

22 Date de dépôt : 13.06.08.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 18.12.09 Bulletin 09/51.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : CYTOMICS SYSTEMS Société anonyme — FR.

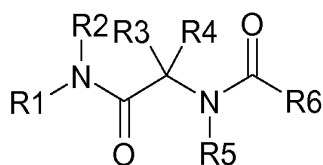
72 Inventeur(s) : CARNIATO DENIS, JAILLARDON KARINE, BUSNEL OLIVIER, GUTMANN MATHIEU, BRIAND JEAN FRANCOIS, DEPREZ BENOIT, THOMAS DOMINIQUE et BOUGERET CECILE.

73 Titulaire(s) : CYTOMICS SYSTEMS Société anonyme.

74 Mandataire(s) : CABINET REGIMBEAU.

54 COMPOSES UTILES POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS.

57 La présente invention concerne un composé de formule générale (I):



(I)

ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptable, ses isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomère, et notamment un mélange racémique.

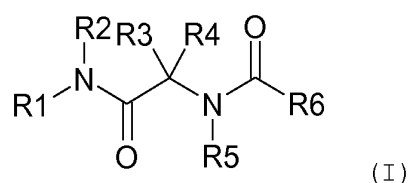
La présente invention concerne également l'utilisation de ces composés en tant que médicament, et en particulier pour le traitement du cancer, leur procédé de synthèse ainsi que les compositions les contenant.



5 La présente invention concerne de nouveaux composés utiles pour le traitement du cancer, ainsi que leur procédé de synthèse et les compositions les contenant.

La présente invention a plus particulièrement pour objet un composé de formule générale (I) :

10



ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptable, ses isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier
 15 un mélange d'énantiomère, et notamment un mélange racémique, pour laquelle :

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₃-C₁₀)cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-
 20 (C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₆)alkoxy, -NH₂, -COOH, -CN, -OH, -NR₇R₈, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR⁷R⁸, benzyloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -
 25 C(O)NR⁹R¹⁰, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹³SO₂R¹⁴ et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄)alkyle, ou
 30 R1 et R2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit hétérocycloalkyle

étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- 5 - R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄) alkyle, ou - (C₁-C₄)alkyl-NR¹⁵R¹⁶, et
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, aryle, avantageusement
- 10 phényle, hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d' halogène et un groupe -C(CF₃)₂OH, -CN, -NH₂, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, -COOH, -OH, -O (C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle,
- 15 benzyloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR²¹R²², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR²³R²⁴, -NR²⁵SO₂R²⁶, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, aryloxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes
- 20 d'halogène et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement lorsqu'il s'agit d'un aryle ou d'un hétéroaryle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou
- R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle
- 25 choisi parmi un (C₃-C₁₀)cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle,
- R5 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- 30 (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₃-C₁₀)cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
- 35 choisis parmi un atome d' halogène et un groupe -NH₂,

- COOH, -CN, -OH, -NO₂, -B(OH)₂, (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR²⁷R²⁸, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, -NR²⁹R³⁰, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR³¹R³², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³⁵SO₂R³⁶, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et le noyau aryl ou hétéroaryle dudit groupement, lorsqu'il est présent, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, et
- R⁶ représente un groupement -CHR³⁷Hal ou -C≡CR³⁸, avec Hal représentant un atome d'halogène,
- avec :
- R⁷ à R³⁶ représentent, indépendamment les uns des autres, un groupement (C₁-C₆)alkyle ou, lorsque deux groupements sont portés par un même azote, les deux groupements forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons,
 - R³⁷ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et
 - R³⁸ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle, ou un groupe phényle,

pour son utilisation en tant que médicament, et en particulier destiné au traitement ou à la prévention d'un cancer, et en particulier d'un cancer résistant à une chimiothérapie.

Par « halogène », on entend au sens de la présente invention un atome de fluor, de brome, de chlore ou d'iode. Avantagusement, il s'agit d'un atome de fluor, de brome ou de chlore.

Par groupement « alkyle », on entend, au sens de la présente invention, tout groupe hydrocarboné linéaire ou ramifié, comportant de préférence de 1 à 6 atomes de carbones,

et avantageusement de 1 à 4 atomes de carbone pour les groupes R2 et R3, en particulier, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, néopentyle ou n-hexyle. Avantageusement il s'agit d'un groupe méthyle, isopropyle, tert-butyle, isobutyle ou néopentyle.

Le groupement alkyle peut être substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier brome, chlore et fluor et avantageusement fluor. Il s'agira en particulier dans ce cas du groupement $-CF_3$.

Par groupement « alcynyle », on entend, au sens de la présente invention, tout groupe hydrocarboné linéaire ou ramifié, comportant au moins une triple liaison et comportant de préférence de 2 à 6 atomes de carbones. Avantageusement il s'agit d'un groupe $-C\equiv CH$.

Par groupement « alkoxy », on entend, au sens de la présente invention, un groupement $-O-(C_1-C_6)alkyle$, c'est-à-dire un groupement alkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. Des exemples de groupement alkoxy sont le groupe méthoxy, éthoxy ou encore tert-butoxy. Avantageusement, il s'agit du méthoxy ou du tert-butoxy, et encore plus avantageusement, il s'agit du méthoxy.

Le groupement alkoxy peut être substitué par un ou plusieurs atomes de fluor. Dans ce cas, il s'agira avantageusement du groupement $-OCHF_2$ ou $-OCF_3$.

Par groupement « aryle », on entend, au sens de la présente invention, un groupement aromatique, comportant de préférence de 5 à 10 atomes de carbone et comprenant un ou plusieurs cycles accolés. Avantageusement, il s'agit du phényle ou du naphtyle, et plus avantageusement, du phényle (Ph).

Par groupement « hétéroaryle », on entend, au sens de la présente invention, tout groupe aryle tel que défini ci-dessus dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone ont été

remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes, avantageusement 1 à 4 et, encore plus avantageusement 1 à 2, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène. Avantageusement, il s'agit d'un groupe furyle, thiophényle, pyridinyle, pyrimidyle, tétrazolyle, quinolinyle, 1,2,3-thiadiazolyle, benzoimidazolyle, indazolyle ou 1,2,3-benzotriazolyle. Encore avantageusement, il s'agit d'un thiophényle, et en particulier, d'un thiophén-2-yle.

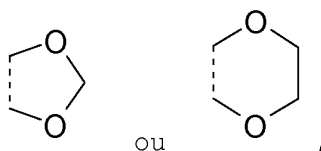
Par groupement « aryloxy », on entend, au sens de la présente invention, un groupement -O-(aryle), c'est-à-dire un groupement aryle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. Il s'agit avantageusement d'un groupement phényloxy.

Par groupement « cycloalkyle », on entend, au sens de la présente invention, un cycle hydrocarboné saturé comportant de 3 à 10 atomes de carbone, avantageusement de 3 à 7 atomes de carbone, encore avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone et encore plus avantageusement de 5 à 6 atomes de carbone, en particulier le groupe cyclopropyle, cyclohexyle ou cyclopentyle. Avantageusement, il s'agit d'un cyclopentyle ou d'un cyclohexyle, et plus particulièrement d'un cyclohexyle. D'une manière encore avantageuse, il s'agit d'un cyclopropyle. Par groupement « cycloalcényle », on entend, au sens de la présente invention, un cycle hydrocarboné comportant au moins une double liaison et comportant de 3 à 10 atomes de carbone, avantageusement de 3 à 7 atomes de carbone, encore avantageusement de 3 à 6 atomes de carbone et encore plus avantageusement de 5 à 6 atomes de carbone. Avantageusement, il s'agit d'un cyclohexényle.

Par groupement « hétérocycloalkyle », on entend, au sens de la présente invention, tout groupe cycloalkyle tel que défini ci-dessus, comportant avantageusement 3 à 7 chaînons, dans lequel un ou plusieurs atomes de carbone ont été remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes, avantageusement 1 à 4 et, encore plus avantageusement 1 à 2, tels que par

exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène. Avantageusement, il s'agit d'un groupe tétrahydrofuranyl, pipéridinyle, pyrrolidinyle ou encore morpholinyle.

- Par « hétérocycle », on entend, au sens de la présente invention, un cycle hydrocarboné non aromatique à 5 ou 6 chaînons pouvant comporter une ou plusieurs insaturation et comportant un ou plusieurs hétéroatomes, avantageusement 1 à 4 et, encore plus avantageusement 1 à 2, tels que par exemple des atomes de soufre, azote ou oxygène.
- Lorsqu'il est accolé à un groupement aryle ou hétéroaryle, ce sera avantageusement un groupement de structure :



la liaison en pointillée représentant la liaison commune avec le cycle aryle ou hétéroaryle.

- Par groupement « aryl-(C₁-C₆)alkyle », on entend au sens de la présente invention, un groupement aryle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkyle tel que défini ci-dessus. Avantageusement, il s'agit d'un groupe benzyle ou 1-phényl-éthyle, et encore plus avantageusement d'un phényle.

- Par groupement « hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle », on entend au sens de la présente invention, un groupement hétéroaryle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkyle tel que défini ci-dessus.
- Avantageusement, il s'agira d'un groupement hétéroaryl-méthyle, le groupement hétéroaryle étant avantageusement un groupement pyridinyle, notamment lié en position 2 ou 3, ou furanyl, notamment lié en position 2.

- Par groupement « (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle », on entend au sens de la présente invention, un groupement cycloalkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkyle tel que défini ci-dessus.

Avantageusement, le motif alkyle sera un méthyle, et encore avantageusement, le motif cycloalkyle sera un cyclopropyle.

Par groupement « (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkyle », on entend au sens de la présente invention, un
5 groupement hétérocycloalkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkyle tel que défini ci-dessus. Avantageusement, le motif alkyle sera un méthyle, et encore avantageusement, le motif hétérocycloalkyle sera à 5 ou 6 chaînons, notamment sera un groupe
10 tétrahydrofuranyle.

Par groupement « (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy », on entend au sens de la présente invention, un groupement hétérocycloalkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkoxy tel que
15 défini ci-dessus. Avantageusement, le motif alkoxy comportera de 1 à 3 atomes de carbone, et encore avantageusement sera un propoxy linéaire. Avantageusement, le motif hétérocycloalkyle sera à 5 ou 6 chaînons, de préférence à 6 chaînons, et notamment sera un groupe morpholinyle.

20 Par groupement « (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle », on entend au sens de la présente invention, un groupement alkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement hétéroaryle tel que défini ci-dessus. Avantageusement, il s'agira d'un groupement méthylpyridine ou
25 méthylimidazole.

Par groupement « (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy », on entend au sens de la présente invention, un groupement hétérocycloalkyle tel que défini ci-dessus lié à la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkoxy tel que
30 défini ci-dessus. Avantageusement, le motif alkoxy sera un n-propoxy et le motif hétérocycloalkyle sera un morphonlinyle lié par son atome d'azote au groupement alkoxy.

Dans la présente invention, on entend par « pharmaceutiquement acceptable » ce qui est utile dans la
35 préparation d'une composition pharmaceutique qui est

généralement sûr, non toxique et ni biologiquement ni autrement non souhaitable et qui est acceptable pour une utilisation vétérinaire de même que pharmaceutique humaine.

Par « sels pharmaceutiquement acceptables » d'un composé, on entend désigner dans la présente invention des sels qui sont pharmaceutiquement acceptables, comme défini ici, et qui possèdent l'activité pharmacologique souhaitée du composé parent. De tels sels comprennent :

- (1) les hydrates et les solvates,
- (2) les sels d'addition d'acide formés avec des acides inorganiques tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et similaires ; ou formés avec des acides organiques tels que l'acide acétique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide camphresulfonique, l'acide citrique, l'acide éthanesulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptonique, l'acide gluconique, l'acide glutamique, l'acide glycolique, l'acide hydroxynaphtoïque, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide mandélique, l'acide méthanesulfonique, l'acide muconique, l'acide 2-naphtalènesulfonique, l'acide propionique, l'acide salicylique, l'acide succinique, l'acide dibenzoyl-L-tartrique, l'acide tartrique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide triméthylacétique, l'acide trifluoroacétique et similaires, avantageusement, ce sera l'acide chlorhydrique ; et

- (3) les sels formés lorsqu'un proton acide présent dans le composé parent soit est remplacé par un ion métallique, par exemple un ion de métal alcalin (Na^+ , K^+ ou Li^+ par exemple), un ion de métal alcalino-terreux (comme Ca^{2+} ou Mg^{2+}) ou un ion d'aluminium ; soit se coordonne avec une base organique ou inorganique. Les bases organiques acceptables comprennent la diéthanolamine, l'éthanolamine, N-méthylglucamine, la triéthanolamine, la trométhamine et similaires. Les bases

inorganiques acceptables comprennent l'hydroxyde d'aluminium, l'hydroxyde de calcium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium et l'hydroxyde de sodium.

Dans la présente invention, on entend désigner par
5 « isomères », au sens de la présente invention, des diastéréoisomères ou des énantiomères. Il s'agit donc d'isomères optiques encore appelés « stéréoisomères ». Les stéréoisomères qui ne sont pas des images dans un miroir l'un de l'autre sont ainsi désignés par « diastéréoisomères », et
10 les stéréoisomères qui sont des images dans un miroir non superposables sont désignés par « énantiomères ».

Un atome de carbone lié à quatre substituants non identiques est appelé un « centre chiral ».

Un mélange équimolaire de deux énantiomères est appelé mélange
15 racémique.

De manière avantageuse, R1 et/ou R4 ne représente(nt) pas un atome d'hydrogène.

De manière encore plus avantageuse, R1 et R4 ne représentent pas un atome d'hydrogène.

20 Avantageusement, R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -NH₂, -COOH, benzyloxy, -C(O)O((C₁-
25 C₆)alkyle), -NHC(O)O((C₁-C₆)alkyle).

Encore avantageusement, R1 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -NH₂, -COOH, benzyloxy, -C(O)O((C₁-
30 C₆)alkyle), -NHC(O)O((C₁-C₆)alkyle), et avantageusement parmi benzyloxy et -C(O)O((C₁-C₆)alkyle).

Encore avantageusement, R1 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), un groupe aryle éventuellement substitué par un

groupe $-C(O)O((C_1-C_6)\text{alkyle})$ ou benzyloxy, un groupe aryl-
(C_1-C_6)alkyle ou un groupe (C_3-C_{10})cycloalkyle.

Encore plus avantageusement, R1 représente un groupement
cyclohexyle, cyclopentyle, benzyle, $-C_6H_4-C(O)OMe$, $-C_6H_4-OBn$,
5 $-CH_2CH_2-CO_2Me$ ou $-CH_2CH_2-CO_2tBu$.

De manière encore avantageuse, R1 représente un groupement
cyclohexyle, cyclopentyle ou benzyle, et encore
avantageusement cyclohexyle.

Dans un mode de réalisation particulier, R2 représente
10 un atome d'hydrogène.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou
un méthyle, et avantageusement un atome d'hydrogène, et R4
représente un atome d'hydrogène ou un groupement
(C_1-C_6)alkyle, aryle, avantageusement phényle, hétéroaryle,
15 avantageusement thiophényle, ledit groupement étant
éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
parmi un atome d'halogène et un groupe $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-CN$,
 $-OH$, $-NR^{17}R^{18}$ (R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus),
 $-NO_2$, $-COOH$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C_1-C_6)alkyle,
20 $-S-(C_1-C_6)\text{alkyle}$, aryloxy et (C_1-C_6)alkoxy éventuellement
substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit
groupement, lorsqu'il s'agit d'un aryle ou d'un hétéroaryle,
étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6
chaînons, ou

25 R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi
parmi un (C_3-C_{10})cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7
chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un
groupe $-C(O)O((C_1-C_6)\text{alkyle})$.

Encore avantageusement, R3 représente un atome
30 d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome
d'hydrogène, et R4 représente un atome d'hydrogène ou un
groupement aryle, avantageusement phényle, ou hétéroaryle,
avantageusement thiophényle, ledit groupement étant
éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
35 parmi un atome d'halogène et un groupe $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-CN$, -

OH, $-NR^{17}R^{18}$, $-NO_2$, $-COOH$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C_1-C_6) alkyle, $-S-(C_1-C_6)$ alkyle, aryloxy et (C_1-C_6) alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement étant éventuellement accolé à un
5 hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou
R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi parmi un (C_3-C_{10}) cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, avantageusement un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un
10 groupe $-C(O)O((C_1-C_6)alkyle)$,
 R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome d'hydrogène, et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle,
15 avantageusement phényle, ou hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-CF_3$, $-B(OH)_2$, $-CN$, $-OH$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NO_2$, $-COOH$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C_1-C_6) alkyle, $-S-(C_1-$
20 $C_6)alkyle$, aryloxy et $(C_1-C_6)alkoxy$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,
 R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou
25 un méthyle, et avantageusement un atome d'hydrogène, et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hétéroaryle, de préférence thiophényle, éventuellement substitué par un groupe $(C_1-C_6)alkyle$, ou un groupement aryle, de préférence phényle, éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6
30 chaînons comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-CN$, $-NR^{17}R^{18}$, $-NO_2$, $(C_1-C_6)alkyle$, $(C_1-C_6)alkoxy$, (C_5-C_6) hétérocycloalkyle, $-S-(C_1-C_6)alkyle$ et aryloxy, ou

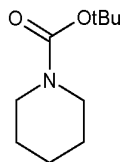
R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle (C₅-C₆)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, avantageusement un hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle),
 5 R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome d'hydrogène, et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hétéroaryle,
 10 de préférence thiophényle, éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou un groupement aryle, de préférence phényle, éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 15 parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₆)hétérocycloalkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle et aryloxy,
 R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Encore plus avantageusement, R4 ne représente pas un
 20 atome d'hydrogène. Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome d'hydrogène.

Encore avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome
 25 d'hydrogène, et R4 représente un groupement thiophényle éventuellement substitué par un méthyle, un groupement 1,3-benzodioxolyle ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, de préférence -NMe₂, -
 30 NO₂, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isopropyle, (C₁-C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, pyrrolidinyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, de préférence thiomethoxy, et phénoxy, ou

R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle de



formule ,

R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R3 représente un atome
 5 d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome
 d'hydrogène, et R4 représente un groupement thiophényle
 éventuellement substitué par un méthyle, un groupement 1,3-
 benzodioxolyle ou un groupement phényle éventuellement
 substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome
 10 d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, de préférence -NMe₂, -
 NO₂, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isopropyle, (C₁-
 C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, pyrrolidinyle, -S-(C₁-
 C₆)alkyle, de préférence thiomethoxy, et phénoxy,
 R⁷ et R⁸ étant tels que définis ci-dessus.

15 Encore avantageusement, R3 représente un atome
 d'hydrogène ou un méthyle, et avantageusement un atome
 d'hydrogène, et R4 représente un groupement thiophényle,
 avantageusement thiophén-2-yle.

Avantageusement, R5 représente un groupement
 20 (C₁-C₆)alkyle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle,
 hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle,
 (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkyle, ledit
 groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs
 groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -CF₃,
 25 -CN, -OH, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, -S-
 (C₁-C₆)alkyle, -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), (C₂-C₆)alcynyle, aryle,
 hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à
 7 chaînons, (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy
 et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par ou plusieurs
 30 atomes de fluor, et le noyau aryl ou hétéroaryl dudit
 groupement, lorsqu'il est présent, étant éventuellement accolé
 à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,

R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R5 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, ou aryle, le noyau aryl du groupement
 5 aryle ou aryl-(C₁-C₆)alkyle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -CF₃, -CN, -OH, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy,
 10 -S-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)O(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par ou plusieurs atomes de fluor, (C₂-C₆)alcynyle, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy,

15 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R5 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, ou aryle, le noyau aryl du groupement aryle ou aryl-(C₁-C₆)alkyle étant éventuellement accolé à un
 20 hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -CF₃, -CN, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, aryle et hétérocycloalkyle à 5
 25 ou 6 chaînons,

R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R5 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isobutyle, indazolyle, phényl-(C₁-C₆)alkyle, de préférence benzyle, cyclopropyl-
 30 (C₁-C₆)alkyle, de préférence, cyclopropyl-méthyle, 1,3-benzodioxolyle, 1,3-benzodioxolyl-méthyle, naphthyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de chlore, un
 35 groupe -CF₃, -CN, -NR²⁹R³⁰, de préférence -NMe₂ ou -NEt₂, -NO₂,

-C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, phénoxy, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, (C₂-C₆)alcynyle, de préférence -C≡CH, phényle et morpholinyle,

5 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R5 représente un groupement phényle, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
 10 choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -NH₂, -COOH, -CN, -OH, -NO₂, -B(OH)₂, (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR²⁷R²⁸, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, -NR²⁹R³⁰, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR³¹R³², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-
 15 (C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³⁵SO₂R³⁶, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

20 R²⁹ à R³⁶ étant tels que définis ci-dessus.

Encore plus avantageusement, R5 représente un groupement 1,3-benzodioxolyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis
 25 parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de chlore, un groupe -CF₃, -CN, -NR²⁹R³⁰, de préférence -NMe₂ ou -NEt₂, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, phénoxy, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, (C₂-C₆)alcynyle, de préférence -C≡CH, phényle et morpholinyle,

30 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

De manière encore avantageuse, R6 représente un groupement -CH₂Hal ou -C≡CR¹², avec Hal et R¹² tels que définis ci-dessus.

De manière encore plus avantageuse, R6 est choisi parmi -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂F, -C≡CH, -C≡CMe et -C≡CPh, et avantageusement R6 est choisi parmi -CH₂Cl et -C≡CH.

Dans un mode de réalisation particulier, R6 représente le
5 groupement -CH₂Cl.

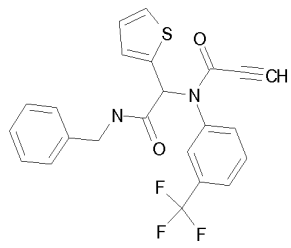
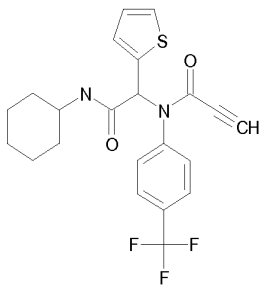
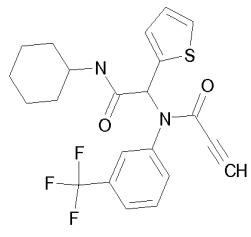
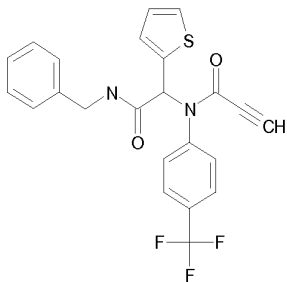
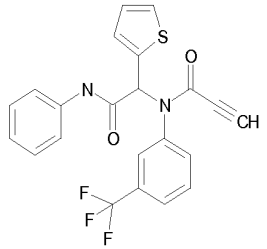
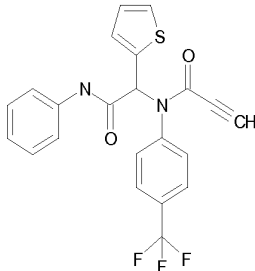
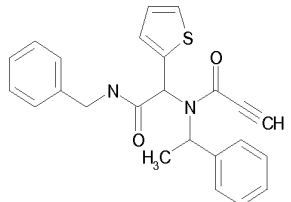
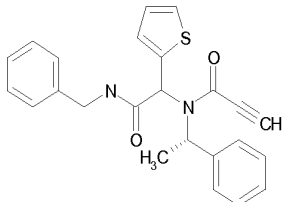
Dans un autre mode de réalisation particulier, R6 représente le groupement -C≡CH.

Dans un mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention seront choisis parmi les composés de formule
10 (I) pour laquelle R1 représente un cyclohexyle, R2 et R3 représentent un atome d'hydrogène, R4 représente un thiophényle, R6 représente un groupement -CH₂Cl ou -C≡CH et R5 représente un groupement phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6
15 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -NH₂, -COOH, -CN, -OH, -NO₂, -B(OH)₂, (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR²⁷R²⁸, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle,
20 (C₂-C₆)alcynyle, -NR²⁹R³⁰, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR³¹R³², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³⁵SO₂R³⁶, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy
25 et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,,
R²⁹ à R³⁶ étant tels que définis ci-dessus.

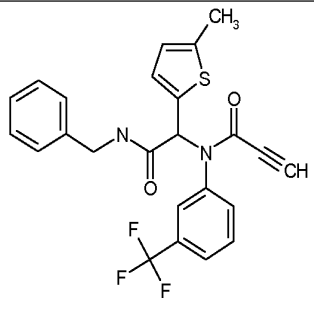
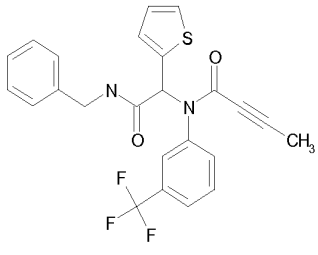
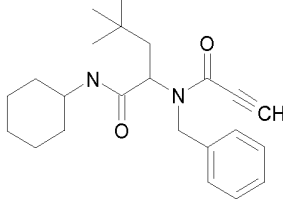
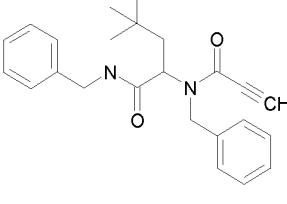
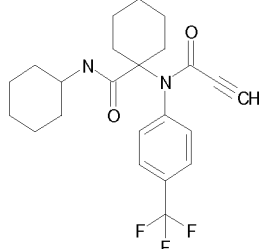
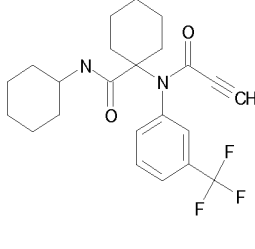
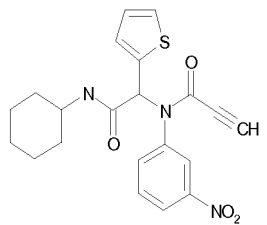
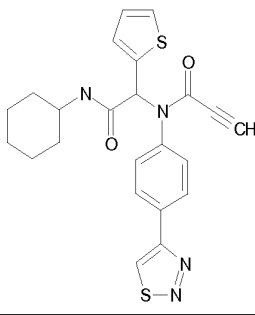
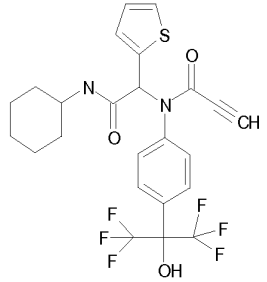
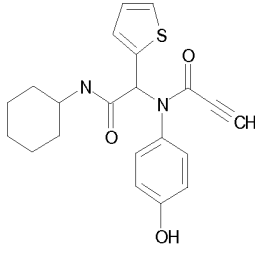
Dans un autre mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention seront choisis parmi les composés
30 de formule (I) pour laquelle R1 représente un cyclohexyle, R2 et R3 représentent un atome d'hydrogène, R4 représente un thiophényle, R6 représente un groupement -CH₂Cl ou -C≡CH et R5 représente un groupement 1,3-benzodioxolyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou
35 plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de

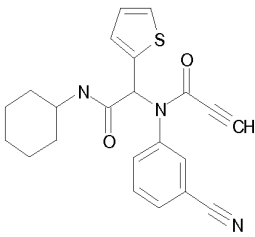
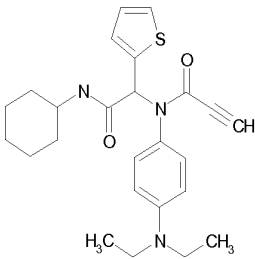
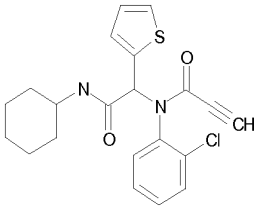
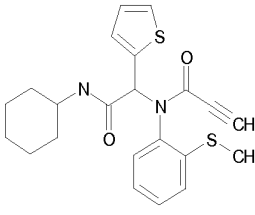
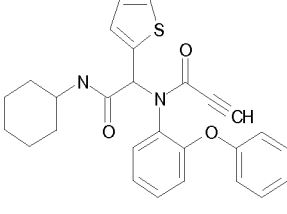
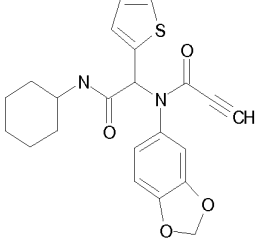
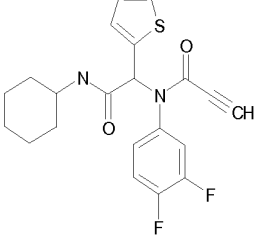
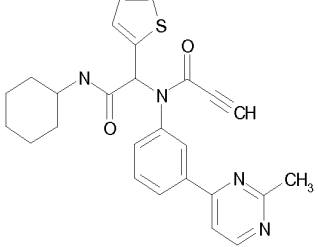
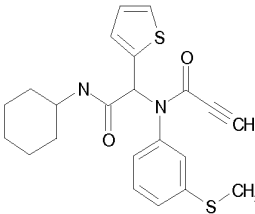
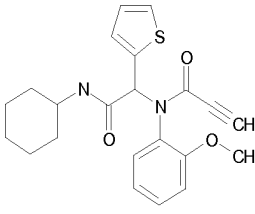
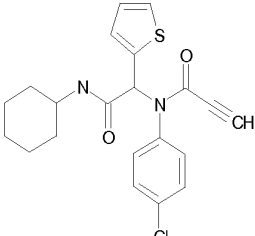
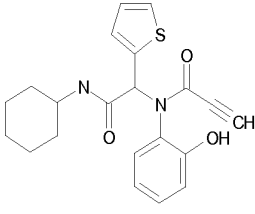
préférence un atome de fluor ou de chlore, un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, de préférence $-\text{NMe}_2$ ou $-\text{NEt}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, de préférence méthoxy, phénoxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, de préférence $-\text{C}\equiv\text{CH}$, phényle et morpholinyle, R^{29} et R^{30} étant tels que définis ci-dessus.

