

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 août 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/084975 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 333/20 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[FR/FR]; 58 Allée De La Marquise, F-34980 Saint Gely
Du Fesc (FR). DUCOUX, Jean-philippe [FR/FR]; 2
Allée Des Romarins, F-34980 Combaillaux (FR). RI-
NALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR]; 2 Rue Des
Fontardies, F-34680 Saint Georges D'orques (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000219

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

(22) Date de dépôt international : 1 février 2006 (01.02.2006)

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0501366 9 février 2005 (09.02.2005) FR

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LU, LV, MC, NL, PL, PT,

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

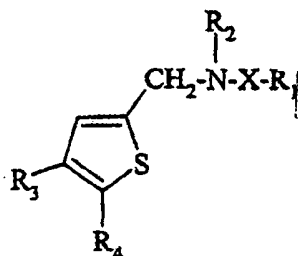
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BARTH,
Francis [FR/FR]; 5 Allée Des Terres Rouges, F-34680
Saint Georges D'orques (FR). CONGY, Christian

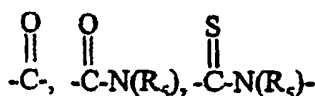
[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF N-[(4,5-DIPHENYL-3-ALKYL-2-THIENYL) METHYL] AMINE (AMIDE, THIOUREA AND UREA) AS CANNABINOID CB1 RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Titre : DERIVES DE N-[(4, 5-DIPHENYL-3 -ALKYL-2-THIENYL) METHYL] AMINE (AMIDE , THIOUREE ET UREE) COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS CB1 DES CANNABINOIDES



(I)



(II)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein X represents a group of formula (II); and R3 and R4 independently represent a non-substituted, monosubstituted, disubstituted, or trisubstituted phenyl. The invention also relates to a method for the preparation and application of said compounds as cannabinoid CB1 receptor antagonists.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des composés répondant à la formule (I) dans laquelle : - X représente un groupe formule (II); - R3 représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué ; - R4 représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué ; Procédé de préparation et application comme antagonistes des récepteurs CB1 des cannabinoïdes.

WO 2006/084975 A1

WO 2006/084975 A1



RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

DERIVES DE N-[(4,5-DIPHENYL-2-THIENYL)METHYL]AMINE, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

La présente invention a pour objet des dérivés de N-[(4,5-diphényl-2-thiényl)méthyl]amine substitués, leur préparation et leur application en thérapeutique.

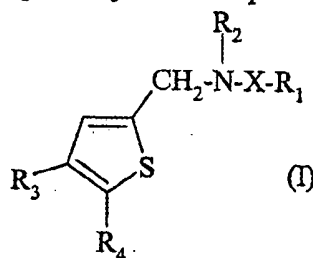
Des dérivés de diphenylpyrazole présentant une affinité pour les récepteurs CB₁ des cannabinoïdes ont été décrits notamment dans les brevets US 5 624 941, EP 0 576 357, EP 0 656 354 et EP 1 150 961 et WO 2005/073 197.

Des dérivés de 4,5-diarylthiophène ayant des propriétés antiinflammatoires et analgésiques sont décrits dans la demande internationale WO 91/19708 et dans les demandes de brevet EPO 024 042, EP 0 055 470, EP 0 055 471 et US 4 432 974.

Des dérivés de thiophène-2-carboxamide sont décrits dans la demande internationale WO 2005/035488.

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de N-[(4,5-diphényl-2-thiényl)méthyl]amine substitués qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB₁ des cannabinoïdes.

