétate d'éthyle (100 ml). Après évaporation sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

5 Rendement : 16 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 0,88 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,11 (d, 6,4 Hz, 3H) ; 1,27 (m, 2H) ; de 1,47 à 1,54 (m, 8H) ; 2,51 (t, 7,3 Hz, 2H) ; de 2,64 à 2,80 (m, 2H) ; 3,79 (s, 3H) ; 4,15 (m, 1H) ; 6,76 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,00 (d, 8,5 Hz, 1H) ;
10 7,12 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,24 (dd, 8,5 Hz, 2,3 Hz, 1H) ; 7,47 (d, 2,3 Hz, 1H) ; 7,94 (d, 7,6 Hz, 1H) ; 13,08 (s, 1H).

Composé 35 : Acide 2-[4-[1-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



15

La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle

Ce composé est obtenu par condensation entre l'acide 3-2 et l'amine 2-11 suivant
20 le protocole F. L'attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

Rendement : 90 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,46 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,90 (m, 1H) ; 6,88 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 6,97 (d, 8,5 Hz, 1H) ; 7,17 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,46 (m, 3H) ; de 7,60 à 7,67 (m, 3H) ; 7,84 (s(large), 1H) ; 8,47 (d, 2,3 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque
30

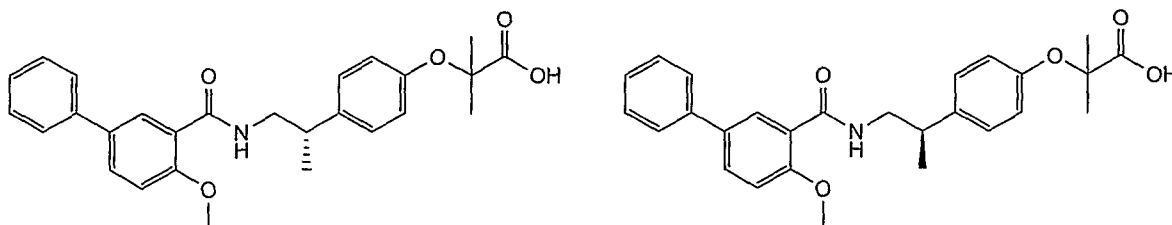
Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester tert-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle).

Rendement : 45 %

Aspect : poudre blanche

- 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,62 (s, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,87 (m, 1H) ; 6,94 (m, 3H) ; 7,19 (d, 8,5 Hz, 2H) ; de 7,30 à 7,46 (m, 3H) ; de 7,60 à 7,66 (m, 3H) ; 7,84 (s(large), 1H) ; 8,47 (d, 2,3 Hz, 1H).

10 **Composés 35A et 35B (respectivement (+)35 et (-)35) :**



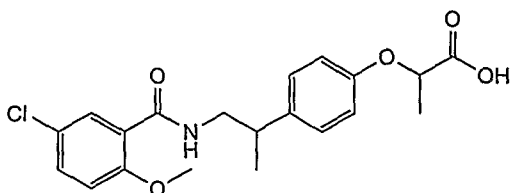
Les deux énantiomères du composé 35 sont séparés par HPLC semi-préparative sur colonne chirale Chiralpak®AD (250*2.5mm, 20 μm , Chiral Technologies Europe) à température ambiante. L'élution est réalisée en mode isocratique avec une phase mobile n-heptane-isopropanol (80-20) additionnée de 0.1% d'acide trifluoroacétique au débit de 30 ml/min.

La pureté énantiomérique de chacun des deux énantiomères ainsi obtenus est contrôlée par HPLC analytique : colonne Chiralpak®AD-H (250*4.6mm, 5 μm , Daicel Chemical Industries, LTD) à 30°C ; élution isocratique avec phase mobile n-heptane-isopropanol (75-25) additionnée de 0.1% d'acide trifluoroacétique ; débit 1 ml/min ; détection UV à 206 nm.

Composé 35A : t_R = 12,5 min ((+)35, ee > 98 %)

Composé 35B : t_R = 22,7 min ((-)35, ee > 98 %)

25 **Composé 36 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque**



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoate d'éthyle

- 5 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du 2-bromopropanoate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-4 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 69 %

Aspect : huile incolore

- 10 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,28 (m, 6H) ; 1,63 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 2,99 (m, 1H) ; 3,38 (m, 1H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,89 (m, 1H) ; 4,17 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,72 (q, 6,7 Hz, 1H) ; de 6,81 à 6,89 (m, 3H) ; 7,17 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,34 (dd, 8,8 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,72 (s(large), 1H) ; 8,17 (d, 2,6 Hz, 1H).

- 15 Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque

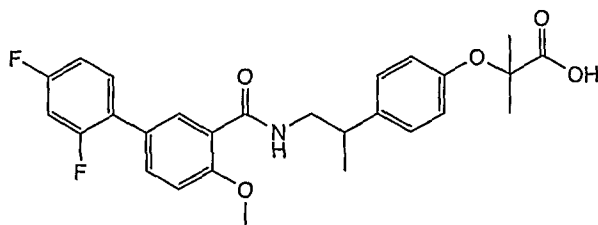
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié filtration et lavages des cristaux obtenus lors de l'ajout d'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel en fin de réaction.

- 20 Rendement : 52 %

Aspect : poudre blanche

- 25 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 1,19 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,48 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,34 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 4,77 (q, 6,7 Hz, 1H) ; 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,17 (m, 3H) ; 7,49 (dd, 9,1 Hz et 2,6 Hz, 1H) ; 7,63 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 8,05 (s(large), 1H).

Composé 37 : Acide 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque



- 30 La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1: 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoate de *tert*-butyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution de l'iodure de méthyle par le dérivé phénolique 5-6 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 78 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,33 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,47 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,01 (m, 1H) ; 3,44 (m, 1H) ; 3,73 (s, 3H) ; 3,90 (m, 1H) ; de 6,85 à 6,98 (m, 5H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,42 (dd, 8,8 Hz et 2,3 Hz, 1H) ; 7,58 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,81 (s(large), 1H) ; 8,33 (d, 2,3 Hz, 1H).

Etape 2: acide 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque

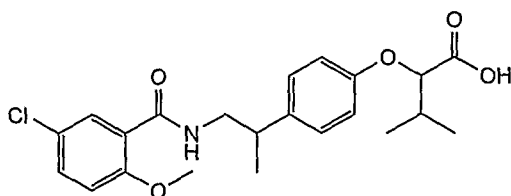
Ce composé est obtenu par hydrolyse acide de l'ester *tert*-butylique selon le protocole G. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

Rendement : 87 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,31 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,61 (s, 6H) ; 3,02 (m, 1H) ; 3,44 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 3,86 (m, 1H) ; de 6,80 à 7,00 (m, 5H) ; 7,18 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,58 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,84 (s(large), 1H) ; 8,30 (d, 2,3 Hz, 1H).

Composé 38 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-3-méthylbutanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-3-méthylbutanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du 2-bromo-3-méthylbutanoate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-4 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). Il est utilisé tel quel, sans analyses.

Rendement : 63 %

Aspect : huile incolore

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-3-méthylbutanoïque

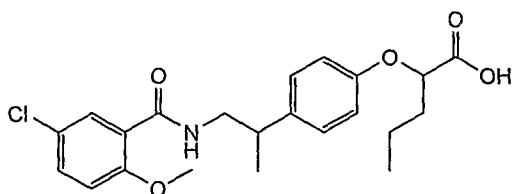
Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 9/1).

Rendement : 71 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,99 (d, 6,7 Hz, 6H) ; 1,18 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 2,15 (m, 1H) ; 2,91 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,45 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,40 (d, 5,0 Hz, 1H) ; 6,82 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 7,47 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,64 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 8,05 (s(large), 1H) ; 13,01 (s, 1H).

Composé 39 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]pentanoïque



25

La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]pentanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du 2-bromopentanoate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-4 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur

30

gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). Il est utilisé tel quel, sans analyses.

Rendement : 50 %

Aspect : huile incolore

5

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]pentanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par recristallisation dans l'acétonitrile.

10

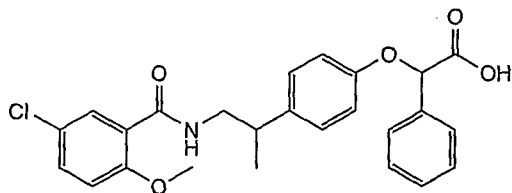
Rendement : 32 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆, δ en ppm) : 0,91 (t, 7,3 Hz, 3H) ; 1,18 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,47 (m, 2H) ; 1,81 (m, 2H) ; 2,94 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,47 (m, 1H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,63 (t, 6,2 Hz, 1H) ; 6,83 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,14 (m, 3H) ; 7,49 (dd, 8,9 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,63 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 8,05 (s(large), 1H) ; 13,07 (s, 1H).

15

Composé 40 : Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-phényléthanoïque



20

La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-phényléthanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du 2-bromo-2-phénylacétate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-4 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). Il est utilisé tel quel, sans analyses.

25

Rendement : 86 %

Aspect : huile incolore

30

Etape 2 : acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-phényléthanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par recristallisations successives dans l'acétate d'éthyle,

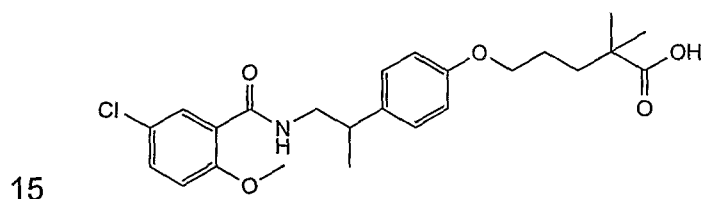
5 l'acétonitrile, puis l'éthanol.

Rendement : 21 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,19 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 2,96 (m, 1H) ; 3,33 (m, 1H) ; 3,46 (m, 1H) ; 3,68 (s, 3H) ; 5,79 (s, 1H) ; 6,92 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,12 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,21 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,37 à 7,57 (m, 6H) ; 7,63 (d, 2,6 Hz, 1H) ; 8,04 (s(large), 1H) ; 13,22 (s, 1H).

Composé 41 : Acide 5-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 5-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2,2-diméthylpentanoate de méthyle

20 Cet intermédiaire est obtenu par substitution du 5-iodo-2,2-diméthylpentanoate de méthyle par le dérivé phénolique 4-4 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 76 %

Aspect : huile incolore

25 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,23 (s, 6H) ; 1,32 (d, 7,0 Hz, 3H) ; 1,68 (m, 4H) ; 2,98 (m, 1H) ; 3,41 (m, 1H) ; 3,67 (s, 6H) ; de 3,82 à 3,96 (m, 3H) ; de 6,81 à 6,90 (m, 3H) ; 7,19 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,36 (dd, 8,8 Hz et 2,9 Hz, 1H) ; 7,71 (s(large), 1H) ; 8,17 (d, 2,9 Hz, 1H).

Etape 2 : acide 5-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par filtration et lavage par l'éther diéthylique.

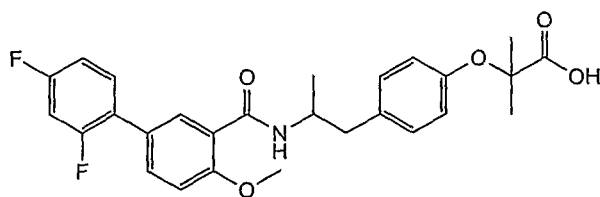
5 Rendement : 27 %

Aspect : poudre blanche

RMN ¹H (300MHz, DMSO-*d*₆, δ en ppm) : 1,10 (s, 6H) ; 1,19 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,61 (m, 4H) ; 2,94 (m, 1H) ; de 3,33 à 3,46 (m, 2H) ; 3,75 (s, 3H) ; 3,91 (t, 5,9 Hz, 2H) ; 6,87 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 7,11 à 7,19 (m, 3H) ; 7,49 (dd, 9,0 Hz, 2,9 Hz, 1H) ; 7,60 (d, 2,9 Hz, 1H) ; 8,05 (s(large), 1H) ; 12,13 (s, 1H).

10

Composé 42 : Acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



15 La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

Etape 1 : 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-14 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur

20 gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2).

Rendement : 65 %

Aspect : huile incolore

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,21 à 1,27 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,76 à 2,93 (m, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 4,22 (q, 7,0 Hz, 2H) ; de 4,43 à 4,52 (m, 1H) ; 6,80 (d, 8,8 Hz, 2H) ; de 6,85 à 7,00 (m, 2H) ; 7,02 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,12 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,43 (m, 1H) ; 7,60 (dd, 8,8 Hz, 2,6 Hz, 1H) ; 7,76 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,33 (d, 2,6 Hz, 1H).

25

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

30

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol 95/5).

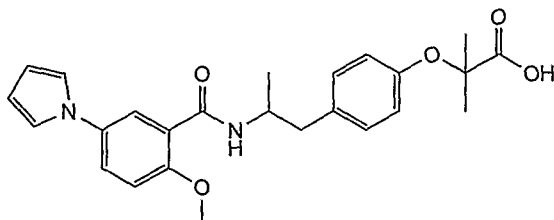
Rendement : 78 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN 1H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,21 (d, 6,7 Hz, 3H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,75 à 2,94 (m, 2H) ; 3,90 (s, 3H) ; 4,48 (m, 1H) ; de 6,87 à 7,02 (m, 5H) ; 7,12 (d, 8,8 Hz, 2H) ; 7,42 (m, 1H) ; 7,60 (dd, 8,8 Hz, 2,0 Hz, 1H) ; 7,81 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,33 (d, 2,0 Hz, 1H).

10

Composé 43 : Acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque



La synthèse de ce produit nécessite 2 étapes :

15 Etape 1 : 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle

Cet intermédiaire est obtenu par substitution du bromoisobutyrate d'éthyle par le dérivé phénolique 4-15 selon le protocole D. Il est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3).

20 Rendement : 75 %

Aspect : huile incolore

RMN 1H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,22 à 1,30 (m, 6H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,78 à 2,93 (m, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 4,25 (q, 7,0 Hz, 2H) ; 4,46 (m, 1H) ; 6,34 (m, 2H) ; 6,80 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,01 (d, 8,8 Hz, 1H) ; de 7,05 à 7,20 (m, 4H) ; 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,9 Hz, 1H) ; 7,80 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,27 (d, 2,9 Hz, 1H).

25

Etape 2 : acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque

Ce composé est obtenu par saponification de l'intermédiaire précédent suivant le protocole H. En fin de réaction, le solvant est évaporé, le milieu repris par l'eau et

30

lavé à l'éther diéthylique. Après acidification de la phase aqueuse par HCl 6M, le composé attendu est extrait par le dichlorométhane, lavé par NaCl sat, séché sur sulfate de magnésium (MgSO₄), filtré et évaporé.

Rendement : 52 %

5 Aspect : poudre blanche

RMN 1H (300MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,24 (d, 6,5 Hz, 3H) ; 1,59 (s, 6H) ; de 2,76 à 2,96 (m, 2H) ; 3,91 (s, 3H) ; 4,46 (m, 1H) ; 6,34 (m, 2H) ; 6,90 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,01 (d, 8,8 Hz, 1H) ; 7,09 (m, 2H) ; 7,16 (d, 8,5 Hz, 2H) ; 7,45 (dd, 8,8 Hz, 2,9 Hz, 1H) ; 7,83 (d, 7,9 Hz, 1H) ; 8,27 (d, 2,9 Hz, 1H).