Dans un mode de réalisation particulier, le composé de l'invention est choisi parmi les molécules suivantes :

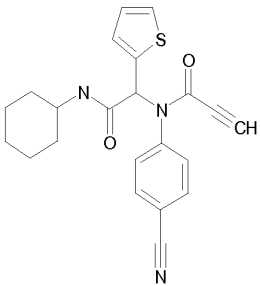
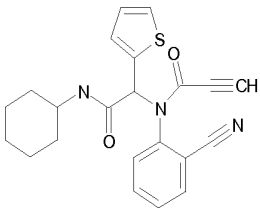
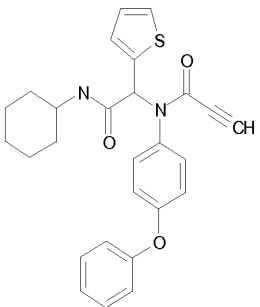
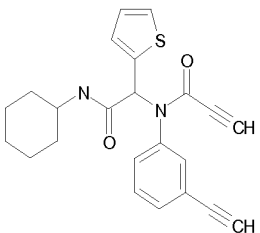
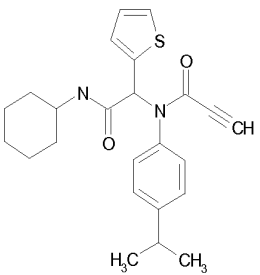
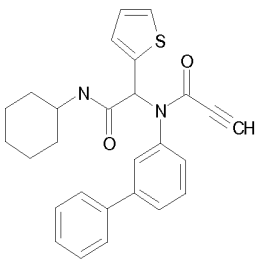
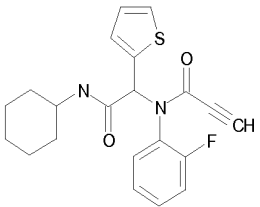
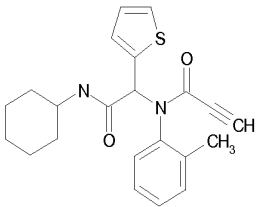
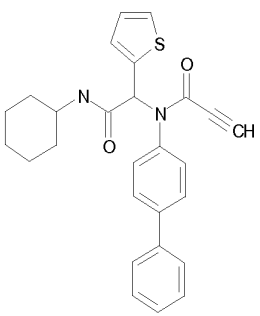
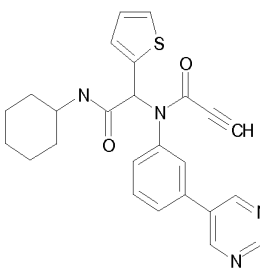
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

9	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)c2cc3ccccc3s2C</chem>	10	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
11	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>	12	<chem>CC(C)C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
13	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>	14	<chem>CC(C)C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
15	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)CC2CC2c3cc4ccccc4s3C(=O)Nc5ccccc5</chem>	16	<chem>CC(C)C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>
17	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)CC2CC2c3cc4ccccc4s3C(=O)Nc5ccccc5</chem>	18	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccccc1)CC2CC2c3cc4ccccc4s3C(=O)Nc5ccccc5</chem>
19	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>	20	<chem>C#CC(=O)N(C(=O)Nc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2cc3ccccc3s2C(=O)Nc4ccccc4</chem>

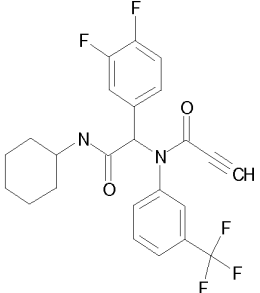
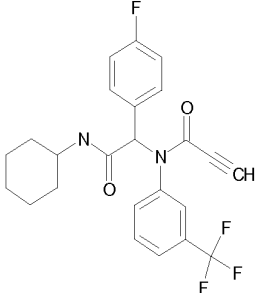
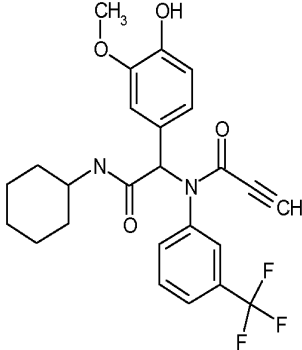
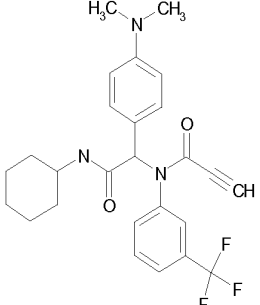
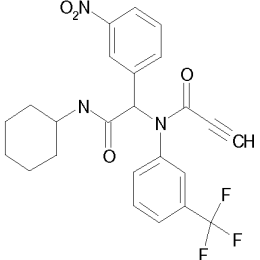
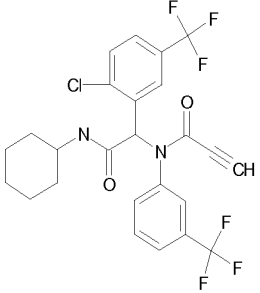
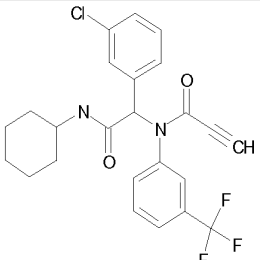
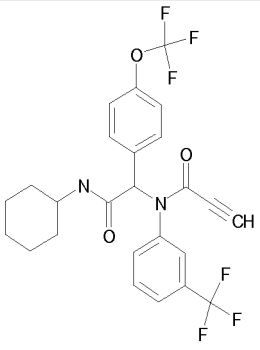
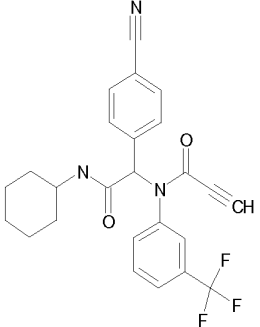
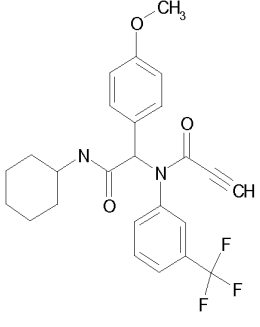
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

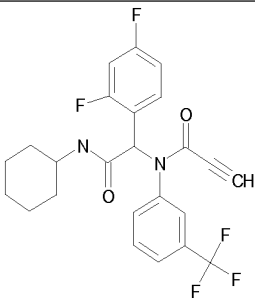
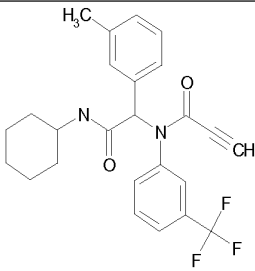
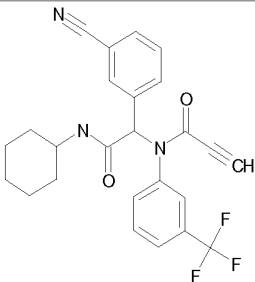
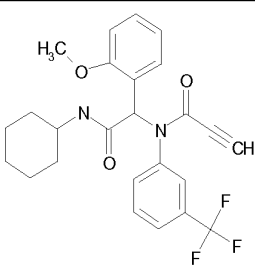
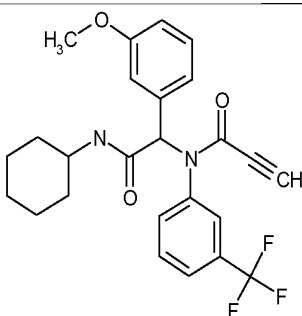
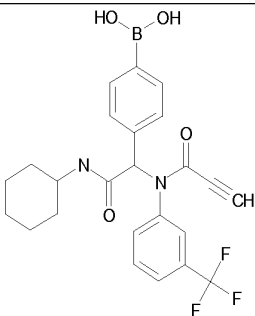
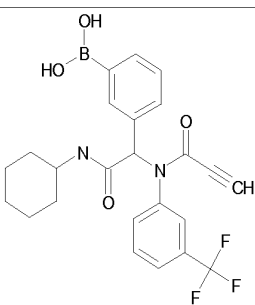
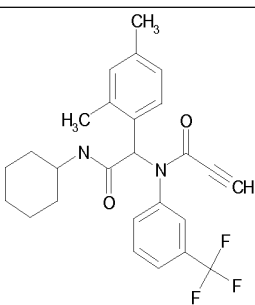
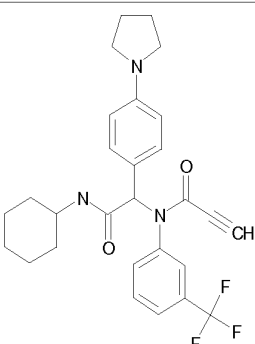
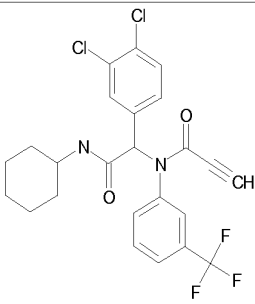
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	

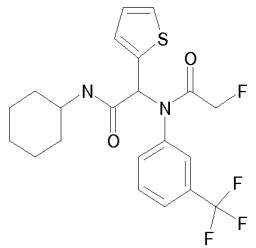
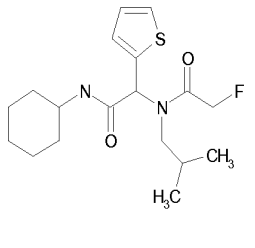
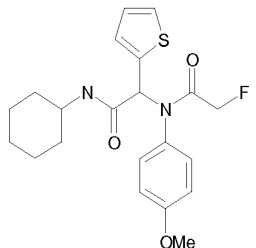
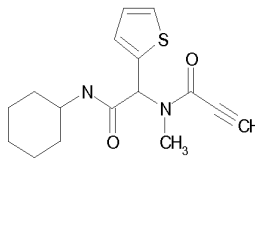
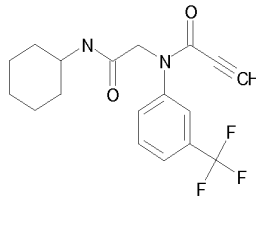
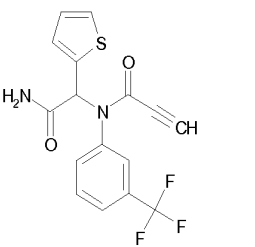
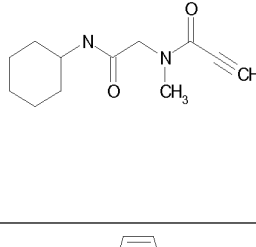
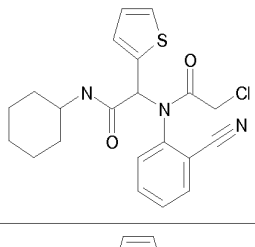
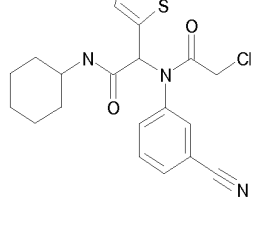
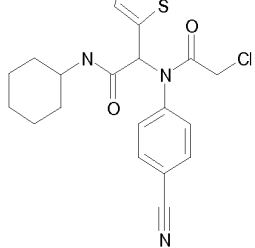
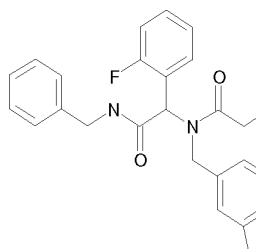
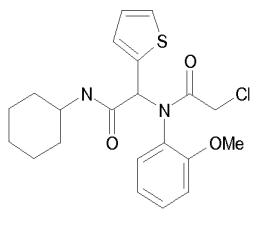
63	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4cc5cc6ccccc6o5cc4</chem>	64	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccc(F)cc4</chem>
65	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccc(OC)cc4</chem>	66	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3ccccc3c4ccccc4</chem>
67	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccc(O)cc4</chem>	68	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccc(OC(F)F)cc4</chem>
69	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccc(C)cc4</chem>	70	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4cccc(C)c4</chem>
71	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4cccc(Cl)c4</chem>	72	<chem>C#CC(=O)C(c1ccccc1)(C(=O)N2CCCCC2)c3cc(C(F)(F)F)ccc3c4ccccc4F</chem>

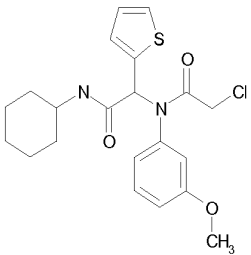
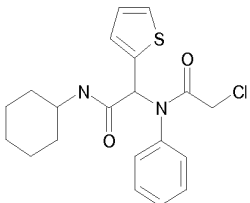
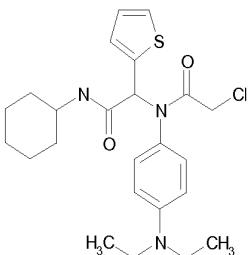
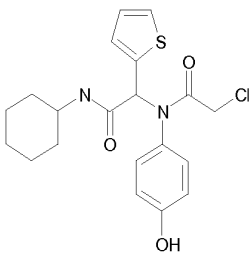
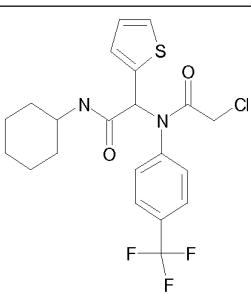
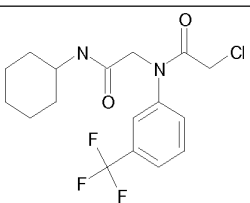
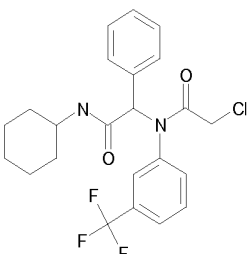
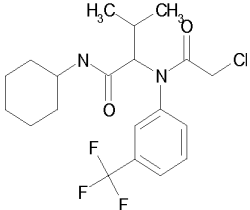
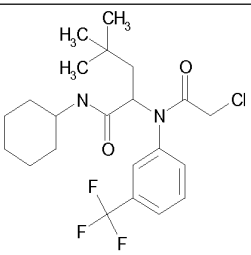
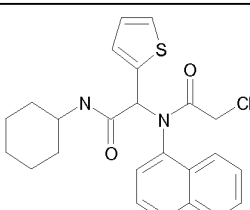
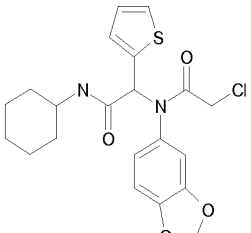
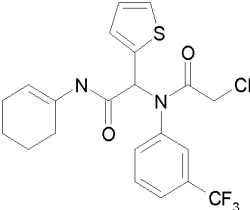
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

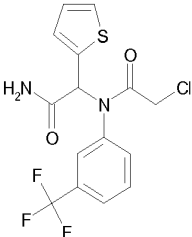
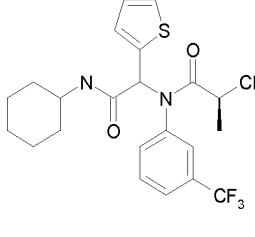
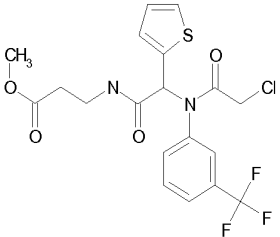
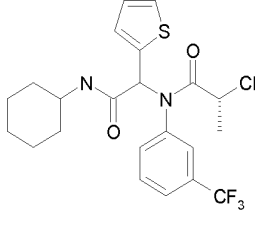
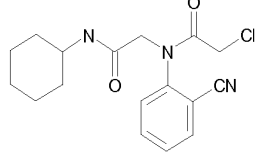
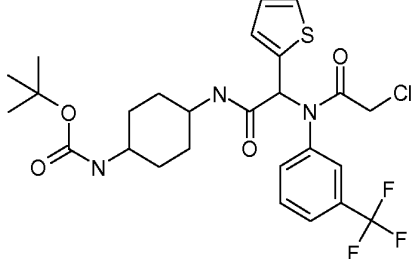
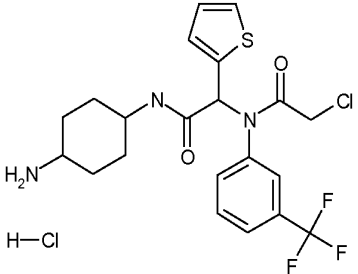
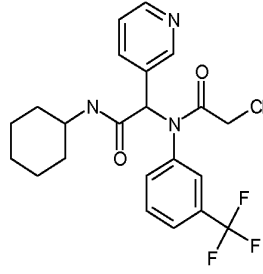
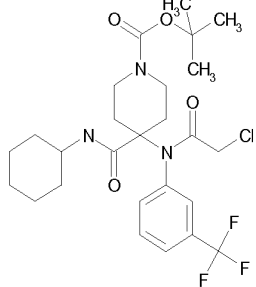
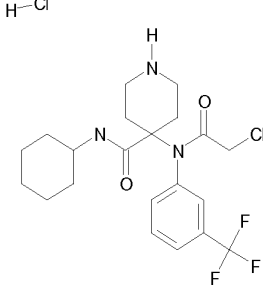
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

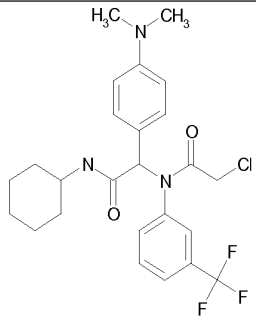
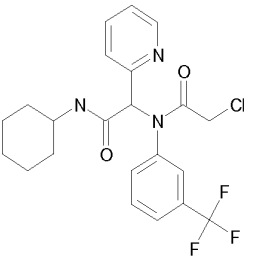
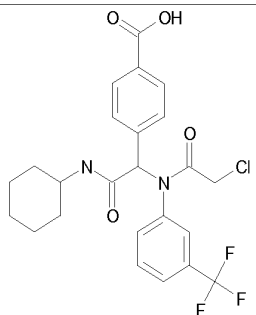
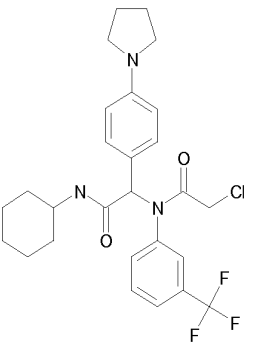
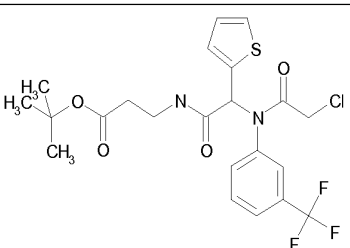
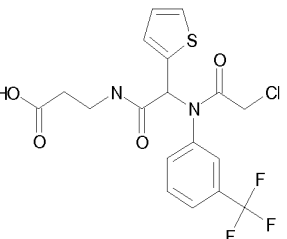
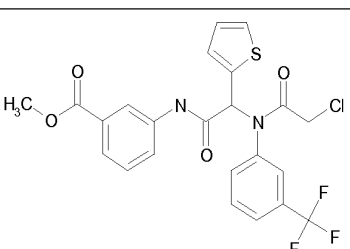
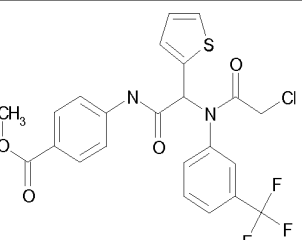
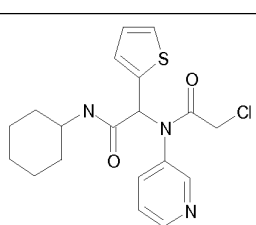
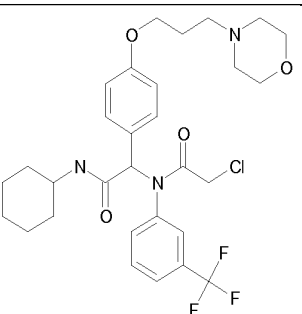
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

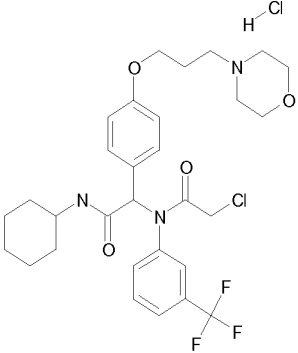
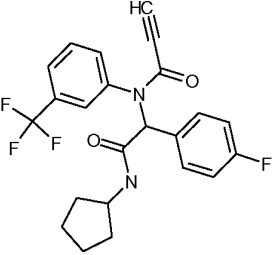
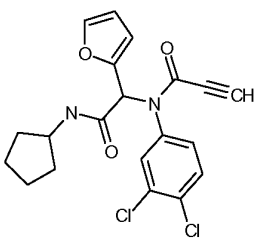
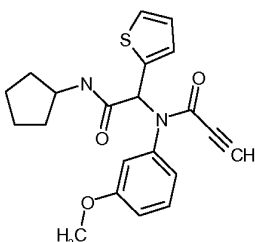
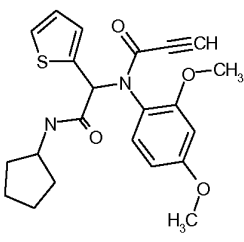
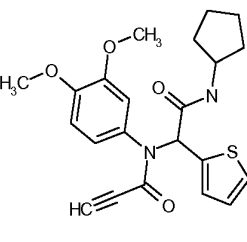
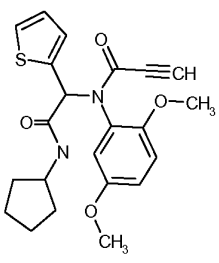
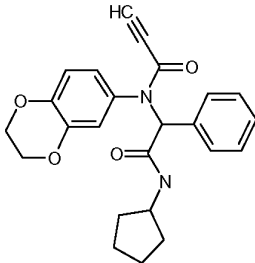
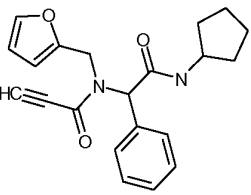
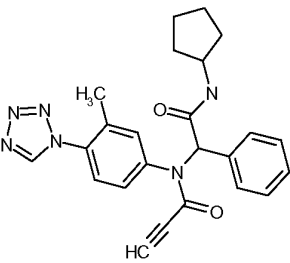
103	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	104	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
105	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	106	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
107	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	108	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
109	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	110	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>
111	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>	112	<chem>CC1(CCC1)C(=O)N(C(=O)C#C)c2ccc(C(F)(F)F)cc2</chem>

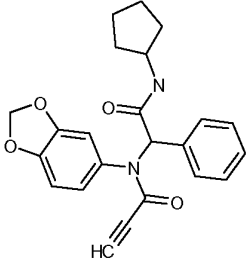
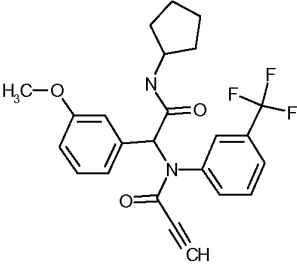
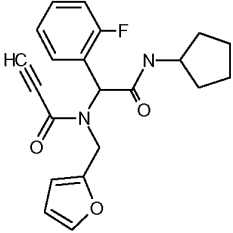
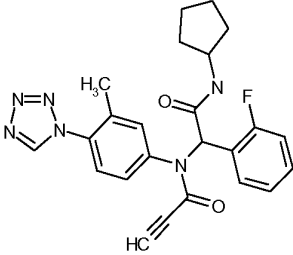
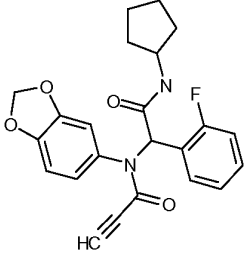
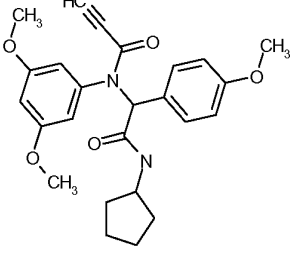
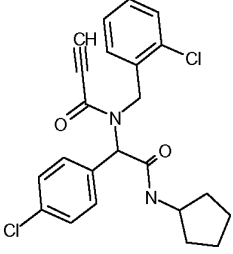
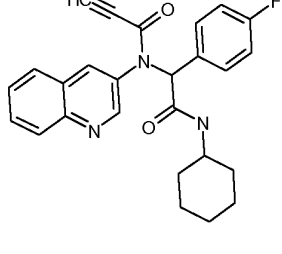
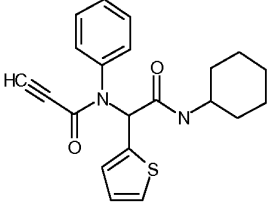
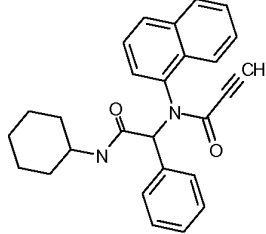
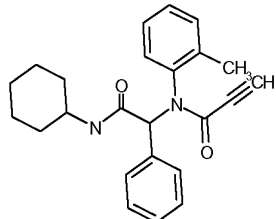
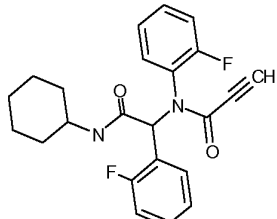
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

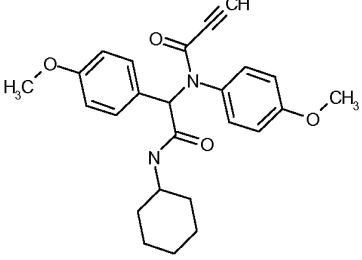
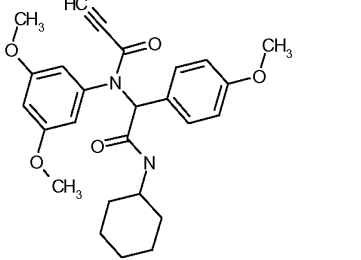
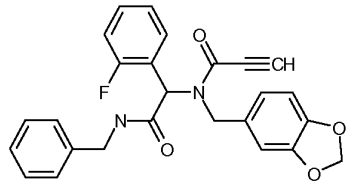
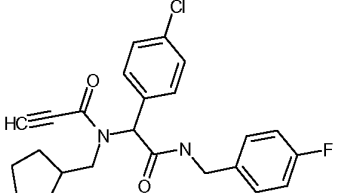
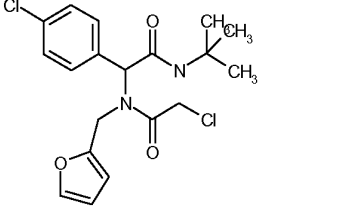
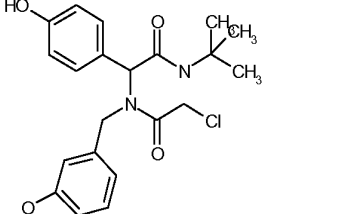
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	

La présente invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la fabrication d'un médicament, en particulier destiné au traitement ou à la prévention d'un cancer, et en particulier d'un cancer résistant à une chimiothérapie.

La présente invention concerne également une méthode de traitement ou de prévention du cancer comprenant l'administration d'une quantité suffisante d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus à un patient en ayant besoin.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans un mode de réalisation particulier, cette composition pourra comprendre au moins un autre principe actif.

En particulier, ce(s) principe(s) actif(s) pourra(pourront) être des agents anticancéreux utilisés classiquement dans le traitement du cancer. Ces agents anticancéreux pourront être choisi(s) en particulier parmi le

5 cisplatine et ses dérivés tels que le carboplatine et l'oxalyplatine ; des taxanes tels que le taxol, le taxotère, le paclitaxel et le docétaxel ; des alcaloïdes de vinca tels que la vinblastine, la vincristine et la vinorelbine ; des analogues de purine tels que la mercaptopurine, la

10 thioguanine, la pentostatine et la 2-chlorodésoxyadénosine ; des inhibiteurs de topoisomerase I tels que des composés de la camptothécine comme l'irinotecan et le topotecan ; des inhibiteurs de topoisomerase II tels que l'épipodophyllotoxine, la podophyllotoxine et leurs dérivés

15 comme l'étoposide et le téniposide ; des dérivés nucléosides antitumoraux tels que le 5-fluorouracile, la leucovorine, la gemcitabine ou la capécitabine ; des agents alkylants tels que des moutardes à l'azote comme la cyclophosphamide, la mechloréthamine, la chlorambucile et le melphalan, des

20 nitroso-urées comme la carmustine, la lomustine et la streptozocine, des alkylsulfonates comme le busulfan, des éthylènimines et des méthylmélatamines comme la thiotépa et l'hexaméthylmélatamine, et des tétrazines comme la dacarbazine ; des dérivés d'anthracyclines anti-tumoraux tels que la

25 daunorubicine, l'adriamycine, le doxil, l'idarubicine et la mitoxantrone ; des molécules ciblant le récepteur IGF-I telles que la picropodophylline ; des dérivés de tetracarcin tels que le tetrocarcin A ; des corticostéroïdes tels que la prednisone ; des anticorps tels que le trastuzumab (anticorps

30 anti-HER2), le rituximab (anticorps anti-CD20), le gemtuzamab, le cetuximab, le pertuzumab et le bevacizumab ; des antagonistes ou des modulateurs sélectifs des récepteurs des oestrogènes tels que le tamoxifen, le fulvestrant, le toremifène, le droloxifène, le faslodex et le raloxifène ; des

35 inhibiteurs d'aromatase tels que l'exémestane, l'anastrozole,

le letrozole et le vorozole ; des agents de différenciation tels que les rétinoïdes comme l'acide rétinoïque et la vitamine D et des agents bloquant le métabolisme de l'acide rétinoïque tels que l'accutane ; des inhibiteurs d'ADN méthyle-transférase tels que l'azacytidine et le decitabine ;
5 des antifolates tels que le permetrexed disodique ; des antibiotiques tels que l'antinomycine D, la bléomycine, la mitomycine C, l'actinomycine D, la carminomycine, la daunomycine et la plicamycine ; des antimétabolites tels que
10 la chlofarabine, l'aminoptérine, la cytosine arabinoside, la floxuridine et le méthotrexate ; des agents induisant l'apoptose et des agents antiangiogéniques des inhibiteurs de Bcl-2 tels que YC 137, BH 312, ABT 737, le gossypol, HA 14-1, TW 37 et l'acide décanoïque ; des agents se liant à la
15 tubuline tels que la combrestatine, des dérivés de colchicine et le nocodazole ; des inhibiteurs de kinase tels que le flavoperidol, le mésylate d'imatinib, l'erlotinib et le gefitinib ; des inhibiteurs de farnésyl transférase tels que le tipifarnib ; des inhibiteurs des histone-désacétylases tels
20 que le butyrate de sodium, l'acide suberoylanilide hydroxamique, le depsipeptide, NVP- LAQ824, R306465, JNJ-26481585 et la trichostatine A ; des inhibiteurs du système ubiquitine-protéasome tels que MLN .41, le bortezomib et l'yondelis ; et des inhibiteurs de télomérase tels que la
25 telomestatine.

Les composés selon l'invention peuvent être administrés par voie orale, sublinguale, parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale.

30 Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, transdermique, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange
35 avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux ou

aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration
5 sublinguale et buccale, les formes d'administration parentérale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme
10 de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de
15 telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange
20 obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

25 Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, de même qu'avec des correcteurs de goût ou des édulcorants.

30 Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylène glycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou
35 intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des

solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles.