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



dans laquelle :

- X représente un groupe -C(=O)- , $\text{-C(=O)-N(R}_5\text{)-}$, $\text{-C(=S)-N(R}_5\text{)-}$;

- R₁ représente :

- . un (C₆-C₁₂)alkyle ;
- . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- . un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ et non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₄)alkyle ;
- . un phényle mono-, di- ou -trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylamino, un di-(C₁-C₄)alkylamino, un cyano, un radical trifluorométhyle,

- un radical trifluorométhoxy, un groupe $S(O)_nAlk$, un groupe (C_1-C_4) alkylcarbonyle, un méthylènedioxy ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C_1-C_4) alkyle ;
- . un benzyle mono- ou disubstitué sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical (trifluorométhyl)thio, ou substitué en alpha par un ou deux groupes semblables ou différents choisis parmi un (C_1-C_4) alkyle, un (C_3-C_7) cycloalkyle, ou un radical pyrrolyle ;
 - . un phénéthyle non substitué ou mono- ou disubstitué sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle ;
 - . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphtyle ou un 5, 6, 7, 8-tétrahydronaphtyle non substitué ou mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle ;
 - . un benzhydryle ; un benzhydrylméthyle ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_3) alkyle ;
 - R_3 représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe $S(O)_nAlk$;
 - R_4 représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C_1-C_4) alkyle, un (C_1-C_4) alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe $S(O)_nAlk$;
 - R_5 représente un atome d'hydrogène ou un (C_1-C_3) alkyle ;
 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - Alk représente un (C_1-C_4) alkyle.

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

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

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

Par (C₁-C₃)alkyle ou respectivement (C₁-C₄)alkyle, ou (C₆-C₁₂)alkyle, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié de un à trois atomes de carbone ou respectivement de un à quatre atomes de carbone, ou de six à douze atomes de carbone, tel que le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle, *tert*-butyle, hexyle, isohexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle.

Par (C₁-C₄)alcoxy on entend un radical alcoxy linéaire ou ramifié de un à quatre atomes de carbone tel que le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy.

Par (C₃-C₇)cycloalkyle on entend un groupe alkyle cyclique de 3 à 7 atomes de carbone, tel que le groupe cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés, pontés ou spiraniques. Les radicaux monocycliques incluent les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle, bicyclo[3.1.1]heptyle, bicyclo [2.2.1] hept-5-ène-2-yle.

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

- les composés de formule (IA) dans laquelle -X- représente un radical -CO- et les substituants R₁ à R₄ sont tels que définis pour les composés de formule (I) ;

- les composés de formule (IB) dans laquelle -X- représente un radical -CON(R₅)- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I).

- les composés de formule (IC) dans laquelle -X- représente un radical -CSN(R₅)- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I).

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

- X représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-, -\text{C}-\text{N}(\text{R}_5) \end{array}$;

- R₁ représente :

- . un (C₆-C₁₂)alkyle ;
- . un (C₃-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₃)alkyle ;
- . un (C₃-C₇)cycloalkylméthyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₃)alkyle ;

- . un phényle mono-, di- ou -trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alcoxy, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un phényle ;
- . un benzyle mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- R₃ représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
- R₄ représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
- R₅ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;

à l'état de base ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

- X représente un groupe -CO-, un groupe -CONH- ou un groupe -CSNH- ;
- et / ou R₁ représente :
 - . un 1-propylbutyle ; un 1-éthylpentyle ; un 1-méthylpentyle ;
 - . un cycloheptyle ; un 1-méthylcyclopropyle ; un cyclobutyle ; un cyclopentyle ; un cyclohexyle ; un 1-méthylcyclohexyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yle ; un bicyclo [2.2.1]hept-5-ène-2-yle ;
 - . un cyclohexylméthyle ; un cycloheptylméthyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yl méthyle ;
 - . un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2-fluorophényle ; un 3-fluorophényle ; un 4-fluorophényle ; un 3,5-difluorophényle ; un 2,5-difluorophényle ; un 2-méthoxyphényle ; un 3-méthoxyphényle ; un 3-cyanophényle ; un 4-cyanophényle ; un 3-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhoxy)phényle ; un 3-acétylphényle ; un biphenyl-2-yle ; un biphenyl-4-yle ; un 1,3-benzodioxol-5-yle ; un 4-phénoxyphényle ; un 4-(1H-pyrrol-1-yl)phényle ;