10

Exemple 7 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices des PPAR des composés selon l'invention

15 Les propriétés activatrices des PPARs des composés selon l'invention sont évaluées *in vitro*.

Principe

20 L'activation des PPARs est évaluée *in vitro* sur une lignée de fibroblastes de rein de singe (COS-7) par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de la levure et du domaine de liaison au ligand des différents PPAR. Les composés sont testés à des doses comprises entre 0,01 et 10 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α , γ , δ . Le facteur d'induction (rapport entre la luminescence induite par le composé et la luminescence induite par le contrôle) est mesuré pour chaque condition. Il est ensuite normalisé par rapport à un composé de référence interne et les résultats sont exprimés en pourcentages : plus le pourcentage d'activation est élevé, plus le composé a un caractère activateur des PPARs.

30 Protocole

a- Culture des cellules

Les cellules COS-7 proviennent de l'ATCC et sont cultivées dans du milieu DMEM supplémenté de 10% (vol/vol) de sérum de veau foetal, 1% de

pénicilline/streptomycine (Biochrom, AG), 1% d'acides aminés (Gibco) et 1% de pyruvate de sodium (Gibco). Les cellules sont incubées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂.

5 b- Description des plasmides utilisés en transfection

Les plasmides Gal4(RE)_TkpGL3, pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ , pGal4-hPPAR δ et pGal4- ϕ ont été décrits dans la littérature (Raspe E *et al.*, 1999). Les constructions pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ et pGal4-hPPAR δ ont été obtenues par clonage dans le vecteur pGal4- ϕ de fragments d'ADN amplifiés par PCR
10 correspondants aux domaines DEF des récepteurs nucléaires PPAR α , PPAR γ et PPAR δ humains.

c- Transfection

Les cellules COS-7 en suspension sont transfectées avec 150 ng d'ADN par puits, avec un ratio pGal4-PPAR / Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, en présence de 10% de
15 sérum de veau fœtal. Les cellules sont ensuiteensemencées dans des plaques de 96 puits (4x10⁴ cellules/puits) puis incubées pendant 24 heures à 37°C. L'activation avec les composés à tester s'effectue pendant 24h à 37°C dans du milieu sans sérum. A l'issue de l'expérience, les cellules sont lysées et l'activité
20 luciférase est déterminée à l'aide du Steady-Lite™ HTS (Perkin Elmer) selon les recommandations du fournisseur.

Résultats

De manière inattendue, les données expérimentales présentées ci-après montrent
25 que les composés selon l'invention lient les PPARs *in vitro* et induisent une activation de l'activité transcriptionnelle.

Exemple 7-1 : Transactivation de pGal4-hPPAR ($\alpha/\gamma/\delta$) à 10 μ M

Les composés selon l'invention ont été testés à 10 μ M sur les 3 isoformes de
30 PPAR. Les résultats obtenus sont détaillés sur la figure (1). La transactivation mesurée est exprimée en pourcentage de réponse par rapport à un composé de référence interne pour chacun des isoformes.

L'analyse de cette figure montre que les composés selon l'invention sont agonistes des récepteurs nucléaires PPAR : les composés selon l'invention lient et activent hPPAR α , hPPAR γ , et/ou hPPAR δ de manière significative. Les niveaux de transactivation obtenus grâce aux composés selon l'invention sont variables selon le sous-type de PPAR étudié et différents pour chaque composé.

Aussi, on observe de manière surprenante parmi les composés selon l'invention plus ou moins de sélectivité vis-à-vis des isoformes de PPAR à 10 μ M :

- Certains composés selon l'invention sont sélectifs par rapport à un sous-type de PPAR : c'est par exemple le cas des composés 14 et 26 sélectifs de hPPAR α ; ces derniers n'activent pas significativement hPPAR γ ou hPPAR δ à 10 μ M.
- Certains composés selon l'invention sont simultanément activateurs de deux sous-types de PPAR : à titre d'exemple, les composés 15 et 31 activent hPPAR α et hPPAR γ à 10 μ M, mais n'activent pas hPPAR δ .
- Certains composés selon l'invention sont simultanément activateurs des trois sous-types de PPAR : à titre d'exemple, les composés 2 et 19 sont à la fois ligands de hPPAR α , hPPAR γ et hPPAR δ .

20 Exemple 7-2 : Transactivation de pGal4-hPPAR ($\alpha/\gamma/\delta$) en fonction de la dose

Les composés selon l'invention ont été testés à des doses comprises entre 0,01 et 10 μ M sur les 3 isoformes de PPAR. Les résultats obtenus sont détaillés sur la figure (2) : évolution du niveau de transactivation en fonction de la dose pour les trois sous-types de PPAR (α , γ , et δ).

25

Les inventeurs mettent en évidence une augmentation significative et dose-dépendante de l'activité luciférase dans les cellules transfectées avec les plasmides pGal4-hPPAR ($\alpha/\gamma/\delta$) et pGal4(RE) traitées avec les composés selon l'invention. Aussi, les résultats présentés sur la figure (2) montrent que les EC50 et les niveaux d'activation sont très différents selon le sous-type de PPAR étudié : à titre d'exemple, le composé 29 active hPPAR α à près de 50 % avec une EC50

30

de l'ordre de 30 nM alors que le même composé active hPPAR δ à près de 100 % avec une EC₅₀ de l'ordre de 300 nM.

Comme illustré dans l'exemple 7-1, la sélectivité des composés est étroitement associée à leur structure. De manière intéressante et complémentaire, les résultats présentés sur la figure (2) montrent que les propriétés des composés sont aussi « énantiomère-dépendantes » : l'énantiomère 29A active préférentiellement les isoformes α et δ de hPPAR alors que 29B active spécifiquement hPPAR α .

10 Conclusion

Ces résultats montrent que les composés selon l'invention lient et activent les récepteurs hPPAR α , et/ou hPPAR γ , et/ou hPPAR δ de manière significative. Les niveaux de transactivation obtenus grâce aux composés selon l'invention sont variables selon la structure du composé testé et selon le sous-type de PPAR étudié.

Exemple 8 : Evaluation *in vitro* de l'affinité des composés selon l'invention pour les canaux potassiques ATP-dépendants

20

L'objet de cette étude est d'évaluer *in vitro* l'interaction des composés selon l'invention avec les canaux potassiques ATP-dépendants (K^+_{ATP}), cible connue des médicaments insulino-sécréteurs actuellement commercialisés.

25 Principe

Les résultats présentés reflètent l'affinité spécifique des composés selon l'invention pour les canaux potassiques ATP-dépendants (K^+_{ATP}). Le test de « binding » a été réalisé par MDS Pharma Services (Taiwan) sur des cellules pancréatiques de hamster HIT-T15. Le composé de référence est le [3H]glibenclamide à 5 nM. Les composés selon l'invention ont été testés à 100 μ M.

30

Résultats

Les résultats présentés sur la figure (3) montrent l'affinité des composés selon l'invention à 100 μ M pour les canaux potassiques ATP-dépendants. Le ligand radiomarqué est déplacé de manière spécifique par les composés selon l'invention à des niveaux significatifs (exprimés en %). Plus le pourcentage mesuré est élevé, plus l'affinité du composé pour les canaux potassiques ATP-dépendants est forte.

Conclusion

De manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence une affinité spécifique des composés selon l'invention pour les canaux potassiques ATP-dépendants (K^+ ATP).

Exemple 9 : Evaluation *in vitro* du caractère insulinosécréteur des composés selon l'invention

Les propriétés insulinosécrétrices des composés selon l'invention sont évaluées *in vitro*.

Principe

L'activation de la sécrétion d'insuline est évaluée *in vitro* sur une lignée de cellules pancréatiques de rat (INS-1) par la mesure de la concentration d'insuline sécrétée dans le milieu de culture en présence d'une faible concentration de glucose (2,8 mM). Les composés sont testés à des doses comprises entre 1 et 100 μ M. Les résultats sont représentés par le facteur d'induction pour chaque condition, c'est-à-dire le rapport entre la concentration d'insuline induite par le composé selon l'invention et la concentration induite par le glucose 2,8 mM seul : plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère insulinosécréteur.

Protocole

Les cellules INS-1 sont cultivées dans des plaques 24 puits (3×10^5 cellules/puits) pendant 72 heures dans du milieu RPMI 1640 supplémenté avec les additifs

suivants : glucose (5mM) ; SVF Biowest décomplémenté (10%) ; glutamine (1%) ; Pénicilline-Streptomycine (1%) ; Pyruvate de Sodium (1%) ; Tampon Hepes (10mM) ; 2-mercaptoéthanol (50μM) ; hydrochloride d'aminoguanidine (10mM) ; G418 (15 μL/50 mL de milieu). Le milieu est ensuite changé par du RPMI avec 2,8 mM glucose (mêmes additifs) pendant 24 heures. Après un lavage au tampon Krebs [NaCl (140mM) ; KCl (3,6mM) ; CaCl₂ (1,5mM) ; NaH₂PO₄ (0,5mM) ; MgSO₄ (0,5mM) ; NaHCO₃ (2mM) ; Hépès (10 mM) ; BSA (0.1%) ; pH 7.4], une incubation de 30 min à 37°C dans ce tampon est réalisée. Le traitement avec différentes doses de composés selon l'invention est alors effectué durant 20 min à 37°C.

10 Suite à ce traitement, la concentration d'insuline sécrétée dans le milieu de culture est mesurée dans chaque puits à l'aide d'une trousse ELISA (Insulin Elisa Kit - Crystal Chem., USA).

Résultats

15 Les résultats présentés sur la figure (4) mettent en évidence une augmentation de la sécrétion d'insuline dans les cellules INS-1 traitées avec les composés selon l'invention : les facteurs d'induction mesurés sont significatifs, variables d'un composé à l'autre, et dose-dépendants.

20 Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales montrent que les composés selon l'invention stimulent la sécrétion d'insuline *in vitro*.

25 Exemple 10 : Evaluation *in vivo* du caractère hypoglycémiant des composés

L'objet de cette étude est d'évaluer *in vivo* le caractère hypoglycémiant des composés selon l'invention.

30 Principe :

Chez des animaux normaux (comme chez l'homme), l'administration de composés insulino-sécréteurs a pour conséquence une augmentation significative du taux plasmatique d'insuline. Cette hyper-insulinémie induite provoque une baisse de la

glycémie. Cet exemple étudie l'évolution de la glycémie après administration orale des composés selon l'invention chez le rat : l'action insulino-sécrétrice des composés *in vivo* doit notamment se traduire par une chute de la glycémie après administration.

5

Protocole :

Des rats de sexe mâle (300 – 320 g) Sprague-Dawley (CERJ - Le Genest St Isle-France) sont utilisés pour réaliser cette expérience. Les rats sont alimentés avec un régime standard en granulés ; ils ont libre accès à la nourriture et à la boisson
10 et sont hébergés avec un rythme lumière/obscurité de 12h/12h dans des cages individuelles ventilées. Les animaux sont privés de nourriture 16 heures avant l'expérience.

Le composé selon l'invention est suspendu dans une solution aqueuse de carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) à 1% contenant 0,1% de Tween80 (Sigma
15 P8074). Chaque groupe est constitué de 5 animaux. Un 1^{er} recueil de sang est effectué sous anesthésie volatile à l'isoflurane par une ponction au sinus rétro-orbital des animaux: cet échantillon constitue le temps initial de l'expérience. La substance ou le véhicule est ensuite immédiatement administré aux animaux par gavage et des prélèvements sanguins sont effectués au fil du temps. Les animaux
20 du groupe contrôle reçoivent le véhicule seul alors que les animaux traités reçoivent une administration unique du composé (la suspension est administrée par gavage à raison de 10ml/kg).

La glycémie des animaux est mesurée en temps réel à l'aide d'un glucomètre (Glucotrend2-Roche Diagnostic-France). Les insulinémies sont mesurées à l'aide
25 d'une trousse ELISA (Insulin Elisa Kit- Crystal Chem. USA).

Résultats :

Les résultats présentés sur la figure (5) montrent que les composés selon l'invention ont un effet hypoglycémiant : le composé 5 administré à 300 mg/kg/jour
30 induit une diminution significative de la glycémie dès 30 min après l'administration. De plus, l'effet observé est dose-dépendant : le même composé administré à 30 mg/kg/jour n'induit pas d'effet significatif.

Conclusion

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention permettent de réguler la glycémie. De telles molécules présentent donc un intérêt majeur dans le cadre du diabète de type 2 et des pathologies associées.

5

Exemple 11 : Evaluation *in vivo* des propriétés hypolipémiantes des composés selon l'invention

- 10 Cette étude a pour objectif d'évaluer le potentiel hypolipémiant des composés selon l'invention *in vivo*.

Principe :

- 15 L'effet hypolipémiant des composés selon l'invention est évalué *in vivo* chez la souris hypercholestérolémique E2/E2 : cette souris est humanisée pour l'isoforme e2 de l'apolipoprotéine E ce qui affecte la clairance hépatique des lipides et conduit à une hyperlipidémie. Les taux de cholestérol plasmatique sont mesurés après 7 jours de traitement par voie orale par les composés selon l'invention ; ces
- 20 les composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet hypolipémiant des composés selon l'invention.

- Le sacrifice de ces animaux permet en plus d'évaluer la capacité des composés selon l'invention à induire une activité transcriptionnelle. Les propriétés agonistes de PPAR α préalablement mesurées *in vitro* doivent se traduire au niveau
- 25 hépatique par une sur-expression des gènes cibles dont l'expression est sous le contrôle du récepteur PPAR α . Les gènes que nous étudions dans cette expérience sont PDK4 (Pyruvate Deshydrogénase Kinase isoforme 4, enzyme du métabolisme glucidique) et l'ACO (acyl Co-enzymeA oxydase, une enzyme clé impliquée dans le mécanisme de la β -oxydation des acides gras). Plus le facteur
- 30 d'induction mesuré est élevé, plus le composé testé augmente l'expression du gène étudié.

Protocole

a- Traitement des animaux

Des souris E2/E2 (Sullivan PM *et al.*, 1998) femelles âgées de 24 semaines au début de l'expérience ont été rassemblées par groupes de 6 animaux, sélectionnés de telle sorte que la distribution de leur taux de lipides plasmatiques
5 déterminés une première fois avant l'expérience soit uniforme. Les souris reçoivent un régime standard A04 (SAFE-Augy-France). Elles sont maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12 heures/12 heures à une température constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ et ont libre accès à l'eau et à la nourriture. La prise de nourriture et la prise de poids sont enregistrées. Les composés testés sont
10 suspendus dans la carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) à 1% contenant 0,1% de Tween80 (Sigma P8074) et administrés quotidiennement par gavage intragastrique pendant 7 jours à la dose de 300 mg/kg/jour. A l'issue de l'expérience, les animaux sont anesthésiés après un jeûn de 5 heures et un prélèvement sanguin est effectué sur anticoagulant (EDTA). Les souris sont ensuite pesées
15 puis euthanasiées. Le plasma est préparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes, les échantillons sont conservés à $+4^{\circ}\text{C}$. Les échantillons de foie sont prélevés, congelés dans l'azote liquide et conservés à -80°C pour des analyses ultérieures.