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

Les composés de l'invention peuvent être utilisés à des doses comprises entre 0,01 mg et 1000 mg par jour, donnés en une seule dose une fois par jour ou administrés en plusieurs
10 doses tout au long de la journée, par exemple deux fois par jour en doses égales. La dose administrée par jour est avantageusement comprise entre 5 mg et 500 mg, encore plus avantageusement entre 10 mg et 200 mg. Il peut être nécessaire d'utiliser des doses sortant de ces gammes ce dont l'homme du
15 métier pourra se rendre compte lui-même.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant :

- (i) au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, et
 - 20 (ii) au moins un autre principe actif,
- en tant que produits de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

En effet, il est courant de traiter le cancer par bi- ou tri-thérapie. Il pourrait être utile notamment d'associer les
25 molécules de l'invention avec un ou plusieurs composés anticancéreux permettant ainsi de traiter le cancer, d'une part, et de prévenir l'apparition de cellules cancéreuses résistantes, d'autre part.

En particulier, ce(s) principe(s) actif(s)
30 pourra(pourront) être des agents anticancéreux utilisés classiquement dans le traitement du cancer. Ces agents anticancéreux pourront être choisi(s) en particulier parmi le cisplatine et ses dérivés tels que le carboplatine et l'oxalyplatine ; des taxanes tels que le taxol, le taxotère,
35 le paclitaxel et le docétaxel ; des alcaloïdes de vinca tels

que la vinblastine, la vincristine et la vinorelbine ; des analogues de purine tels que la mercaptopurine, la thioguanine, la pentostatine et la 2-chlorodésoxyadénosine ; des inhibiteurs de topoisomerase I tels que des composés de la camptothécine comme l'irinotecan et le topotecan ; des inhibiteurs de topoisomerase II tels que l'épipodophyllotoxine, la podophyllotoxine et leurs dérivés comme l'étoposide et le téniposide ; des dérivés nucléosides antitumoraux tels que le 5-fluorouracile, la leucovorine, la gemcitabine ou la capécitabine ; des agents alkylants tels que des moutardes à l'azote comme la cyclophosphamide, la mechloréthamine, la chlorambucile et le melphalan, des nitroso-urées comme la carmustine, la lomustine et la streptozocine, des alkylsulfonates comme le busulfan, des éthylènimines et des méthylmélamines comme la thiotépa et l'hexaméthylmélamine, et des tétrazines comme la dacarbazine ; des dérivés d'antracyclines anti-tumoraux tels que la daunorubicine, l'adriamycine, le doxil, l'idarubicine et la mitoxantrone ; des molécules ciblant le récepteur IGF-I telles que la picropodophylline ; des dérivés de tetracarcin tels que le tetrocarcin A ; des corticostéroïdes tels que la prednisone ; des anticorps tels que le trastuzumab (anticorps anti-HER2), le rituximab (anticorps anti-CD20), le gemtuzumab, le cetuximab, le pertuzumab et le bevacizumab ; des antagonistes ou des modulateurs sélectifs des récepteurs des oestrogènes tels que le tamoxifen, le fulvestrant, le toremifène, le droloxifène, le faslodex et le raloxifène ; des inhibiteurs d'aromatase tels que l'exémestane, l'anastrozole, le letrozole et le vorozole ; des agents de différenciation tels que les rétinoïdes comme l'acide rétinoïque et la vitamine D et des agents bloquant le métabolisme de l'acide rétinoïque tels que l'accutane ; des inhibiteurs d'ADN méthyle-transférase tels que l'azacytidine et le decitabine ; des antifolates tels que le permetrexed disodique ; des antibiotiques tels que l'antinomycine D, la bléomycine, la

mitomycine C, l'actinomycine D, la carminomycine, la daunomycine et la plicamycine ; des antimétabolites tels que la chlofarabine, l'aminoptérine, la cytosine arabinoside, la floxuridine et le méthotrexate ; des agents induisant
5 l'apoptose et des agents antiangiogéniques des inhibiteurs de Bcl-2 tels que YC 137, BH 312, ABT 737, le gossypol, HA 14-1, TW 37 et l'acide décanoïque ; des agents se liant à la tubuline tels que la combrestatine, des dérivés de colchicine et le nocodazole ; des inhibiteurs de kinase tels que le
10 flavoperidol, le mésylate d'imatinib, l'erlotinib et le gefitinib ; des inhibiteurs de farnésyl transférase tels que le tipifarnib ; des inhibiteurs des histone-désacétylases tels que le butyrate de sodium, l'acide suberoylanilide hydroxamique, le depsipeptide, NVP- LAQ824, R306465, JNJ-
15 26481585 et la trichostatine A ; des inhibiteurs du système ubiquitine-protéasome tels que MLN .41, le bortezomib et l'yondelis ; et des inhibiteurs de télomérase tels que la telomestatine.

La présente invention a également pour objet une
20 composition pharmaceutique telle que définie ci-dessus, pour son utilisation à titre de médicament destiné au traitement ou à la prévention du cancer, en particulier un cancer résistant à une chimiothérapie.

La présente invention concerne également l'utilisation
25 d'une composition pharmaceutique comprenant :

- (i) au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus,
 - (ii) au moins un autre principe actif, et en particulier le(s) principe(s) actif(s) cité(s) ci-dessus,
- 30 en tant que produits de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement du cancer, et en particulier d'un cancer résistant à une chimiothérapie.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour lequel R2 représente un atome d'hydrogène, selon les étapes suivantes :

- 5 - mise en réaction d'une cétone de formule R3-CO-R4 avec une amine de formule R5-NH₂, un acide carboxylique de formule R6-COOH et un isonitrile de formule R1-NC, R1, R3, R4, R5 et R6 étant tels que définis ci-dessus, pour donner le composé de formule (I), et
- 10 - séparation du composé de formule (I) obtenu à l'étape précédente du milieu réactionnel.

La première étape de ce procédé correspond à une réaction multi-composante dite d'Ugi (U-4MCRs) dont les conditions de mise en œuvre sont bien connues de l'homme du
15 métier.

Chacun des quatre réactifs utilisés pour cette réaction (cétone, amine, acide carboxylique et isonitrile) peut être soit commercial, soit préparé par des méthodes de synthèse organique bien connues de l'homme du métier.

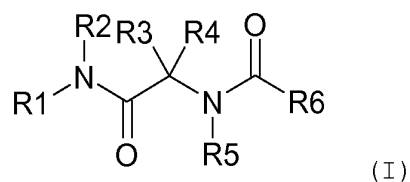
20 De manière avantageuse, les quatre réactifs sont introduits dans l'ordre suivant : cétone, amine, acide carboxylique et isonitrile.

Avantageusement, la réaction est réalisée dans le méthanol comme solvant, et avantageusement à température
25 ambiante.

La cétone utilisée sera un aldéhyde dans le cas où R3 représente un atome d'hydrogène.

Par ailleurs, des étapes supplémentaires de protection/déprotection et/ou de fonctionnalisation des
30 molécules, bien connues de l'homme du métier, peuvent être envisagées dans le procédé précédent de préparation de composés de formule (I).

La présente invention a également pour objet des composés de formule générale (I) :



ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptable, leurs isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomère, et notamment un mélange racémique,

pour laquelle :

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₃-C₁₀)cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe ((C₁-C₆)alkoxy, -NH₂, -COOH, -CN, -OH, -NR₇R₈, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR⁷R⁸, benzyloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹³SO₂R¹⁴ et C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et
- R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄) alkyle, ou R1 et R2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄) alkyle, ou -(C₁-C₄)alkyl-NR¹⁵R¹⁶, et
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, aryle, avantageusement

phényle, hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, benzyloxy, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $-\text{NR}^{25}\text{SO}_2\text{R}^{26}$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, aryloxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement lorsqu'il s'agit d'un aryle ou d'un hétéroaryle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou

R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi parmi un $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle}$ et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle éventuellement substitué par un groupe $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$,

- R5 représente un groupement $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyle}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalcényle}$, aryle, hétéroaryle, aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, hétéroaryl- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, aryloxy, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, aryle, hétéroaryle, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl-hétéroaryle}$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$ et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

(C₂-C₆)alcynyle, et le noyau aryl ou hétéroaryle dudit groupement, lorsqu'il est présent, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, et

- R₆ représente un groupement -CHR³⁷Hal ou -C≡CR³⁸, avec Hal

5

représentant un atome d'halogène,

avec :

- R⁷ à R³⁶ représentent, indépendamment les uns des autres, un groupement (C₁-C₆)alkyle ou, lorsque deux groupements sont portés par un même azote, les deux groupements forment avec

10

l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons,

- R³⁷ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et

- R³⁸ représente un atome d'hydrogène, un groupe

15

(C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle, ou un groupe phényle,

à condition que :

- lorsque R₁ représente un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle ou un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome de fluor, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène et R₆ représente un groupement -C≡CH, alors R₄ ne représente pas un groupement thiophényle, furyle ou furylméthyle ou un groupement phényle éventuellement substitué par un atome de fluor, un atome de chlore ou un groupe méthoxy, et

20

- lorsque R₁ représente un groupement *tert*-butyle, R₂ et R₃ représentent un atome d'hydrogène, R₄ représente un groupement phényle substitué par un atome de chlore ou un groupe OH et R₆ représente un groupement -CH₂Cl, alors R₅ ne représente pas un groupe furyl-méthyle ou 1,3-benzodioxolyl-méthyle.

25

Sous réserve des mêmes limitations que celles énoncées ci-dessus, les composés de l'invention seront avantageusement caractérisés comme suit.

30

De manière avantageuse, R₁ et/ou R₄ ne représente(nt) pas un atome d'hydrogène.

De manière encore plus avantageuse, R1 et R4 ne représentent pas un atome d'hydrogène.

Avantageusement, R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -NH₂, -COOH, benzyloxy, -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), -NHC(O)O((C₁-C₆)alkyle).

Avantageusement, R1 ne représente pas un atome d'hydrogène.

Encore avantageusement, R1 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi -NH₂, -COOH, benzyloxy, -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), -NHC(O)O((C₁-C₆)alkyle), et avantageusement parmi benzyloxy et -C(O)O((C₁-C₆)alkyle).

Encore avantageusement, R1 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle) ou benzyloxy, un groupe aryl-(C₁-C₆)alkyle ou un groupe (C₃-C₁₀)cycloalkyle.

Encore plus avantageusement, R1 représente un groupement cyclohexyle, cyclopentyle, benzyle, -C₆H₄-C(O)OMe, -C₆H₄-OBn, -CH₂CH₂-CO₂Me ou -CH₂CH₂-CO₂tBu.

De manière encore plus avantageuse, R1 représente un groupement cyclohexyle, cyclopentyle ou benzyle, et encore avantageusement cyclohexyle.

Dans un mode de réalisation particulier, R2 représente un atome d'hydrogène.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, avantageusement phényle, hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CF₃, -B(OH)₂, -CN, -OH, -NR¹⁷R¹⁸ (R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus),

-NO₂, -COOH, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement, lorsqu'il s'agit d'un aryle ou d'un hétéroaryle, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou

R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi parmi un (C₃-C₁₀)cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle).

Encore avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, avantageusement phényle, ou hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CF₃, -B(OH)₂, -CN, -OH, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, -COOH, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou

R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi parmi un (C₃-C₁₀)cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, avantageusement un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement aryle, avantageusement phényle, ou hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CF₃, -B(OH)₂, -CN, -OH, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, -COOH, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (C₁-C₆)alkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par

un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus.

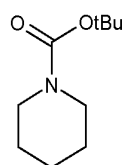
Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et
 5 R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hétéroaryle, de préférence thiophényle, éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou un groupement aryle, de préférence phényle, éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant de préférence deux atomes
 10 d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₆)hétérocycloalkyle, -S- (C₁-C₆)alkyle et aryloxy, ou
 R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle (C₅-
 15 C₆)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, avantageusement un hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle),
 R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus.

20 Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement hétéroaryle, de préférence thiophényle, éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, ou un groupement aryle, de préférence phényle, éventuellement accolé à un hétérocycle
 25 à 5 ou 6 chaînons comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₆)hétérocycloalkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle et aryloxy,
 30 R^{17} et R^{18} étant tels que définis ci-dessus.

Encore plus avantageusement, R4 ne représente pas un atome d'hydrogène. Avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène.

Encore avantageusement, R3 représente un atome
 35 d'hydrogène et R4 représente un groupement thiophényle

éventuellement substitué par un méthyle, un groupement 1,3-benzodioxolyle ou un groupement phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, de préférence -NMe₂, -
 5 NO₂, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isopropyle, (C₁-C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, pyrrolidinyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, de préférence thiomethoxy, et phénoxy, ou
 R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle de



formule ,

10 R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un groupement thiophényle éventuellement substitué par un méthyle, un groupement 1,3-benzodioxolyle ou un groupement phényle éventuellement
 15 substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, de préférence -NMe₂, -NO₂, (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isopropyle, (C₁-C₆)alkoxy, de préférence méthoxy, pyrrolidinyle, -S-(C₁-C₆)alkyle, de préférence thiomethoxy, et phénoxy,

20 R⁷ et R⁸ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R3 représente un atome d'hydrogène et R4 représente un groupement thiophényle, avantageusement thiophén-2-yle.

Avantageusement, R5 représente un groupement
 25 (C₁-C₆)alkyle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle, (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe -CF₃,
 30 -CN, -OH, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, -S-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), (C₂-C₆)alcynyle, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à

7 chaînons, (hétérocycloalkyl à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy
 et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par ou plusieurs
 atomes de fluor, et le noyau aryl ou hétéroaryl dudit
 groupement, lorsqu'il est présent, étant éventuellement accolé
 5 à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons,
 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R5 représente un groupement
 (C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle,
 aryl-(C₁-C₆)alkyle, ou aryle, le noyau aryl du groupement
 10 aryle ou aryl-(C₁-C₆)alkyle étant éventuellement accolé à un
 hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux
 atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou
 plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe
 -CF₃, -CN, -OH, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy,
 15 aryloxy, -S-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), (C₁-C₆)alkyle
 éventuellement substitué par ou plusieurs atomes de fluor,
 (C₂-C₆)alcynyle, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle,
 hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyl à 3 à 7
 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy,
 20 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Avantageusement, R5 représente un groupement
 (C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle,
 aryl-(C₁-C₆)alkyle, ou aryle, le noyau aryl du groupement
 aryle ou aryl-(C₁-C₆)alkyle étant éventuellement accolé à un
 25 hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux
 atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou
 plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe
 -CF₃, -CN, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy,
 (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, aryle et hétérocycloalkyle à 5
 30 ou 6 chaînons,
 R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis ci-dessus.

Encore avantageusement, R5 représente un groupement
 (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle ou isobutyle, indazolyle,
 phényl-(C₁-C₆)alkyle, de préférence benzyle, cyclopropyl-
 35 (C₁-C₆)alkyle, de préférence, cyclopropyl-méthyle, 1,3-

- benzodioxolyle, 1,3-benzodioxolyl-méthyle, naphthyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de chlore, un
- 5 groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, de préférence $-\text{NMe}_2$ ou $-\text{NEt}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, de préférence méthoxy, phénoxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, de préférence $-\text{C}\equiv\text{CH}$, phényle et morpholinyle,
- 10 R^{29} et R^{30} étant tels que définis ci-dessus.

- Encore avantageusement, R_5 représente un groupement phényle, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes
- 15 choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, aryloxy, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2-$
- 20 $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, aryle, hétéroaryle, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl-hétéroaryle}$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$ et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,
- 25 R^{29} à R^{36} étant tels que définis ci-dessus.

- Encore plus avantageusement, R_5 représente un groupement 1,3-benzodioxolyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou
- 30 de chlore, un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, de préférence $-\text{NMe}_2$ ou $-\text{NEt}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, de préférence méthoxy, phénoxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, de préférence $-\text{C}\equiv\text{CH}$, phényle et morpholinyle,
- 35 R^{29} et R^{30} étant tels que définis ci-dessus.

De manière encore avantageuse, R6 représente un groupement $-\text{CH}_2\text{Hal}$ ou $-\text{C}\equiv\text{CR}^{12}$, avec Hal et R^{12} tels que définis ci-dessus.

5 De manière encore plus avantageuse, R6 est choisi parmi $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CMe}$ et $-\text{C}\equiv\text{CPh}$, et avantageusement R6 est choisi parmi $-\text{CH}_2\text{Cl}$ et $-\text{C}\equiv\text{CH}$.

Dans un mode de réalisation particulier, R6 représente le groupement $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

10 Dans un autre mode de réalisation particulier, R6 représente le groupement $-\text{C}\equiv\text{CH}$.

Dans un mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention seront choisis parmi les composés de formule (I) pour laquelle R1 représente un cyclohexyle, R2 et R3
15 représentent un atome d'hydrogène, R4 représente un thiophényle, R6 représente un groupement $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ou $-\text{C}\equiv\text{CH}$ et R5 représente un groupement phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et
20 étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, aryloxy, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
25 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{31}\text{R}^{32}$, $-\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{S}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{36}$, aryle, hétéroaryle, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl-hétéroaryle}$, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)- $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$ et $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ éventuellement substitué par un ou plusieurs
30 atomes d'halogène,,
 R^{29} à R^{36} étant tels que définis ci-dessus.

Dans un autre mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention seront choisis parmi les composés de formule (I) pour laquelle R1 représente un cyclohexyle, R2
35 et R3 représentent un atome d'hydrogène, R4 représente un

thiophényle, R6 représente un groupement $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ou $-\text{C}\equiv\text{CH}$ et R5 représente un groupement 1,3-benzodioxolyle ou phényle, ledit groupement phényle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de
5 préférence un atome de fluor ou de chlore, un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, de préférence $-\text{NMe}_2$ ou $-\text{NEt}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkoxy}$, de préférence méthoxy, phénoxy, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, $(\text{C}_2-\text{C}_6)\text{alcynyle}$, de préférence $-\text{C}\equiv\text{CH}$, phényle et morpholinyle,
10 R^{29} et R^{30} étant tels que définis ci-dessus.

Dans un mode de réalisation particulier, le composé de l'invention est choisi parmi les molécules citées précédemment de numéro 1, 2 et 4 à 157.

L'invention sera mieux comprise à la lecture des
15 exemples qui suivent, ces exemples servant uniquement à illustrer l'invention.

EXEMPLES

Les composés n° 3 et 158 à 184 sont commercialisés par la société Asinex.

5

EXEMPLE 1 : Synthèse des composés de l'invention par une réaction de Ugi

Les composés de formule (I) pour laquelle R2 = H peuvent être préparés via la réaction multi-composante dite d'Ugi (U-4MCRs)

10 comme décrit dans le schéma réactionnel II.

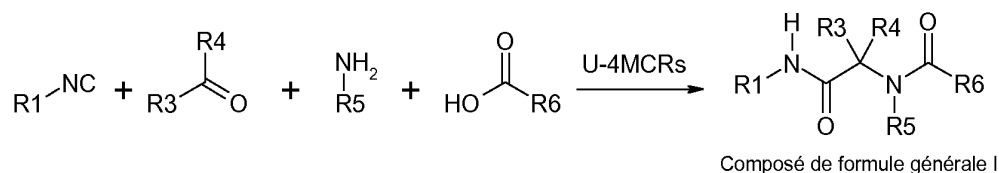


Schéma réactionnel II

- 15 La réaction met en jeu classiquement quatre réactifs chimiques qui sont un isonitrile (R1-NC), un aldéhyde ou une cétone (R3-CO-R4), une amine (R5-NH₂) et un acide carboxylique (R6-COOH), mais peut mettre en jeu également trois réactifs chimiques où l'un des réactifs est alors bifonctionnalis.
- 20 Chacun des réactifs peut être commercial ou être préalablement préparé par des méthodes connues de l'homme de l'art. Le produit obtenu se présente sous la forme d'un mélange racémique. Les groupements R1, R3, R4, R5 et R6 peuvent être aliphatiques, aromatiques et également fonctionnalisés par
- 25 d'éventuelles étapes de synthèses supplémentaires. Les fonctions R1 et COR6 peuvent être des groupements protecteurs clivables par des méthodes de synthèses adaptées où également des fonctions réactives pouvant données lieu à des étapes de synthèses supplémentaires.

30

Partie expérimentale:*Méthode générale E:*

A une solution millimolaire en aldéhyde ou en cétone R3-CO-R4 (1 éq) dans le méthanol est ajoutée l'amine R5-NH₂ (1 éq.). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 0,5 heure. Après ajout de l'acide carboxylique R6-COOH (1 éq) le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 10 minutes. L'isonitrile R1-NC (1 éq) est ensuite ajouté. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 2 heures. Après réaction, le milieu réactionnel est concentré puis repris dans du dichlorométhane. La phase organique, suivant la nature des groupements R1, R3, R4, R5 et R6, est lavée avec une solution aqueuse 1M en HCl, une solution aqueuse 1M en NaHCO₃ et à l'eau. Après séchage sur MgSO₄ et filtration, le solvant est évaporé pour récupérer le produit brut soit sous la forme d'un solide, soit sous la forme d'une huile. Le solide est lavé avec un peu de solvant organique (le plus souvent éther diisopropylique, également pentane ou éther diéthylique). Si nécessaire, le solide peut être recristallisé, sinon purifié sur gel de silice. En l'absence de précipitation, l'huile est également purifiée sur gel de silice.

Synthèse de l'exemple 1: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 1 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 50%

C₂₃H₁₇F₃N₂O₂S

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

RMN H¹ (CDCl₃, 300): δ = 2,89 (s, 1H, ≡CH); 4,50 (AB, 1H, J = 15,0 6,1 Hz, CH₂); 4,57 (AB, 1H, J = 15,0 5,7 Hz, CH₂); 6,25 (s, 1H, CH); 6,29 (br, 1H, NH); 6,90 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz,

CH); 6,97 (dl, 1H, $J = 2,7$ Hz, CH); 7,25-7,47 (m, 8H, CH); 7,51 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, CH); 7,59 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz, CH).

Synthèse de l'exemple 2: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 2 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 55%

10 $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2S$

SM $[M+H] = 435$; $[M+Na] = 457$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,10-1,24$ (m, 3H, CH_2); 1,26-1,46 (m, 2H, CH_2); 1,55-1,77 (m, 3H, CH_2); 1,86-2,01 (m, 2H, CH_2); 2,88 (s, 1H, $\equiv CH$); 3,75-3,90 (m, 1H, $CH-NH$); 5,84 (dl, 1H, $J = 5,1$ Hz, NH); 6,23 (s, 1H, CH); 6,91 (dd, 1H, $J = 5,4$ 3,6 Hz, CH); 6,97 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, CH); 7,29 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, CH); 7,38 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, CH); 7,54 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, CH).

Synthèse de l'exemple 3: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 3 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 47%

25 $C_{22}H_{21}F_3N_2O_2S$

SM $[M+H] = 435$; $[M+Na] = 457$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,10-1,24$ (m, 3H, CH_2); 1,27-1,46 (m, 2H, CH_2); 1,60-1,78 (m, 3H, CH_2); 1,87-2,02 (m, 2H, CH_2); 2,87 (s, 1H, $\equiv CH$); 3,75-3,90 (m, 1H, $CH-NH$); 5,84 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, NH); 6,25 (s, 1H, CH); 6,90 (dd, 1H, $J = 5,1$ 3,6 Hz, CH); 6,96 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz, CH); 7,29 (dd, 1H, $J = 4,8$ 1,2 Hz, CH); 7,39-7,46 (m, 2H, CH); 7,53 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, CH); 7,57 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, CH).

Synthèse de l'exemple 4: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 4 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 63%

$C_{23}H_{17}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 2,89 (s, 1H, $\equiv CH$); 4,50 (AB, 1H, J = 15 5,7 Hz, CH_2); 4,57 (AB, 1H, J = 15 5,7 Hz, CH_2); 6,23 (s, 1H, CH); 6,28 (br, 1H, NH); 6,90 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH); 6,98 (d, 1H, J = 3,0 Hz, CH); 7,26-7,41 (m, 8H, CH); 7,55 (d, 2H, J = 8,1 Hz, CH).

Synthèse de l'exemple 5: (Phénylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 5 a été obtenu sous forme d'huile légèrement colorée en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 11%

$C_{25}H_{15}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 429; [M+Na] = 451.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 2,91 (s, 1H, $\equiv CH$); 6,46 (s, 1H, CH); 6,94 (dd, 1H, J = 4,8 3,6 Hz, CH); 7,05 (d, 1H, J = 3,0 Hz, CH); 7,16 (t, 1H, J = 7,5 Hz, CH); 7,31-7,62 (m, 9H, CH); 7,84 (s, 1H, NH)

Synthèse de l'exemple 6: (Phénylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 6 a été obtenu sous forme d'huile légèrement colorée en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 8%

$C_{25}H_{15}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 429; [M+Na] = 451.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 2,90 (s, 1H, $\equiv CH$); 6,48 (s, 1H, CH);
 6,93 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH); 7,04 (d, 1H, J = 3,3 Hz,
 CH); 7,16 (t, 1H, J = 7,5 Hz, CH); 7,30-7,42 (m, 5H, CH);
 5 7,49-7,58 (m, 4H, CH); 7,97 (s, 1H, NH)

Synthèse de l'exemple 7: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-((S)-1-phényl-éthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 7 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 10 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 9%

$C_{24}H_{22}N_2O_2S$

SM [M+H] = 403; [M+Na] = 425.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,54 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH), 3,24 (s,
 15 1H, $\equiv CH$), 4,14 (dd, 1H, J = 15,0 5,1 Hz, CH), 4,52 (dd, 1H, J
 = 15,0 6,6 Hz, CH), 4,92 (s, 1H, CH), 5,91-6,01 (m, 2H, $\underline{CH}$ -
 CH_3+NH), 6,95 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH), 6,96 (d, 1H, J =
 3,3 Hz, CH), 7,17-7,47 (m, 9H, CH), 7,55-7,60 (m, 2H, CH).

20 Synthèse de l'exemple 8: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-((R)-1-phényl-éthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 8 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 16%

25 $C_{24}H_{22}N_2O_2S$

SM [M+H] = 403; [M+Na] = 425.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,86 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH), 3,25 (s,
 1H, $\equiv CH$), 4,28 (dd, 1H, J = 15,0 5,1 Hz, CH), 4,62 (dd, 1H, J
 = 15,0 6,6 Hz, CH), 4,84 (s, 1H, CH), 5,92 (q, 1H, J = 7,2 Hz,
 30 CH), 6,21-6,26 (m, 2H, $\underline{CH}$ - CH_3+NH), 6,62 (dd, 1H, J = 5,1 3,6
 Hz, CH), 7,11 (dd, 1H, J = 5,1 1,2 Hz, CH), 7,20-7,33 (m, 10H,
 CH).

Synthèse de l'exemple 9: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-((R)-1-phényl-éthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 9 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

5 Rendement = 33%

$C_{24}H_{22}N_2O_2S$

SM $[M+H] = 403$; $[M+Na] = 425$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,86$ (d, 3H, $J = 6,9$ Hz, CH), 3,25 (s, 1H, $\equiv CH$), 4,28 (dd, 1H, $J = 15,0$ 5,1 Hz, CH), 4,62 (dd, 1H, $J = 15,0$ 6,6 Hz, CH), 4,84 (s, 1H, CH), 5,92 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz, CH), 6,21-6,26 (m, 2H, $\underline{CH}-CH_3+NH$), 6,62 (dd, 1H, $J = 5,1$ 3,6 Hz, CH), 7,11 (dd, 1H, $J = 5,1$ 1,2 Hz, CH), 7,20-7,33 (m, 10H, CH).

15 Synthèse de l'exemple 10: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide 3-phényl-propynoïque.

L'exemple 10 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

20 Rendement = 49%

$C_{28}H_{25}F_3N_2O_2S$

SM $[M+H] = 511$; $[M+Na] = 533$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,10$ -1,28 (m, 3H, CH_2); 1,29-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,53-1,77 (m, 3H, CH_2); 1,85-2,03 (m, 2H, CH_2); 3,77-3,93 (m, 1H, $\underline{CH}-NH$); 5,91-6,06 (l, 1H, NH); 6,34 (s, 1H, CH); 6,91 (dd, 1H, $J = 5,2$ 3,6 Hz, CH); 6,96-7,07 (m, 3H, CH); 7,16-7,49 (m, 4H, CH); 7,44 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, CH), 7,58 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz, CH).

30 Synthèse de l'exemple 11: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide 3-phényl-propynoïque.

L'exemple 11 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 53%

$C_{29}H_{21}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 519; [M+Na] = 541.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 4,51 (AB, 1H, J = 14,6 5,5 Hz, CH_2);
 5 4,58 (AB, 1H, J = 14,6 5,5 Hz, CH_2); 6,35 (s, 1H, CH); 6,41-
 6,54 (l, 1H, NH); 6,90 (t, 2H, J = 4,3 Hz, CH), 6,98-7,14 (m,
 3H, CH); 7,17-7,69 (m, 13H, CH).

Synthèse de l'exemple 12: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
 10 2-yl-méthyl)-isobutyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 12 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 7%

$C_{19}H_{26}N_2O_2S$

15 SM [M+H] = 347; [M+Na] = 369.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 0,84 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH_3), 0,87
 (d, 3H, J = 6,7 Hz, CH_3), 1,06-1,26 (m, 3H, CH_2); 1,26-1,44
 (m, 2H, CH_2); 1,59-1,77 (m, 3H, CH_2); 1,77-1,99 (m, 3H,
 CH+ CH_2); 3,18 (s, 1H, $\equiv CH$), 3,29 (AB, 1H, J = 14,6 6,5 Hz,
 20 CH_2); 3,49 (AB, 1H, J = 14,5 8,4 Hz, CH_2), 3,69-3,87 (m, 1H,
 CH-NH); 5,83 (s, 1H, CH); 6,27-6,38 (l, 1H, NH), 7,02, (dd,
 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH); 7,18 (d, 1H, J = 2,9 Hz, CH), 7,39
 (d, 1H, J = 4,3 Hz, CH).

25 Synthèse de l'exemple 13: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
 2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide 3-
 phényl-propynoïque.

L'exemple 13 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 utilisant la méthode générale E.

30 Rendement = 37%

$C_{28}H_{25}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 511; [M+Na] = 533.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,08-1,30 (m, 3H, CH_2); 1,30-1,49 (m,
 2H, CH_2); 1,54-1,78 (m, 3H, CH_2); 1,86-2,05 (m, 2H, CH_2); 3,77-

3,94 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$); 5,90-6,07 (l, 1H, NH); 6,34 (s, 1H, CH); 6,91 (dd, 1H, $J = 5,0 \text{ } 3,7 \text{ Hz}$, CH); 6,97-7,13 (m, 3H, CH); 7,17-7,39 (m, 4H, CH); 7,40-7,53 (m, 2H, CH); 7,53-7,65 (m, 2H, CH).