- . un 2-fluorobenzyle ; un 3-fluorobenzyle ; un 4-fluorobenzyle ; un 4-(trifluorométhyl)benzyle ; un 4-[(trifluorométhyl)thio]benzyle ; un α -cyclohexylbenzyle ; un α -(1*H*-pyrrol-1-yl)benzyle ;
- . un 4-(trifluorométhyl) phénéthyle ;
- . un benzhydryle : un benzhydrylméthyle ;
- . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-2-yle ; un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-1-yle ; un 5, 6, 7, 8-tétrahydronapht-1-yle ;
- et / ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- et / ou R₃ représente un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;
- et / ou R₄ représente un 4-chlorophényl ; un 2,4 dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

Parmi les composés de ce dernier groupe, on peut citer les composés de formule (I) pour lesquels :

- X représente un groupe -CO-, un groupe -CONH- ou un groupe -CSNH- ;
- R₁ représente :
 - . un 1-propylbutyle ; un 1-éthylpentyle ; un 1-méthylpentyle ;
 - . un cycloheptyle ; un 1- méthylcyclopropyle ; un cyclobutyle ; un cyclopentyle ; un cyclohexyle ; un 1-méthylcyclohexyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yle ; un bicyclo [2.2.1]hept-5-ène-2-yle ;
 - . un cyclohexylméthyle ; un cycloheptylméthyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yl méthyle ;
 - . un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2-fluorophényle ; un 3-fluorophényle ; un 4-fluorophényle ; un 3,5-difluorophényle ; un 2,5-difluorophényle ; un 2-méthoxyphényle ; un 3-méthoxyphényle ; un 3-cyanophényle ; un 4-cyanophényle ; un 3-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhoxy)phényle ; un 3-acétylphényle ; un biphényl-2-yle ; un biphényl-4-yle ; un 1,3-benzodioxol-5-yle ; un 4-phénoxyphényle ; un 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phényle ;
 - . un 2-fluorobenzyle ; un 3-fluorobenzyle ; un 4-fluorobenzyle ; un 4-(trifluorométhyl)benzyle ; un 4-[(trifluorométhyl)thio]benzyle ; un α -cyclohexylbenzyle ; un α -(1*H*-pyrrol-1-yl) benzyle ;
 - . un 4-(trifluorométhyl) phénéthyle ;
 - . un benzhydryle : un benzhydrylméthyle ;

- . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-2-yle ; un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-1-yle ; un 5, 6, 7, 8-tétrahydronapht-1-yle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R₃ représente un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;
- R₄ représente un 4-chlorophényl ; un 2,4 dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

Parmi les composés de ce dernier groupe on peut citer les composés de formule (I) pour lesquels :

- X représente un groupe -CO- ou un groupe -CONH- ;
- R₁ représente :
 - . un 1-propylbutyle ; un 1-éthylpentyle ; un 1-méthylpentyle ;
 - . un cycloheptyle ;
 - . un cycloheptylméthyle ;
 - . un biphenyl-2-yle ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R₃ représente un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ;
- R₄ représente un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ;

ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

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

- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-éthylhexanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-méthylhexanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cycloheptanecarboxamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cycloheptylacétamide ;
- N-biphenyl-2-yl-N'-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-urée ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide ;

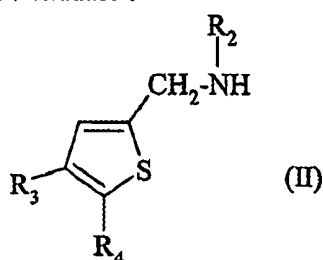
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-méthyl hexanamide ;
 - N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-éthyl hexanamide ;
 - N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cyclo heptanecarboxamide ;
 - N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-N-méthylcyclo heptanecarboxamide ;
 - N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cyclo heptylacétamide ;
 - N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cyclo heptyl-N-méthylacétamide ;
 - N-[[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cyclo heptanecarboxamide ;
 - N-[[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-N-méthyl cycloheptanecarboxamide ;
 - N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-1-méthyl cyclohexanecarboxamide ;
 - 4-chloro-N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]benzamide ;
 - N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-4-(trifluoro méthyl)benzamide ;
 - 1-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-3-(4-fluoro phényl)urée ;
 - 1-(4-bromophényl)-3-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]urée ;
 - N-[[5-(2,4-dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]bicyclo [2.2.1]heptane-2-carboxamide ;
 - N-[[5-(2,4-dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propyl pentanamide ;
 - N-[[4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propyl pentanamide ;
- ainsi que leurs hydrates ou leurs solvats.