20 b- Dosage des lipides

Les concentrations plasmatiques de cholestérol total sont mesurées par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

25 c- Analyse d'expression génique par RT-PCR quantitative

L'ARN total est extrait à partir de fragments de foie en utilisant le kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, France) selon les instructions du constructeur. 1 μg d'ARN total (quantifié en utilisant le Ribogreen RNA quantification kit (Molecular Probes)) est ensuite transcrit de manière reverse en ADN
30 complémentaire par une réaction d'une heure à 37°C dans un volume total de 20 μl contenant du tampon 1X (Sigma), 1.5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1 μl de MMLV-RT (Sigma). Les expériences de PCR quantitative ont été effectuées

en utilisant le MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France). Brièvement, les réactions de PCR ont été réalisées, en utilisant le kit iQ SYBR Green Supermix selon les recommandations du fournisseur, en plaques 96 puits sur 5 µl de réactions de reverse transcription dilué

5 avec une température d'hybridation de 55°C. Des paires d'amorces spécifiques des gènes étudiés ont été utilisées. Les séquences de ces dernières pour l'étude de PDK4 sont pour l'amorce sens : 5'- TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID No : 1) et pour l'amorce antisens 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID No : 2). Les séquences des amorces spécifiques pour ACO sont pour l'amorce

10 sens : 5'- GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID No : 3) et pour l'amorce antisens 5'- TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID No : 4). La quantité de fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'ADN complémentaire présent au début de la réaction et amplifiée au cours de la PCR. Pour chaque cible étudiée, une gamme est réalisée par des dilutions successives

15 d'un pool constitué de quelques µl de différentes réactions de reverse transcription. Les niveaux d'expression relatifs de chaque cible sont ainsi déterminés en utilisant les courbes d'efficacité obtenues avec les points de gamme. Les niveaux d'expression des gènes d'intérêt sont ensuite normalisés par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4 (dont les amorces

20 spécifiques utilisées ont pour séquences amorce sens : 5'- CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID No : 7); amorce antisens : 5'- GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG -3' (SEQ ID No : 8)). Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, est

25 ensuite calculé pour chaque échantillon. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

30 Résultats

La figure (6a) relate l'effet du composé 5 administré à 300 mg/kg/jour pendant 7 jours chez la souris hypercholestérolémique. De manière inattendue, les taux de

cholestérol plasmatique sont très significativement diminués par le traitement (plus de 50 % de diminution par rapport aux animaux contrôle).

5 Aussi, les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention sont des régulateurs de l'expression de gènes *in vivo*. Les résultats présentés sur les figures (6b) et (6c) montrent que les composés selon l'invention induisent une augmentation significative de l'expression hépatique des gènes codant pour PDK4 et ACO. Ces gènes (dont le niveau d'expression est connu pour être régulé par PPAR α) codent pour des enzymes fortement impliquées dans le métabolisme des
10 lipides et glucides et leur sur-expression renforce l'idée que les composés selon l'invention présentent un intérêt potentiel majeur dans le cadre des maladies métaboliques.

Conclusion

15 Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention ont des propriétés hypolipémiantes. Ces résultats obtenus *in vivo* témoignent du potentiel thérapeutique des composés selon l'invention vis-à-vis de pathologies majeures telles que les dyslipidémies.

20

Exemple 12 : Evaluation *in vivo*, chez la souris E2/E2, des propriétés hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse du HDL-cholestérol des composés selon l'invention

25 Principe

Un traitement par les activateurs de PPAR δ se traduit chez l'homme comme chez le rongeur, par une augmentation du taux de HDL-cholestérol plasmatique. Les propriétés agonistes de PPAR δ des molécules selon l'invention préalablement mesurées *in vitro* devraient aussi se traduire au niveau du muscle squelettique par
30 une sur-expression des gènes cibles connus pour être directement sous le contrôle du récepteur PPAR δ comme par exemple les gènes codant pour UCP2 et UCP3 (Uncoupling Protein 2 et 3, des transporteurs mitochondriaux impliqués dans la thermorégulation).

Les propriétés hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse du HDL-cholestérol des composés selon l'invention ont été évaluées *in vivo* par dosage des lipides plasmatiques, analyse de la répartition du cholestérol dans les différentes fractions lipoprotéiques plasmatiques et par mesure de l'expression génique de gènes cibles des PPAR dans le foie et le muscle squelettique après traitement, par les composés selon l'invention, de la souris E2/E2 dyslipidémique.

Protocole

a- Traitement des animaux

Des souris transgéniques E2/E2 ont été maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Après une acclimatation d'une semaine, les souris ont été pesées et rassemblées par groupes de 6 animaux sélectionnés de telle sorte que la distribution de leurs poids corporels et de leurs taux de lipides plasmatiques déterminés une première fois avant l'expérience soient uniformes. Les composés testés ont été suspendus dans la carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) et administrés par gavage intragastrique, à raison d'une fois par jour pendant 7 jours à la dose choisie. Les animaux ont eu un accès libre à l'eau et à la nourriture (régime standard). A l'issue de l'expérience, les animaux ont été anesthésiés après un jeûne de 4 heures, un prélèvement sanguin a été effectué sur anticoagulant (EDTA) puis les souris ont été pesées et euthanasiées. Le plasma a été séparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes, les échantillons ont été conservés à $+4^\circ\text{C}$. Des échantillons de foie et de tissu musculaire squelettique (muscle gastrocnémien) ont été prélevés et congelés immédiatement dans de l'azote liquide puis conservés à -80°C pour les analyses ultérieures.

b- Analyse de la répartition du cholestérol dans les fractions lipoprotéiques plasmatiques.

Les différentes fractions lipidiques (VLDL, LDL, HDL) du plasma ont été séparées par une chromatographie Gel – Filtration. Les concentrations de cholestérol ont ensuite été mesurées dans chaque fraction par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

c- Mesure des lipides plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de triglycérides ont été mesurées par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

5

d- Analyse d'expression génique par RT-PCR quantitative

L'ARN total hépatique est extrait à partir de fragments de foie en utilisant le kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, France) selon les instructions du fabricant. Pour le tissu squelettique, l'ARN total est extrait à partir de fragments de muscle squelettique gastrocnémien en utilisant le kit RNeasy® Fibrous Tissue kit (Qiagen) selon les instructions du fabricant.

10

1 µg d'ARN total (quantifié par spectrophotométrie) est ensuite « reverse transcrit » en ADN complémentaire par une réaction d'1 heure à 37°C dans un volume total de 20 µl contenant du tampon 1X (Sigma), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1µl de MMLV-RT (Sigma).

15

Les expériences de PCR quantitative sont effectuées en utilisant le MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) et sont réalisées en utilisant le kit iQ SYBR Green Supermix selon les recommandations du fournisseur, en plaques 96 puits, sur 5 µl de réaction de reverse transcription diluée avec une température d'hybridation de 55°C. Des paires d'amorces spécifiques des gènes étudiés sont utilisées : PDK4 (amorce sens : 5'- TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID No : 1) ; amorce antisens 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID No : 2)) , ACO (amorce sens : 5'- GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID No : 3) ; amorce antisens 5'- TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID No : 4)), et UCP3 (amorce sens : 5'- GCACCGCCAGATGAGTTTTG-3' (SEQ ID NO : 5) ; amorce antisens : 5'- GACGCTGGAGTGGTCCGCTC-3' (SEQ ID NO : 6)).

20

25

30 Dans les deux cas (tissu hépatique et tissu musculaire squelettique), la quantité de fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'ADN complémentaire présent au début de la réaction et amplifié au cours de la PCR. Pour chaque cible étudiée, une gamme est réalisée par des dilutions successives

d'un pool constitué de quelques microlitres de différentes réactions de « reverse transcription ». Les niveaux d'expression relatifs de chaque cible sont ainsi déterminés en utilisant les courbes d'efficacité obtenues avec les points de gamme. Les niveaux d'expression des gènes d'intérêt ont ensuite été normalisés, dans le tissu hépatique par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4 et, dans le tissu musculaire squelettique par rapport au niveau d'expression du gène de référence 18S (dont les amorces spécifiques utilisées ont pour séquences amorce sens : 5'-CGGACACGGACAGGATTGACAG-3' (SEQ ID NO : 9) et amorce antisens : 5'-AATCTCGGGTGGCTGAACGC-3' (SEQ ID NO : 10)).

Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, a ensuite été calculé pour chaque échantillon. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

Résultats

La figure (7a) présente la répartition du cholestérol dans les différentes fractions lipoprotéiques plasmatiques des souris E2/E2 contrôles ou traitées pendant 7 jours avec le composé 29 à 50 mg/kg/jour. De manière inattendue, les taux plasmatiques de LDL- et VLDL-cholestérol ont été diminués et le taux de HDL-cholestérol plasmatique a été augmenté par le traitement avec le composé 29, administré à la dose de 50 mg/kg/jour.

La figure (7b) compare les taux de triglycérides plasmatiques après 7 jours de traitement avec le composé 29 à 50 mg/kg/jour aux taux obtenus avec les animaux contrôle. De manière inattendue, les taux de triglycérides plasmatiques ont été significativement diminués par le traitement.

Les inventeurs ont aussi mis en évidence que les composés selon l'invention sont, *in vivo*, des régulateurs de l'expression de gènes cibles des PPARs. Les résultats présentés sur les figures (7c), (7d), (7e) montrent que le composé 29 selon l'invention, administré à 50 mg/kg/jour pendant 7 jours à des souris E2/E2, induit une augmentation significative de l'expression hépatique des gènes codant pour

PDK4 (figure (7c)), l'ACO (figure (7d)), ainsi qu' une augmentation significative dans le muscle squelettique de l'expression du gène codant pour UCP3 (figure (7f)). L'ensemble de ces gènes codent pour des enzymes fortement impliquées dans le métabolisme des lipides et des glucides ainsi que la dissipation d'énergie. La modulation de leur expression par les composés selon l'invention renforce l'idée que ces composés présentent un intérêt potentiel majeur dans le cadre des pathologies métaboliques.

Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales présentées montrent que les composés selon l'invention stimulent *in vivo* la synthèse de HDL-cholestérol en parallèle d'un effet hypolipémiant (diminution des taux plasmatiques de cholestérol total et de triglycérides). De plus, les données expérimentales présentées montrent que les composés selon l'invention modulent l'expression de gènes (régulés par l'activation des PPARs) qui codent pour des enzymes fortement impliquées dans le métabolisme des lipides et des glucides et dans la dissipation d'énergie.

Exemple 13 : Evaluation *in vivo*, chez la souris C57Bl6, des propriétés hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse de HDL cholestérol des composés selon l'invention

Principe

Les propriétés hypolipémiantes et stimulatrices de la synthèse du HDL-cholestérol des composés selon l'invention ont été évaluées *in vivo* par dosage des lipides plasmatiques et par mesure de l'expression génique de gènes cibles des PPARs dans le tissu hépatique après traitement par voie orale, par les composés selon l'invention, de la souris « normale » C57Bl6.

Protocole

a- Traitement des animaux

Des souris C57Bl6 femelles ont été maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Après une acclimatation d'une semaine, les souris ont été pesées et rassemblées par groupes de 6 animaux sélectionnés de telle sorte que la distribution de leurs poids corporel et de leurs taux de lipides plasmatiques déterminés une première fois avant l'expérience soient uniformes. Les composés testés ont été suspendus dans la carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) et administrés par gavage intragastrique, à raison d'une fois par jour pendant 14 jours à la dose choisie. Les animaux ont eu un accès libre à l'eau et à la nourriture (régime standard). A l'issue de l'expérience, les animaux ont été anesthésiés après un jeûne de 4 heures, un prélèvement sanguin a été effectué sur anticoagulant (EDTA) puis les souris ont été pesées et euthanasiées. Le plasma a été séparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes, les échantillons ont été conservés à $+4^{\circ}\text{C}$. Des échantillons de tissu hépatique ont été prélevés et congelés immédiatement dans de l'azote liquide puis conservés à -80°C pour les analyses ultérieures.

b- Mesure du HDL-cholestérol

Les lipoprotéines de basse densité (VLDL et LDL) sont précipitées par phosphotungstate. Le précipité est éliminé par centrifugation. Le HDL-cholestérol présent dans le surnageant est quantifié par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

c- Mesure des triglycérides plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de triglycérides ont été mesurées par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

d- Analyse d'expression génique par RT-PCR quantitative

L'ARN total hépatique est extrait à partir de fragments de foie en utilisant le kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, France) selon les instructions du fabricant.

1 μg d'ARN total (quantifié par spectrophotométrie) est ensuite « reverse transcrit » en ADN complémentaire par une réaction d'1 heure à 37°C dans un

volume total de 20 µl contenant du tampon 1X (Sigma), 1,5mM de DTT, 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1µl de MMLV-RT (Sigma).

Les expériences de PCR quantitative sont effectuées en utilisant le MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) et sont réalisées en utilisant le kit iQ SYBR Green Supermix selon les recommandations du fournisseur, en plaques 96 puits, sur 5 µl de réaction de reverse transcription diluée avec une température d'hybridation de 55°C. Des paires d'amorces spécifiques des gènes PDK4 (amorce sens : 5'-TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID No : 1); amorce antisens 5'-GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID No : 2)), ACO (amorce sens : 5'-GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID No : 3); amorce antisens 5'-TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID No : 4)) étudiés ont été utilisées.

La quantité de fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'ADN complémentaire présent au début de la réaction et amplifié au cours de la PCR. Pour chaque cible étudiée, une gamme est réalisée par des dilutions successives d'un pool constitué de quelques microlitres de différentes réactions de reverse transcription. Les niveaux d'expression relatifs de chaque cible sont ainsi déterminés en utilisant les courbes d'efficacité obtenues avec les points de gamme. Les niveaux d'expression des gènes d'intérêt ont ensuite été normalisés, par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4.

Le facteur d'induction, a ensuite été calculé pour chaque échantillon. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

Résultats

La figure (8a) compare les taux plasmatiques de HDL-cholestérol après 14 jours de traitement avec le composé 29 à 50 mg/kg/jour aux taux obtenus avec les animaux contrôle. De manière inattendue, les taux circulants de HDL-cholestérol sont très significativement augmentés par le traitement.

Les figures (8b) et (8c) comparent les taux plasmatiques de triglycérides et d'acides gras libres après 14 jours de traitement avec le composé 29 à 50 mg/kg/jour aux taux obtenus avec les animaux contrôle. De manière inattendue, les taux circulants de triglycérides et d'acides gras libres ont été très
5 significativement diminués par le traitement.

Les inventeurs ont aussi mis en évidence que les composés selon l'invention sont, *in vivo*, des régulateurs de l'expression de gènes cibles des PPARs. Les résultats présentés sur les figures (8d) et (8e) montrent que le composé 29 selon
10 l'invention, administré à 50 mg/kg/jour pendant 14 jours à des souris C57Bl6, induit une augmentation significative de l'expression hépatique des gènes codant pour PDK4 (figure (8d)) et l'ACO (figure (8e)). L'ensemble de ces gènes codent pour des enzymes fortement impliquées dans le métabolisme des lipides, des glucides et le fait que leur expression soit modulée par les composés selon
15 l'invention renforce l'idée que ces composés présentent un intérêt potentiel majeur dans le cadre des pathologies métaboliques.

Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales présentées montrent que les
20 composés selon l'invention stimulent *in vivo* la synthèse de HDL-cholestérol en parallèle d'un effet hypolipémiant marqué (diminution des taux plasmatiques de triglycérides et d'acides gras libres). De plus, les données expérimentales présentées montrent que les composés selon l'invention modulent l'expression de gènes régulés par l'activation des PPARs qui codent pour des enzymes fortement
25 impliquées dans le métabolisme des lipides et des glucides.

Exemple 14 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices du transport inverse du cholestérol des composés selon l'invention

30 Principe

L'effet des composés selon l'invention sur le transport inverse de cholestérol a été évalué par la mesure de l'expression du gène ABCA1 dans des macrophages.

Plus l'expression d'ABCA1 est augmentée, plus le composé selon l'invention stimule le transport inverse du cholestérol.

Protocole

5 a- Différenciation des cellules THP1 en macrophages.

La lignée de monocytes humains THP1 (provenance ATCC) est cultivée dans du milieu RPMI1640 additionné de 25mM Hepes (Gibco ; 42401-018), 1% glutamine (Gibco ; 25030-24), 1% pénicilline/streptomycine (Biochrom AG ; A 2213) et 10% de sérum de veau foetal décomplémenté (SVF. Gibco ; 26050-088).

- 10 Les cellules sontensemencées sur des plaques de 24 puits (Primaria BD Falcon) à la densité de 3.10^5 cellules/puit puis incubées à 37°C et 5% de CO₂ pendant 72h en présence de 30 ng/ml de phorbol 12-myristate 13-acétate (PMA) afin de les différencier en macrophages.

15 b- Traitement

Le milieu de différenciation est aspiré et remplacé par le milieu de traitement (même composition que le milieu de culture mais sans sérum de veau foetal et avec 1% d'ultroser (Pall Life Science ; P/N267051)).

- 20 Les composés selon l'invention sont dissous dans du diméthyl sulfoxyde (DMSO, Fluka ; 41640). Les composés selon l'invention ont été testés à la dose de 10µM. Les cellules sont traitées pendant 24h à 37°C, 5% CO₂. L'effet des composés selon l'invention est comparé à l'effet du DMSO seul.

c- Extraction des ARN, transcription inverse et PCR quantitative.

- 25 Après traitement, l'ARN total est extrait des cellules en utilisant le kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, France) selon les instructions du fabricant. 1 µg d'ARN total (quantifié par lecture au spectrophotomètre) a ensuite été reverse transcrit en ADN complémentaire par une réaction d'1 heure à 37°C dans un volume total de 20 microlitres contenant du tampon 1X (Sigma), 1,5mM de DTT, 30 0,18mM de dNTPs (Promega), 200ng de pdN6 (Amersham), 30U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1µl de MMLV-RT (Sigma).

Les expériences de PCR quantitative sont effectuées en utilisant le MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) et

sont réalisées en utilisant le kit iQ SYBR Green Supermix selon les recommandations du fournisseur, en plaques 96 puits, sur 5 µl de réactions de reverse transcription diluées avec une température d'hybridation de 55°C. Des paires d'amorces spécifiques d'ABCA1 sont utilisées : amorce sens : 5'-
5 CTGAGGTTGCTGCTGTGGAAG-3' (SEQ ID NO : 11) et amorce antisens : 5'-CATCTGAGAACAGGCGAGCC-3' (SEQ ID NO : 12).

La quantité de fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'ADN complémentaire présent au début de la réaction et amplifié au cours de la PCR. Une gamme est réalisée par des dilutions successives d'un pool constitué
10 de quelques microlitres de différentes réactions de reverse transcription. Les niveaux d'expression relatifs d'ABCA1 sont ainsi déterminés en utilisant les courbes d'efficacité obtenues avec les points de gamme.

Les niveaux d'expression ont ensuite été normalisés, par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4. Le facteur d'induction, c'est-à-dire le
15 rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, a ensuite été calculé. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

20

Résultats

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention sont, *in vitro* dans les macrophages, des stimulateurs du transport inverse du cholestérol. Les résultats présentés sur la figure (9) montrent que les composés 29 et 42 selon
25 l'invention induisent, à 1µM, une augmentation significative de l'expression du gène codant pour ABCA1 dans les macrophages.

Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales présentées montrent que les
30 composés selon l'invention stimulent le transport inverse du cholestérol.

Exemple 15 : Evaluation *in vitro* des propriétés anti-inflammatoires des composés selon l'invention

Principe

- 5 Les effets anti-inflammatoires des composés selon l'invention ont été évalués par la mesure de la sécrétion d'interleukine 6 (IL-6) par des macrophages prétraités pendant 24 heures avec les composés selon l'invention et stimulés pendant 6 heures avec du LPS (lipopolysaccharide, provoque une réponse inflammatoire des cellules). Plus la quantité d'IL-6 sécrétée est diminuée, plus le composé selon
- 10 l'invention inhibe la réaction inflammatoire.

Protocole

a- Différenciation des cellules THP1 en macrophages.

- La lignée de monocytes humains THP1 (provenance ATCC) est cultivée dans du
- 15 milieu RPMI1640 additionné de 25mM Hepes (Gibco ; 42401-018), 1% glutamine (Gibco ; 25030-24) 1% pénicilline/streptomycine (Biochrom AG ; A 2213) et 10% sérum de veau fœtal décomplémenté (SVF. Gibco ; 26050-088).

- Les cellulesensemencées sur des plaques de 24 puits (Primaria BD Falcon) à la densité de 3.10^5 cellules/puit puis incubées à 37°C et 5% de CO₂ pendant 72h en
- 20 présence de 30 ng/ml de phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) afin de les différencier en macrophages.

b- Traitement

- Le milieu de différenciation est aspiré et remplacé par le milieu de traitement
- 25 (même composition que le milieu de culture mais sans sérum de veau fœtal et avec 1% d'ultroser (Pall Life Science ; P/N267051)).

- Les composés selon l'invention ont été testés aux doses de 1 et 10µM. Les composés selon l'invention sont dissous dans du diméthyl sulfoxyde (DMSO, Fluka ; 41640). Les cellules sont traitées pendant 24h à 37°C, 5% CO₂. Après 24h
- 30 d'incubation, la réponse inflammatoire est induite par l'ajout de 1µg/ml de lipopolysaccharide (LPS, Sigma ; L4005) pendant 6 heures. L'effet des composés selon l'invention est comparé à l'effet du DMSO seul.

c- Mesure de la sécrétion d'IL-6

Le milieu de traitement est récupéré et la concentration d'IL-6 est mesurée en utilisant la trousse Elisa « Human IL-6 Elisa set » (BD OptEIA ; 555220) selon les recommandations du fabricant.

- 5 Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal induit par le composé selon l'invention et le signal du groupe contrôle, a ensuite été calculé. Plus ce facteur est faible, plus le composé a un caractère inhibiteur de la sécrétion d'IL-6. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction de chaque groupe expérimental.

10

Résultats

Les inventeurs ont aussi mis en évidence, sur des macrophages *in vitro*, que les composés selon l'invention ont des effets anti-inflammatoires. Les résultats présentés sur la figure (10) montrent que les composés 29 et 42 selon l'invention induisent, à 10µM, une diminution significative de la sécrétion d'IL-6 dans les macrophages.

15

Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales présentées montrent que les composés selon l'invention ont une action anti-inflammatoire dans les macrophages stimulés avec du LPS.

20

Exemple 16 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices de l'oxydation des acides gras des composés selon l'invention.

25

L'oxydation des acides gras est un des mécanismes physiologiques permettant de diminuer les taux plasmatiques en lipides et le contenu hépatique en triglycérides.

30 Principe

L'effet des composés selon l'invention sur l'oxydation des acides gras a été évalué dans des cellules musculaires de souris (C₂C₁₂) par la mesure de la quantité d'eau tritiée formée durant l'oxydation mitochondriale d'acides gras marqués au ³H.

Protocolea- Culture et différenciation des cellules :

Les cellules musculaires murines C₂C₁₂ (provenance ECACC) sont cultivées en
5 flasks T225 dans du milieu DMEM 4,5g/L 10% sérum de veau foetal 1%
pénicilline/streptomycine 1% L-glutamine. Après un lavage au PBS 1X, les cellules
sont trypsinisées avec 2mL de trypsine 0,05% puis reprises dans du milieu de
culture. Une centrifugation de 5 min à 1300 tr/min permet l'élimination de la
trypsine. Les cellules sont ensuite platées (à raison de 25000 cellules par puits) en
10 plaques 48 puits préalablement « coatées » à la gélatine (0,2% en concentration
finale). Une fois la confluence des cellules atteinte, celles-ci sont différenciées
dans du DMEM 4,5g/L 2% sérum de cheval 1% pénicilline/streptomycine 1% L-
glutamine. Le milieu de différenciation est changé tous les deux jours.

Les cellules différenciées sont traitées 24h (du jour 4 de la différenciation au jour
15 5) dans le DMEM 4,5g/L 2% sérum de cheval 1% pénicilline/streptomycine 1% L-
glutamine.

La cinétique de beta-oxydation des acides gras est réalisée dans le milieu FRM
(Fatty acid Oxidation Reaction Medium: DMEM low glucose 1g/L 1%
pénicilline/streptomycine 1% L-glutamine sans sérum +carnitine 1mM).

20

b- Préparation de la solution de BSA:

Préparer une solution de BSA à 2mM dans du DMEM low glucose 1g/L 1%
pénicilline/streptomycine 1% L-glutamine sans sérum. Filtrer la solution sur un
filtre 0,22µm puis la conserver à +4°C.

25

c- Préparation de la solution d'acide palmitique froid 50mM :

La solution d'acide palmitique est préparée dans de l'éthanol 100% puis
conservée à -20°C

d- Saponification et production du complexe 3H palmitate/ BSA (1mM/0.2mM):

Le ratio à respecter entre le chaud : froid est de 1 : 10 000 et la concentration
finale de palmitate (chaud+froid) désirée est de 1mM. Pour cela : 0,5 nmole
d'acide palmitique [9,10-³H] sont mises en présence de 5 µmoles d'acide

palmitique froid ainsi que de NaOH 1N à raison de 6 μ L d'acide palmitique froid pour 100 μ L.

Le mélange est vortexé puis placé sur un bloc chauffant à 90°C pour éliminer la totalité de l'éthanol. Le tout est resuspendu dans 500 μ L d'eau ppi puis chauffé à 90°C jusqu'à dissolution complète du palmitate. Une fois la solution limpide, celle-ci est injectée rapidement dans 500 μ L de solution BSA à 2mM refroidie dans la glace.

Du milieu DMEM low glucose 1g/L 1% pénicilline/streptomycine 1% L-glutamine sans sérum est ensuite ajouté pour obtenir un volume final de 5 ml. Cette solution est filtrée à travers un filtre de 0,22 μ m.

e- Cinétique de beta oxydation des acides gras :

La solution stock de ^3H palmitate/ BSA (1mM/0.2mM) est diluée au 1/10 dans le milieu FRM (DMEM 4,5g/L 1%P/S 1%L-glutamine 1mM carnitine sans sérum) puis incubée à 37°C. Les cellules sont incubées avec le complexe ^3H palmitate 0.1mM/BSA (150 μ L/ puits) à 37°C 5% CO_2 . La réaction est stoppée à 1h, 2h et 3h pour s'assurer de la bonne linéarité de la réaction dans le temps. Les protéines sont précipitées avec 100 μ L de TCA 10% pendant 5 min à température ambiante, puis les surnageants centrifugés 5 min à 14 000 tr/min à 10°C.

Le comptage en ^3H est tout d'abord réalisé sur 100 μ L de milieu/TCA puis, dans un deuxième temps 50 μ L de milieu/TCA sont mis en évaporation pendant 2 jours puis comptés en ^3H afin d'évaluer la quantité de palmitate ^3H qui n'a pas été converti en $^3\text{H}_2\text{O}$.

Une courbe standard est réalisée par dilutions successives au 1/5ème du complexe ^3H palmitate 0.1mM/BSA dans le FRM (DMEM low glucose 1g/L 1%P/S 1% L-glutamine 1mM carnitine sans sérum).

d- Analyse des résultats :

Pour chaque temps de cinétique 1h, 2h, 3h la quantité en nanomoles de palmitate oxydé est calculée par régression linéaire. Les aires sous les courbes sont calculées et les résultats sont exprimés en induction versus le DMSO 0.1%.

Résultats

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention sont, *in vitro* dans des cellules musculaires, des stimulateurs de l'oxydation des acides gras. Les résultats présentés sur la figure (11) montrent que les composés 29 et 5 42 selon l'invention induisent, à 1 μ M, une augmentation significative de l'oxydation mitochondriale d'acides gras marqués au ^3H .

Conclusion

De manière inattendue, les données expérimentales présentées montrent que les 10 composés selon l'invention stimulent l'oxydation des acides gras dans des cellules musculaires.

BIBLIOGRAPHIE

- 5 Brown G and Foubister A, *Receptor binding sites of hypoglycemic sulfonylureas and related [(acylamino)alkyl]benzoic acids.*, J Med Chem, **1984**, 27 (1), 79-81
- Denke M, *Combination therapy.*, J Manag Care Pharm, **2003**, 9 (1 Suppl), 17-9
- 10 Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, **2005**, 1-174
- Gin H and Rigalleau V, *Oral anti diabetic polychemotherapy in type 2 diabetes mellitus.*, Diabetes Metab, **2002**, 28 (5), 350-3
- 15 Greene TW and Wuts PGM, *Protective Groups in Organic Synthesis*, **1999**, (3rd edition), 816
- Grell W, et al., *Repaglinide and related hypoglycemic benzoic acid derivatives*, J Med Chem, **1998**, 41 (26), 5219-46.
- 20 Gross B, et al., *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α : A novel target for the reduction of atherosclerosis*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, **2005**, 2 (3), 237-243
- 25 International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, **2003**,
- Kota BP, et al., *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, **2005**, 51 (2), 85-94
- 30 Lefebvre P, et al., *Sorting out the roles of PPAR α in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, **2006**, 116 (3), 571-580

Lehrke M and Lazar MA, *The many faces of PPARgamma*, Cell, **2005**, 123 (6), 993-9

5 Liu Y and Miller A, *Ligands to peroxisome proliferator-activated receptors as therapeutic options for metabolic syndrome*, DRUG DISCOVERY TODAY: THERAPEUTIC STRATEGIES, **2005**, 2 (3), 165-169

McCormick M and Quinn L, *Treatment of type 2 diabetes mellitus: pharmacologic intervention*, J Cardiovasc Nurs, **2002**, 16 (2), 55-67.

10

Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, **2004**,

15

Morphy R and Rankovic Z, *Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm*, J Med Chem, **2005**, 48 (21), 6523-43

Proks P, et al., *Sulfonylurea stimulation of insulin secretion*, Diabetes, **2002**, 51 Suppl 3 S368-76.