5

Synthèse de l'exemple 14: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-isobutyl-amide de l'acide 3-phényl-propynoïque. L'exemple 14 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 28%

 $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

SM $[\text{M}+\text{H}] = 423$; $[\text{M}+\text{Na}] = 445$.

RMN H^1 (CDCl_3 , 300): $\delta = 0,88$ (d, 3H, $J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3), 0,91 (d, 3H, $J = 6,8 \text{ Hz}$, CH_3), 1,07-1,27 (m, 3H, CH_2); 1,27-1,45 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,75 (m, 3H, CH_2); 1,83-1,99 (m, 3H, CH+ CH_2); 3,36 (AB, 1H, $J = 14,6 \text{ } 6,6 \text{ Hz}$, CH_2); 3,56 (AB, 1H, $J = 14,6 \text{ } 8,5 \text{ Hz}$, CH_2), 3,71-3,88 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$); 5,94 (s, 1H, CH); 6,45 (dl, 1H, $J = 6,3 \text{ Hz}$, NH); 7,02 (dd, 1H, $J = 5,1 \text{ } 3,5 \text{ Hz}$, CH); 7,21 (d, 1H, $J = 2,8 \text{ Hz}$, CH), 7,32-7,48 (m, 4H, CH); 7,50-7,59 (m, 2H, CH).

20

Synthèse de l'exemple 15: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-cyclopropylméthyl-amide de l'acide 3-phényl-propynoïque.

25 L'exemple 15 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 30%

 $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

SM $[\text{M}+\text{H}] = 421$; $[\text{M}+\text{Na}] = 443$.

30 RMN H^1 (CDCl_3 , 300): $\delta = 0,07\text{-}0,22$ (m, 1H, CH_2); 0,26-0,56 (m, 3H, CH_2), 0,90-1,08 (m, 1H, CH), 1,09-1,28 (m, 3H, CH_2); 1,28-1,47 (m, 2H, CH_2); 1,52-1,75 (m, 3H, CH_2); 1,82-1,99 (m, 2H, CH_2); 3,52 (AB, 1H, $J = 15,2 \text{ } 6,6 \text{ Hz}$, CH_2); 3,62 (AB, 1H, $J = 15,3 \text{ } 7,4 \text{ Hz}$, CH_2), 3,73-3,92 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-NH}$); 6,18 (s, 1H, CH);

6,40 (dl, 1H, $J = 7,0$ Hz, NH); 7,02 (dd, 1H, $J = 5,0$ 3,6 Hz, CH); 7,24 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz, CH), 7,31-7,49 (m, 4H, CH); 7,49-7,59 (m, 2H, CH).

5 Synthèse de l'exemple 16: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-isobutyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 16 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 39%

10 $C_{20}H_{22}N_2O_2S$

SM $[M+H] = 355$; $[M+Na] = 377$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 0,80$ (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 0,90 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz, CH_3), 1,69-1,91 (m, 1H, CH); 3,18 (s, 1H, $\equiv CH$), 3,38 (AB, 1H, $J = 14,6$ 6,8 Hz, CH_2); 3,53 (AB, 1H, $J =$
15 14,7 8,2 Hz, CH_2), 4,38 (AB, 1H, $J = 15,0$ 5,44 Hz, CH_2); 4,55 (AB, 1H, $J = 15,0$ 6,2 Hz, CH_2), 5,74 (s, 1H, CH); 6,53-6,66 (1, 1H, NH), 7,00, (dd, 1H, $J = 5,2$ 3,6 Hz, CH); 7,15-7,41 (m, 7H, CH).

20 Synthèse de l'exemple 17: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-cyclopropylméthyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 17 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 48%

25 $C_{19}H_{24}N_2O_2S$

SM $[M+H] = 345$; $[M+Na] = 367$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 0,03$ -0,15 (m, 1H, CH_2); 0,18-0,53 (m, 3H, CH_2), 0,85-1,01 (m, 1H, CH), 1,06-1,25 (m, 3H, CH_2); 1,25-1,44 (m, 2H, CH_2); 1,50-1,75 (m, 3H, CH_2); 1,79-2,01 (m, 2H, CH_2); 3,16 (s, 1H, $\equiv CH$), 3,45 (AB, 1H, $J = 15,4$ 6,8 Hz, CH_2);
30 3,54 (AB, 1H, $J = 15,4$ 7,5 Hz, CH_2), 3,69-3,85 (m, 1H, $CH-NH$); 6,06 (s, 1H, CH); 6,19-6,34 (1, 1H, NH); 7,01 (dd, 1H, $J = 5,1$ 3,6 Hz, CH); 7,18-7,22 (m, 1H, CH); 7,36 (dd, 1H, $J = 5,1$ 1,2 Hz, CH).

Synthèse de l'exemple 18: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-cyclopropylméthyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 18 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
5 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 26%

$C_{20}H_{20}N_2O_2S$

SM [M+H] = 353; [M+Na] = 375.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 0,03-0,14 (m, 1H, CH_2); 0,23-0,52 (m,
10 3H, CH_2), 0,83-0,99 (m, 1H, CH), 3,13 (s, 1H, $\equiv CH$), 3,50 (AB,
1H, J = 15,3 6,7 Hz, CH_2); 3,58 (AB, 1H, J = 15,3 7,5 Hz,
 CH_2), 4,43 (AB, 1H, J = 15,0 5,6 Hz, CH_2); 4,53 (AB, 1H, J =
14,8 5,6 Hz, CH_2), 6,04 (s, 1H, CH); 6,53-6,68 (l, 1H, NH);
7,01 (dd, 1H, J = 5,2 3,6 Hz, CH); 7,12-7,43 (m, 7H, CH).

15

Synthèse de l'exemple 19: [Cyclohexylcarbamoyl-(5-méthyl-thiophén-2-yl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 19 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
20 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 16%

$C_{23}H_{23}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 449.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,03-1,27 (m, 3H, CH_2); 1,27-1,47 (m,
25 2H, CH_2); 1,52-1,80 (m, 3H, CH_2); 1,82-2,02 (m, 2H, CH_2); 2,39
(s, 3H, CH_3); 2,85 (s, 1H, $\equiv CH$); 3,72-3,93 (m, 1H, $CH-NH$);
5,81 (dl, 1H, J = 7,1 Hz, NH); 6,10 (s, 1H, CH); 6,53 (dd, 1H,
 J = 3,5 1,0 Hz, CH); 7,71 (d, 1H, J = 3,4 Hz, CH), 7,37-7,47
(m, 2H, CH); 7,51-7,63 (m, 2H, CH).

30

Synthèse de l'exemple 20: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide but-2-ynoïque.

L'exemple 20 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 51%

$C_{23}H_{23}F_3N_2O_2S$

5 SM [M+H] = 349; [M+Na] = 371.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,04-1,27 (m, 3H, CH_2); 1,27-1,48 (m, 2H, CH_2); 1,55-1,76 (m, 6H, CH_3+CH_2); 1,84-2,01 (m, 2H, CH_2); 3,75-3,91 (m, 1H, $\underline{CH}$ -NH); 5,93 (dl, 1H, J = 6,8 Hz, NH); 6,26 (s, 1H, CH); 6,88 (dd, 1H, J = 5,1 3,8 Hz, CH); 6,96 (d, 1H, J = 3,3 Hz, CH), 7,25 (dd, 1H, J = 5,2 1,0 Hz, CH); 7,35-7,43 (m, 2H, CH); 7,44-7,57 (m, 2H, CH).

Synthèse de l'exemple 21: [Benzylcarbamoyl-(5-méthylthiophén-2-yl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 21 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 5%

$C_{24}H_{29}F_3N_2O_2S$

20 SM [M+Na] = 479.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 2,38 (s, 3H, CH_3); 2,86 (s, 1H, $\equiv CH$); 4,48 (AB, 1H, J = 15,2 5,4 Hz, CH_2); 4,55 (AB, 1H, J = 14,7 5,8 Hz, CH_2), 6,20-6,34 (m, 1H, NH); 6,46-6,59 (m, 1H, CH); 6,73 (d, 1H, J = 3,1 Hz, CH), 7,22-7,39 (m, 5H, CH), 7,39-7,66 (m, 4H, CH).

Synthèse de l'exemple 22: (Benzylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide but-2-ynoïque.

30 L'exemple 22 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 65%

$C_{24}H_{19}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 457; [M+Na] = 479.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 1,71 (s, 3H, CH_3); 4,48 (AB, 1H, J = 14,9 4,9 Hz, CH_2); 4,56 (AB, 1H, J = 14,5 5,5 Hz, CH_2), 6,25 (s, 1H, CH); 6,31-6,46 (1, 1H, NH); 6,88 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH); 6,93-7,01 (1, 1H, CH); 7,25-7,60 (m, 10H, CH).

5

Synthèse de l'exemple 23: Cyclohexylamide de l'acide 2-(benzyl-propynoyl-amino)-4,4-diméthyl-pentanoïque.

L'exemple 23 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 68%

$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$

SM $[\text{M}+\text{H}]$ = 369; $[\text{M}+\text{Na}]$ = 391.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 0,82 (s, 9H, CH_3), 1,00-1,87 (m, 10H, CH_2), 1,28 (dd, 1H, J = 14,1 3,6 Hz, CH_2), 2,20 (dd, 1H, J = 13,9 8,8 Hz, CH_2), 3,12 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$), 3,42-3,59 (m, 1H, CH), 4,73 (dd, 1H, J = 9,0 3,6 Hz, CH), 4,82 (sys AB, 1H, J = 16,5 Hz, CH_2), 4,89 (sys AB, 1H, J = 16,5 Hz, CH_2), 6,29 (dl, 1H, J = 7,8 Hz, NH), 7,20-7,37 (m, 5H, CH).

20 Synthèse de l'exemple 24: Benzylamide de l'acide 2-(benzyl-propynoyl-amino)-4,4-diméthyl-pentanoïque.

L'exemple 24 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 33%

25 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$

SM $[\text{M}+\text{H}]$ = 377; $[\text{M}+\text{Na}]$ = 399.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 0,83 (s, 9H, CH_3), 1,34 (dd, 1H, J = 14,1 3,6 Hz, CH_2), 1,23 (sys dd, 1H, J = 14,1 8,4 Hz, CH_2), 3,13 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$); 4,10 (sys AB, 1H, J = 14,7 5,4 Hz, CH_2), 4,33 (sys AB, 1H, J = 14,7 6,3 Hz, CH_2), 4,79-4,95 (m, 3H, CH_2+CH), 6,78 (t1, 1H, J = 5,4 Hz, NH), 7,10-7,35 (m, 10H, CH).

30

Synthèse de l'exemple 25: Cyclohexylamide de l'acide 1-[propynoyl-(4-trifluorométhyl-phényl)-amino]-cyclohexane carboxylique.

Le cyclohexane-carbaldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide propargylique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé 25 a été obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement = 50%

$C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$

10 SM [M+H] = 421

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,15-1,78 (m, 16H) ; 1,95-2,04 (m, 2H) ; 2,25-2,29 (m, 2H) ; 2,77 (s, 1H) ; 3,17 (s, 1H) ; 3,75-3,91 (m, 1H) ; 6,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2H) ; 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2 H).

15

Synthèse de l'exemple 26: Cyclohexylamide de l'acide 1-[propynoyl-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-cyclohexane carboxylique.

Le cyclohexane-carbaldéhyde, la 3-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide propargylique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 26 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 28%

$C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$

25 SM [M+H] = 421

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,19-1,78 (m, 16H) ; 1,95-2,00 (m, 2H) ; 2,15-2,39 (m, 2H) ; 2,77 (s, 1H) ; 2,76 (s, 1H) ; 3,78-3,92 (m, 1H) ; 6,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,63-7,69 (m, 2 H) ; 7,72 (s, 1H).

30

Synthèse de l'exemple 27: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-nitro-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 27 a été obtenu sous forme d'un solide marron en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 63%

$C_{21}H_{21}N_3O_4S$

SM [M+H] = 412; [M+Na] = 434.

5 Synthèse de l'exemple 28: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 28 a été obtenu sous forme d'une mousse marron en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 63%

$C_{23}H_{22}N_4O_2S_2$

SM [M+H] = 451; [M+Na] = 473.

15 Synthèse de l'exemple 29: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-[4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluorométhyl-éthyl)-phényl]-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 29 a été obtenu sous forme d'une mousse orange en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 27%

20 $C_{24}H_{22}N_4F_6O_2S$

SM [M+H] = 533; [M+Na] = 555.

25 Synthèse de l'exemple 30: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-hydroxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 30 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 27%

$C_{21}H_{22}N_2O_3S$

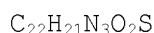
SM [M+H] = 383; [M+Na] = 405.

30

Synthèse de l'exemple 31: (3-Cyano-phényl)-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 31 a été obtenu sous forme d'une huile brune en utilisant la méthode générale E.

35 Rendement = 90%



SM [M+H] = 392; [M+Na] = 414.

Synthèse de l'exemple 32: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
5 2-yl-méthyl)-(4-diéthylamino-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 32 a été obtenu sous forme d'une mousse brune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 44%

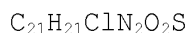


SM [M+H] = 438.

Synthèse de l'exemple 33: (2-Chloro-phényl)-(cyclohexyl
carbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

15 L'exemple 33 a été obtenu sous forme d'une huile rouge en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 26%



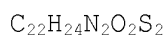
SM [M+H] = 401.

20

Synthèse de l'exemple 34: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
2-yl-méthyl)-(2-méthylsulfanyl-phényl)-amide de l'acide
propynoïque.

L'exemple 34 a été obtenu sous forme d'une huile brune en
25 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 22%



SM [M+H] = 413.

30 Synthèse de l'exemple 35: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
2-yl-méthyl)-(2-phénoxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 35 a été obtenu sous forme d'une huile brune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 25%



SM [M+H] = 459; [M+Na] = 481.

Synthèse de l'exemple 36: Benzo[1,3]dioxol-5-yl-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 36 a été obtenu sous forme d'une huile brune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 61%

$C_{22}H_{22}N_2O_4S$

10 SM [M+H] = 411; [M+Na] = 433.

Synthèse de l'exemple 37: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3,4-difluoro-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

15 L'exemple 37 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 71%

$C_{21}H_{20}F_2N_2O_2S$

SM [M+H] = 403; [M+Na] = 425.

20

Synthèse de l'exemple 38: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-[3-(2-méthyl-pyrimidin-4-yl)-phényl]-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 38 a été obtenu sous forme d'une mousse rouge en utilisant la méthode générale E.

25

Rendement = 65%

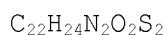
$C_{26}H_{26}N_4O_2S$

SM [M+H] = 459.

30 Synthèse de l'exemple 39: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-méthylsulfanyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 39 a été obtenu sous forme d'une huile brune en utilisant la méthode générale E.

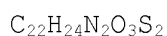
35 Rendement = 47%



SM [M+H] = 413.

Synthèse de l'exemple 40: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
5 2-yl-méthyl)-(2-méthoxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.
L'exemple 40 a été obtenu sous forme d'une huile brune en
utilisant la méthode générale E.

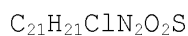
Rendement = 22%



10 SM [M+H] = 397.

Synthèse de l'exemple 41: (4-Chloro-phényl)-(cyclohexyl
carbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.
L'exemple 41 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
15 utilisant la méthode générale E.

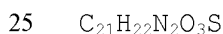
Rendement = 67%



SM [M+H] = 401.

20 Synthèse de l'exemple 42: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-
2-yl-méthyl)-(2-hydroxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.
L'exemple 42 a été obtenu sous forme d'une mousse jaune en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 66%



SM [M+H] = 383; [M+Na] = 405.

Synthèse de l'exemple 43: Ester méthylique de l'acide 2-
[(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-propynoyl-amino]-
30 benzoïque.

L'exemple 43 a été obtenu sous forme d'une huile orange en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 54%



35 SM [M+H] = 425.

Synthèse de l'exemple 44: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(2,6-diméthyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

- 5 L'exemple 44 a été obtenu sous forme d'une huile brune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 27%

$C_{23}H_{26}N_2O_2S$

SM [M+H] = 395.

10

Synthèse de l'exemple 45: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-p-tolyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 45 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

- 15 Rendement = 86%

$C_{22}H_{24}N_2O_2S$

SM [M+H] = 381; [M+Na] = 403.

- 20 Synthèse de l'exemple 46: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-méthoxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 46 a été obtenu sous forme d'une huile orange en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 65%

$C_{22}H_{24}N_2O_3S$

- 25 SM [M+H] = 397; [M+Na] = 419.

Synthèse de l'exemple 47: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(2-trifluorométhyl-1H-benzoimidazol-5-yl)-amide de l'acide propynoïque.

- 30 L'exemple 47 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 83%

$C_{23}H_{21}F_3N_4O_2S$

SM [M+H] = 475.

35

Synthèse de l'exemple 48: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-morpholin-4-yl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 48 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 73%

$C_{25}H_{29}N_3O_3S$

SM [M+H] = 452; [M+Na] = 474.

10 Synthèse de l'exemple 49: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(1H-indazol-5-yl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 49 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 84%

15 $C_{22}H_{22}N_4O_2S$

SM [M+H] = 407.

Synthèse de l'exemple 50: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(2,4-difluoro-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

20 L'exemple 50 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 28%

$C_{21}H_{20}F_2N_2O_2S$

25 SM [M+H] = 403; [M+Na] = 425.

Synthèse de l'exemple 51: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(2,4-diméthyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

30 L'exemple 51 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 61%

$C_{23}H_{26}N_2O_2S$

SM [M+H] = 395; [M+Na] = 417.

35

Synthèse de l'exemple 52: (4-*tert*-Butyl-phényl)-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 52 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
5 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 49%

$C_{25}H_{30}N_2O_2S$

SM [M+H] = 423; [M+Na] = 445.

10 Synthèse de l'exemple 53: (4-Cyano-phényl)-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 53 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 79%

15 $C_{22}H_{21}N_3O_2S$

SM [M+H] = 392; [M+Na] = 414.

Synthèse de l'exemple 54: (2-Cyano-phényl)-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

20 L'exemple 54 a été obtenu sous forme d'une huile brune en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 18%

$C_{22}H_{21}N_3O_2S$

SM [M+H] = 392; [M+Na] = 414.

25

Synthèse de l'exemple 55: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-phénoxy-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 55 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

30 Rendement = 84%

$C_{27}H_{26}N_2O_3S$

SM [M+H] = 459; [M+Na] = 481.

Synthèse de l'exemple 56: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-
35 méthyl)-(3-éthynyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 56 a été obtenu sous forme d'une mousse brune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 59%

$C_{23}H_{22}N_2O_2S$

5 SM [M+H] = 391; [M+Na] = 413.

Synthèse de l'exemple 57: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(4-isopropyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

10 L'exemple 57 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 58%

$C_{24}H_{28}N_2O_2S$

SM [M+H] = 409; [M+Na] = 431.

15

Synthèse de l'exemple 58: Biphényl-3-yl-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

20 L'exemple 58 a été obtenu sous forme d'une mousse marron en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 84%

$C_{27}H_{26}N_2O_2S$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

25 Synthèse de l'exemple 59: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(2-fluoro-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 59 a été obtenu sous forme d'un solide orange en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 49%

30 $C_{21}H_{21}FN_2O_2S$

SM [M+H] = 385; [M+Na] = 407.

Synthèse de l'exemple 60: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-o-tolyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 60 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 68%

$C_{22}H_{24}N_2O_2S$

5 SM [M+H] = 381.

Synthèse de l'exemple 61: Biphényl-4-yl-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

10 L'exemple 61 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 80%

$C_{27}H_{26}N_2O_2S$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

15

Synthèse de l'exemple 62: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-(3-pyrimidin-5-yl-phenyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 62 a été obtenu sous forme d'un solide orange en

20 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 88%

$C_{25}H_{24}N_4O_2S$

SM [M+H] = 445.

25 Synthèse de l'exemple 63: (Benzo[1,3]dioxol-5-yl-cyclohexylcarbamoyl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 63 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

30 Rendement = 58%

$C_{25}H_{23}F_3N_2O_4$

SM [M+H] = 473; [M+Na] = 495.

Synthèse de l'exemple 64: [Cyclohexylcarbamoyl-(3-fluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 64 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 26%

$C_{24}H_{22}F_4N_2O_2$

SM [M+H] = 447; [M+Na] = 469.

10 Synthèse de l'exemple 65: [Cyclohexylcarbamoyl-(3,4-diméthoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 65 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

15 Rendement = 96%

$C_{26}H_{27}F_3N_2O_4$

SM [M+H] = 489; [M+Na] = 411.

Synthèse de l'exemple 66: (Cyclohexylcarbamoyl-phényl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 66 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 24%

25 $C_{24}H_{23}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 429; [M+Na] = 451.

Synthèse de l'exemple 67: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-hydroxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 67 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 97%

$C_{24}H_{23}F_3N_2O_3$

35 SM [M+H] = 445; [M+Na] = 467.

Synthèse de l'exemple 68: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-difluorométhoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

- 5 L'exemple 68 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 44%

$C_{25}H_{23}F_5N_2O_3$

SM [M+H] = 495; [M+Na] = 517.

10

Synthèse de l'exemple 69: (Cyclohexylcarbamoyl-*p*-tolyl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

- 15 L'exemple 69 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 62%

$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

- 20 Synthèse de l'exemple 70: (Cyclohexylcarbamoyl-*o*-tolyl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 70 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

- 25 Rendement = 42%

$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

- 30 Synthèse de l'exemple 71: [(2-Chloro-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 71 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 45%

- 35 $C_{24}H_{22}ClF_3N_2O_2$

SM [M+H] = 463; [M+Na] = 485.

Synthèse de l'exemple 72: [Cyclohexylcarbamoyl-(2-fluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
5 l'acide propynoïque.

L'exemple 72 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 71%

$C_{24}H_{22}F_4N_2O_2$

10 SM [M+H] = 447; [M+Na] = 469.

Synthèse de l'exemple 73: [Cyclohexylcarbamoyl-(3,4-difluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
15 l'acide propynoïque.

L'exemple 73 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 35%

$C_{24}H_{21}F_5N_2O_2$

SM [M+H] = 465; [M+Na] = 487.

20

Synthèse de l'exemple 74: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-fluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
l'acide propynoïque.

L'exemple 74 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
25 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 30%

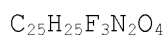
$C_{24}H_{22}F_4N_2O_2$

SM [M+H] = 447; [M+Na] = 469.

30 Synthèse de l'exemple 75: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-hydroxy-3-méthoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 75 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

35 Rendement = 98%

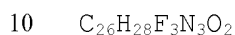


SM [M+H] = 475; [M+Na] = 497.

Synthèse de l'exemple 76: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-diméthylamino-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 76 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 53%

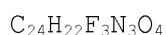


SM [M+H] = 472.

Synthèse de l'exemple 77: [Cyclohexylcarbamoyl-(3-nitro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 77 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 72%

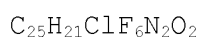


20 SM [M+H] = 474.

Synthèse de l'exemple 78: [(2-Chloro-5-trifluorométhyl-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

25 L'exemple 78 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 39%



SM [M+H] = 531; [M+Na] = 553.

30

Synthèse de l'exemple 79: [(3-Chloro-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 79 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

35

Rendement = 50%

$C_{24}H_{22}ClF_3N_2O_2$

SM [M+H] = 463; [M+Na] = 485.

5 Synthèse de l'exemple 80: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-trifluorométhoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 80 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 50%

$C_{25}H_{22}F_6N_2O_3$

SM [M+H] = 513.

15 Synthèse de l'exemple 81: [(4-Cyano-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 81 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 66%

20 $C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$

SM [M+H] = 454; [M+Na] = 476.

25 Synthèse de l'exemple 82: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-méthoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 82 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 62%

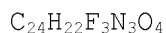
$C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$

30 SM [M+H] = 459.

Synthèse de l'exemple 83: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-nitro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 83 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 70%

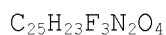


5 SM [M+H] = 474; [M+Na] = 496.

Synthèse de l'exemple 84: (Benzo[1,3]dioxol-4-yl-cyclohexylcarbamoyl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

10 L'exemple 84 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 33%



SM [M+H] = 473; [M+Na] = 495.

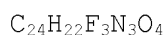
15

Synthèse de l'exemple 85: [Cyclohexylcarbamoyl-(2-nitro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 85 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

20

Rendement = 87%

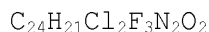


SM [M+H] = 474; [M+Na] = 496.

25 Synthèse de l'exemple 86: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,4-dichloro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 86 a été obtenu sous forme d'un solide rose en utilisant la méthode générale E.

30 Rendement = 62%



SM [M+H] = 497.

Synthèse de l'exemple 87: [(4-Chloro-3-fluoro-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 87 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
5 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 52%

$C_{24}H_{21}ClF_4N_2O_2$

SM [M+H] = 481; [M+Na] = 503.

10 Synthèse de l'exemple 88: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-méthylsulfanyl-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 88 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

15 Rendement = 73%

$C_{25}H_{25}F_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 475; [M+Na] = 497.

Synthèse de l'exemple 89: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-isopropyl-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
20 l'acide propynoïque.

L'exemple 89 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 32%

25 $C_{27}H_{29}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 471; [M+Na] = 493.

Synthèse de l'exemple 90: [Cyclohexylcarbamoyl-(3-phénoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
30 l'acide propynoïque.

L'exemple 90 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 32%

$C_{30}H_{27}F_3N_2O_3$

35 SM [M+H] = 521; [M+Na] = 543.

Synthèse de l'exemple 91: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

5 L'exemple 91 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 47%

$C_{26}H_{25}F_3N_2O_4$

SM [M+H] = 487; [M+Na] = 509.

10

Synthèse de l'exemple 92: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,6-dichloro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 92 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en
15 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 46%

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 497.

20

Synthèse de l'exemple 93: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,4-difluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 93 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

25 Rendement = 72%

$C_{24}H_{21}F_5N_2O_2$

SM [M+H] = 465; [M+Na] = 487.

Synthèse de l'exemple 94: (Cyclohexylcarbamoyl-*m*-tolyl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide
30 propynoïque.

L'exemple 94 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 26%

35 $C_{25}H_{25}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 443; [M+Na] = 465.

Synthèse de l'exemple 95: [(3-Cyano-phényl)-cyclohexylcarbamoyl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 95 a été obtenu sous forme d'un solide rose en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 89%

$C_{25}H_{22}F_3N_3O_2$

10 SM [M+H] = 454; [M+Na] = 476.

Synthèse de l'exemple 96: [Cyclohexylcarbamoyl-(2-méthoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

15 L'exemple 96 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 73%

$C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$

SM [M+H] = 459; [M+Na] = 481.

20

Synthèse de l'exemple 97: [Cyclohexylcarbamoyl-(3-méthoxy-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 97 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

25

Rendement = 85%

$C_{25}H_{25}F_3N_2O_3$

SM [M+H] = 459; [M+Na] = 481.

30 Synthèse de l'exemple 98: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-acide boronique-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 98 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en utilisant la méthode générale E.

35 Rendement = 72%

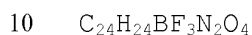


SM [M+H] = 473.

Synthèse de l'exemple 99: [Cyclohexylcarbamoyl-(3-acide
5 boronique-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
l'acide propynoïque.

L'exemple 99 a été obtenu sous forme d'un solide jaune en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 73%

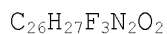


SM [M+H] = 473; [M+Na] = 495.

Synthèse de l'exemple 100: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,4-
15 diméthyl-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
l'acide propynoïque.

L'exemple 100 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 82%

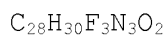


20 SM [M+H] = 457; [M+Na] = 480.

Synthèse de l'exemple 101: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-
pyrrolidin-1-yl-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-
amide de l'acide propynoïque.

25 L'exemple 101 a été obtenu sous forme d'un solide rose en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 83%



SM [M+H] = 498.

30

Synthèse de l'exemple 102: [Cyclohexylcarbamoyl-(3,4-
dichloro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de
l'acide propynoïque.

L'exemple 102 a été obtenu sous forme d'un solide rose en
35 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 74%

$C_{24}H_{21}Cl_2F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 497; [M+Na] = 520.

5 Synthèse de l'exemple 103: [Cyclohexylcarbamoyl-(4-trifluorométhyl-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 103 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 32%

$C_{25}H_{22}F_6N_2O_2$

SM [M+H] = 497.

15 Synthèse de l'exemple 104: (Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-[3-(1H-tétrazol-5-yl)-phényl]-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 104 a été obtenu sous forme d'un solide rose en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 90%

20 $C_{22}H_{22}N_6O_2S$

SM [M+H] = 435.

25 Synthèse de l'exemple 105: (1H-Benzotriazol-5-yl)-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 105 a été obtenu sous forme d'un solide rose en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 74%

$C_{21}H_{21}N_5O_2S$

30 SM [M+H] = 408; [M+Na] = 430.

Synthèse de l'exemple 106: [Cyclohexylcarbamoyl-(2,3-difluoro-phényl)-méthyl]-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 106 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 69%

$C_{24}H_{21}F_5N_2O_2$

5 SM [M+H] = 465; [M+Na] = 487.

Synthèse de l'exemple 107: 2-[(2-Bromo-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

10 L'exemple 107 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 80%

$C_{21}H_{22}BrF_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 503.

15

Synthèse de l'exemple 108: 2-[(2-Bromo-acétyl)-(4-méthoxy-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.
L'exemple 108 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

20 Rendement = 77%

$C_{21}H_{25}BrN_2O_3S$

SM [M+H] = 466.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,10-1,25 (m, 3H, CH_2), 1,25-1,45 (m, 2H, CH_2), 1,55-1,77 (m, 3 H, CH_2), 1,85-2,07 (m, 2H, CH_2), 3,65
25 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 2H, CH_2), 3,80 (m, 1H, CH), 6,02 (d, 1H, J = 7,8 Hz, NH), 6,19 (s, 1H, CH), 6,50-7,50 (l, 4H, CH), 6,88 (dd, 1H, J = 5,1 3,6 Hz, CH), 6,95 (m, 1H, CH), 7,25 (dd, 1H, J = 5,1 1,2 Hz, CH).

RMN C^{13} ($CDCl_3$, 300): δ = 167,2 159,7 154,8 135,3 131,3 130,7
30 129,8 128,1 126,2 114,3 60,4 55,4 48,8 32,7 27,5 25,4 24,7.

Synthèse de l'exemple 109: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(4-méthoxy-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, la 4-méthoxy-phénylamine, l'acide chloro-acétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 109 a été obtenu sous forme d'un solide gris.