On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors

d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans "Advances in Organic Chemistry", J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1985, p. 310-316.

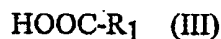
Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon un procédé qui est caractérisé en ce que :

on traite un composé de formule :



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

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

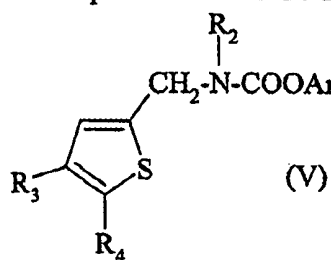


dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un halogénoformiate de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I), que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



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

- soit par un isothiocyanate de formule :



dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CSNH-.

Le cas échéant, on peut préparer un composé de formule (I) dans lequel R_5 représente un groupe (C_1 - C_3)alkyle par une réaction d'alkylation sur le composé correspondant de formule (I) dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène.

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

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

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

Une variante consiste à préparer l'anhydride mixte de l'acide de formule (III) par réaction du chloroformiate d'éthyle avec l'acide de formule (III), en présence d'une base telle que la triéthylamine, et à le faire réagir avec le composé de formule (II), dans un solvant tel que le dichlorométhane, sous une atmosphère inerte, à la température ambiante, en présence d'une base telle que la triéthylamine.

Lorsqu'on traite un composé de formule (II) avec un halogénoformiate de formule (IV), on opère en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Puis on fait réagir le composé intermédiaire de formule (V) ainsi obtenu

avec une amine de formule (VI), dans un solvant tel que le dichlorométhane, en présence d'une base telle que la triéthylamine et à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

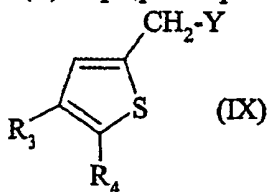
Selon une variante du procédé on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₅)- dans lequel R₅ = H par réaction d'un composé de formule (II) avec un isocyanate de formule R₁-N=C=O (VII), en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Selon une autre variante du procédé on peut préparer les composés de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CON(R₅)- par réaction d'un composé de formule (II) avec un composé de formule ClCON(R₅)R₁ (VIII) en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre 0°C et la température ambiante.

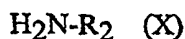
Selon une autre variante du procédé on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle R₂ représente un (C₁-C₃)alkyle par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R₂ = H avec un halogénure de (C₁-C₃)alkyle, en présence d'une base telle que l'hydruire de sodium, dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

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

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



dans laquelle R₃ et R₄ sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Y représente un groupe partant tel que défini ci-dessus, de préférence un atome d'halogène ou un groupe hydroxy activé tel qu'un groupe méthanesulfonate, benzène sulfonate, p-toluènesulfonate ou triflate, avec un composé de formule :



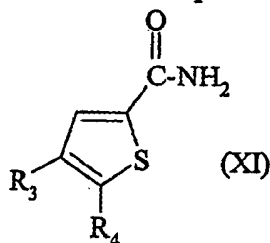
dans laquelle R₂ est tel que défini pour un composé de formule (I).

La réaction s'effectue dans un solvant tel que le N,N-diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane, le toluène ou le propan-2-ol, et en présence ou en

l'absence d'une base. Lorsqu'on utilise une base, celle-ci est choisie parmi les bases organiques telles que la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine ou la N-méthylmorpholine. La réaction s'effectue à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Selon une variante, on peut également préparer un composé de formule (II) dans laquelle $R_2 = H$ par réaction d'un composé de formule (IX) dans laquelle $Y = Cl$ avec le 1,3,5,7-tétrazaazatricyclo[3.3.1^{3,7}]décane (ou hexaméthylènetétramine) suivi d'une hydrolyse par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique.