20

Raspe E, et al., *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPAR{alpha} activation*, J. Lipid Res., **1999**, 40 (11), 2099-2110

25

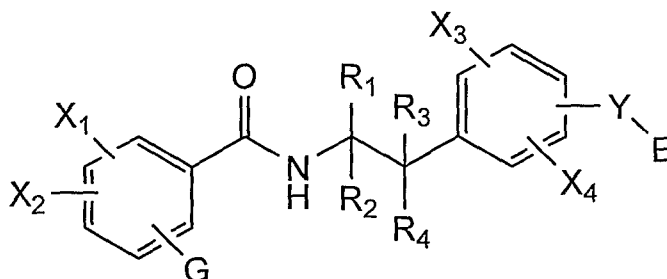
Rufer C and Losert W, *Blood glucose lowering sulfonamides with asymmetric carbon atoms. 3. Related N-substituted carbamoylbenzoic acids.*, J Med Chem, **1979**, 22 (6), 750-2

30

Sullivan PM, et al., *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe*2*, J Clin Invest, **1998**, 102 (1), 130-5

REVENDICATIONS

- 1- Composés dérivés de N-(phénéthyl)benzamide poly-substitués de
5 formule générale (I) :



Formule (I)

Dans laquelle :

G représente

- 10 - Un radical $-OR_d$, $-SR_d$; ou
- Un radical $-SOR_d$ ou $-SO_2R_d$;

R_d représentant un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle;

G pouvant éventuellement former un hétérocycle avec X_1 ;

- 15 R_1 , R_2 , R_3 et R_4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle;
 R_1 et R_4 pouvant chacun, indépendamment, être liés au squelette moléculaire par une double liaison, R_2 ou R_3 étant alors absents;

- 20 Y représente un atome d'oxygène, un atome de soufre (éventuellement oxydé en fonction sulfoxyde ou sulfone), un atome de sélénium (éventuellement oxydé en fonction sélénoxyde ou sélénone) ou un groupe aminé de type NR ;
R représentant un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle, préférentiellement un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

25

E représente :

- Une chaîne alkyle ou alkényle, substituée par un groupement $-CR_5R_6-W$;
- ou
- Une chaîne répondant à la formule $-(CH_2)_m-Y_1-Z-Y_2-(CH_2)_n-CR_5R_6-W$;

dans lesquelles :

R5 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio;

R6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyle, alkényle,

5 aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio; ou

R5 pouvant former un cycle avec R6,

m et n représentent indépendamment un nombre entier compris entre 0 et 10;

Y1 et Y2 représentent indépendamment une liaison covalente ou un hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote (formant ainsi un radical de type NR, R

10 représentant un atome d'hydrogène ou un radical de type alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle, préférentiellement un atome d'hydrogène ou un radical alkyle);

Z représente une liaison covalente ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle;

si Z représente une liaison covalente alors Y1 et/ou Y2 représente une liaison covalente. W représente :

15 - un radical carboxyle ou un dérivé, préférentiellement de type $-\text{COOR}_a$, $-\text{COSR}_a$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$, $-\text{CSNR}_a\text{R}_b$; ou

- un groupement isostère du radical carboxyle, préférentiellement un radical acylsulfonamide ($-\text{CONHSO}_2\text{R}_c$), hydrazide ($-\text{CONHNR}_a\text{R}_b$) ou tétrazolyle;

R_a et R_b identiques ou différents, substitués ou non, représentant un atome

20 d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle; ou

R_a et R_b pouvant former ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote;

R_c , substitué ou non, représentant un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle;

25 X_1 , X_2 , X_3 et X_4 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, une fonction $-\text{NO}_2$ ou $-\text{CN}$, un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy, alkylthio, $-\text{NR}_a\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{COR}_b$, $-\text{NR}_a\text{COOR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CONR}_b\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSR}_b$, $-\text{NR}_a\text{COSR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSOR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSSR}_c$, $-\text{NR}_a\text{CSNR}_b\text{R}_c$, $-\text{SOR}_c$, $-\text{SO}_2\text{R}_c$, $-\text{COR}_a$, $-\text{SO}_2\text{NR}_a\text{R}_b$, $-\text{CONR}_a\text{R}_b$ ou un hétérocycle;

30 R_a , R_b et R_c étant tels que définis précédemment; ou

R_a , R_b et/ou R_c pouvant former ensemble un hétérocycle avec l'atome d'azote ;

X_1 et X_3 pouvant chacun former un cycle (aromatique ou non, hétérocyclique ou non) avec X_2 et X_4 respectivement ;

avec au moins un des groupements choisis parmi R1, R2, R3, R4, X1, X2, X3 et X4 représentant un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle,

- 5 les stéréoisomères, purs ou en mélange, les mélanges racémiques, les isomères géométriques, les tautomères, les sels, les hydrates, les solvates, les formes solides, les prodrogues et les mélanges de ceux-ci.

2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils présentent
10 un groupement G en position ortho (par rapport au motif -CONH-) du radical phényle auquel il est attaché.

3- Composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce qu'ils
15 présentent un groupement Y-E en position para (par rapport au motif -CR3R4-) du radical phényle auquel il est attaché.

4- Composés selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce qu'ils
20 présentent un groupement X1 en position para (par rapport au radical G) du radical phényle auquel il est attaché.

5- Composés selon la revendication 1 à 4, caractérisés en ce que le
groupement G représente un radical -OR_d ou -SR_d, R_d représentant un radical
alkyle, alkényle, aryle, aralkyle ou un hétérocycle.

25 6- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les groupements R1, R2, R3 et/ou R4 représentent un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle.

7- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes,
30 caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène ou de soufre.

8- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement E représente une chaîne alkyle ou alkényle, substituée par un groupement $-CR_5R_6-W$, dans laquelle :

R5 représente un atome d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio;

R6 représente un atome d'hydrogène, d'halogène ou un radical alkyle, alkényle, aryle, aralkyle, alkyloxy ou alkylthio; ou

R5 pouvant former un cycle avec R6,

W représente :

- un radical carboxyle ou un dérivé, préférentiellement de type $-COOR_a$, $-COSR_a$, $-CONR_aR_b$, $-CSNR_aR_b$; ou
- un groupement isostère du radical carboxyle, préférentiellement un radical acylsulfonamide ($-CONHSO_2R_c$), hydrazide ($-CONHNR_aR_b$) ou tétrazolye;

R_a , R_b et R_c étant tels que définis ci-avant.

9- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement E représente une chaîne répondant à la formule $-(CH_2)_n-CR_5R_6-W$, avec n, R5, R6 et W tels que définis dans la revendication 1.

10- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement E représente une chaîne répondant à la formule $-CR_5R_6-W$ avec R5, R6 et W tels que définis dans la revendication 1.

11- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que W représente un radical carboxyle ($-COOH$) ou alkoxy-carbonyle ($-COOR_a$), R_a étant tel que défini dans la revendication 1.

12- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux R5 et/ou R6 représentent un radical alkyle.

13- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement Y-E représente $-OC(CH_3)_2COOH$.

14- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement X1 représente un halogène ou un radical -COR_a, alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle substitué ou non, R_a étant tel que défini dans la revendication 1.

15- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que R1 représente un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle et R2, R3 et R4 sont des atomes d'hydrogène.

16- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisés en ce que R1 et X1 représentent indépendamment un radical alkyle, alkényle, aryle ou aralkyle.

17- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que X1 forme un cycle avec X2 et/ou X3 forme un cycle avec X4.

18- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

L'Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

- L'Acide 2-[4-[1-((3-isobutoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 5 L'Acide 2-[4-[2-(2-(phénylthio)-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-((2-méthoxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-
10 méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-propan-2-yl]-3-méthylphénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[3-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-butan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 15 L'Acide 2-[4-[1-(5-*tert*-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Le N-[méthylsulfonyl]-2-[4-[1-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- L'Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-
20 méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 25 L'Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)éthyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(3-chloro-4-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(4-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-
30 méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

- L'Acide 2-[4-[1-((3,7-diméthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Le N-[phénylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- 5 Le N-[pipéridin-1-yl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide.
- L'Acide 2-[4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(5-tertibutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 10 L'Acide 2-[4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- Le N-[méthylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- 15 Le N-[benzylsulfonyl]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- Le N-[diméthylamino]-2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanamide ;
- 20 L'Acide 2-[3-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;
- 25 L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-propan-2-yl]phénoxy]-3-méthylbutanoïque ;
- 30 L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]pentanoïque ;
- L'Acide 2-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-propan-2-yl]phénoxy]-2-phényléthanoïque ;

L'Acide 5-[4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-propan-2-yl]phénoxy]-2,2-diméthylpentanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

5 L'Acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

19- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

10 L'Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)pentyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

15 L'Acide 2-[4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

20 L'Acide 2-[4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-butyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

25 L'Acide 2-[4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque ;

L'Acide 2-[4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoïque.

20- Procédé de préparation des composés tels que définis dans l'une des revendications 1 à 19 comprenant:

(i) Une étape de condensation, préférentiellement d'un dérivé de type 2-phényléthamine mono- ou poly-substitué avec un dérivé de type

acide (ou dérivé) benzoïque mono- ou poly-substitué; et éventuellement, avant et/ou après l'étape (i),

- (ii) Une ou plusieurs étapes d'insertion et/ou de transformation de groupements fonctionnels.

5

21- Procédé de préparation des composés tel que défini dans la revendication 20 permettant l'obtention des composés sous forme optiquement pure partant de substrats chiraux énantionpurs, préférentiellement des acides α -aminés.

10

22- Composés caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

Le 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

Le 4-(1-aminohexan-2-yl)phénol ;

15 Le 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)-3-méthyl-phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;

Le 2-[4-(3-aminobutan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;

Le 2-[4-(2-aminopentyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;

Le 2-[4-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;

Le 2-[3-(1-aminopropan-2-yl)phénoxy]-2-méthylpropanoate de *tert*-butyle ;

20 L'acide 5-méthyl-2-octyloxybenzoïque ;

L'acide 5-butyl-2-méthoxybenzoïque ;

Le 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropyl]phénol ;

Le 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)-2-méthylpropan-2-yl]phénol ;

25 Le 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)propan-2-yl]phénol ;

Le 4-[1-(5-chloro-2-méthoxybenzamido)hexan-2-yl]phénol ;

Le 4-[2-(2-méthoxy-5-méthylbenzamido)éthyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-méthyl-2-octyloxybenzamido)éthyl]phénol ;

Le 4-[2-(2-méthoxy-5-phénylbenzamido)éthyl]phénol ;

30 Le 4-[2-((3-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(2,5-diméthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-tertiobutyl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-butyryl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-phényl-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-(2,4-difluorophényl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 4-[2-(5-(pyrrol-1-yl)-2-méthoxybenzamido)propyl]phénol ;

Le 2-[4-[2-(2-fluorobenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

5 Le 2-[4-[1-((3-hydroxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

Le 2-[4-[2-(2-fluoro-5-trifluorométhylbenzamido)propyl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

10 Le 2-[4-[1-((2-hydroxy-1-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle ;

Le 2-[4-[1-((3-hydroxy-7-méthoxy-2-naphtoyl)amino)propan-2-yl]phénoxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle ;

Le 2-[4-[1-(5-(2,4-difluorophényl)-2-hydroxybenzamido)propan-2-yl]phénoxy]propanoate de tert-butyle.

15

23- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 19 à titre de médicaments.

20 24- Composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 19, éventuellement en association avec un ou plusieurs autres actifs thérapeutiques et/ou cosmétiques.

25 25- Composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 19 en association avec un ou plusieurs composés sélectionnés dans la liste ci-dessous :

- un anti-diabétique
- l'insuline
- 30 - une molécule hypolipémiante et/ou hypocholestérolémiante
- un agent anti-hypertenseur ou hypotenseur
- un agent anti-plaquettaire
- un agent anti-obésité

- un agent anti-inflammatoire
- un agent anti-oxydant
- un agent utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
- un agent utilisé pour le traitement de l'insuffisance coronaire

- 5
- un agent anticancéreux
 - un anti-asthmatique
 - un corticoïde utilisé dans le traitement des pathologies de la peau
 - un vasodilatateur et/ou un agent anti-ischémique.

10 26- Composition pharmaceutique selon la revendication 24 ou 25 pour le traitement du diabète de type 2, des dyslipidémies, de l'insulino-résistance, des pathologies associées au syndrome métabolique, de l'athérosclérose, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'hypertension et/ou des maladies inflammatoires.

15 27- Composition pharmaceutique selon la revendication 26 pour le traitement de l'athérosclérose et/ou des maladies inflammatoires.

20 28- Composition pharmaceutique selon la revendication 24 ou 25 pour traiter les facteurs de risque cardiovasculaire liés aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique.

1/11

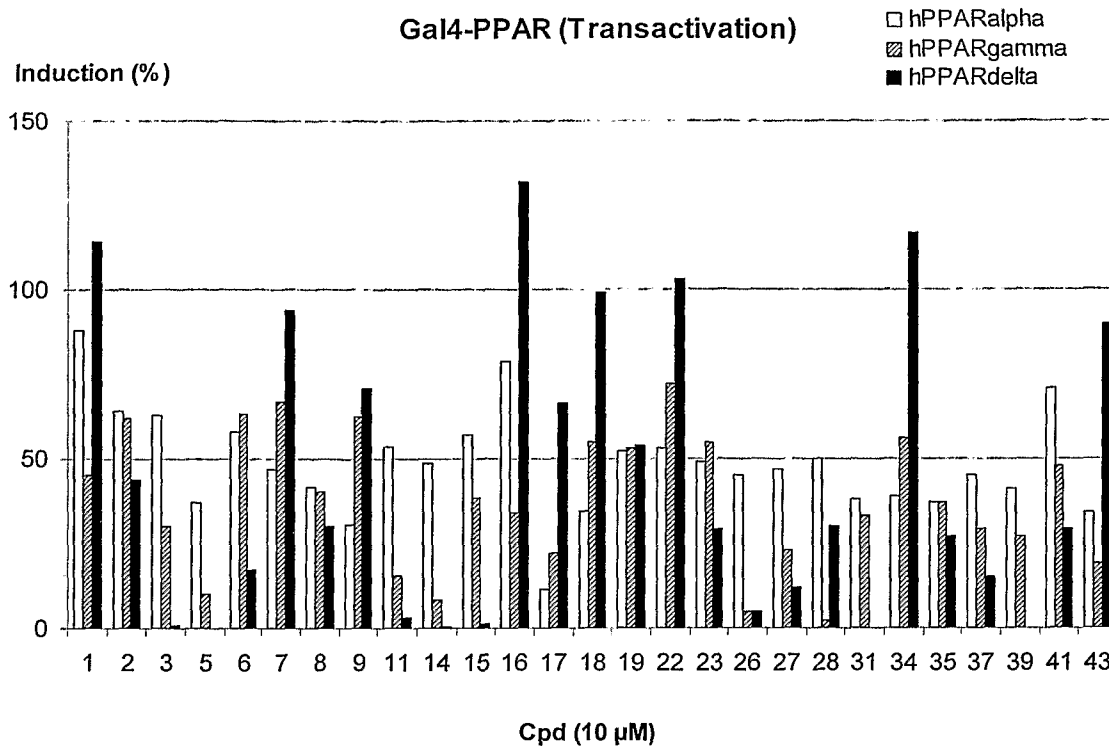


Figure (1)