5 Rendement = 38%

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3S$

SM [M+H] = 421

RMN H^1 (DMSO D_6 , 300): δ = 0,96-1,29 (m, 5H) ; 1,50-1,78 (m, 5H) ; 3,5 -3,61 (m, 1H) ; 3,69 (s, 3H) ; 3,90 (sys AB, 2H) ;
10 6,23 (s, 1H) ; 6,75-7,36 (m, 7H) ; 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H)

Synthèse de l'exemple 110: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

15 Le thiophène-2-carbaldéhyde, la 3-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloro-acétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 110 a été obtenu sous forme d'un solide blanc. Rendement = 52%

20 $C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2S$

SM [M+H] = 559 ; [M-H] = 557.

RMN H^1 (acétone D_6 , 300): δ = 1,08-1,42 (m, 5H) ; 1,56-1,92 (m, 5H) ; 3,67-3,79 (m, 1H) ; 3,96 (s, 2H) ; 6,40 (s, 1H) ; 6,83 (dd, J = 3,6 Hz, J = 5,1 Hz, 1H), 6,91-6,92 (m, 1H,) ; 7,31-
25 7,90 (m, 5H.

Synthèse de l'exemple 111: 2-[(2-Chloro-acétyl)-isobutyl-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, l'isobutylamine, l'acide chloro-acétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction
30 comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 111 a été obtenu sous forme d'un solide orange.

Rendement = 48%

$C_{18}H_{27}ClN_2O_2S$

SM [M+H] = 371; [M-H] = 399.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 0,75-0,84 (m, 6H) ; 1,12-1,39 (m, 5H) ;
 1,51-1,83 (m, 6H) ; 3,08-3,35 (m, 2H) ; 3,65-3,75 (m, 1H) ;
 4,10-4,35 (m, 2H) ; 5,84 (s, 1H) ; 6,82-6,84 (m, 1H) ; 7,20-
 5 7,21 (m, 1H) ; 7,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H).

Synthèse de l'exemple 112: [(2-Benzyloxy-
 phénylcarbamoyl)-thiophén-2-yl-méthyl]-(3-trifluorométhyl-
 phényl)-amide de l'acide propynoïque.

10 L'exemple 112 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 30%

$C_{29}H_{21}F_3N_2O_3S$

SM [M+H] = 535; [M+Na] = 557; [M+K] = 573.

15 RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 2,86 (s, 1H, $\equiv CH$), 5,00 (s, 2H, CH_2),
 6,37 (s, 1H, CH), 6,76 (dd, J = 5,2 3,6 Hz, 1H, CH); 6,89-7,10
 (m, 4H, CH), 7,20 (dd, J = 5,2 1,0 Hz, 1H, CH); 7,22-7,27 (m,
 2H, CH), 7,30-7,50 (m, 5H, CH), 7,54-7,63 (m, 2H, CH), 8,27
 (s, 1H, NH), 8,39 (dd, J = 7,8 1,8 Hz, 1H, CH).

20 RMN C^{13} ($CDCl_3$, 300): δ = 165,2 153,0 147,4 139,8 136,1 134,1
 133,8 131,6 130,6 129,5 128,7 128,5 128,2 127,7 127,4 126,8
 125,7 124,4 121,4 120,9 120,1 111,6 81,4 70,7 61,1.

Synthèse de l'exemple 113: N-Cyclohexyl-2-[(2-fluoro-
 25 acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-
 acétamide.

L'exemple 113 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 60%

30 $C_{21}H_{22}F_4N_2O_2S$

SM [M+H] = 443.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,03-1,27 (m, 3H, CH_2); 1,27-1,48 (m,
 2H, CH_2); 1,53-1,78 (m, 3H, CH_2); 1,82-2,05 (m, 2H, CH_2); 3,73-
 3,90 (m, 1H, $CH-NH$); 4,59 (d, J = 46,6 Hz, 2H, CH_2), 5,87 (d,

$J = 7,0$ Hz, 1H, NH), 6,25 (s, 1H, CH), 6,83-6,97 (m, 2H, CH); 7,20-7,31 (m, 2H, CH), 7,37-7,66 (m, 3H, CH).

Synthèse de l'exemple 114: N-Cyclohexyl-2-[(2-fluoro-acétyl)-isobutyl-amino]-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 114 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 25%

$C_{18}H_{27}FN_2O_2S$

10 SM [M+H] = 355.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 0,81$ (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3); 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H, CH_3); 1,04-1,24 (m, 3H, CH_2); 1,25-1,44 (m, 2H, CH_2); 1,51-1,75 (m, 3H, CH_2); 1,78-2,00 (m, 3H, CH+ CH_2); 2,89-3,09 (m, 2H, CH_2); 3,69-3,88 (m, 1H, $\underline{CH}$ -NH); 15 5,03 (d, $J = 46,6$ Hz, 2H, CH_2), 5,63 (s, 1H, CH); 6,16-6,35 (1, 1H, NH), 7,03 (dd, $J = 5,2$ 3,6 Hz, 1H, CH), 7,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, CH), 7,38 (dd, $J = 5,2$ 1,2 Hz, 1H, CH).

Synthèse de l'exemple 115: N-Cyclohexyl-2-[(2-fluoro-acétyl)-(4-méthoxy-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 115 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 74%

$C_{21}H_{25}FN_2O_3S$

25 SM [M+H] = 405.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,02$ -1,50 (m, 5H, CH_2); 1,50-1,82 (m, 3H, CH_2); 1,83-2,05 (m, 2H, CH_2); 3,71-3,91 (m, 1H, $\underline{CH}$ -NH); 3,79 (s, 3H, CH_3), 4,59 (d, $J = 46,9$ Hz, 2H, CH_2), 5,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, NH), 6,25 (s, 1H, CH); 6,66-6,84 (m, 2H, CH), 6,88 30 (dd, $J = 5,2$ 3,6 Hz, 1H, CH), 6,92-6,97 (m, 1H, CH), 7,25 (dd, $J = 5,1$ 1,1 Hz, 1H, CH), 5,90-7,65 (m, 2H, CH).

Synthèse de l'exemple 116: ((Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-méthyl-amide) de l'acide propynoïque.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, la méthylamine, l'acide propargylique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 116 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

5 Rendement = 20%

$C_{16}H_{20}N_2O_2S$

SM [M+H] = 305; [M-H] = 303.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,09-1,40 (m, 5H) ; 1,55-1,71 (m, 3H) ; 1,86-1,92 (m, 2H) ; 2,90 et 3,14 (2s, 3H) ; 3,20 et 3,26
 10 (2s, 1H) ; 3,70-3,75 (m, 1H) ; 6,95-6,12 (m, 1H) ; 6,34 et 6,36 (2s, 1H) ; 7,00-7,03 (m, 1H, CH) ; 7,11-7,16 (m, 1H) ; 7,34-7,37 (m, 1H).

Synthèse de l'exemple 117: (Cyclohexylcarbamoylméthyl-
 15 (3-trifluorométhyl-phényl)-amide) de l'acide propynoïque.

Le formaldéhyde, la 3-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide propargylique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 117 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

20 Rendement = 26%

$C_{18}H_{19}F_3N_2O_2$

SM [M+H] = 353.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,02-1,25 (m, 5H) ; 1,49-1,66 (m, 5H) ; 3,40-3,44 (m, 1H) ; 4,29 et 4,32 (2s, 2H) ; 4,51 et 4,69
 25 (2s, 1H) ; 7,59-8,11 (m, 5H).

Synthèse de l'exemple 118: (Carbamoyl-thiophen-2-yl-méthyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amide de l'acide propynoïque.

30 L'exemple 118 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 52%

$C_{16}H_{11}F_3N_2O_2S$

[M+Na] = 375.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 2,87 (s, 1H, $\equiv\text{CH}$), 5,85-6,22 (l, 2H, NH_2); 6,32 (s, 1H, CH), 6,88 (dd, J = 5,1 1,2 Hz, 1H, CH), 6,92-6,98 (m, 1H, CH); 7,25-7,60 (m, 5H, CH), 7,17-7,70 (l, 1H, CH).

5

Synthèse de l'exemple 119: Cyclohexylcarbamoylméthyl-méthyl-amide de l'acide propynoïque.

L'exemple 119 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

10 Rendement = 32%

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

SM $[\text{M}+\text{H}]$ = 223; $[\text{M}+\text{Na}]$ = 245.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 1,05-1,26 (m, 3H, CH_2), 1,26-1,48 (m, 2H, CH_2); 1,53-1,80 (m, 3H, CH_2); 1,82-1,99 (m, 2H, CH_2); 3,03 (s, 1,04 H, CH_3 forme 1), 3,16 (s, 0,33 H, $\equiv\text{CH}$ forme 1), 3,22 (s, 0,59 H, $\equiv\text{CH}$ forme 2), 3,33 (s, 1,88 H, CH_3 forme 2), 3,64-3,92 (m, 1H, $\text{CH}-\text{NH}$); 4,00 (s, 1,26 H, CH_2 forme 2), 4,23 (s, 0,71 H, CH_2 forme 1), 5,60-5,80 (l, 0,32 H, NH forme 1), 5,85-6,08 (l, 0,57 H, NH forme 2).

20

Synthèse de l'exemple 120: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(2-cyano-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, le 2-amino-benzonitrile, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 120 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 5%

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$

SM $[\text{M}+\text{H}]$ = 416.

30 RMN ^1H (CDCl_3 , 300): δ = 1,08-2,05 (m, 10H) ; 3,75-3,93 (m, 3H) ; 5,86 (dl, 1H) ; 6,42 (s, 1H) ; 6,85 (dd, J = 3,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H) ; 7,07 (dd, J = 3,6 Hz, J = 0,6 Hz, 1H) ; 7,018 (dd, J = 0,6 Hz, J = 5,4 Hz, 1H) ; 7,35-7,73 (m, 3H) ; 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Synthèse de l'exemple 121: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-cyano-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, le 3-amino-benzonitrile, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 121 a été obtenu sous forme d'un solide beige.

Rendement = 67%

$C_{21}H_{22}ClN_3O_2S$

10 SM [M+H] = 416; [M-H] = 414.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,08-1,24 (m, 3H) ; 1,29-1,42 (m, 2H) ; 1,58-1,72 (m, 3H) ; 1,87-1,98 (m, 2H) ; 3,78-3,86 (m, 3H) ; 5,81 (dl, J = 6,6 Hz, 1H) ; 6,21 (s, 1H) ; 6,87-6,91 (m, 2H) ; 7,10-7,90 (m, 5H).

15

Synthèse de l'exemple 122: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(4-cyano-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

Le thiophène-2-carbaldéhyde, le 4-amino-benzonitrile, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 122 a été obtenu sous forme d'un solide beige.

Rendement = 41%

$C_{21}H_{22}ClN_3O_2S$

SM [M+H] = 416; [M-H] = 414.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,05-1,21 (m, 3H) ; 1,29-1,42 (m, 2H) ; 1,57-1,72 (m, 3H) ; 1,85-1,98 (m, 2H) ; 3,77-3,85 (m, 3H) ; 5,82 (dl, J = 8,1 Hz, 1H) ; 6,21 (s, 1H) ; 6,87-6,91 (m, 2H) ; 7,10-7,90 (m, 5H).

30 Synthèse de l'exemple 123: 2-[1,3-Benzodioxol-5-ylméthyl-(2-chloro-acétyl)-amino]-N-benzyl-2-(2-fluoro-phényl)-acétamide.

Le 2-fluoro-benzaldéhyde, la C-1,3-benzodioxol-5-yl-méthylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyanométhyl-

benzène ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 123 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 70%

5 $C_{25}H_{22}ClFN_2O_4$

SM $[M+Na] = 491$; $[M-H] = 467$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 3,98-4,13$ (m, 2H) ; 4,50-4,74 (m, 4H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,21 (sl, 2H) ; 6,51-6,64 (m, 3H) ; 6,97 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H) ; 7,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H) ; 7,25-7,32 (m, 6H) ; 7,54 (tl, 1H).

10

Synthèse de l'exemple 124: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(2-méthoxy-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 124 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

15

Rendement = 69%

$C_{21}H_{25}ClN_2O_3S$

SM $[M+H] = 421$.

20

Synthèse de l'exemple 125: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-méthoxy-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 125 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 57%

25 $C_{21}H_{25}ClN_2O_3S$

SM $[M+H] = 421$.

Synthèse de l'exemple 126: 2-[(2-Chloro-acétyl)-phényl-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 126 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

30

Rendement = 80%

$C_{20}H_{23}ClN_2O_2S$

SM $[M+H] = 391$; $[M+Na] = 413$.

35

Synthèse de l'exemple 127: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(4-diéthylamino-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 127 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
5 utilisant la méthode générale E.

Rendement = 39%

$C_{24}H_{32}ClN_3O_2S$

SM [M+H] = 462.

10 Synthèse de l'exemple 128: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(4-hydroxy-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 128 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 27%

15 $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$

SM [M+H] = 407; [M+Na] = 429.

Synthèse de l'exemple 129: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(4-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-
20 acétamide.

L'exemple 129 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en
utilisant la méthode générale E.

Rendement = 65%

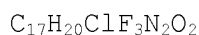
$C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2S$

25 SM [M+H] = 459; [M+Na] = 481.

Synthèse de l'exemple 130: 2-Chloro-N-cyclohexylcarbamoyl méthyl-N-(3-trifluorométhyl-phényl)-
acétamide.

30 Le formaldéhyde (37% dans l'eau), la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 130 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

35 Rendement = 31%

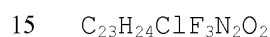


SM [M+H] = 377; [M-H+HCO₂H] = 421.

RMN H¹ (CDCl₃, 300): δ = 1,11-1,45 (m, 5H) ; 1,69-1,76 (m, 3H) ; 1,89-1,96 (m, 2H) ; 3,72-3,84 (m, 1H) ; 3,88 (s, 2H) ; 4,26 (s, 2H) ; 5,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 7,58-7,68 (m, 4H).

Synthèse de l'exemple 131: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-2-phényl-acétamide.

10 Le benzaldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 131 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 74%



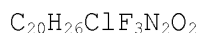
SM [M+H] = 453; [M-H] = 451.

RMN H¹ (CDCl₃, 300): δ = 0,90-1,99 (m, 10H) ; 3,75-3,87 (m, 3H) ; 5,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,04-7,50 (m, 9H).

20

Synthèse de l'exemple 132: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohexyl-3-méthyl-butyramide.

L'isobutyraldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 132 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.
Rendement = 62%



30 SM [M+H] = 419; [M-H+HCO₂H] = 463.

RMN H¹ (CDCl₃, 300): δ = 0,93 (d, J = 8,1 Hz, 3H) ; 1,1 (d, J = 8,1 Hz, 3H) ; 1,15-1,55 (m, 5H) ; 1,49-1,75 (m, 3H) ; 1,89-1,94 (m, 2H) ; 2,10-2,21 (m, 1H) ; 3,72-3,83 (m, 3H) ; 4,34

(d, $J = 11,1$ Hz, 1H) ; 6,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H) ; 7,58-7,71 (m, 4H) .

Synthèse de l'exemple 133: Cyclohexylamide de l'acide 2-
5 [(2-chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-4,4-diméthyl-pentanoïque.

Le 3,3-diméthylbutyraldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale
10 E. Le composé exemple 133 a été obtenu sous forme d'un solide beige.

Rendement = 41%

$C_{22}H_{30}ClF_3N_2O_2$

SM [M+H] = 447.

15 RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 0,89$ (s, 9H) ; 1,09-1,91 (m, 12H) ; 3,67-3,80 (m, 3H) ; 5,09 (dd, $J = 3$ Hz, $J = 9,3$ Hz, 1H) ; 6,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) ; 7,48-7,61 (m, 3H) ; 7,68-7,71 (m, 1H) .

20 Synthèse de l'exemple 134: 2-[(2-Chloro-acétyl)-naphthalèn-1-yl-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide. L'exemple 134 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 75%

25 $C_{24}H_{25}ClN_2O_2S$

SM [M+H] = 441.

Synthèse de l'exemple 135: 2-[1,3-Benzodioxol-5-yl-(2-chloro-acétyl)-amino]-N-cyclohexyl-2-thiophén-2-yl-acétamide.
30 L'exemple 135 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 57%

$C_{21}H_{23}ClN_2O_4S$

SM [M+H] = 435; [M+Na] = 457.

Synthèse de l'exemple 136: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-N-cyclohex-1-én-2-yl-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 136 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 43%

$C_{21}H_{20}ClF_3N_2O_2S$

SM [M+Na] = 479.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 1,52-1,63 (m, 2H, CH_2), 1,64-1,74 (m, 2H, CH_2); 1,79-1,92 (m, 1H, CH_2); 2,07-2,17 (m, 3H, CH_2); 3,82 (s, 2H, $ClCH_2$), 6,05-6,13 (m, 1H, CH); 6,22 (s, 1H, CH), 6,78-6,99 (m, 3H, NH+CH); 7,27 (dd, J = 5,1 1,1 Hz, 1H, CH), 7,40-7,53 (m, 1H, CH); 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH), 7,05-7,90 (l, 2H, CH).

RMN C^{13} ($CDCl_3$, 300): δ = 166,4 166,1 138,8 134,3 133,8 132,3 130,4 129,9 128,5 127,2 126,8 125,9 114,5 61,0 42,1 27,8 24,0 22,4 21,8.

Synthèse de l'exemple 137: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 137 a été généré à partir de l'exemple 197 (390 mg, 0,902 mmol) mis en solution dans 5 mL d'un mélange THF-HCl 5%_{v/v}. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant 1 heure puis est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation, le solide blanc récupéré est lavé dans un peu d'éther diisopropylique et est récupéré par filtration.

L'exemple 148 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 79%

$C_{15}H_{12}ClF_3N_2O_2S$

SM [M+Na] = 399.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): δ = 3,82 (s, 2H, $ClCH_2$), 5,73 (l, 1H, NH); 6,00 (l, 1H, NH); 6,28 (s, 1H, CH), 6,84-6,94 (m, 2H, CH);

7,28 (dd, $J = 5,1$ 1,2 Hz, 1H, CH), 7,40-7,65 (m, 3H, CH),
7,17-7,70 (1, 1H, CH).

Synthèse de l'exemple 138: (S)-2-Chloro-*N*-

5 (cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-*N*-(3-trifluorométhyl-phényl)-propionamide.

Le thiophénecarboxaldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide (S)-2-chloro-propanoïque et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E.

10 Le composé exemple 138 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 47%

$C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2S$

SM $[M+H] = 473$; $[M+Na] = 471$.

15 RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,06$ -1,39 (m, 5H) ; 1,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H) ; 1,59-1,70 (m, 3H) ; 1,85-1,96 (m, 2H) ; 3,77-3,91 (m, 1H) ; 4,03-4,12 (m, 1H) ; 6,00-6,33 (m, 2H) ; 6,81-8,00 (m, 7H).

20 Synthèse de l'exemple 139: Ester méthylique de l'acide 3-{2-[(2-chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-acétylamino}-propionique.

Le thiophénecarboxaldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide chloroacétique et le 3-isocyano-propionate de méthyle

25 ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 139 a été obtenu sous forme d'un solide jaune.

Rendement = 55%

$C_{19}H_{18}ClF_3N_2O_4S$

30 SM $[M+H] = 463$; $[M+Na] = 461$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 2,58$ (t, $J = 6,0$ Hz, 2H) ; 3,58 (quint, $J = 6,1$ Hz, 2H) ; 3,66 (s, 3H) ; 3,82 (s, 2H) ; 6,15 (s, 1H) ; 4,50 (tl, 1H) ; 6,87-6,89 (m, 2H) ; 7,26-7,28 (m, 2H) ; 7,51-7,61 (m, 3H).

Synthèse de l'exemple 140: (R)-2-Chloro-N-(cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-N-(3-trifluorométhyl-phényl)-propionamide.

- 5 Le thiophénecarboxaldéhyde, la 4-trifluorométhyl-phénylamine, l'acide (R)-2-chloro-propionoïque et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 140 a été obtenu sous forme d'un solide beige.
- 10 Rendement = 77%
- $C_{22}H_{24}ClF_3N_2O_2S$
- SM [M+H] = 473; [M+Na] = 471.
- RMN H^1 (CDCl₃, 300): δ = 1,09-1,99 (m, 13H) ; 3,74-3,89 (m, 1H) ; 4,05-4,17 (m, 1H) ; 5,77-6,31 (m, 2H) ; 6,83-6,98 (m, 2H) ;
- 15 7,26 (m, 1H) ; 7,35 (m, 5H).

Synthèse de l'exemple 141: 2-Chloro-N-(2-cyano-phényl)-N-cyclohexylcarbamoylméthyl-acétamide.

- Le formaldéhyde (37% dans l'eau), la 2-cyano-phénylamine,
- 20 l'acide chloroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E. Le composé exemple 141 a été obtenu sous forme d'un solide blanc. Rendement = 70%
- $C_{17}H_{20}ClN_3O_2$
- 25 SM [M+H] = 334; [M-H+HCO₂H] = 378.
- RMN H^1 (CDCl₃, 300): δ = 1,11-1,99 (m, 10H) ; 3,70-3,81 (m, 1H) ; 3,83-3,97 (m, 3H) ; 4,71 (d de AB, 1H) ; 5,99 (dl, 1H) ; 7,53-7,62 (m, 1H) ; 7,73-7,81 (m, 3H).

- 30 Synthèse de l'exemple 142: Ester tert-butylique de l'acide (4-{2-[(2-chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-acétylamino}-cyclohexyl)-carbamique. L'exemple 142 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

Rendement = 83%

$C_{26}H_{31}ClF_3N_3O_4S$

$[M+Na] = 596$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 1,14-1,32$ (m, 4H, CH_2), 1,44 (s, 9H, CH_3), 1,92-2,13 (m, 4H, CH_2), 3,28-3,50 (m, 1H, CH), 3,71-3,87 (m, 1H, CH), 4,29-4,48 (m, 1H, NH), 5,79 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, NH), 6,15 (s, 1H, CH), 6,84-6,94 (m, 2H, CH), 7,03-7,93 (m, 5H, CH).

10 Synthèse de l'exemple 143: Chlorhydrate de *N*-(4-amino-cyclohexyl)-2-[(2-chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-2-thiophén-2-yl-acétamide.

L'exemple 143 a été généré à partir de l'exemple 203 en utilisant la méthode décrite pour l'exemple 125.

15 L'exemple 204 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 65%

$C_{21}H_{24}Cl_2F_3N_3O_2S$

$[M-H] = 472$.

RMN H^1 (DMSO, 300): $\delta = 1,02-1,49$ (m, 4H), 1,71-2,05 (m, 4H), 2,87-3,02 (m, 1H), 3,43-3,62 (m, 1H), 3,88-4,10 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 5,0$ 1,3 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,90-8,10 (l, 3H), 8,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H).

25 Synthèse de l'exemple 144: 2-[(2-Chloro-acétyl)-(3-trifluorométhyl-phényl)-amino]-*N*-cyclohexyl-2-pyridin-3-yl-acétamide.

L'exemple 144 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E.

30 Rendement = 82%

$C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_2$

$[M+H] = 454$.

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300): $\delta = 0,96-1,45$ (m, 5H, CH_2), 1,52-2,04 (m, 5H, CH_2), 3,69-3,88 (m, 1H, CH), 3,81 (s, 2H, $ClCH_2$), 6,21 (s,

1H, CH), 6,30 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H, NH), 6,65-8,40 (m, 2H, CH), 7,18 (d, $J = 7,7$ 5,0 Hz, 1H, CH), 7,32-7,63 (m, 3H, CH), 8,51 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, CH), 8,55-8,68 (l, 1H, CH).

5 EXEMPLE 2 : Synthèse des composés de l'invention à partir d'un dérivé trifluoroacétate

Les composés de formule (I) peuvent être préparés également selon le schéma réactionnel III.

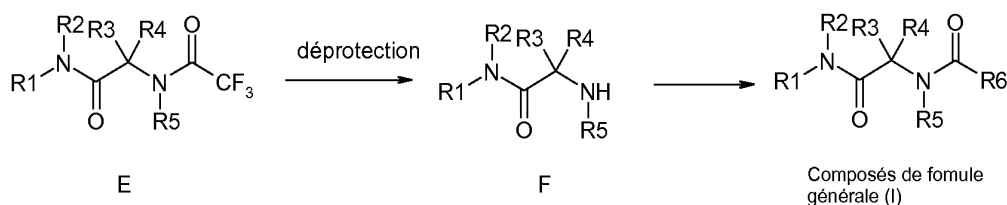


Schéma réactionnel III

A partir du composé de formule générale E, la première étape consiste à libérer l'amine par élimination du trifluoroacétate pour obtenir le composé de formule générale F. Le groupement CO-R6 est ensuite introduit sur cette amine. Pour cette étape l'homme de l'art est capable d'adapter la méthode utilisée pour introduire le groupement CO-R6 en fonction de la nature de R6, qui peut être par exemple un couplage peptidique, une réaction de Mitsunobu, une substitution nucléophile ou encore une amination réductive. De même, le groupement R6 peut également être fonctionnalisé ou modifié ultérieurement par toutes méthodes de synthèses connues de l'homme de l'art.

Les composés de formule E pour lesquels R2 = H peuvent être obtenus par une réaction d'Ugi selon l'exemple 1 en utilisant l'acide trifluoroacétique comme acide carboxylique ou encore peuvent être préparés selon le schéma réactionnel IV.

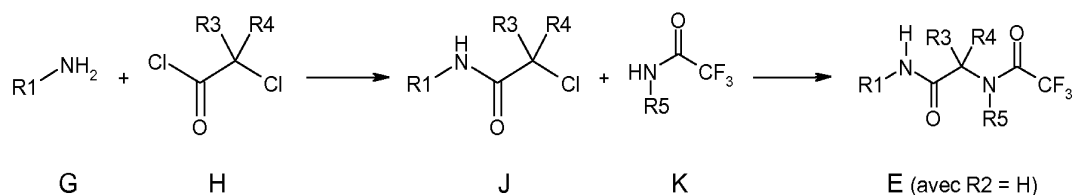


Schéma réactionnel IV

5 La première étape consiste à condenser l'amine G sur le chlorure d'acide H pour obtenir le composé de formule générale J. La deuxième étape consiste à effectuer une substitution nucléophile d'un dérivé trifluoroacétamide K sur le dérivé chloré de formule générale J pour obtenir le composé de

10 formule générale F souhaité.

Partie expérimentale:

1. Synthèse des composés de formule générale E

15

Synthèse de l'intermédiaire 1: N-(Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-2,2,2-trifluoro-N-(3-trifluorométhyl-phényl)-acétamide.

20 L'intermédiaire 1 a été obtenu sous forme d'un solide blanc en utilisant la méthode générale E de l'exemple 1.

Rendement = 60%

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

SM $[\text{M}+\text{H}] = 479$; $[\text{M}+\text{Na}] = 501$.

25 RMN H^1 (CDCl_3 , 300): $\delta = 1,03\text{--}1,24$ (m, 3H, CH_2); $1,28\text{--}1,47$ (m, 2H, CH_2); $1,55\text{--}1,76$ (m, 3H, CH_2); $1,85\text{--}2,02$ (m, 2H, CH_2); $3,75\text{--}3,91$ (m, 1H, CH-NH); $5,68$ (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, NH); $5,96\text{--}6,21$ (1, 1H, CH); $6,85\text{--}6,94$ (m, 2H, CH); $6,96\text{--}7,19$ (1, 1H, CH); $7,29\text{--}7,34$ (m, 1H, CH); $7,37\text{--}7,54$ (1, 1H, CH); $7,59$ (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, CH); $7,72\text{--}7,99$ (1, 1H, CH).

30

Synthèse de l'intermédiaire 2: *N*-(Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-(4-méthoxy-phényl)-acétamide.

Le 2-thiophenecarboxaldéhyde, la 4-méthoxy-phénylamine, l'acide trifluoroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E de l'exemple 1. L'intermédiaire 2 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 70%

10 $C_{21}H_{23}F_3N_2O_3S$
[M+NH] = 441.

Synthèse de l'intermédiaire 3: *N*-(Cyclohexylcarbamoyl-thiophén-2-yl-méthyl)-2,2,2-trifluoro-*N*-isobutyl-acétamide.

15 Le 2-thiophénecarboxaldéhyde, l'isobutylamine, l'acide trifluoroacétique et l'isocyano-cyclohexane ont été mis en réaction comme décrit dans la méthode générale E de l'exemple 2. L'intermédiaire 3 a été obtenu sous forme d'un solide blanc.

20 Rendement = 56%

$C_{18}H_{25}F_3N_2O_2S$
[M+NH] = 391.

2. Synthèse des composés de formule générale F

25 Méthode générale F:

Une solution du composé de formule générale E (1 éq.), de K_2CO_3 (1,5 éq.) dans de l'éthanol est agitée au reflux jusqu'à ce que la réaction soit terminée. Le milieu est ensuite concentré sous vide, repris avec de l'acétate d'éthyle, et lavé avec une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis concentrée sous vide. Le composé de formule générale F peut alors être purifié sur colonne de gel de silice ou précipité.

Synthèse de l'intermédiaire 4: N-Cyclohexyl-2-thiophen-2-yl-2-(3-trifluorométhyl-phénylamino)-acétamide.

L'intermédiaire 4 a été généré à partir de l'intermédiaire 1 en utilisant la méthode générale F. L'huile obtenue est
5 ensuite précipitée au pentane pour obtenir une poudre blanche.
Rendement = 81%

$C_{19}H_{21}F_3N_2OS$

SM [M+H] = 383

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300) δ = 0,99-1,22 (m, 3H,); 1,24-1,43 (m, 2H,);
10 1,53-1,72 (m, 3H,); 1,75-1,94 (m, 2H,); 3,72-3,86 (m, 1H,);
5,15-5,23 (m, 1H,); 6,45 (d, 1H, J = 7,2 Hz,); 6,90-7,07 (m,
3H,); 7,09-7,17 (m, 1H,); 7,18-7,20 (m, 1H,); 7,25-7,33 (m,
2H,).

15 Synthèse de l'intermédiaire 5: N-Cyclohexyl-2-thiophen-2-yl-2-isobutylamino-acétamide.

L'intermédiaire 5 a été généré à partir de l'intermédiaire 2 en utilisant la méthode générale F. Le produit a ensuite été
purifié sur colonne de gel de silice (EtOAc/cyclohexane, 1/9)
20 et obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement = 85%

$C_{16}H_{26}N_2OS$

RMN H^1 ($CDCl_3$, 300) δ = 0,85 (d, J = 3,6 Hz, 3H) ; 0,88 (d, J =
3,6 Hz, 3H) ; 1,17-1,36 (m, 3H) ; 1,61-1,73 (m, 3H) ; 1,81-
25 1,85 (m, 2H) ; 1,80-2,14 (m, 3H) ; 2,83 (dd, J = 6,9 Hz, J =
14,1 Hz, 1H) ; 3,32 (dd, J = 8,4 Hz, J = 14,1 Hz, 1H) ; 3,93
(tt, J = 12,3 Hz, J = 3,9 Hz, 1H) ; 7,00-7,02 (m, 2H) ; 7,35-
7,36 (m, 1H).