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

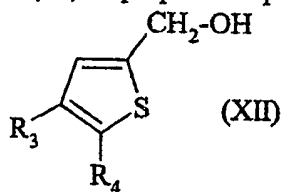


dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I). La réduction s'effectue au moyen d'un agent réducteur tel que le borane dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant, suivi d'une hydrolyse acide.

Les composés de formule (III) sont connus.

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

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



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

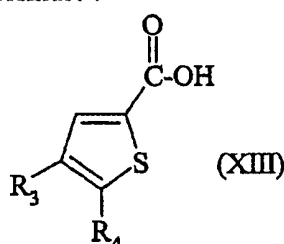
Ainsi, par exemple, lorsque dans un composé de formule (IX), Y représente un atome d'halogène, on traite un composé de formule (XII) par un agent d'halogénéation tel que PCl_5 , PBr_3 , HBr ou BBr_3 , dans un solvant tel que le dichlorométhane et à une température comprise entre -10°C et la température ambiante.

Lorsque, dans un composé de formule (IX), Y représente un méthanesulfonate, un benzènesulfonate, un p-toluènesulfonate ou un trifluorométhanesulfonate, on fait

réagir un composé de formule (XII) avec un chlorure de sulfonyle de formule $W-SO_2-Cl$ dans laquelle W représente un méthyle, un phényle, un p-tolyne ou un trifluorométhyle. La réaction s'effectue en présence d'une base telle que la triéthylamine, la pyridine ou la N,N -diisopropyléthylamine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le toluène et à une température comprise entre $-20^\circ C$ et la température de reflux du solvant.

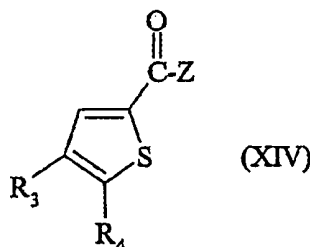
Les composés de formule (X) sont connus.

Les composés de formule (XI) se préparent par réaction d'un acide ou d'un dérivé fonctionnel de cet acide de formule :



dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I), avec l'ammoniaque.

Les composés de formule (XII) se préparent par une réaction de réduction des composés de formule :



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

La réaction s'effectue en présence d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium ou l'hydruure d'aluminium et de lithium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, et à une température comprise entre $-20^\circ C$ et la température ambiante. Lorsqu'on réduit un composé de formule (XIV) dans laquelle $Z = OH$, l'acide peut être précédemment activé par réaction avec du chloroformiate d'éthyle en présence de triéthylamine.

Les composés de formule (XIII) ou les composés de formule (XIV) dans laquelle $Z = OH$ se préparent par hydrolyse classique d'un composé de formule (XIV) dans laquelle $Z = (C_1-C_2)$ alcoxy.

Le composé (XVIII) ainsi obtenu est mis à réagir à l'étape c1 avec le composé (XIX), en présence d'une base telle que la 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène, dans un solvant tel que l'acétonitrile et à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Les composés de formule (XV), (XVI), (XIX) et (XX) sont connus ou préparés selon des méthodes connues.

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

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

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

DMSO : diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

TBTU : tétrafluoroborate de 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

DIPEA : diisopropyléthylamine

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

TFA : acide trifluoroacétique

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

F : point de fusion

TA : température ambiante

Eb : température d'ébullition

CLHP : chromatographie liquide haute performance

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

Solution tampon pH = 2 : solution de 16,66 g de KHSO₄ et 32,32 g de K₂SO₄ dans 1 litre d'eau.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Pour l'interprétation des spectres, on utilise les

abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif, mt : multiplet, se : singulet élargi, dd : doublet dédoublé.