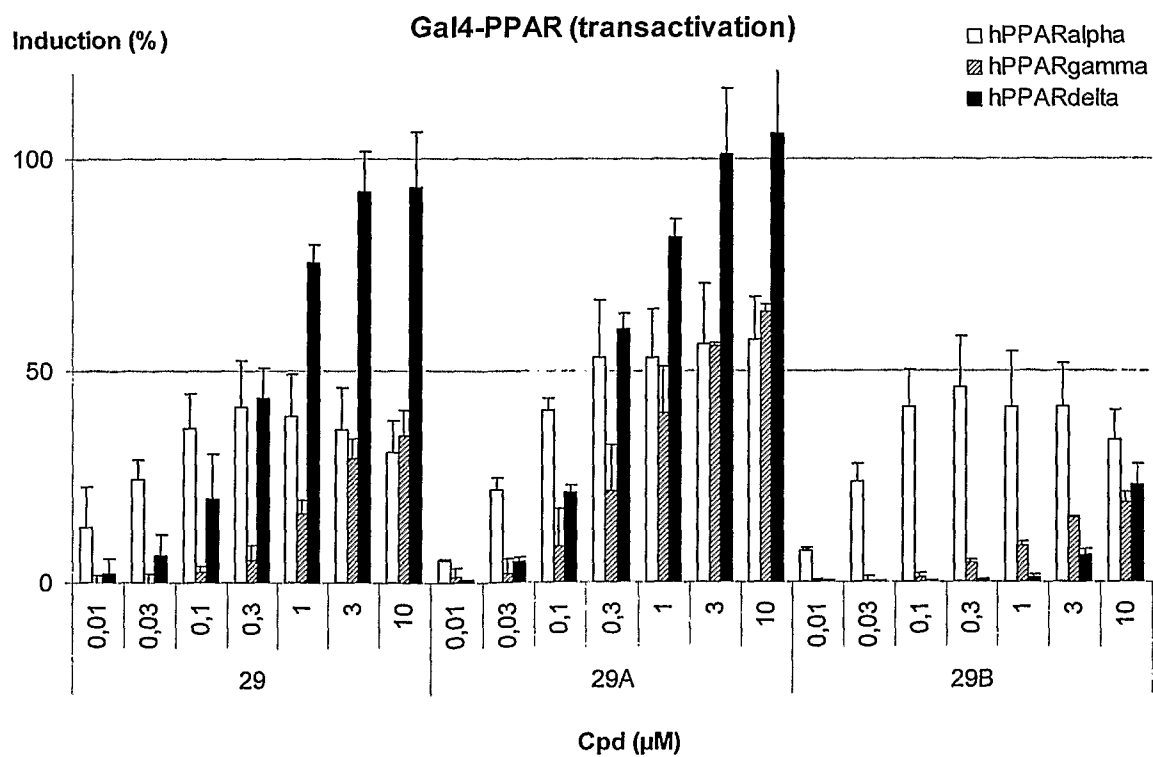


Figure (2)

2/11

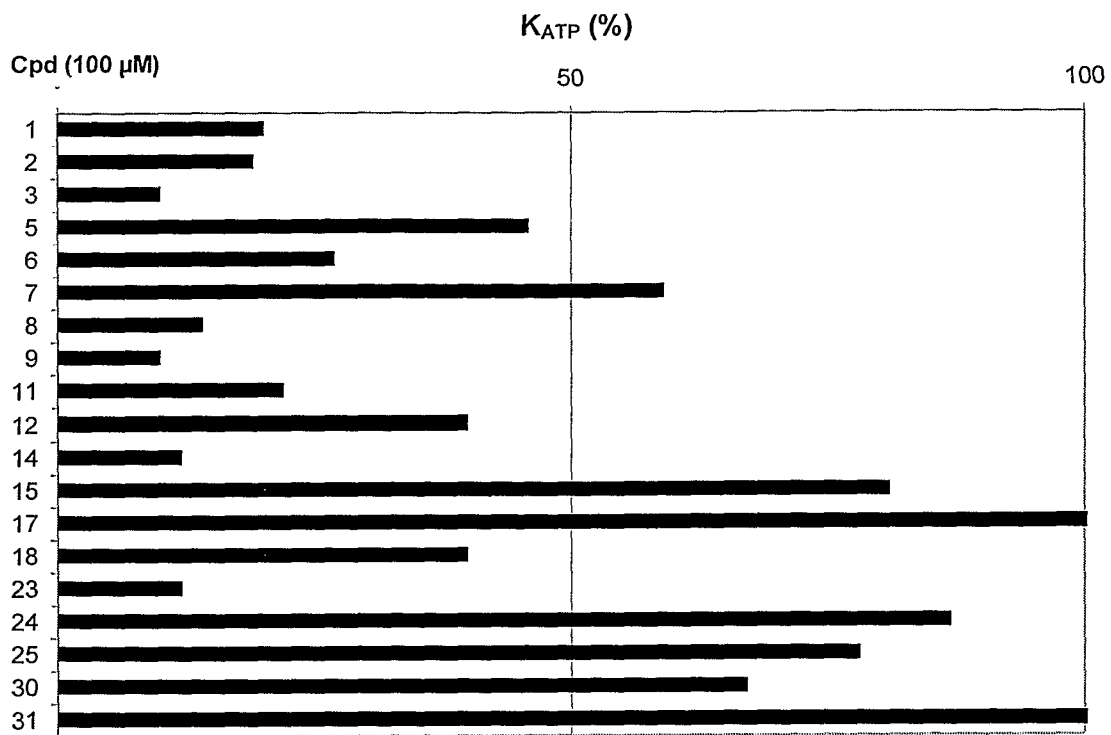


Figure (3)

Induction

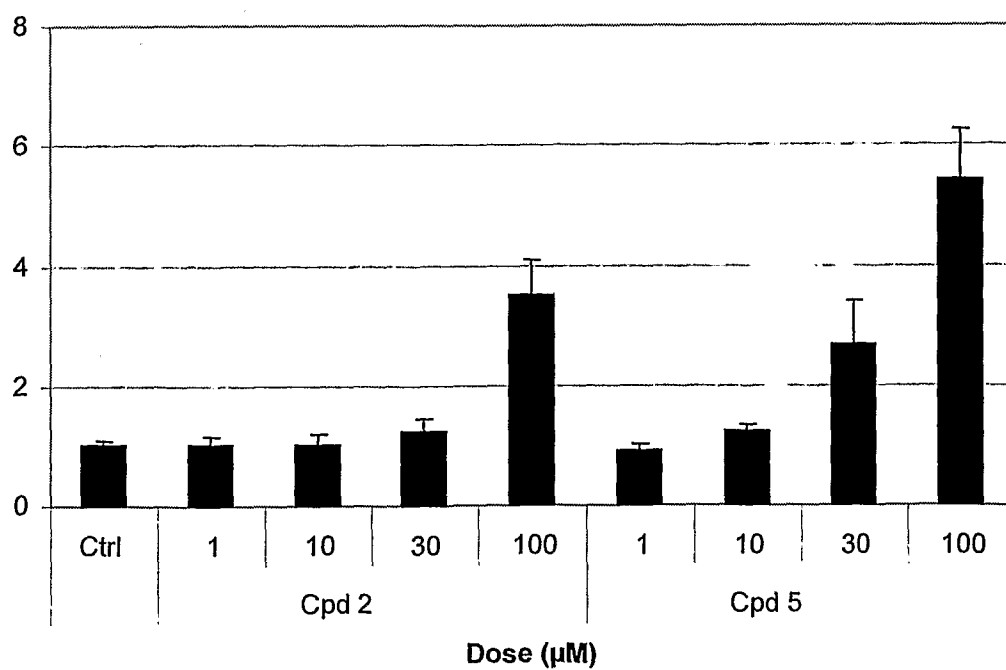


Figure (4)

3/11

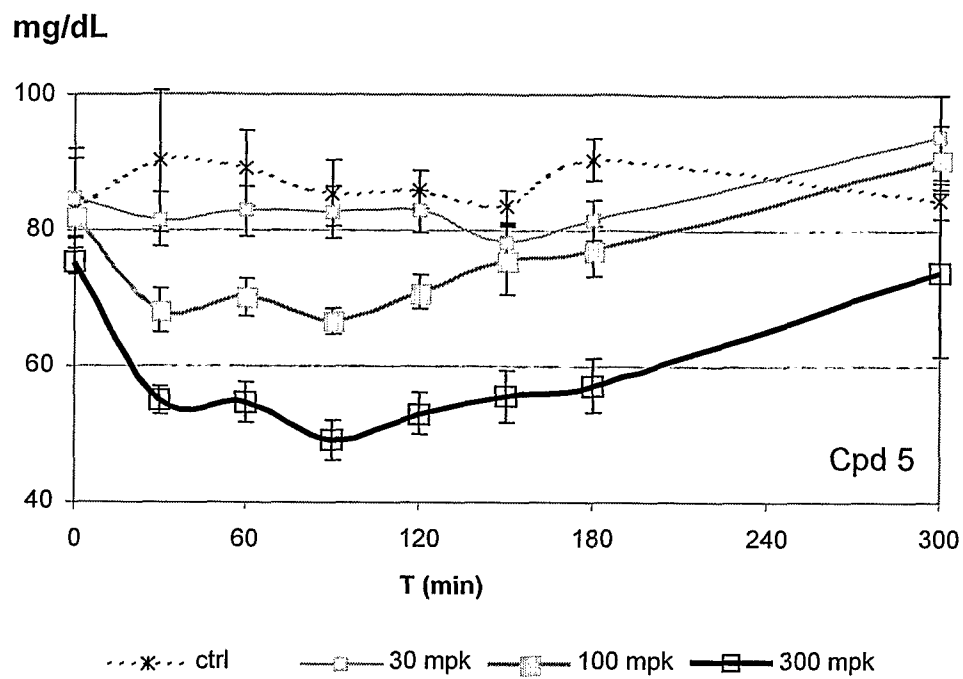


Figure (5)

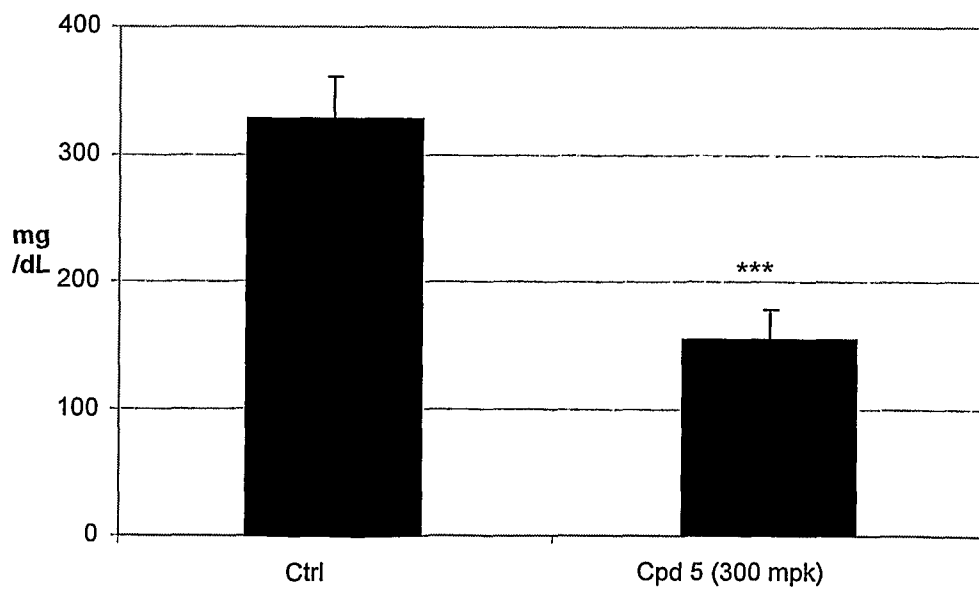


Figure (6a)

4/11

Induction

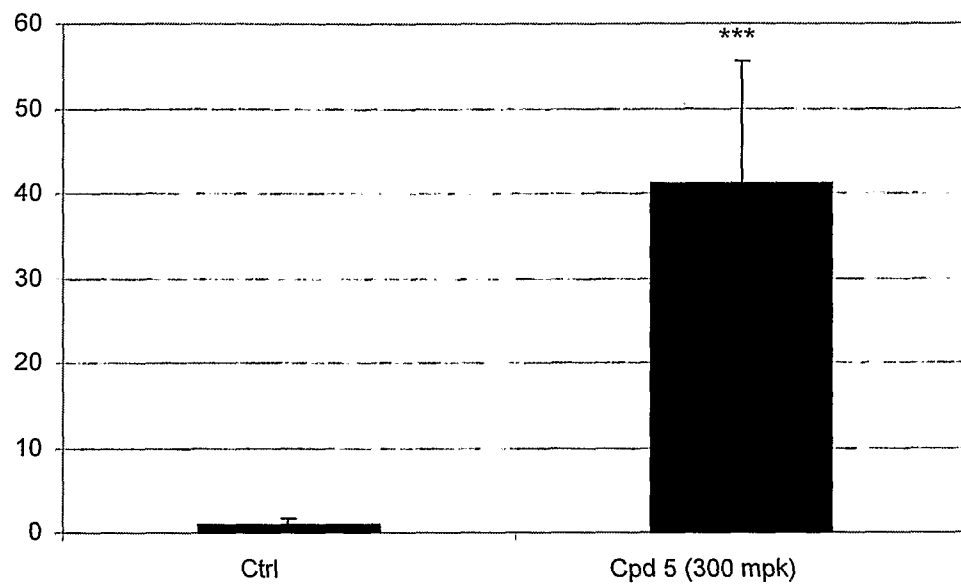


Figure (6b)

Induction

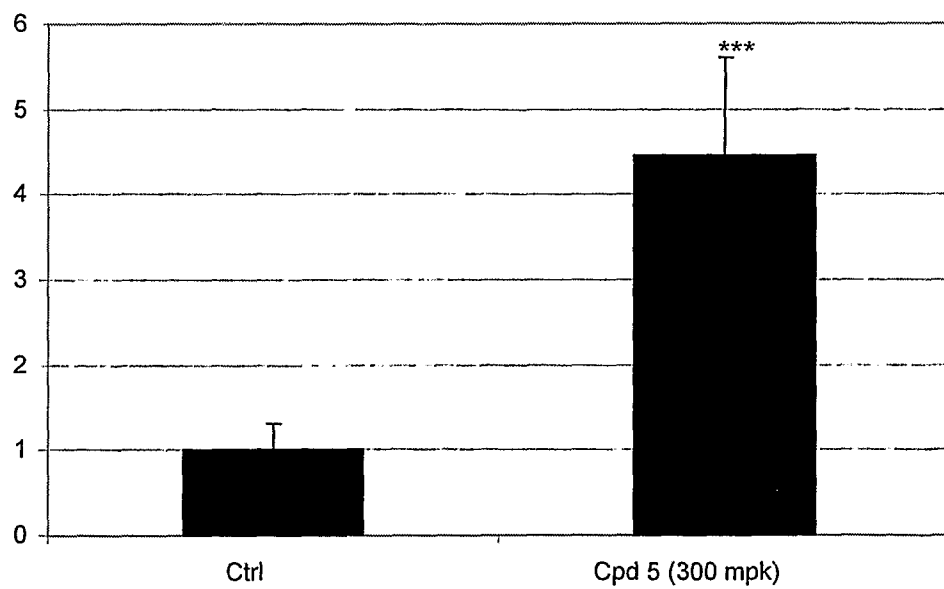


Figure (6c)