30 Synthèse de l'intermédiaire 6: N-Cyclohexyl-2-(4-méthoxy-phénylamino)-2-thiophen-2-yl-acétamide.

L'intermédiaire 6 a été généré à partir de l'intermédiaire 3 en utilisant la méthode générale F. Le produit a ensuite été

purifié sur colonne de gel de silice (EtOAc/cyclohexane, 0,5/9,5) et obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement = 81%

$C_{19}H_{24}N_2O_2S$

- 5 RMN H^1 ($CDCl_3$, 300) δ = 1,00-1,25 (m, 3H); 1,25-1,44 (m, 2H,); 1,52-1,74 (m, 3H,); 1,76-1,96 (m, 2H,); 3,73-3,96 (m, 1H,); 3,75 (s, 3H,); 4,98-5,07 (br, 1H,); 6,66-6,90 (m, 4H,); 6,99 (dd, 1H, J = 5,2 3,5 Hz,); 7,14-7,18 (m, 1H,); 7,28 (dd, 1H, J = caché par $CDCl_3$, J = 1,2 Hz,).

10

EXEMPLE 3 : Tests biologiques

- Les effets des composés de l'invention sur la prolifération de cellules cancéreuses ont été étudiés sur différentes lignées cellulaires cancéreuses humaines d'origines tissulaires différentes (MCF-7 : cancer du sein, MCF-7/adr : cancer du
15 sein résistant à l'adriamycine, ARH-77 : myélome, ARH-77/Dox : myélome résistant à la doxorubicine (autre nom de l'adriamycine), HL-60 : leucémie aigüe à promyélocyte, HL-60/R10 : leucémie aigüe à promyélocyte résistant à la
20 doxorubicine). Les cellules cancéreuses utilisées pour cette étude pour cette étude ont été incubées à 37°C en présence de l'un des composés de l'invention ajouté dans le milieu de culture à différentes concentrations.

- Les lignées cellulaires cancéreuses proviennent de l'ATCC
25 (American Type Culture Collection) dans le cas de MCF-7, ARH-77 et HL-60, de Pharmacell (Paris, France) pour HL-60/R10, d'Oncodesign (Dijon, France) pour ARH-77/Dox et de l'Hôpital de la Pitié Salpêtrière pour MCF-7/adr. Elles ont été cultivées en milieu RPMI 1640 contenant 2 mM L-Glutamine et
30 supplémenté avec 10% de sérum de veau fœtal. Toutes les lignées cellulaires ont été maintenues en culture à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO_2 . La prolifération cellulaire a été évaluée en utilisant le réactif "CellTiter 96® Aqueous" (Promega, WI, USA) en respectant les instructions
35 du fabricant. Les cellules ont étéensemencées dans des

plaques de culture de 96 puits à raison de 5 000 à 10 000 cellules par puits dans 200 µl de milieu de culture. Après 24 heures de préincubation à 37 °C, les composés de l'invention dissous dans du diméthylsulfoxyde (DMSO) ont été ajoutés

5 individuellement dans chacun des puits à raison de 2 µl par puits. Après 72 heures d'incubation à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂, 40 µL d'une solution de MTS/PMS ([3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxyméthoxy phényl)-2-(4-sulfophényl)-2H-tétrazolium / méthosulfate de phénazine)

10 ont été ajoutés dans chaque puits. Après 1 à 4 heures d'incubation à 37°C, l'absorbance a été mesurée à 490 nm à l'aide d'un lecteur de plaque puis les données ainsi obtenues ont été traitées par ordinateur pour donner la valeur de la concentration de chacun des composés qui induit la mort de 50%

15 des cellules (CI₅₀).

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 1 et 2 suivants.

Tableau 1 : Résultats obtenus avec les lignées cellulaires MCF-7 et MCF-7/adr

N° du composé de l'invention testé	CI ₅₀ pour différentes lignées cellulaires (nM)	
	MCF-7/adr	MCF-7
1	1,6	224
2	0,7	150
3	2,6	275
4	0,9	-
7	0,5	-
8	30	-
9	30	-
12	30	-
16	1	-
18	30	-
19	1,4	340
27	0,8	110

28	2, 2	70
29	18	877
32	2, 9	1260
33	2, 7	736
38	1, 9	272
41	3, 2	158
48	1	–
49	1	220
50	2	282
52	3, 5	708
53	2, 8	372
54	2, 9	224
55	2, 4	694
56	1, 4	640
57	8, 1	599
58	2, 4	580
60	3, 5	357
63	2	401
66	1	–
71	3, 4	402
72	3	619
74	2, 9	506
76	1, 5	–
81	1, 6	269
84	1, 6	250
85	1, 6	177
86	0, 8	216
88	1, 4	334
89	2, 2	825
90	2, 2	820
94	2	599
95	1, 4	243
100	0, 5	308

101	1,1	416
102	1	428
106	1	260
107	0,5	267
109	1	100
110	1	70
112	1,8	200
121	70	252
122	4	300
124	27	>2000
127	7,5	77
128	86	133
129	3,6	77
130	34	203
134	74	>1000
135	19	285
139	63	468
145	1,7	82
147	1,1	92
150	0,6	230
153	1,3	79
154	3,5	88
176	1,9	-
181	0,2	-

- signifie que le CI_{50} n'a pas été mesuré

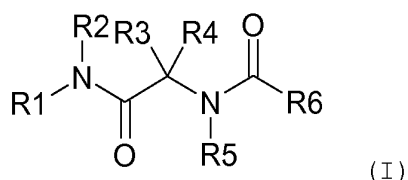
Tableau 2 : Résultats obtenus avec les lignées cellulaires
ARH-77, ARH-77/Dox, HL-60 et HL-60/R10

N° du composé de l'invention testé	CI ₅₀ pour différentes lignées cellulaires (nM)			
	ARH-77	ARH-77/Dox	HL-60	HL-60/R10
1	46	12	1343	32
2	92	6	2082	95
3	58	5	2959	46

4	103	25	1 632	76
21	60	6	2024	43

REVENDECATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptable, ses isomères ou mélanges d'isomères en toutes proportions, en particulier un mélange d'énantiomère, et notamment un mélange racémique,

pour laquelle :

- R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₃-C₁₀)cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₆)alkoxy, -NH₂, -COOH, -CN, -OH, -NR₇R₈, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR⁷R⁸, benzyloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -NH-C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR⁹R¹⁰, -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR¹¹R¹², -NR¹³SO₂R¹⁴ et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et

R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄) alkyle, ou

R1 et R2 forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit hétérocycloalkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,

- R3 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, avantageusement (C₁-C₄) alkyle, ou - (C₁-C₄)alkyl-NR¹⁵R¹⁶, et
- R4 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, aryle, avantageusement phényle, hétéroaryle, avantageusement thiophényle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d' halogène et un groupe -CN, -NH₂, -NR¹⁷R¹⁸, -COOH, -OH, -O(C₁-C₆)alkyl-NR¹⁹R²⁰, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle, benzyloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR²¹R²², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR²³R²⁴, -NR²⁵SO₂R²⁶, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, aryloxy, (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et (C₁-C₆)alkoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, et ledit groupement lorsqu'il s'agit d'un aryle ou d'un hétéroaryle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, ou
- R3 et R4 forment avec le carbone qui les porte un cycle choisi parmi un (C₃-C₁₀)cycloalkyle et un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, ledit cycle éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, -C(O)-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle,
- R5 représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, (C₃-C₁₀)cycloalcényle, aryle, hétéroaryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d' halogène et un groupe -NH₂, -COOH, -CN, -OH, (C₁-C₆)alkoxy, -O-(C₁-C₆)alkyl-NR²⁷R²⁸, -O-(C₁-C₆)alkyl-O-(C₁-C₆)alkyle, aryloxy, -C(O)O-(C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, -NR²⁹R³⁰, -NHC(O)O-(C₁-C₆)alkyle, -C(O)NH₂, -C(O)NR³¹R³², -S-(C₁-C₆)alkyle, -S(O)-(C₁-C₆)alkyle, -SO₂-

- (C₁-C₆)alkyle, -SO₂NH₂, -SO₂NR³³R³⁴, -NR³⁵SO₂R³⁶, aryle, hétéroaryle, (C₁-C₆)alkyl-hétéroaryle, hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons, (hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons)-(C₁-C₆)alkoxy et (C₁-C₆)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et le noyau aryl ou hétéroaryle dudit groupement, lorsqu'il est présent, étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, et
- R⁶ représente un groupement -CHR³⁷Hal ou -C≡CR³⁸, avec Hal représentant un atome d'halogène,

avec :

- R⁷ à R³⁶ représentent, indépendamment les uns des autres, un groupement (C₁-C₆)alkyle ou, lorsque deux groupements sont portés par un même azote, les deux groupements forment avec l'atome d'azote qui les porte un hétérocycloalkyle à 3 à 7 chaînons,
- R³⁷ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et
- R³⁸ représente un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence un méthyle, ou un groupe phényle,

pour son utilisation en tant que médicament.

25

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, aryl-(C₁-C₆)alkyle, (C₃-C₁₀)cycloalkyle, ledit groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi benzyloxy et -C(O)O((C₁-C₆)alkyle), R₁ représentant avantageusement un groupement cyclohexyle.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que R₃ représente un atome d'hydrogène et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement

hétéroaryle, de préférence thiophényle, éventuellement substitué par un groupe (C₁-C₆)alkyle, de préférence méthyle, ou un groupement aryle, de préférence phényle, éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comportant de
5 préférence deux atomes d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène et un groupe -CN, -NR¹⁷R¹⁸, -NO₂, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₅-C₆)hétérocycloalkyle, -S-(C₁-C₆)alkyle et aryloxy, ou
R³ et R⁴ forment avec le carbone qui les porte un cycle (C₅-
10 C₆)cycloalkyle ou hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons, ledit cycle étant éventuellement substitué par un groupe -C(O)O((C₁-C₆)alkyle),
R¹⁷ et R¹⁸ étant tels que définis à la revendication 1,
R³ représentant avantageusement un atome d'hydrogène et R⁴
15 représentant avantageusement un groupement thiophényle.

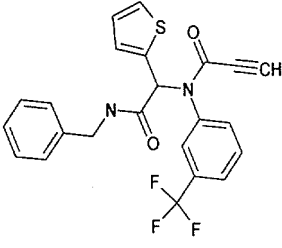
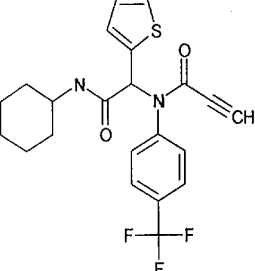
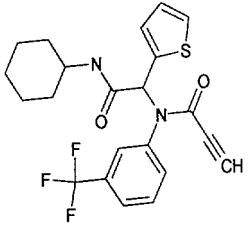
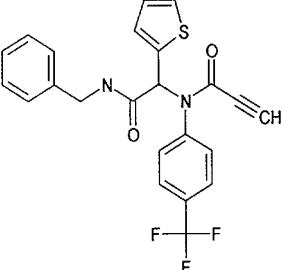
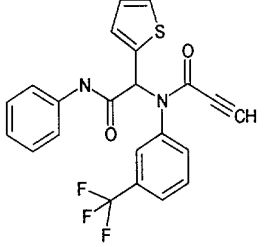
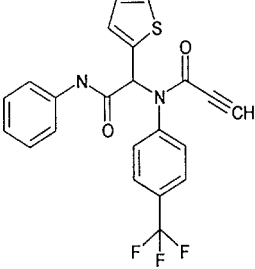
4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R⁵ représente un groupement (C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-(C₁-C₆)alkyle,
20 aryl-(C₁-C₆)alkyle ou aryle, le noyau aryl du groupement aryle ou aryl-(C₁-C₆)alkyle étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou
plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe
25 -CF₃, -CN, -NR²⁹R³⁰, -NO₂, -C(CF₃)₂OH, (C₁-C₆)alkoxy, aryloxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alcynyle, aryle et hétérocycloalkyle à 5 ou 6 chaînons,
R²⁹ et R³⁰ étant tels que définis à la revendication 1.

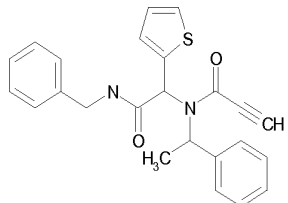
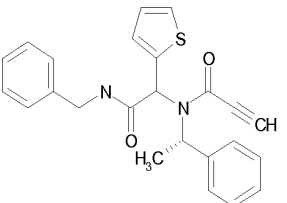
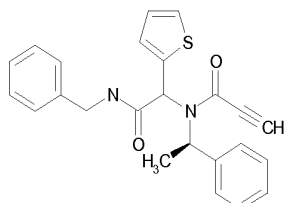
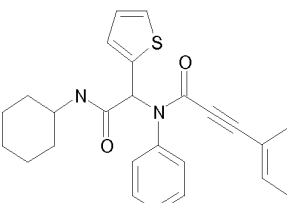
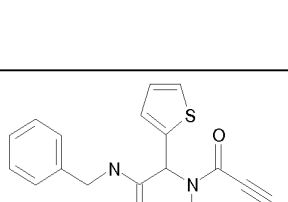
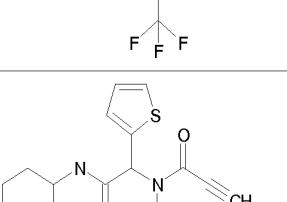
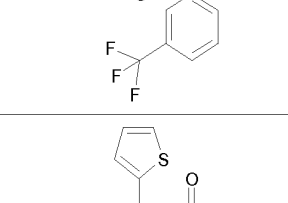
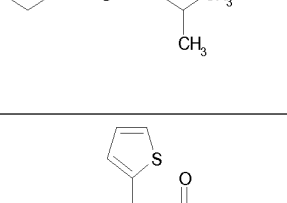
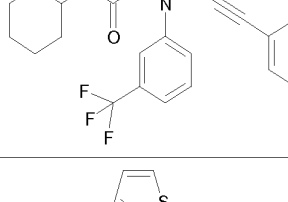
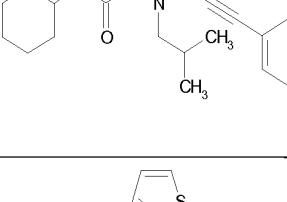
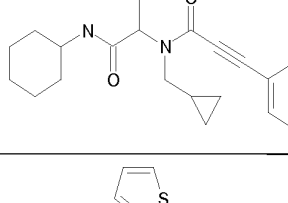
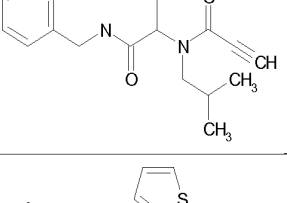
30 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R¹ représente un cyclohexyle, R² et R³ représentent un atome d'hydrogène, R⁴ représente un thiophényle, R⁶ représente un groupement -CH₂Cl ou -C≡CH et R⁵ représente un groupement phényle, ledit groupement phényle
35 étant éventuellement accolé à un hétérocycle à 5 ou 6

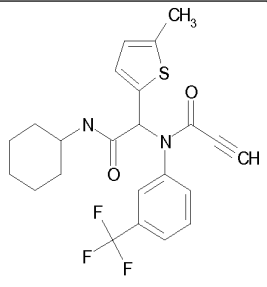
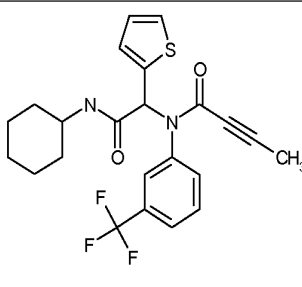
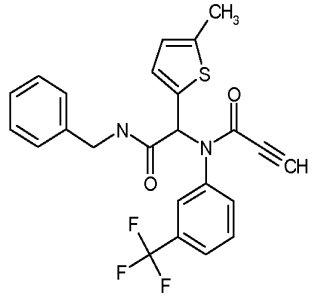
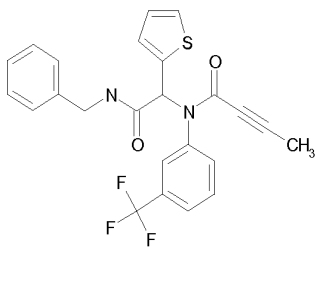
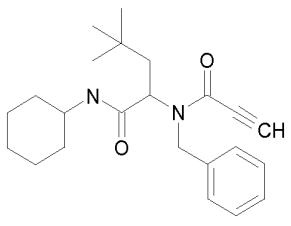
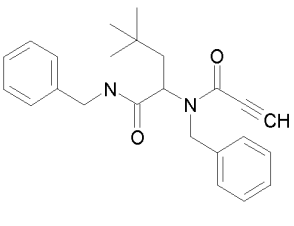
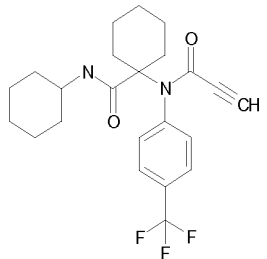
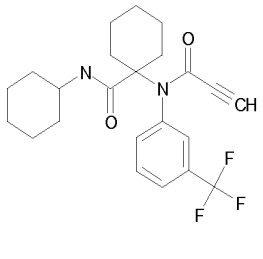
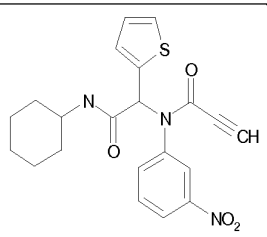
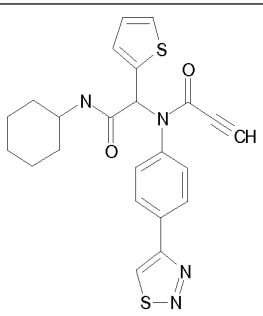
- chainons, comportant de préférence deux atomes d'oxygène, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, de préférence un atome de fluor ou de chlore, un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, de préférence $-\text{NMe}_2$ ou $-\text{NEt}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$, (C_1-C_6) alkoxy, de préférence méthoxy, phénoxy, (C_1-C_6) alkyle, de préférence méthyle, isopropyle ou *tert*-butyle, (C_2-C_6) alcynyle, de préférence $-\text{C}\equiv\text{CH}$, phényle et morpholinyle, R^{29} et R^{30} étant tels que définis à la revendication 1.

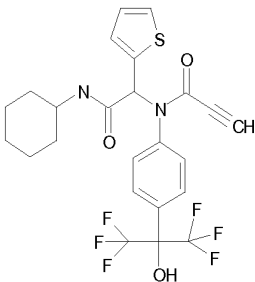
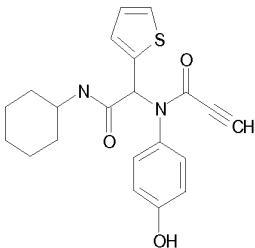
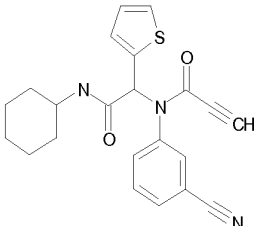
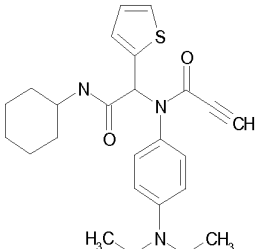
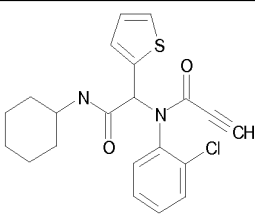
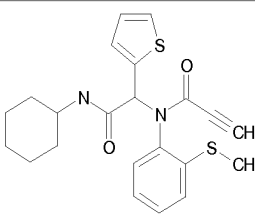
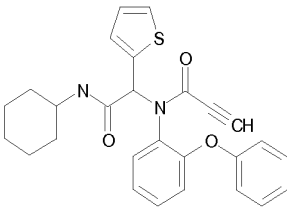
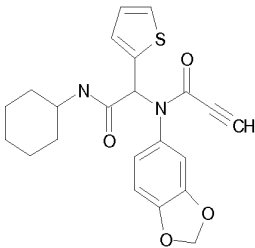
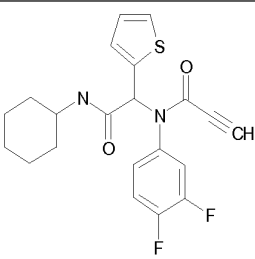
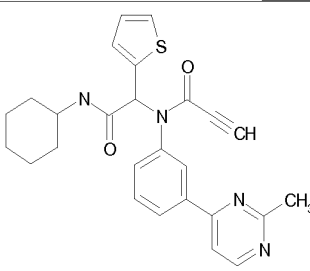
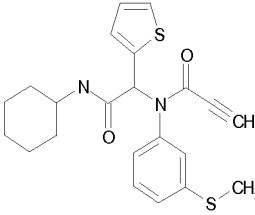
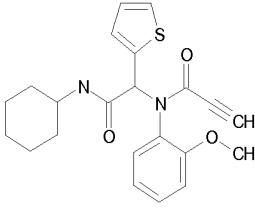
10

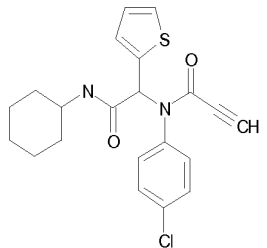
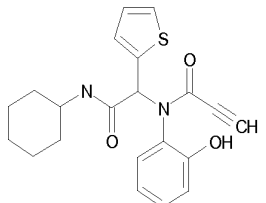
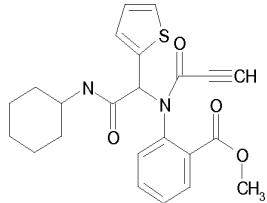
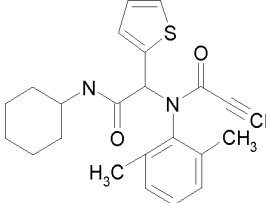
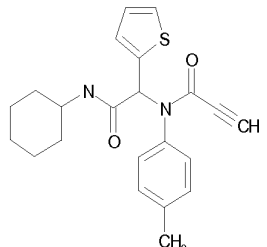
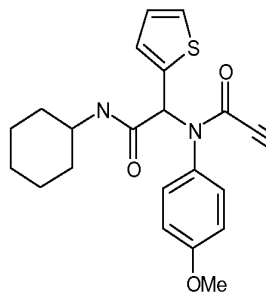
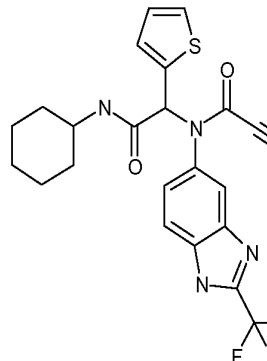
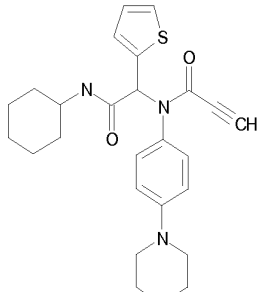
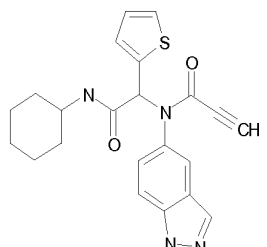
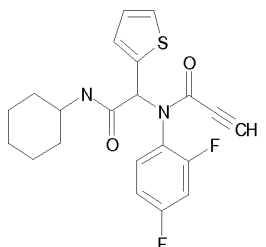
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le composé est choisi parmi :

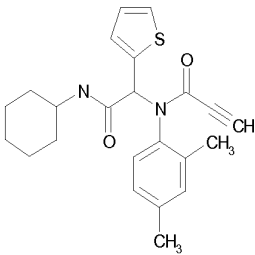
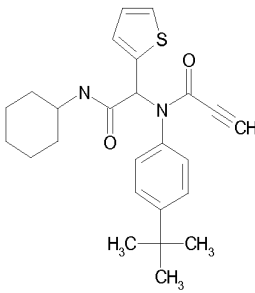
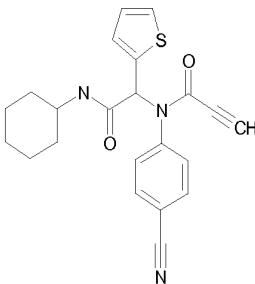
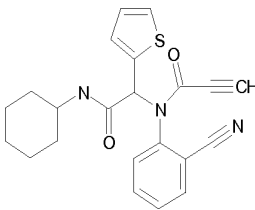
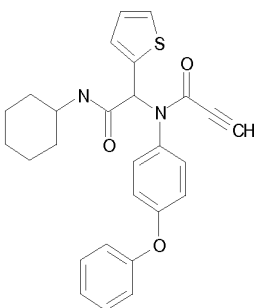
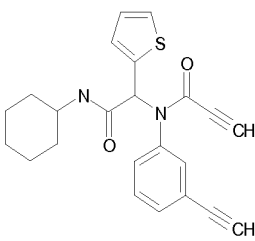
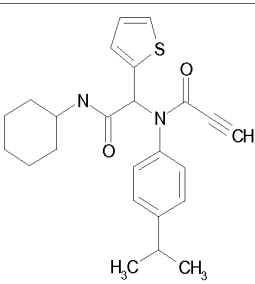
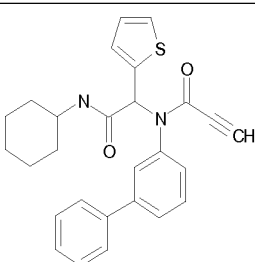
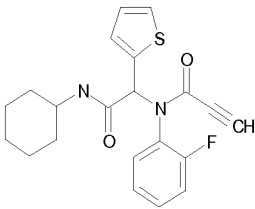
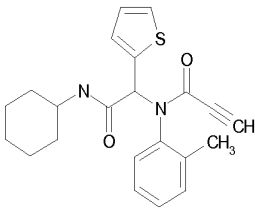
1		2	
3		4	
5		6	

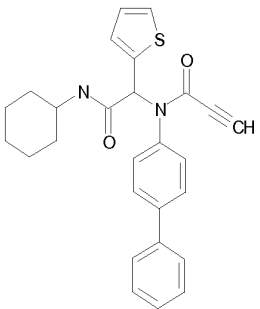
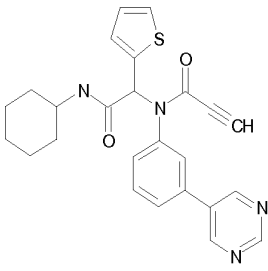
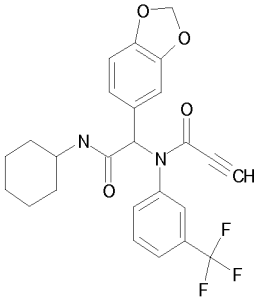
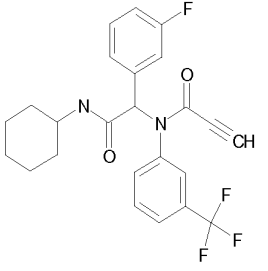
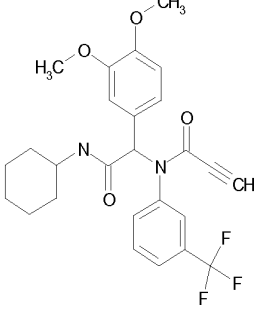
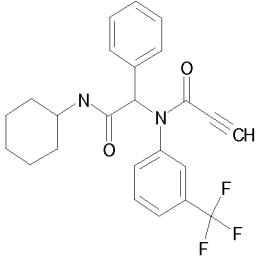
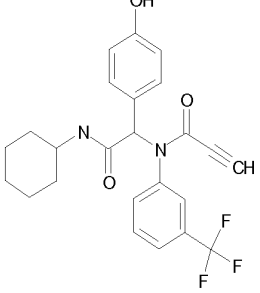
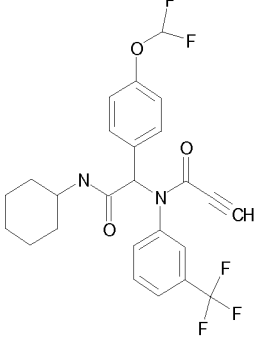
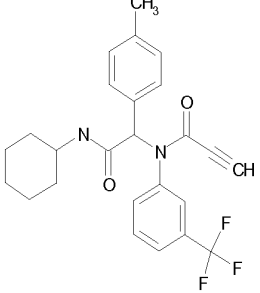
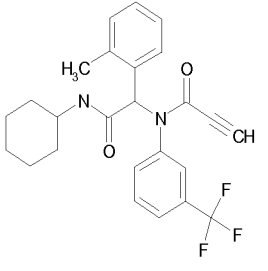
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

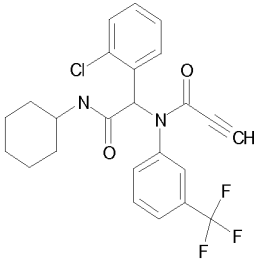
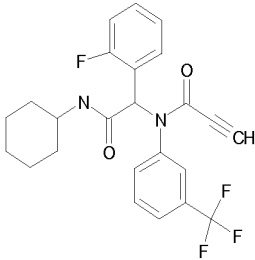
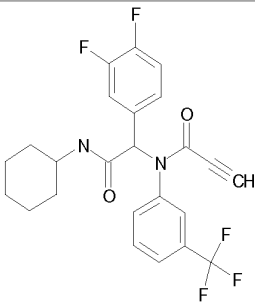
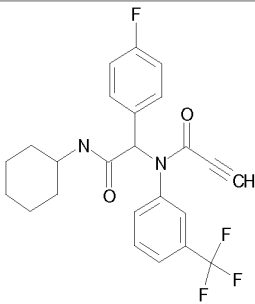
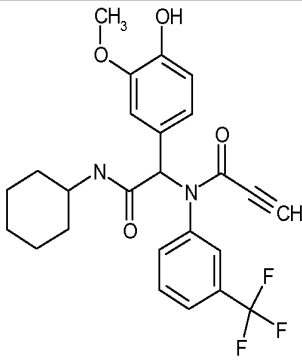
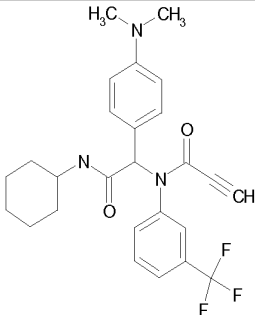
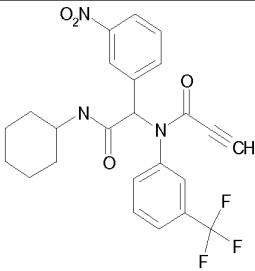
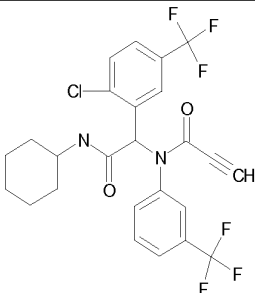
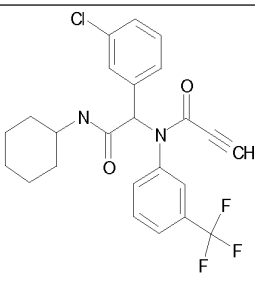
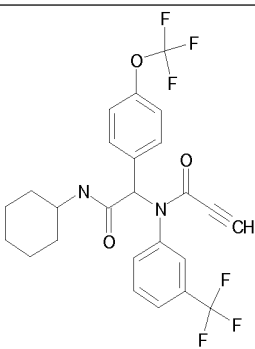
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