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

Méthode 1 :

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

L'éluant est composé comme suit :

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

Gradient :

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

La détection UV est effectuée à $\lambda = 210$ nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Méthode 2 :

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

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : acétate d'ammonium ($AcONH_4$) 10 mM dans l'eau à pH 7 ;
- solvant B : acétonitrile.

Gradient :

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

La détection UV est effectuée à $\lambda = 220$ nm et la détection de masse en mode ionisation chimique ESI positif.

Méthode 3 :

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

L'éluant est composé comme suit :

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

Gradient :

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

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

PREPARATIONS

1. Préparations des composés de formule (XVII) :

Préparation 1.1

2-(4-Chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

On refroidit à -60°C, sous atmosphère d'azote, 420 ml d'une solution 2M du sel de sodium de l'hexaméthylsilazane dans le THF, ajoute 350 ml de THF puis, goutte à goutte, une solution de 57,6 g d'acide 4-chlorophénylacétique dans 70 ml de THF et laisse 1 heure sous agitation à -60°C. On ajoute ensuite, goutte à goutte et à -60°C, 66 g de 2,4-dichlorobenzoate de méthyle, laisse 40 minutes sous agitation à -60°C puis laisse remonter la température à 0°C. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/1 litre d'HCl 2N, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO₃, à l'eau, sèche la phase organique sur Na₂SO₄, concentre le solvant sous vide jusqu'à un volume de 150 ml, ajoute 200 ml de pentane et essore le produit cristallisé formé. On obtient 60 g du composé attendu.

Préparation 1.2

2-(4-Bromophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

On refroidit à -60°C, sous atmosphère d'azote, 436 ml d'une solution 2M du sel de sodium de l'hexaméthylsilazane dans le THF, ajoute 400 ml de THF puis, goutte à goutte, une solution de 75 g d'acide 4-bromophénylacétique dans 100 ml de THF et laisse 1 heure 30 minutes sous agitation à -70°C. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 67,9 g de 2,4-dichlorobenzoate de méthyle, laisse 30 minutes sous agitation puis laisse remonter la température à 5°C. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/1 litre d'HCl 2N, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution

saturée de NaHCO_3 , à l'eau, sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide jusqu'à un volume de 200 ml, ajoute du pentane et essore le produit cristallisé formé. On obtient 80 g du composé attendu.

Préparation 1.3

1-(4-Chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)éthanone.

On refroidit à -60°C , sous atmosphère d'azote, 411 ml d'une solution 2M du sel de sodium de l'hexaméthylidizilazane dans le THF, ajoute 350 ml de THF puis, goutte à goutte, une solution de 67,7 g d'acide 2,4-dichlorophénylacétique dans 70 ml de THF et laisse 2 heures sous agitation en maintenant la température en dessous de -40°C . On ajoute ensuite, goutte à goutte et à -60°C , 53,5 g de 4-chlorobenzoate de méthyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à 10°C . On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/1 litre d' HCl 2N, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO_3 , à l'eau, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au pentane et essore le produit cristallisé formé. On obtient 70 g du composé attendu.

Préparation 1.3

1-(2,4-Dichlorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)éthanone.

On refroidit à -65°C , sous atmosphère d'azote, 413 ml d'une solution 2M du sel de sodium de l'hexaméthylidizilazane dans le THF, ajoute 300 ml de THF puis, goutte à goutte, une solution de 55 g d'acide 4-méthoxyphénylacétique dans 70 ml de THF et laisse 3 heures sous agitation à une température inférieure à -45°C . On ajoute ensuite, goutte à goutte, 64,5 g de 2,4-dichlorobenzoate de méthyle et laisse sous agitation en laissant remonter la température à 0°C . On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace/1 litre d' HCl 2N, extrait à l'éther, lave la phase organique par une solution saturée de NaHCO_3 , sèche sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane / AcOEt jusqu'à (90/10 ; v/v). On obtient 29 g du composé attendu.

2. Préparations des composés de formule (XVIII) :

Préparation 2.1

3-Chloro-2-(4-chlorophényl)-3-(2,4-dichlorophényl)acrylaldéhyde.