5/11

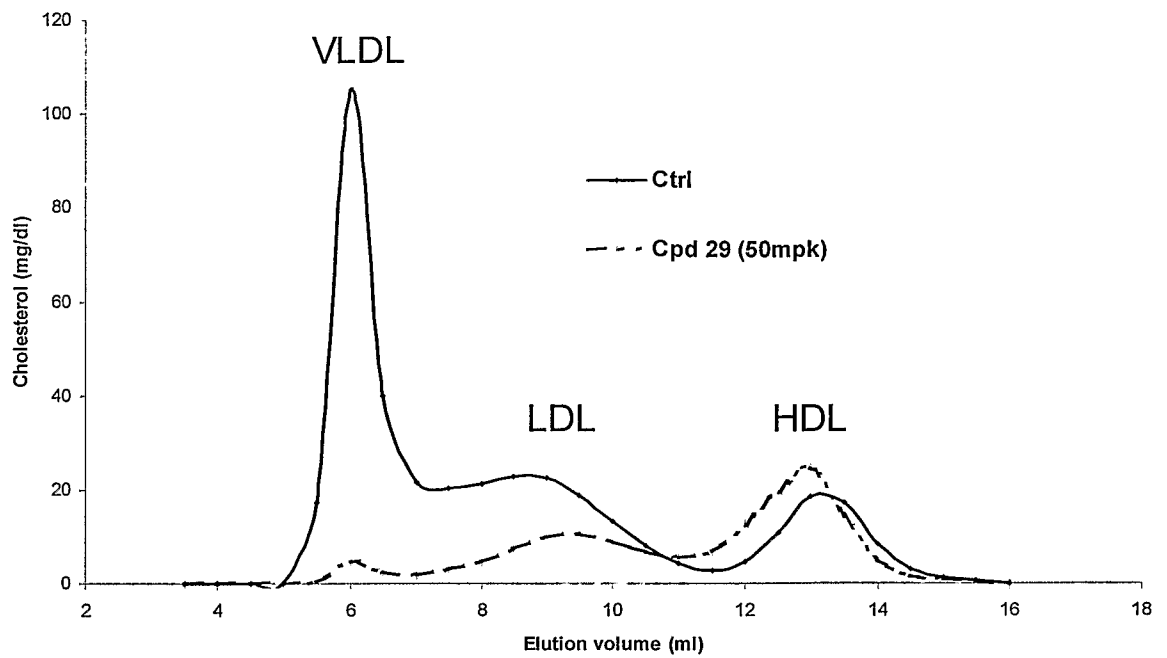


Figure (7a)

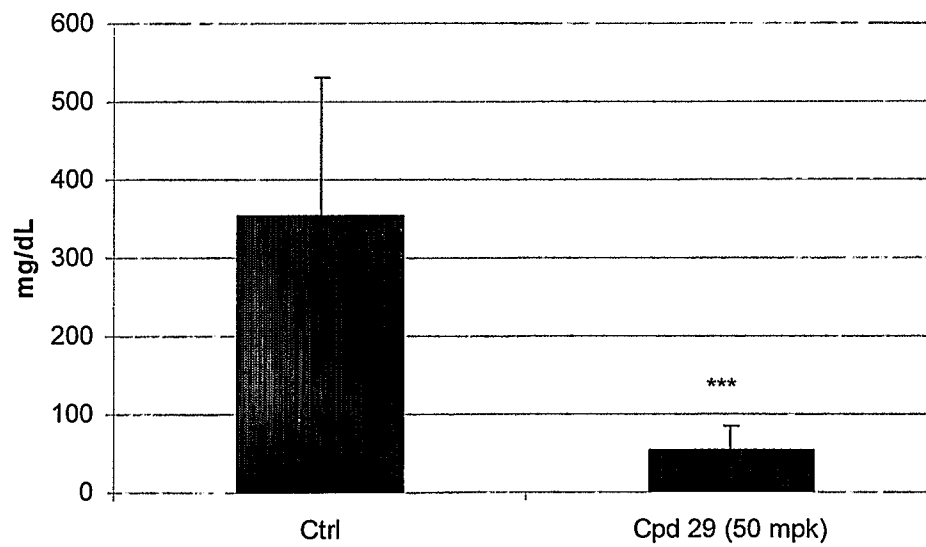


Figure (7b)

6/11

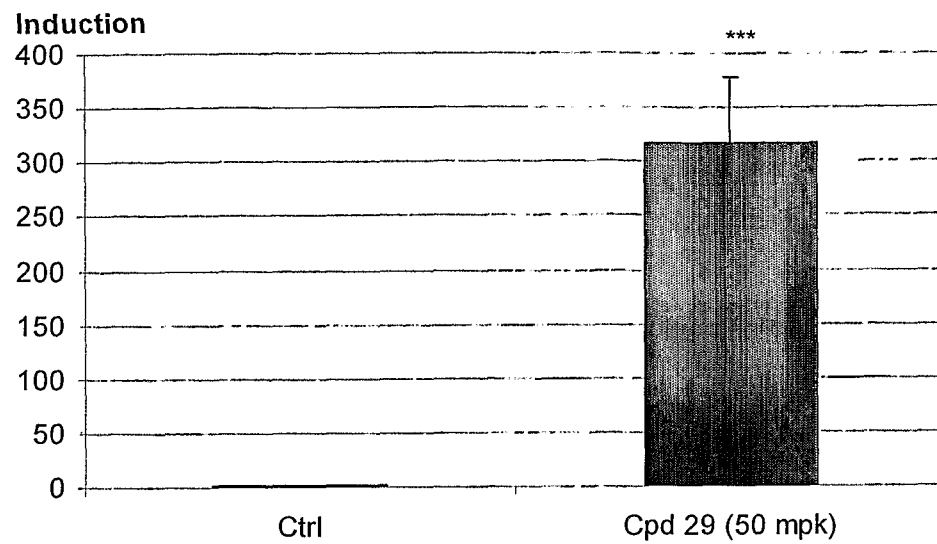


Figure (7c)

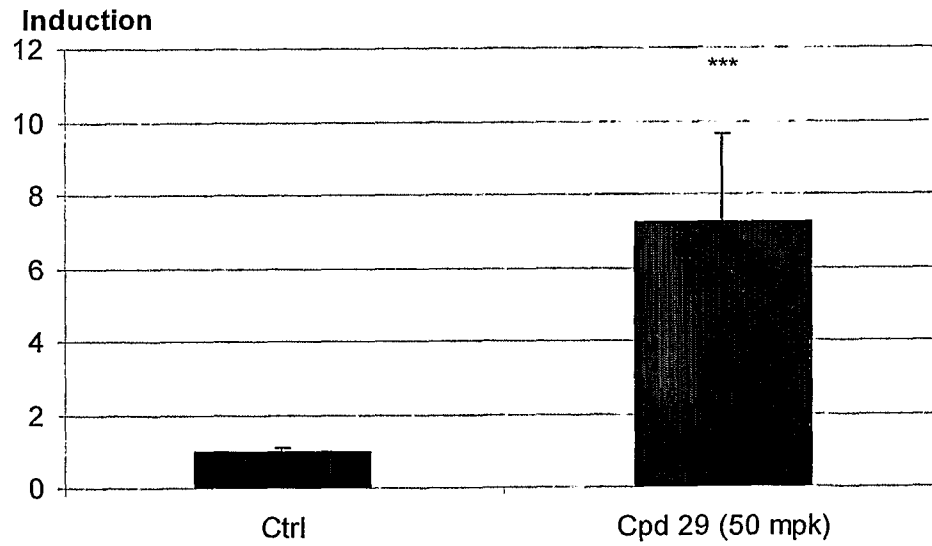
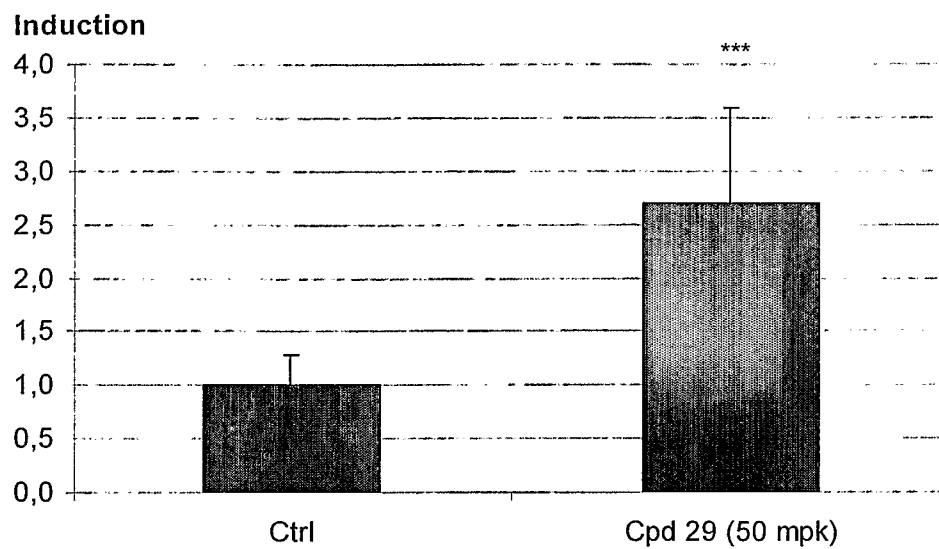
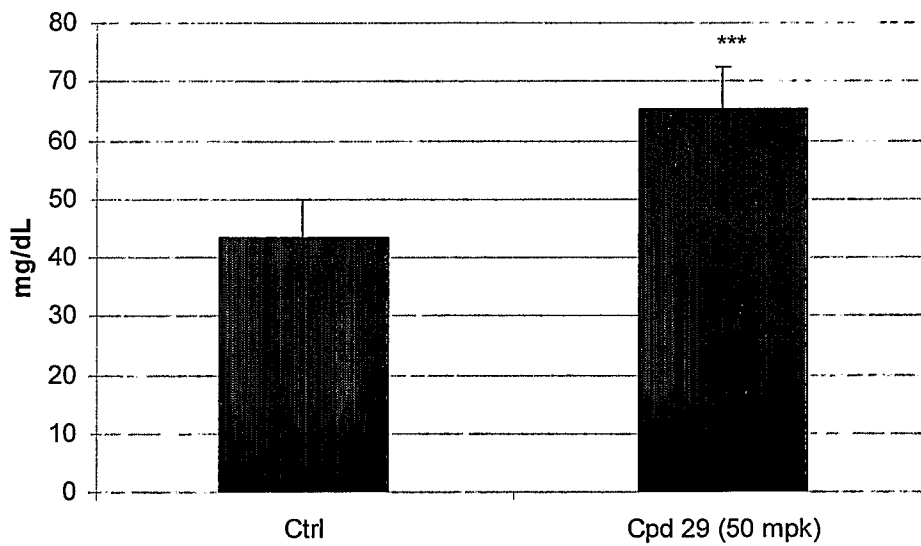


Figure (7d)

7/11

**Figure (7e)****Figure (8a)**

8/11

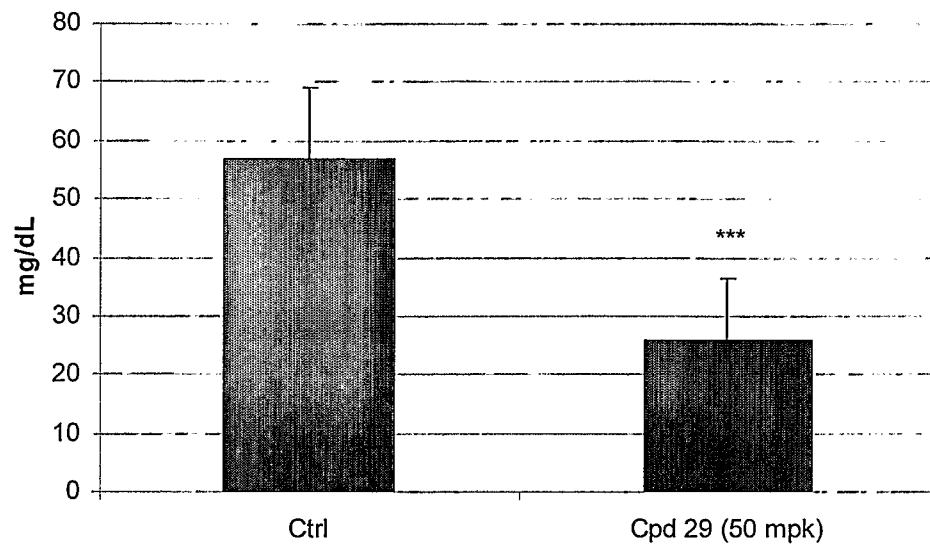


Figure (8b)

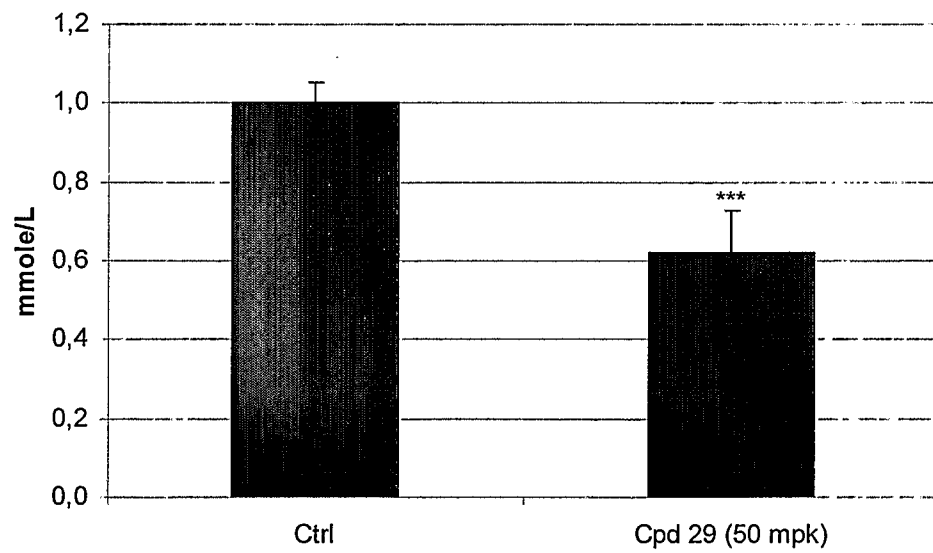


Figure (8c)