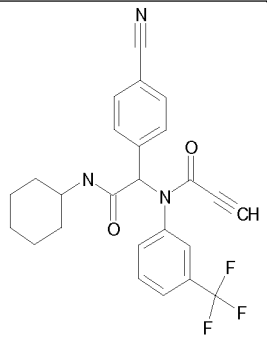
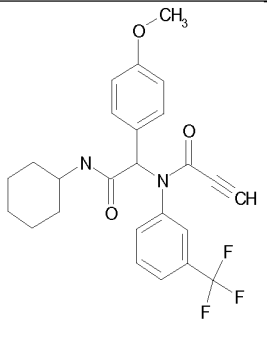
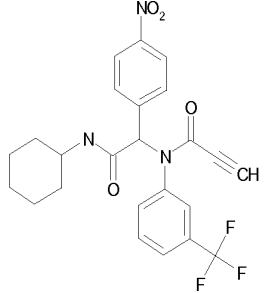
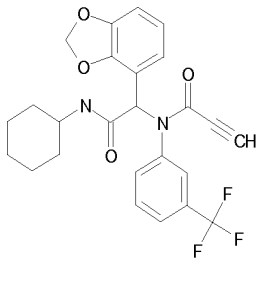
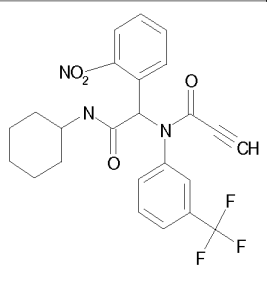
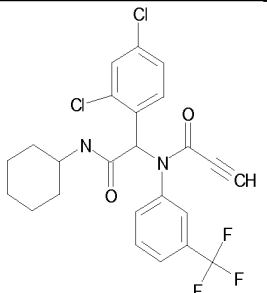
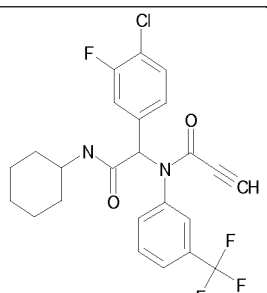
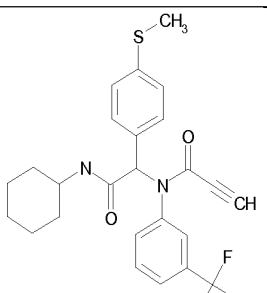
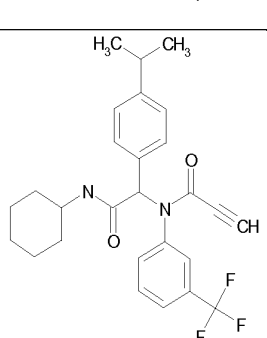
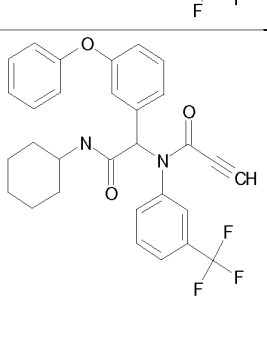
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

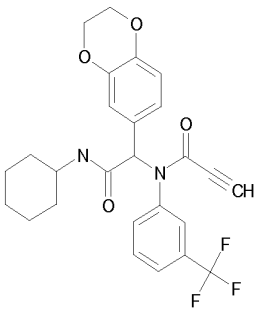
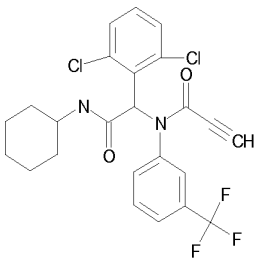
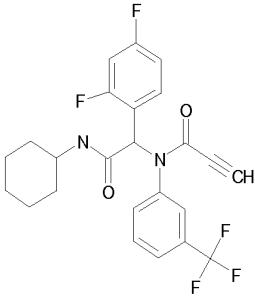
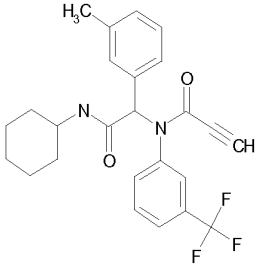
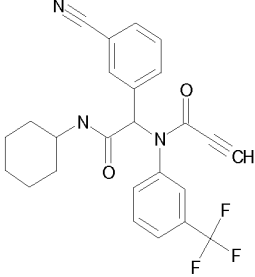
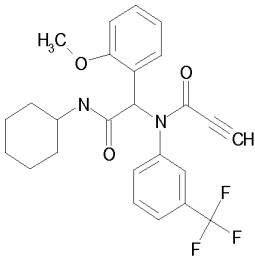
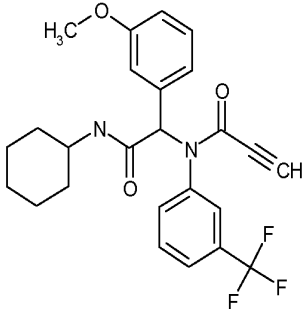
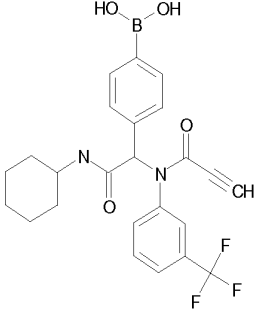
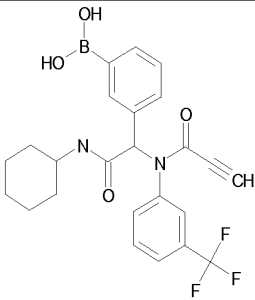
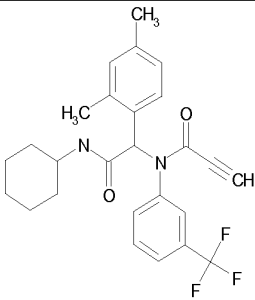
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

51		52	
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	

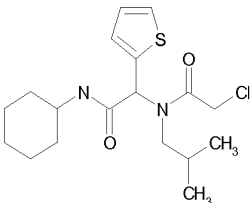
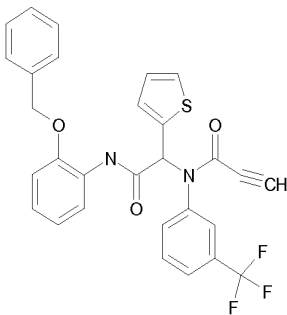
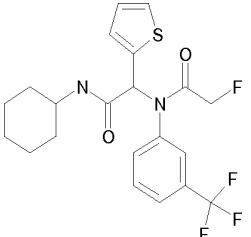
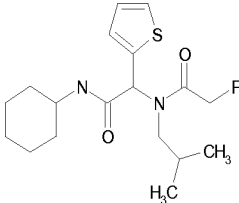
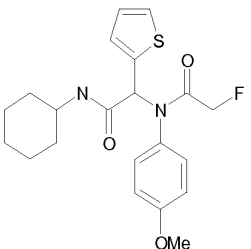
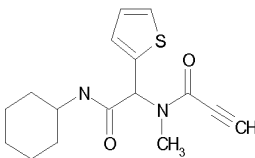
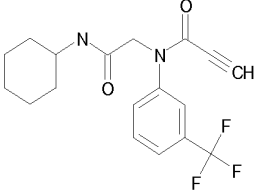
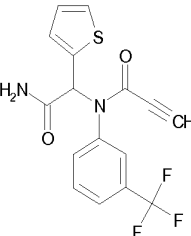
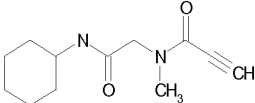
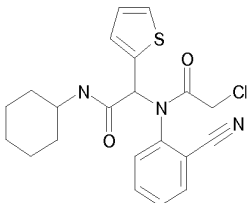
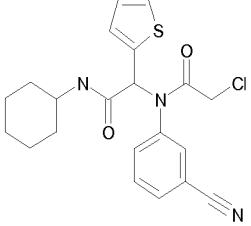
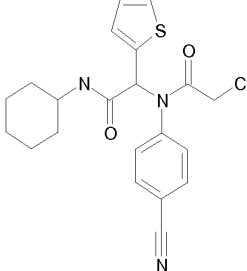
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

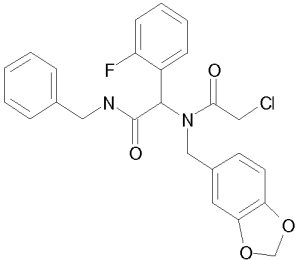
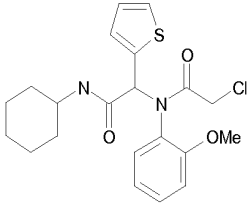
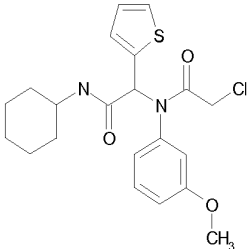
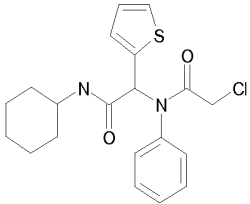
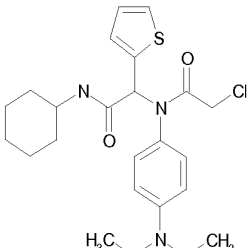
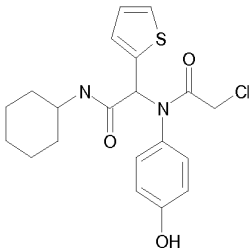
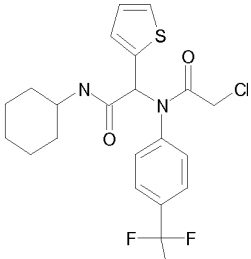
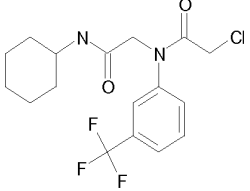
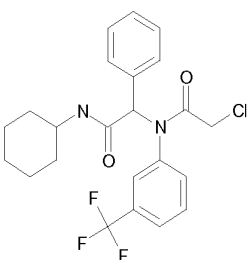
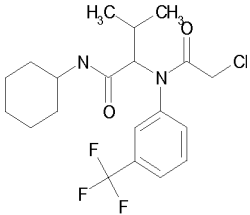
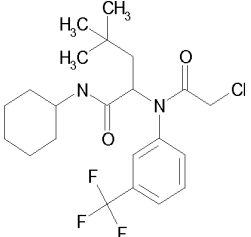
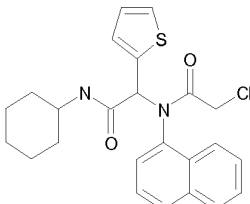
71	 <chem>Clc1ccc(cc1)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	72	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>
73	 <chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	74	 <chem>Fc1ccc(cc1)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>
75	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	76	 <chem>CN(C)c1ccc(cc1)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>
77	 <chem>[O-][N+](=O)c1ccccc1C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	78	 <chem>Clc1ccc(cc1C(F)(F)F)C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>
79	 <chem>Clc1ccccc1C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>	80	 <chem>OC(F)(F)Fc1ccccc1C(=O)N(C#Cc2ccccc2)C(=O)N(c3ccccc3)c4ccccc4</chem>

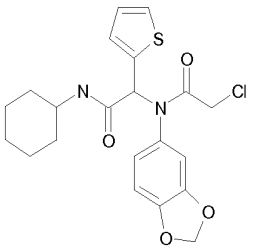
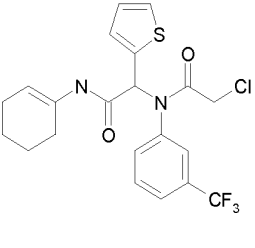
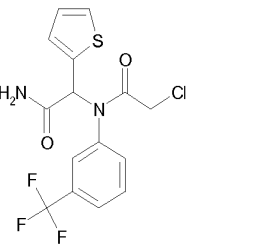
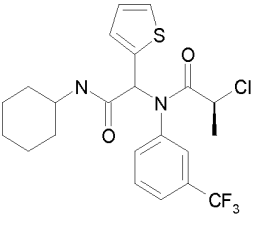
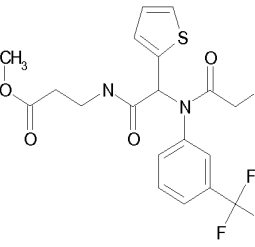
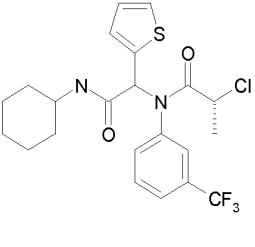
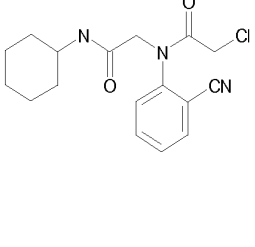
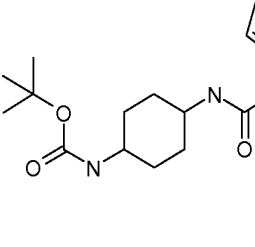
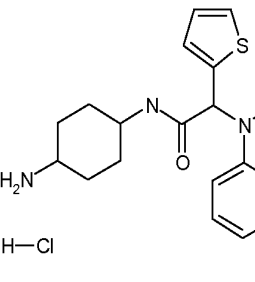
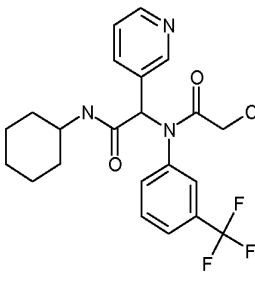
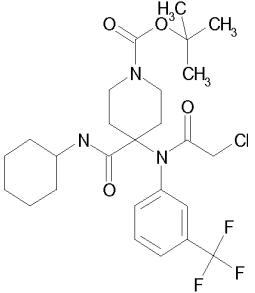
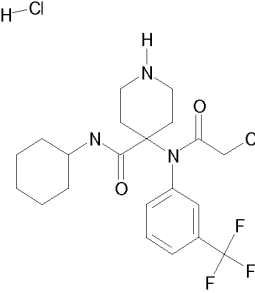
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

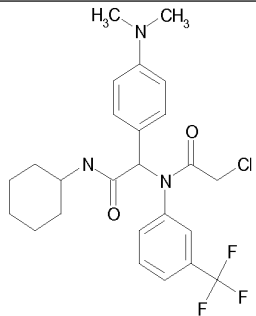
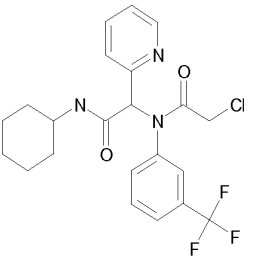
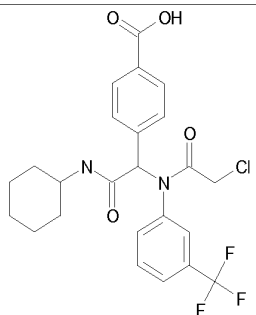
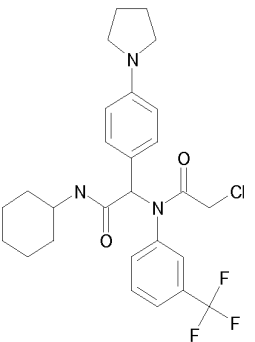
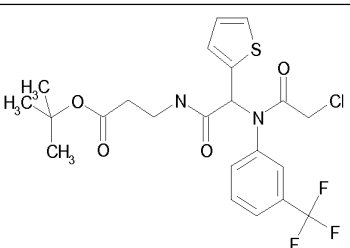
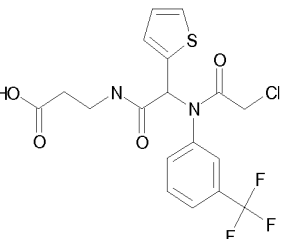
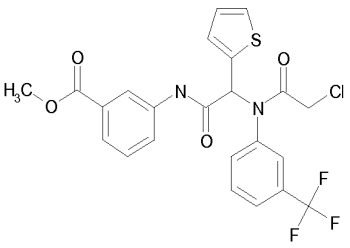
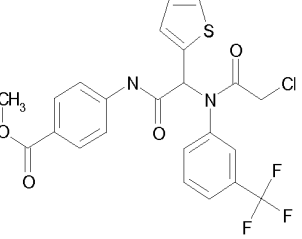
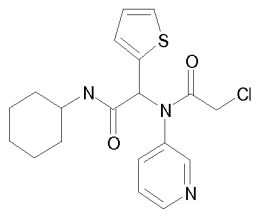
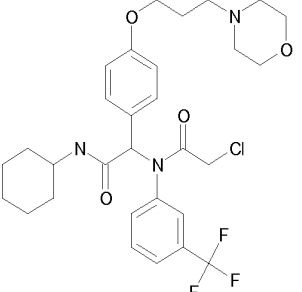
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

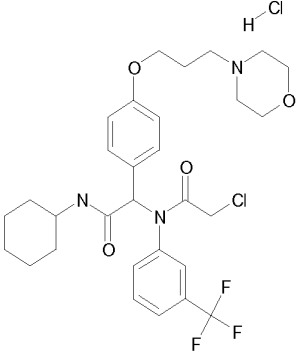
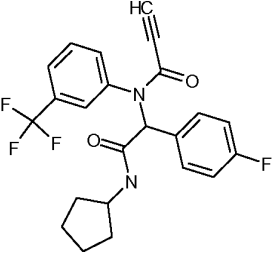
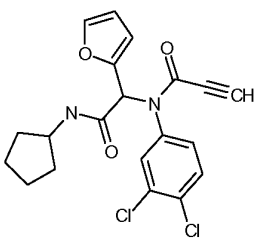
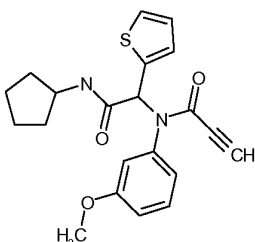
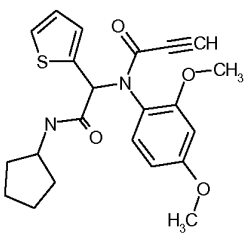
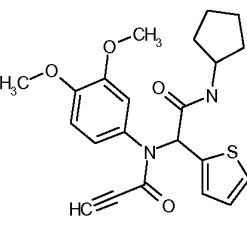
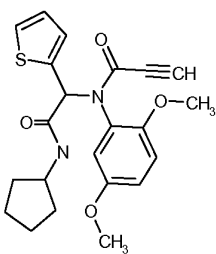
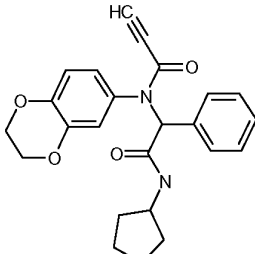
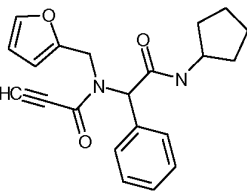
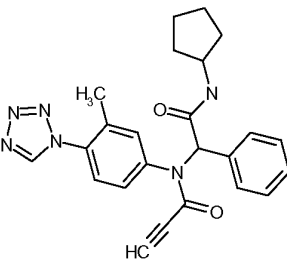
101	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4CCCC4</chem>	102	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)Cl</chem>
103	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	104	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>
105	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	106	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>
107	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	108	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>
109	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>	110	<chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)N(C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)N3CCCC3)C(=O)N4C=CC(=C4)C(F)(F)F</chem>

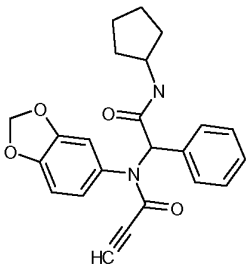
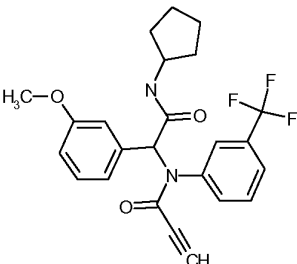
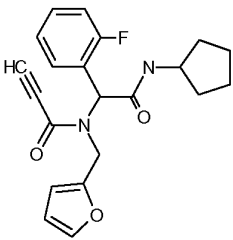
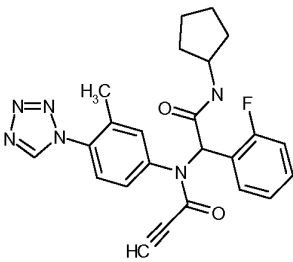
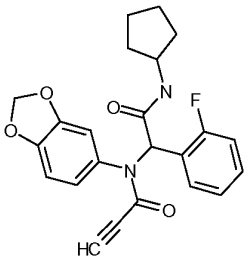
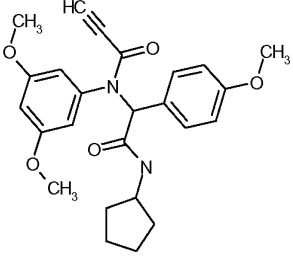
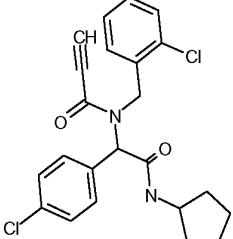
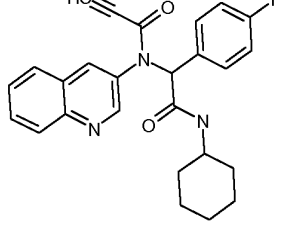
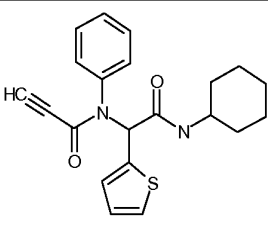
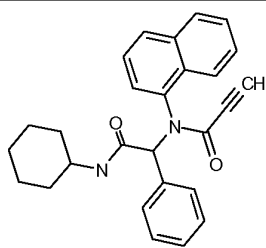
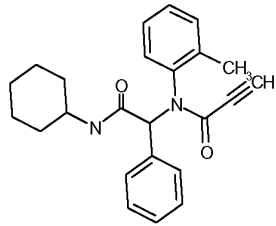
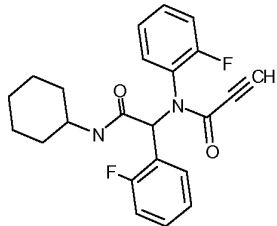
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

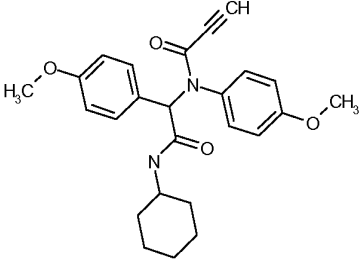
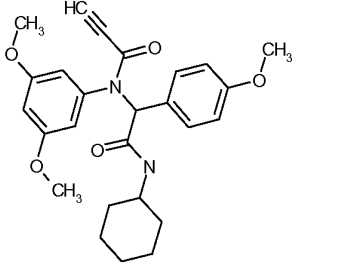
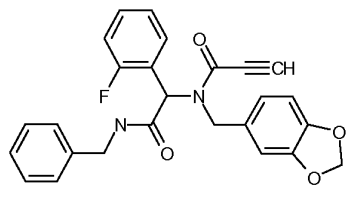
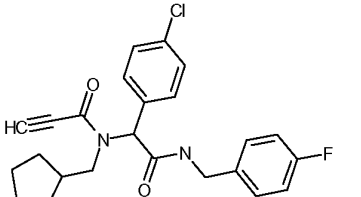
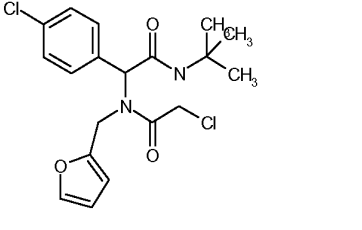
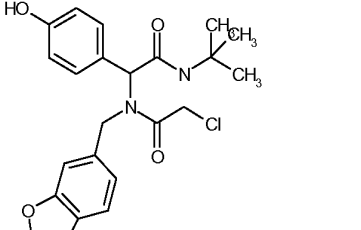
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	

157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	

167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

179		180	
181		182	
183		184	

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour son utilisation à titre de médicament destiné au traitement ou à la prévention d'un cancer, et de préférence d'un cancer résistant à une chimiothérapie.

8. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Composition pharmaceutique selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un autre principe actif.

15

10. Composition pharmaceutique selon la revendication 9, caractérisée en ce que le(s) principe(s) actif(s) est(sont) choisi(s) parmi le cisplatine et ses dérivés tels que le

carboplatine et l'oxalyplatine ; des taxanes tels que le taxol, le taxotère, le paclitaxel et le docétaxel ; des alcaloïdes de vinca tels que la vinblastine, la vincristine et la vinorelbine ; des analogues de purine tels que la
5 mercaptopurine, la thioguanine, la pentostatine et la 2-chlorodésoxyadénosine ; des inhibiteurs de topoisomérase I tels que des composés de la camptothécine comme l'irinotecan et le topotecan ; des inhibiteurs de topoisomérase II tels que l'épipodophyllotoxine, la podophyllotoxine et leurs dérivés
10 comme l'étoposide et le téniposide ; des dérivés nucléosides antitumoraux tels que le 5-fluorouracile, la leucovorine, la gemcitabine ou la capécitabine ; des agents alkylants tels que des moutardes à l'azote comme la cyclophosphamide, la mechloréthamine, la chlorambucile et le melphalan, des
15 nitroso-urées comme la carmustine, la lomustine et la streptozocine, des alkylsulfonates comme le busulfan, des éthylènimines et des méthylmélamines comme la thiotépa et l'hexaméthylmélamine, et des tétrazines comme la dacarbazine ; des dérivés d'antracyclines anti-tumoraux tels que la
20 daunorubicine, l'adriamycine, le doxil, l'idarubicine et la mitoxantrone ; des molécules ciblant le récepteur IGF-I telles que la picropodophylline ; des dérivés de tetracarcin tels que le tetracarcin A ; des corticostéroïdes tels que la prednisone ; des anticorps tels que le trastuzumab (anticorps
25 anti-HER2), le rituximab (anticorps anti-CD20), le gemtuzumab, le cetuximab, le pertuzumab et le bevacizumab ; des antagonistes ou des modulateurs sélectifs des récepteurs des oestrogènes tels que le tamoxifen, le fulvestrant, le toremifène, le droloxifène, le faslodex et le raloxifène ; des
30 inhibiteurs d'aromatase tels que l'exémestane, l'anastrozole, le letrozole et le vorozole ; des agents de différenciation tels que les rétinoïdes comme l'acide rétinoïque et la vitamine D et des agents bloquant le métabolisme de l'acide rétinoïque tels que l'accutane ; des inhibiteurs d'ADN
35 méthyle-transférase tels que l'azacytidine et le decitabine ;

des antifolates tels que le permetrexed disodique ; des antibiotiques tels que l'antinomycine D, la bléomycine, la mitomycine C, l'actinomycine D, la carminomycine, la daunomycine et la plicamycine ; des antimétabolites tels que
5 la chlofarabine, l'aminoptérine, la cytosine arabinoside, la floxuridine et le méthotrexate ; des agents induisant l'apoptose et des agents antiangiogéniques des inhibiteurs de Bcl-2 tels que YC 137, BH 312, ABT 737, le gossypol, HA 14-1, TW 37 et l'acide décanoïque ; des agents se liant à la
10 tubuline tels que la combrestatine, des dérivés de colchicine et le nocodazole ; des inhibiteurs de kinase tels que le flavoperidol, le mésylate d'imatinib, l'erlotinib et le gefitinib ; des inhibiteurs de farnésyl transférase tels que le tipifarnib ; des inhibiteurs des histone-désacétylases tels
15 que le butyrate de sodium, l'acide suberoylanilide hydroxamique, le depsipeptide, NVP- LAQ824, R306465, JNJ-26481585 et la trichostatine A ; des inhibiteurs du système ubiquitine-protéasome tels que MLN .41, le bortezomib et l'yondelis ; et des inhibiteurs de télomérase tels que la
20 telomestatine.

11. Composition pharmaceutique comprenant :

- (iii) au un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, et
25 (iv) au moins un autre principe actif,
en tant que produits de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

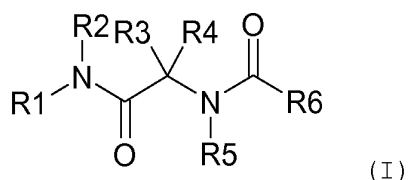
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11,
30 caractérisée en ce que le(s) principe(s) actif(s) est(sont) choisi(s) parmi le cisplatine et ses dérivés tels que le carboplatine et l'oxalyplatine ; des taxanes tels que le taxol, le taxotère, le paclitaxel et le docétaxel ; des alcaloïdes de vinca tels que la vinblastine, la vincristine et
35 la vinorelbine ; des analogues de purine tels que la

mercaptopurine, la thioguanine, la pentostatine et la 2-chlorodésoxyadénosine ; des inhibiteurs de topoisomerase I tels que des composés de la camptothécine comme l'irinotecan et le topotecan ; des inhibiteurs de topoisomerase II tels que
5 l'épipodophyllotoxine, la podophyllotoxine et leurs dérivés comme l'étoposide et le téniposide ; des dérivés nucléosides antitumoraux tels que le 5-fluorouracile, la leucovorine, la gemcitabine ou la capécitabine ; des agents alkylants tels que des moutardes à l'azote comme la cyclophosphamide, la
10 mechloréthamine, la chlorambucile et le melphalan, des nitroso-urées comme la carmustine, la lomustine et la streptozocine, des alkylsulfonates comme le busulfan, des éthylènimines et des méthylmélamines comme la thiotépa et l'hexaméthylmélamine, et des tétrazines comme la dacarbazine ;
15 des dérivés d'antracyclines anti-tumoraux tels que la daunorubicine, l'adriamycine, le doxil, l'idarubicine et la mitoxantrone ; des molécules ciblant le récepteur IGF-I telles que la picropodophylline ; des dérivés de tetracarcin tels que le tetrocarcin A ; des corticostéroïdes tels que la
20 prednisone ; des anticorps tels que le trastuzumab (anticorps anti-HER2), le rituximab (anticorps anti-CD20), le gemtuzumab, le cetuximab, le pertuzumab et le bevacizumab ; des antagonistes ou des modulateurs sélectifs des récepteurs des oestrogènes tels que le tamoxifen, le fulvestrant, le
25 toremifène, le droloxifène, le faslodex et le raloxifène ; des inhibiteurs d'aromatase tels que l'exémestane, l'anastrozole, le letrozole et le vorozole ; des agents de différenciation tels que les rétinoïdes comme l'acide rétinoïque et la vitamine D et des agents bloquant le métabolisme de l'acide
30 rétinoïque tels que l'accutane ; des inhibiteurs d'ADN méthyle-transférase tels que l'azacytidine et le decitabine ; des antifolates tels que le permetrexed disodique ; des antibiotiques tels que l'antinomycine D, la bléomycine, la mitomycine C, l'actinomycine D, la carminomycine, la
35 daunomycine et la plicamycine ; des antimétabolites tels que

la chlofarabine, l'aminoptérine, la cytosine arabinoside, la
 floxuridine et le méthotrexate ; des agents induisant
 l'apoptose et des agents antiangiogéniques des inhibiteurs de
 Bcl-2 tels que YC 137, BH 312, ABT 737, le gossypol, HA 14-1,
 5 TW 37 et l'acide décanoïque ; des agents se liant à la
 tubuline tels que la combrestatine, des dérivés de colchicine
 et le nocodazole ; des inhibiteurs de kinase tels que le
 flavoperidol, le mésylate d'imatinib, l'erlotinib et le
 gefitinib ; des inhibiteurs de farnésyl transférase tels que
 10 le tipifarnib ; des inhibiteurs des histone-désacétylases tels
 que le butyrate de sodium, l'acide suberoylanilide
 hydroxamique, le depsipeptide, NVP- LAQ824, R306465, JNJ-
 26481585 et la trichostatine A ; des inhibiteurs du système
 ubiquitine-protéasome tels que MLN .41, le bortezomib et
 15 l'yondelis ; et des inhibiteurs de télomérase tels que la
 telomestatine.