On refroidit à -5°C une solution de 28,7 ml de DMF dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute, goutte à goutte, 30 ml de POCl_3 puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute ensuite une solution de 30 g du composé obtenu à la Préparation 1.1 dans 300 ml de 1,2-dichloroéthane et chauffe à 60°C pendant une nuit. Après refroidissement, on verse le mélange réactionnel sur de la glace, amène le pH à 7 par ajout de NaHCO_3 , extrait au DCM, sèche la phase

organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 35 g du composé attendu.

Préparation 2.2

2-(4-Bromophényl)-3-chloro-3-(2,4-dichlorophényl)acrylaldéhyde.

On refroidit à -5°C une solution de 33,7 ml de DMF dans 75 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute, goutte à goutte, 40,6 ml de POCl_3 puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute ensuite une solution de 40 g du composé obtenu à la Préparation 1.2 dans 300 ml de 1,2-dichloroéthane et chauffe à reflux pendant 48 heures. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans 1,5 litre d'eau glacée, amène le pH à 7 par ajout de NaHCO_3 , extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange heptane/DCM de (90/10 ; v/v) à (50/50 ; v/v). On obtient 39 g du composé attendu.

Préparation 2.3

3-Chloro-3-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)acrylaldéhyde.

On refroidit au bain de glace une solution de 28,7 ml de DMF dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute, goutte à goutte, 30 ml de POCl_3 puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute ensuite une solution de 30 g du composé obtenu à la Préparation 1.3 dans 300 ml de 1,2-dichloroéthane et chauffe une nuit à 60°C . Après refroidissement on verse le mélange réactionnel sur de la glace, amène le pH à 7 par ajout de NaHCO_3 , extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 30 g du composé attendu.

Préparation 2.4

3-Chloro-3-(2,4-dichlorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)acrylaldéhyde.

On refroidit à $0 - 5^\circ\text{C}$ une solution de 36,9 ml de DMF dans 70 ml de 1,2-dichloroéthane, ajoute, goutte à goutte, 41 ml de POCl_3 puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute ensuite une solution de 20 g du composé obtenu à la Préparation 1.4 dans 200 ml de 1,2-dichloroéthane puis chauffe à 40°C pendant une nuit et à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel sur la glace, alcalinise par ajout d'acétate de sodium, extrait au DCM, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant au DCM. On obtient 25 g du composé attendu.

3. Préparations des composés de formule (XIV) : $Z = (\text{C}_1\text{-C}_2)\text{alcoxy}$:

Préparation 3.1

4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle.

A une solution de 33 g du composé obtenu à la Préparation 2.1 dans 300 ml d'acétonitrile on ajoute 8,53 ml de mercaptoacétate de méthyle puis 10,51 ml de DBU et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit cristallisé formé et le sèche sous vide. On obtient 22 g du composé attendu.

Préparation 3.2

4-(4-Bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle.

A une solution de 39 g du composé obtenu à la Préparation 2.2 dans 300 ml d'acétonitrile, on ajoute 26,8 ml de mercaptoacétate de méthyle puis 45,5 ml de DBU et laisse une nuit sous agitation à TA. On essore le produit précipité formé et le sèche sous vide. On obtient 13 g du produit attendu.

Préparation 3.3

5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle.

A une solution de 30 g du composé obtenu à la Préparation 2.3 dans 150 ml d'acétonitrile, on ajoute 17,1 ml de mercaptoacétate de méthyle puis 10 ml de DBU et laisse 24 heures sous agitation à TA. On rajoute 2 ml de DBU, laisse 2 heures sous agitation à TA, refroidit 30 minutes au bain de glace et essore le produit cristallisé formé. On obtient 24 g du composé attendu.

Préparation 3.4

5-(2,4-Dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle.