9/11

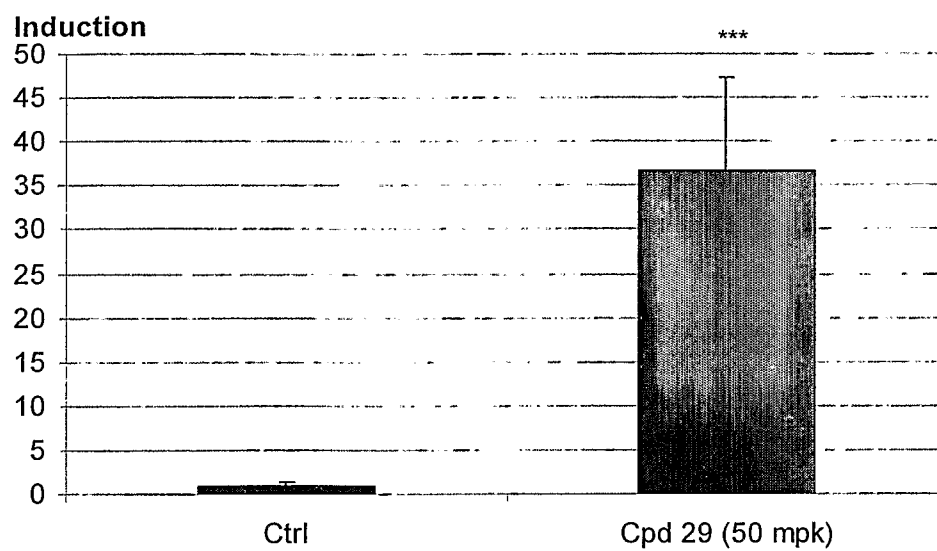


Figure (8d)

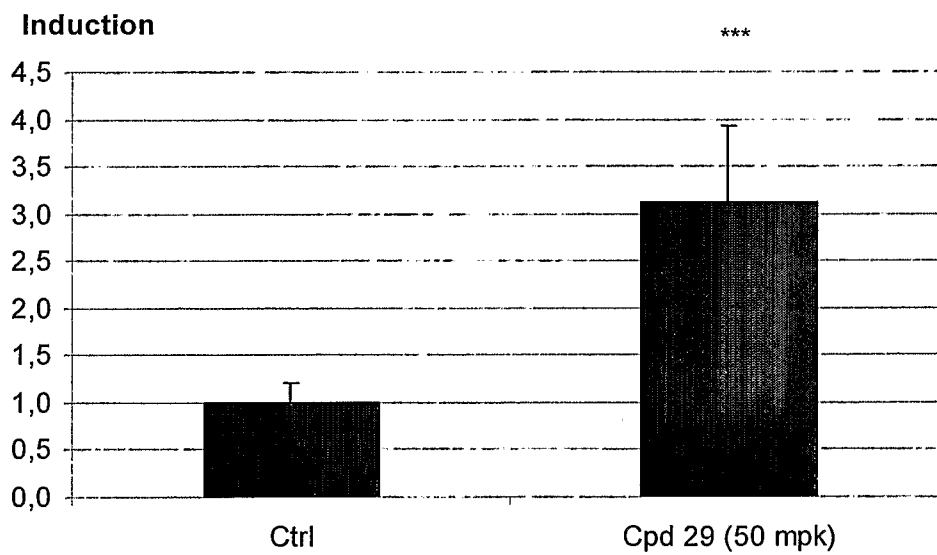


Figure (8e)

10/11

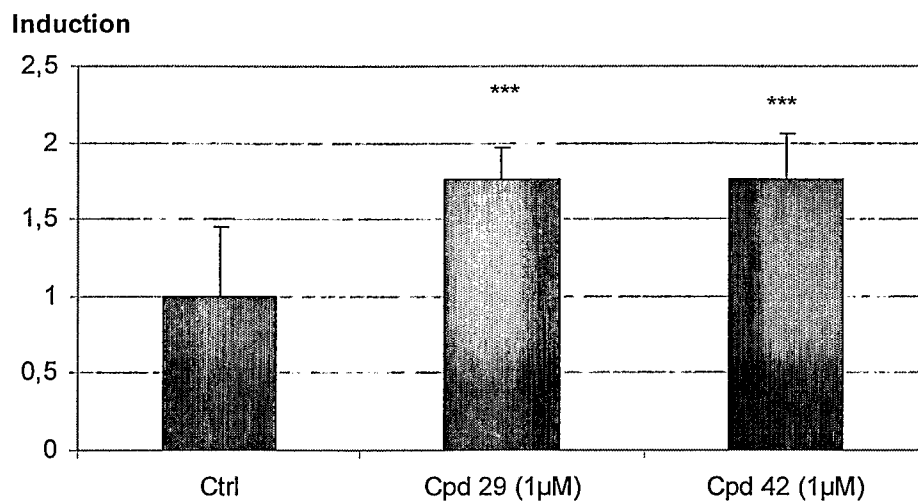


Figure (9)

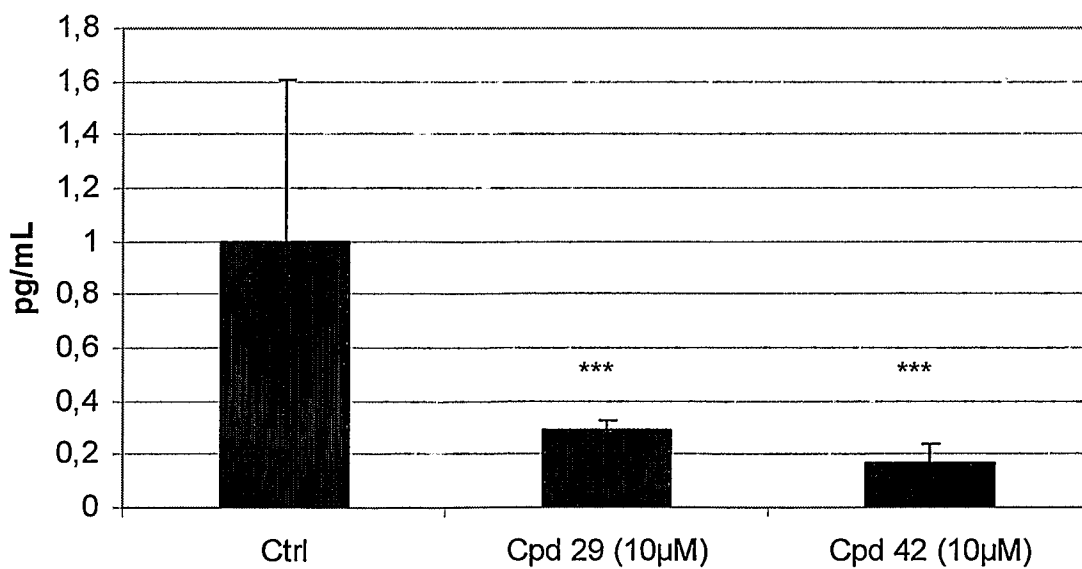


Figure (10)

11/11

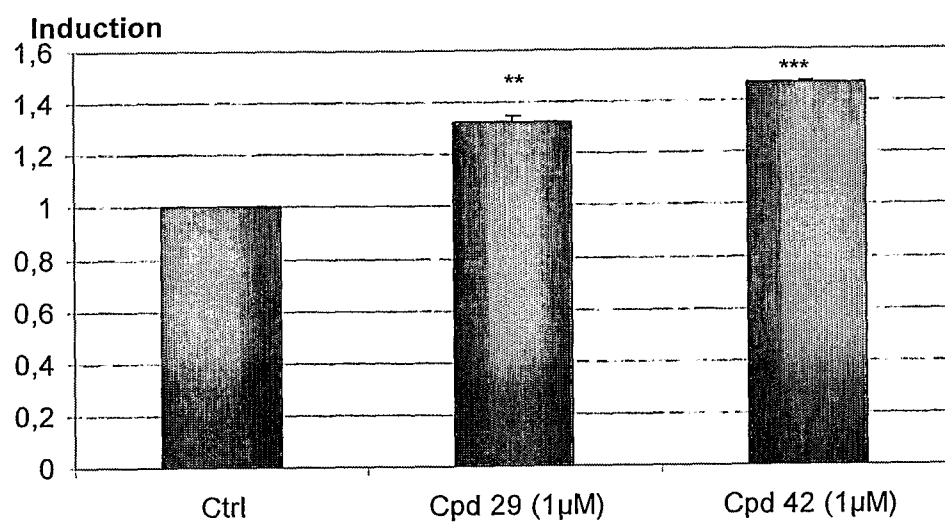


Figure (11)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C235/20 C07C235/66 C07C233/73 C07C311/51 C07C323/62
C07D295/22 A61K31/166 A61P3/06 C07C217/60 C07C215/52
C07C65/21

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 154 739 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]) 11 May 1973 (1973-05-11) page 19, line 10 - page 20, line 35; claims; examples 2b,2c,5b,5c -----	1-5, 7-14,20, 21,23-28
X	DE 25 58 719 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 30 June 1977 (1977-06-30) claims; examples 3b,3c,4b,4c -----	1-5, 7-14,20, 21,23-28
A	FR 2 328 461 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]) 20 May 1977 (1977-05-20) claims; examples -----	1,20-28
A	EP 1 184 366 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 6 March 2002 (2002-03-06) claims; examples -----	1,20-28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2007

Date of mailing of the international search report

25/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2154739	A1	11-05-1973	AR 193131 A1 30-03-1973
			AT 319209 B 10-12-1974
			AU 4723372 A 23-08-1973
			BE 857160 A7 26-01-1978
			CA 1010892 A1 24-05-1977
			CH 576427 A5 15-06-1976
			DE 2230383 A1 17-01-1974
			ES 407208 A1 01-11-1975
			FI 55493 B 30-04-1979
			GB 1359264 A 10-07-1974
			HK 41877 A 19-08-1977
			HU 164572 B 28-03-1974
			JP 48040741 A 15-06-1973
			JP 51012618 B 21-04-1976
			KE 2755 A 14-10-1977
			NL 7212931 A 03-04-1973
			SE 393800 B 23-05-1977
			US 3781328 A 25-12-1973
			YU 245572 A 31-10-1980
DE 2558719	A1	30-06-1977	NONE
FR 2328461	A1	20-05-1977	AR 211938 A1 14-04-1978
			AT 345798 B 10-10-1978
			AT 776776 A 15-02-1978
			AU 500761 B2 31-05-1979
			AU 1870176 A 20-04-1978
			BE 847347 A1 15-04-1977
			CA 1084523 A1 26-08-1980
			CH 622497 A5 15-04-1981
			CS 188147 B2 28-02-1979
			DD 126580 A5 27-07-1977
			DE 2546996 A1 28-04-1977
			DK 470376 A 22-04-1977
			ES 452550 A1 16-11-1977
			FI 762943 A 22-04-1977
			GB 1502236 A 22-02-1978
			HU 175053 B 28-05-1980
			IE 43637 B1 22-04-1981
			IL 50736 A 31-01-1980
			IT 1070945 B 02-04-1985
			JP 52068141 A 06-06-1977
			LU 76029 A1 16-05-1977
			NL 7611409 A 25-04-1977
			PL 103653 B1 31-07-1979
			SE 7611546 A 22-04-1977
			SU 656501 A3 05-04-1979
			US 4153728 A 08-05-1979
			YU 255976 A1 30-09-1983
			ZA 7606183 A 26-10-1977
EP 1184366	A1	06-03-2002	AT 288887 T 15-02-2005
			AU 773445 B2 27-05-2004
			AU 5106700 A 28-12-2000
			BR 0011734 A 05-03-2002
			CA 2376094 A1 04-12-2000
			CN 1354742 A 19-06-2002
			DE 60018064 D1 17-03-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2007/000513

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1184366	A1	DE 60018064 T2	12-01-2006
		DK 1184366 T3	23-05-2005
		ES 2235886 T3	16-07-2005
		HU 0201654 A2	28-09-2002
		WO 0075103 A1	14-12-2000
		JP 2001055367 A	27-02-2001
		NO 20016001 A	11-02-2002
		NZ 515705 A	28-02-2003
		PT 1184366 T	30-06-2005
		US 6506797 B1	14-01-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000513

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07C235/20 C07C235/66 C07C233/73 C07C311/51 C07C323/62
C07D295/22 A61K31/166 A61P3/06 C07C217/60 C07C215/52
C07C65/21

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07C C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 154 739 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]) 11 mai 1973 (1973-05-11) page 19, ligne 10 - page 20, ligne 35; revendications; exemples 2b,2c,5b,5c	1-5, 7-14, 20, 21, 23-28
X	DE 25 58 719 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 30 juin 1977 (1977-06-30) revendications; exemples 3b,3c,4b,4c	1-5, 7-14, 20, 21, 23-28
A	FR 2 328 461 A1 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]) 20 mai 1977 (1977-05-20) revendications; exemples	1, 20-28
A	EP 1 184 366 A1 (KYORIN SEIYAKU KK [JP]) 6 mars 2002 (2002-03-06) revendications; exemples	1, 20-28

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe, ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

17 septembre 2007

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/09/2007

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Zervas, Brigitte

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2007/000513

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2154739	A1	11-05-1973	AR 193131 A1 30-03-1973
			AT 319209 B 10-12-1974
			AU 4723372 A 23-08-1973
			BE 857160 A7 26-01-1978
			CA 1010892 A1 24-05-1977
			CH 576427 A5 15-06-1976
			DE 2230383 A1 17-01-1974
			ES 407208 A1 01-11-1975
			FI 55493 B 30-04-1979
			GB 1359264 A 10-07-1974
			HK 41877 A 19-08-1977
			HU 164572 B 28-03-1974
			JP 48040741 A 15-06-1973
			JP 51012618 B 21-04-1976
			KE 2755 A 14-10-1977
			NL 7212931 A 03-04-1973
			SE 393800 B 23-05-1977
			US 3781328 A 25-12-1973
			YU 245572 A 31-10-1980
DE 2558719	A1	30-06-1977	AUCUN
FR 2328461	A1	20-05-1977	AR 211938 A1 14-04-1978
			AT 345798 B 10-10-1978
			AT 776776 A 15-02-1978
			AU 500761 B2 31-05-1979
			AU 1870176 A 20-04-1978
			BE 847347 A1 15-04-1977
			CA 1084523 A1 26-08-1980
			CH 622497 A5 15-04-1981
			CS 188147 B2 28-02-1979
			DD 126580 A5 27-07-1977
			DE 2546996 A1 28-04-1977
			DK 470376 A 22-04-1977
			ES 452550 A1 16-11-1977
			FI 762943 A 22-04-1977
			GB 1502236 A 22-02-1978
			HU 175053 B 28-05-1980
			IE 43637 B1 22-04-1981
			IL 50736 A 31-01-1980
			IT 1070945 B 02-04-1985
			JP 52068141 A 06-06-1977
			LU 76029 A1 16-05-1977
			NL 7611409 A 25-04-1977
			PL 103653 B1 31-07-1979
			SE 7611546 A 22-04-1977
			SU 656501 A3 05-04-1979
			US 4153728 A 08-05-1979
			YU 255976 A1 30-09-1983
			ZA 7606183 A 26-10-1977
EP 1184366	A1	06-03-2002	AT 288887 T 15-02-2005
			AU 773445 B2 27-05-2004
			AU 5106700 A 28-12-2000
			BR 0011734 A 05-03-2002
			CA 2376094 A1 04-12-2000
			CN 1354742 A 19-06-2002
			DE 60018064 D1 17-03-2005

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000513

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 1184366	A1	DE 60018064 T2	12-01-2006
		DK 1184366 T3	23-05-2005
		ES 2235886 T3	16-07-2005
		HU 0201654 A2	28-09-2002
		WO 0075103 A1	14-12-2000
		JP 2001055367 A	27-02-2001
		NO 20016001 A	11-02-2002
		NZ 515705 A	28-02-2003
		PT 1184366 T	30-06-2005
		US 6506797 B1	14-01-2003