13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des
 revendications 11 et 12, pour son utilisation à titre de
 20 médicament destiné au traitement ou à la prévention d'un
 cancer, et de préférence d'un cancer résistant à une
 chimiothérapie.

14. Composé de formule générale (I) :
 25

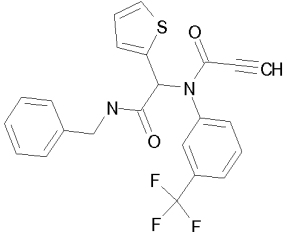
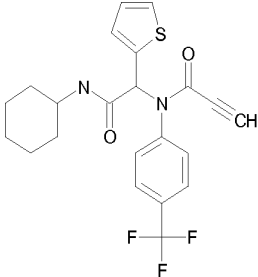
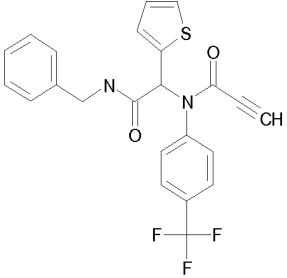
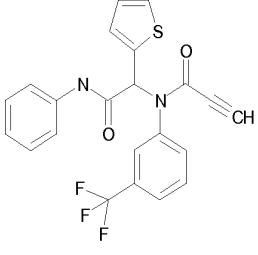
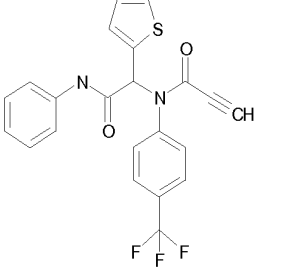
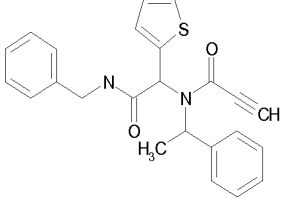


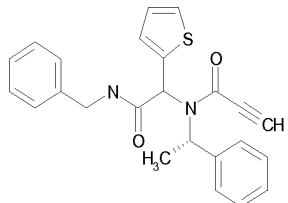
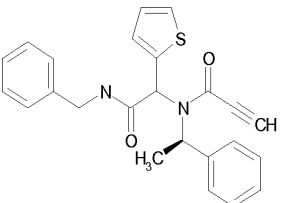
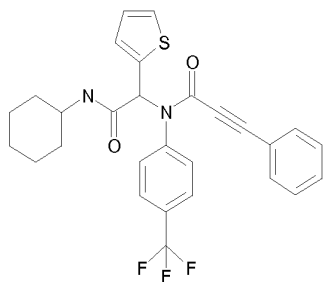
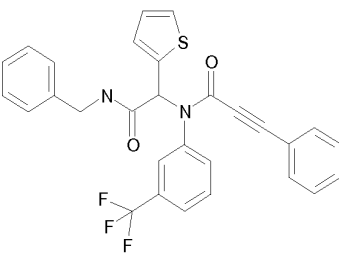
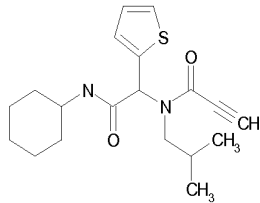
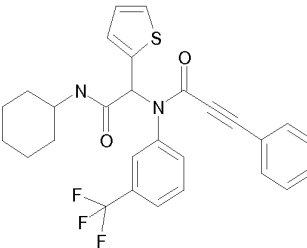
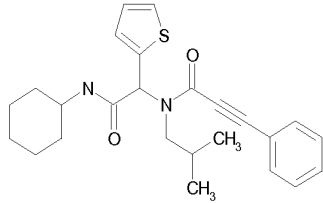
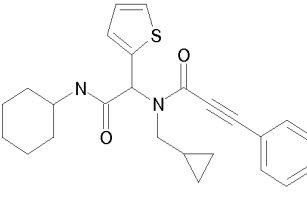
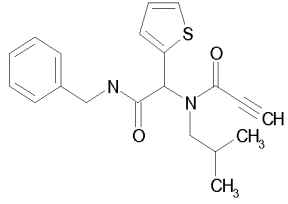
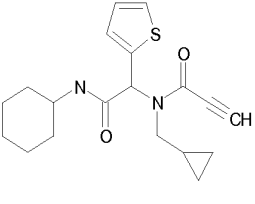
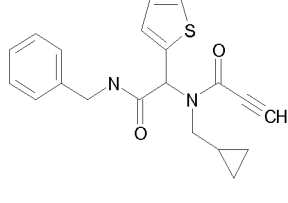
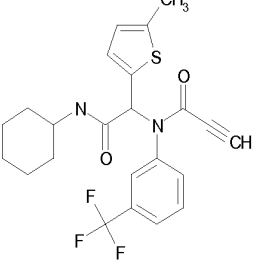
dont les radicaux R1, R2, R3, R4, R5 et R6 sont tels que
 définis aux revendications 1 à 12,
 30 à condition que :

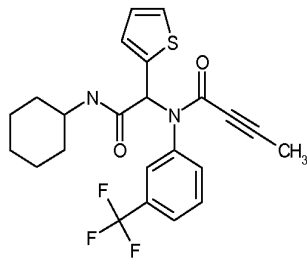
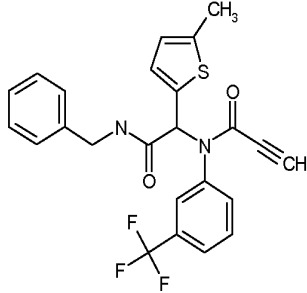
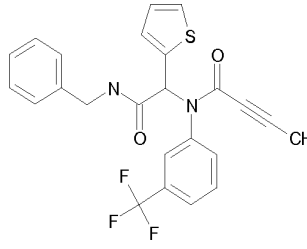
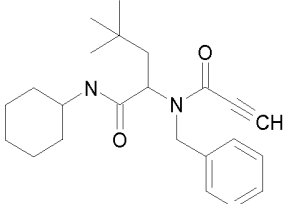
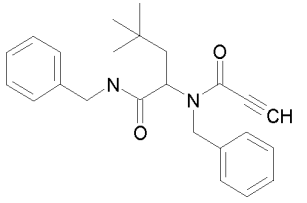
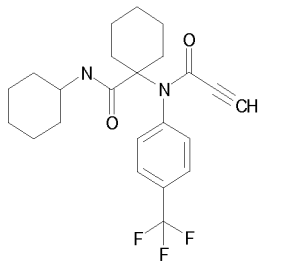
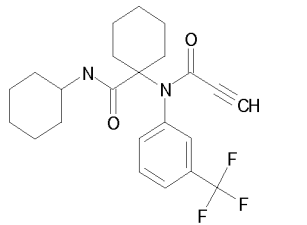
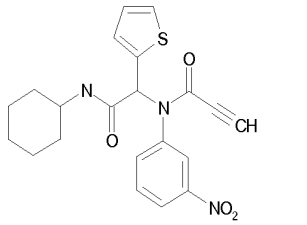
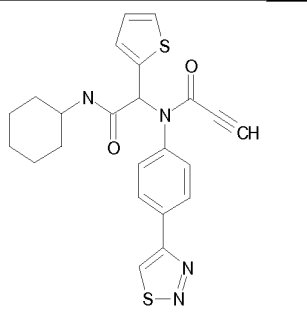
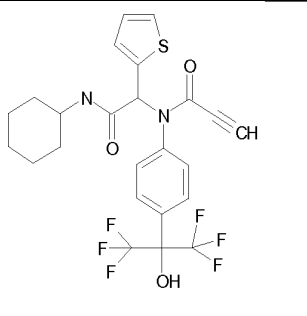
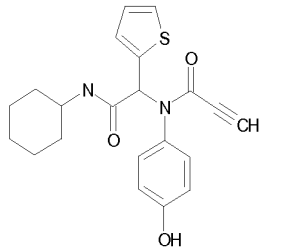
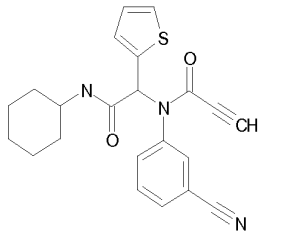
- lorsque R1 représente un groupe cyclopentyle ou cyclohexyle
 ou un groupe benzyle éventuellement substitué par un atome de

- fluor, R2 et R3 représentent un atome d'hydrogène et R6 représente un groupement $-C\equiv CH$, alors R4 ne représente pas un groupement thiophényle, furyle ou furylméthyle ou un groupement phényle éventuellement substitué par un atome de fluor, un atome de chlore ou un groupe méthoxy, et
- 5 lorsque R1 représente un groupement *tert*-butyle, R2 et R3 représentent un atome d'hydrogène, R4 représente un groupement phényle substitué par un atome de chlore ou un groupe OH et R6 représente un groupement $-CH_2Cl$, alors R5 ne représente pas un
- 10 groupe furyl-méthyle ou 1,3-benzodioxolyl-méthyle.

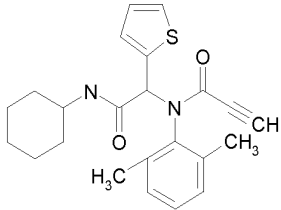
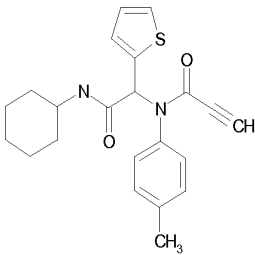
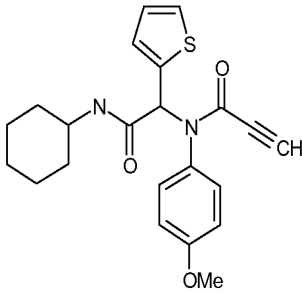
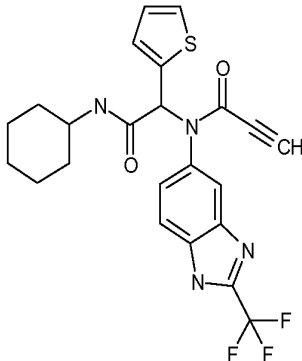
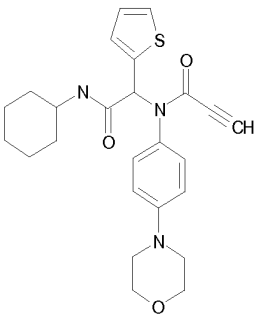
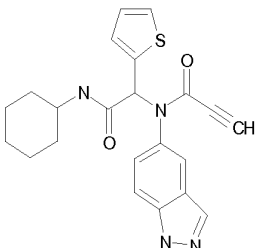
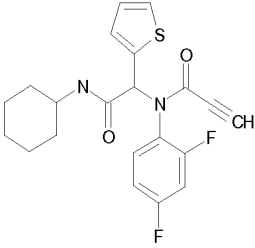
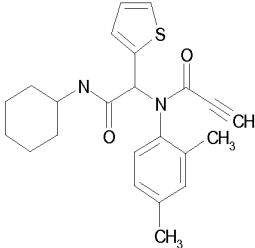
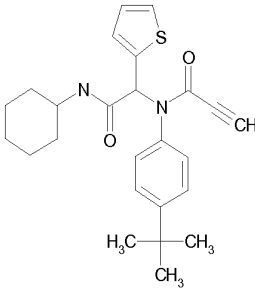
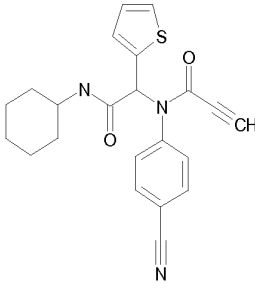
15. Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le composé est choisi parmi :

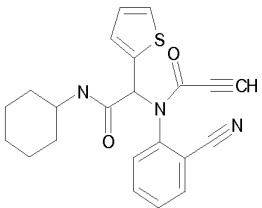
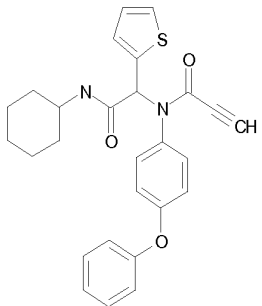
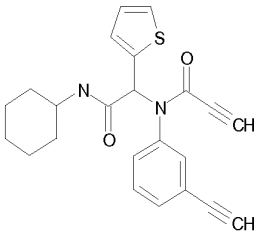
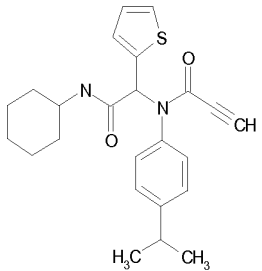
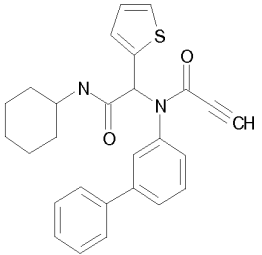
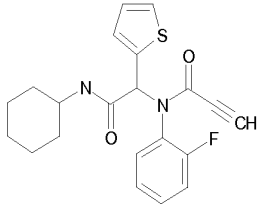
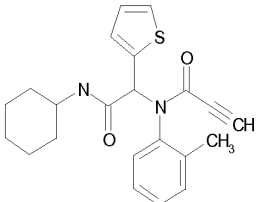
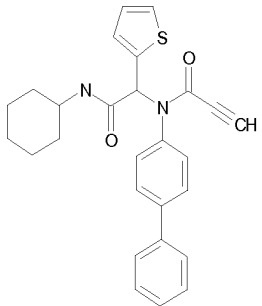
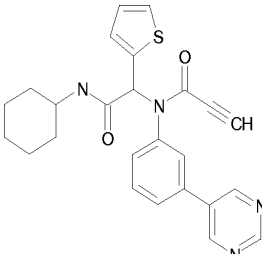
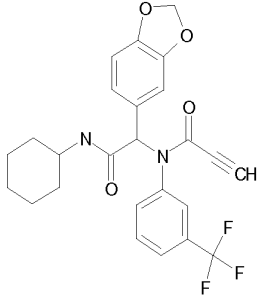
1		2	
4		5	
6		7	

8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16		17	
18		19	

20		21	
22		23	
24		25	
26		27	
28		29	
30		31	

32	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3ccsc3</chem>	33	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(Cl)cc3</chem>
34	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(S)cc3</chem>	35	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(OC(=O)c4ccccc4)cc3</chem>
36	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc4occc4cc3</chem>	37	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(F)cc(F)c3</chem>
38	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc4ccn(C)n4cc3</chem>	39	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(S)cc3</chem>
40	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(OC)cc3</chem>	41	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3ccc(Cl)cc3</chem>
42	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(O)cc3</chem>	43	<chem>CCN(C)c1ccc(cc1)N(C(=O)N2CCCCC2)C(=O)c3cc(OC(=O)C)cc3</chem>

44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	

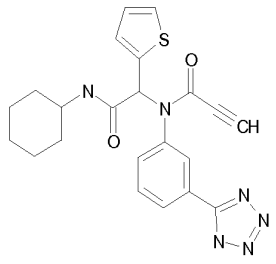
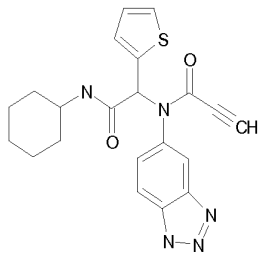
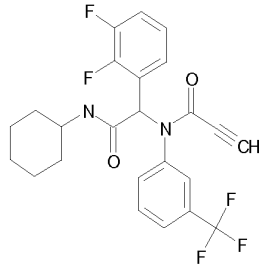
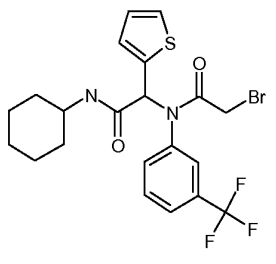
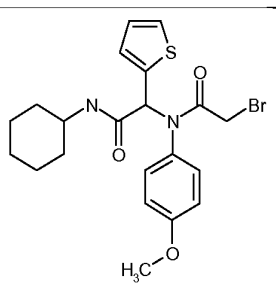
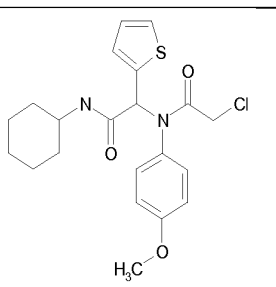
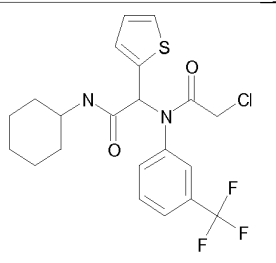
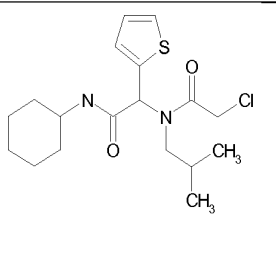
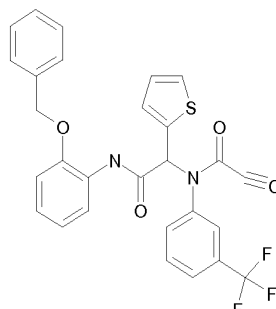
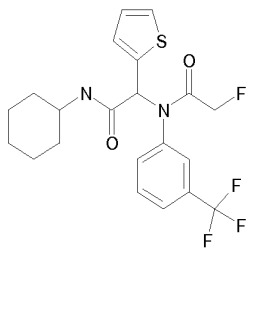
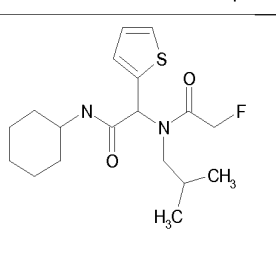
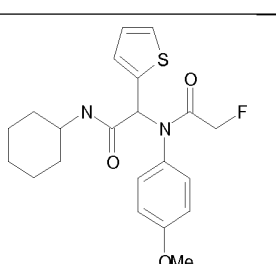
54		55	
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	

64		65	
66		67	
68		69	
70		71	
72		73	

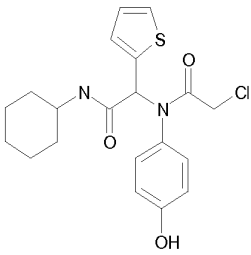
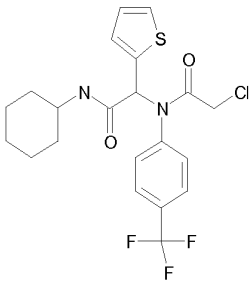
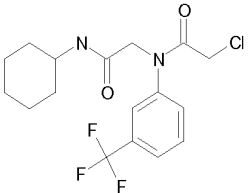
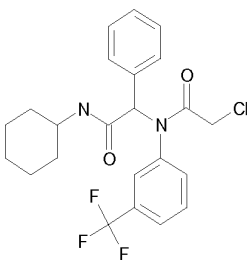
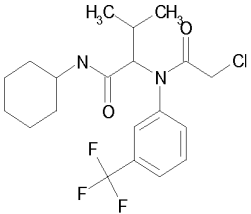
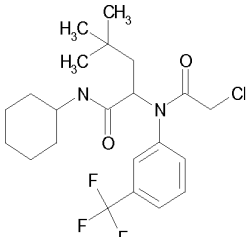
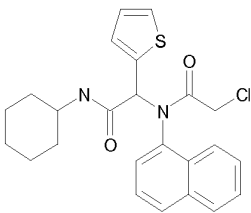
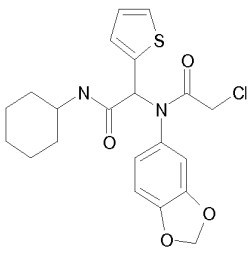
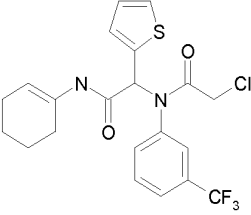
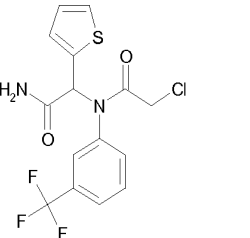
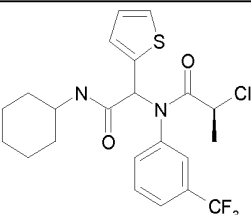
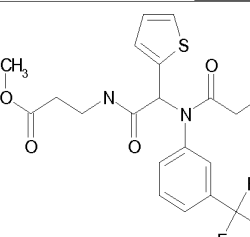
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	

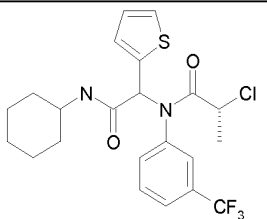
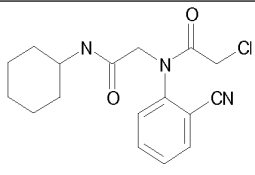
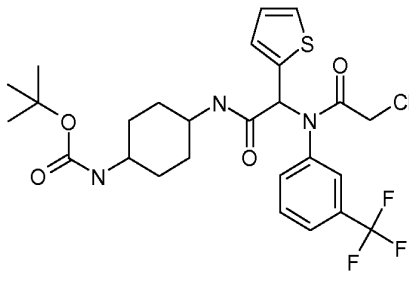
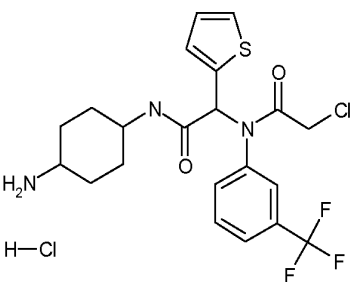
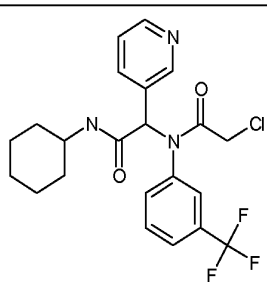
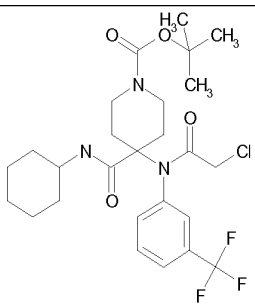
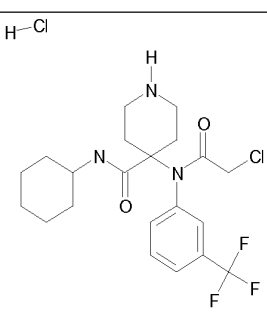
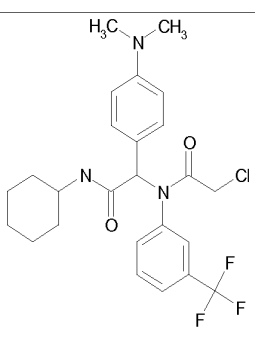
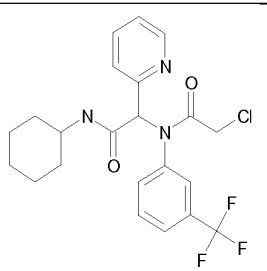
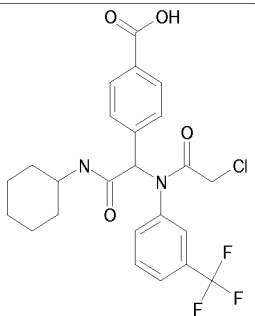
84		85	
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	

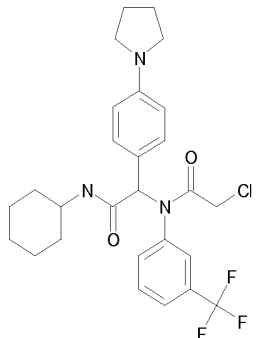
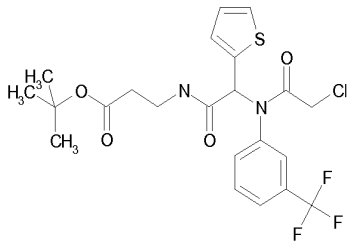
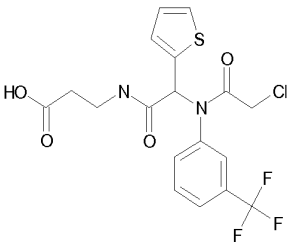
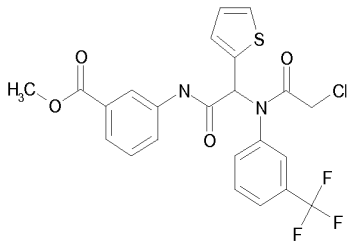
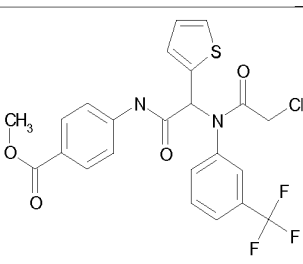
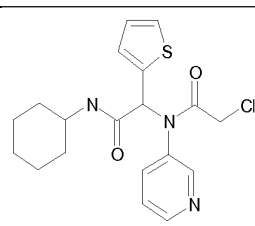
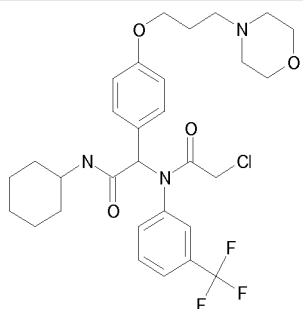
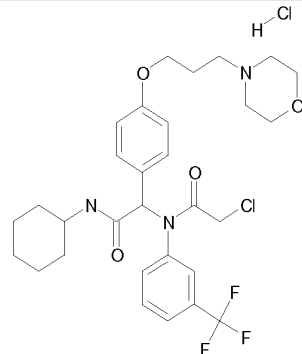
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	

104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	

116	<chem>CC#CC(=O)N(C)C(=O)N(C1CCCCC1)C2=CC=CC=C2S</chem>	117	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C3=CC=CC=C3S</chem>
118	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C(F)(F)F)C3=CC=CC=C3S</chem>	119	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2)C3=CC=CC=C3S</chem>
120	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>	121	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>
122	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>	123	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>
124	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>	125	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>
126	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>	127	<chem>CC#CC(=O)N(C1CCCCC1)C(=O)N(C2=CC=CC=C2C#N)C3=CC=CC=C3S</chem>

128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	
138		139	

140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

150		151	
152		153	
154		155	
156		157	

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 710666
FR 0853944

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 2008/008022 A (ASTRAZENECA AB [SE]; BJOERE ANNIKA [SE]; BOSTROEM JONAS [SE]; DAVIDSSO) 17 janvier 2008 (2008-01-17) * composés 2I,37I,38I,40I,43I *	1-5,14	C07D417/12 C07D409/12 C07D333/24 C07D319/18 C07D317/60
X	DE 10 2005 062991 A1 (GRUENENTHAL GMBH [DE]) 5 juillet 2007 (2007-07-05) * revendication 1; exemple 14 *	1-5,14	C07D317/58 C07D295/092 C07D285/06 C07D257/04
X	WO 2007/025249 A (UNIV LELAND STANFORD JUNIOR [US]; YEOMANS DAVID C [US]; ANGST MARTIN S) 1 mars 2007 (2007-03-01) * alinéa [0023] *	1-5,14	C07D233/64 C07D231/56 C07D207/09 C07C237/20 A61K31/5375 A61K31/433
X	WARREN M. K. ET AL.: "Inhibition of 3C Protease from Human Rhinovirus Strain 1B by Peptidyl Bromomethylketonehydrazides" ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS, vol. 362, no. 2, 1999, pages 363-375, XP002507077 * figure 3; tableau 1; composés 2-6 *	1-5,14	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
X	WO 03/016335 A (PROBIODRUG AG [DE]; NIESTROJ ANDRE [DE]; HEISER ULRICH [DE]; GERHARTZ) 27 février 2003 (2003-02-27) * exemple 12 *	1-5,14	A61K C07C C07D
A	US 5 200 426 A (HERSH LOUIS B [US] ET AL) 6 avril 1993 (1993-04-06) * colonne 11; revendications 1,4; figure 6; composé I *	1-15	
----- -/--			
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 décembre 2008		Bareyt, Sébastien	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 710666
FR 0853944

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	AKRITOPOULOU-ZANZE I ET AL: "A versatile synthesis of fused triazolo derivatives by sequential Ugi/alkyne-azide cycloaddition reactions" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 45, no. 46, 8 novembre 2004 (2004-11-08), pages 8439-8441, XP004602232 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	1-15	
A	WRIGHT D L ET AL: "Studies on the sequential multi-component coupling/Diels-Alder cycloaddition reaction" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 43, no. 6, 4 février 2002 (2002-02-04), pages 943-946, XP004333932 ISSN: 0040-4039 * le document en entier *	1-15	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
8 décembre 2008		Bareyt, Sébastien	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0853944 FA 710666

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **08-12-2008**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008008022	A	17-01-2008	AR 061886 A1	01-10-2008
			US 2008015237 A1	17-01-2008
			UY 30476 A1	29-02-2008

DE 102005062991	A1	05-07-2007	CA 2633731 A1	19-07-2007
			EP 1968957 A1	17-09-2008
			WO 2007079960 A1	19-07-2007

WO 2007025249	A	01-03-2007	AU 2006282799 A1	01-03-2007
			CA 2620202 A1	01-03-2007
			CA 2620364 A1	01-03-2007
			EP 1928484 A2	11-06-2008
			WO 2007025286 A2	01-03-2007

WO 03016335	A	27-02-2003	EP 1417220 A2	12-05-2004
			JP 2005508891 T	07-04-2005

US 5200426	A	06-04-1993	AUCUN	