On chauffe à 45°C un mélange de 10 g du composé de la Préparation 2.4 et 5,76 ml de mercaptoacétate de méthyle dans 100 ml d'acétonitrile, ajoute goutte à goutte 4,84 ml de DBU et laisse sous agitation en laissant revenir la température à température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu par une solution d'HCl 0,5 N, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant à l'heptane puis par le mélange heptane / AcOEt jusqu'à (80/20 ; v/v). On obtient 6,8 g du composé attendu.

4. Préparation des composés de formule (XII) :

Préparation 4.1

[4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthanol.

On refroidit à -20°C une suspension de 1,43 g d'hydrure d'aluminium et de lithium dans 100 ml de THF, ajoute, goutte à goutte, une solution de 10 g du composé obtenu à la Préparation 3.1 dans 20 ml de THF et laisse 1 heure sous agitation à -20°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout d'eau jusqu'à apparition d'un

trouble blanc, filtre les sels minéraux sur Célite et concentre le filtrat sous vide. On reprend le résidu au pentane, laisse sous agitation et essore le produit cristallisé formé. On obtient 7 g du composé attendu.

5. Préparations des composés de formule (IX) :

Préparation 5.1

5-(Chlorométhyl)-3-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)thiophène.

On refroidit à -10°C une solution de 7 g du composé obtenu à la Préparation 4.1 dans 80 ml de DCM, ajoute 4,14 g de PCl_5 et laisse 24 heures sous agitation en laissant remonter la température à TA. On ajoute de l'eau au mélange réactionnel, laisse 15 minutes sous agitation, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na_2SO_4 et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu au pentane, laisse sous agitation et essore le produit cristallisé formé. On obtient 6,8 g du composé attendu.

6. Préparations des composés de formule (XIII) ou de formule (XIV) : $\text{Z} = \text{OH}$:

Préparation 6.1

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

A un mélange de 16 g du composé obtenu à la Préparation 3.2 dans 80 ml de 1,2-diméthoxyéthane et 40 ml de MeOH on ajoute 24 ml d'une solution de NaOH à 30 % et laisse 2 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à $\text{pH} = 2$ par ajout d'une solution d'HCl à 30 %, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur MgSO_4 et évapore le solvant sous vide. On obtient 12,4 g du composé attendu après cristallisation dans l'éther iso.

Préparation 6.2

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

A une solution de 10 g du composé obtenu à la Préparation 3.3 dans le minimum de 1,2-diméthoxyéthane on ajoute 50 ml de MeOH, 1,5 g de NaOH en pastilles et quelques gouttes d'eau puis chauffe à 60°C pendant 3 heures. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse à $\text{pH} = 2$ par ajout d'une solution d'HCl à 30 %, extrait au DCM et essore le produit cristallisé formé. On obtient 8 g du composé attendu.

Préparation 6.3

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

On laisse 5 heures sous agitation à température ambiante un mélange de 10 g du composé obtenu à la Préparation 3.4 et 2,1 g de KOH dans 50 ml de 1,2-diméthoxyéthane et 100 ml d'EtOH à 95%. On concentre le mélange réactionnel sous vide, extrait le résidu à l'eau, lave la phase aqueuse à l'éther, acidifie la phase aqueuse

à pH = 2 par ajout d'une solution d'HCl à 30 %, extrait à l'éther, sèche la phase organique sur NaSO₄ et évapore le solvant sous vide. On reprend le résidu à l'éther iso, ajoute du pentane et essore le produit cristallisé formé. On obtient 7,5 g du composé attendu.

7. Préparations des composés de formule (XI)

Préparation 7.1

4-(4-Bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxamide.

On chauffe à reflux pendant 2 heures un mélange de 14 g du composé obtenu à la Préparation 6.1 et 8,35 ml de chlorure de thionyle dans 140 ml de 1,2-dichloroéthane ; On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au 1,2-dichloroéthane et évapore le solvant sous vide. On reprend le chlorure d'acide ainsi formé dans 150 ml de DCM et ajoute goutte à goutte cette solution à un mélange de 32 ml d'une solution 2M d'ammoniaque dans le MeOH et 4,4 ml de triéthylamine, puis laisse 30 minutes sous agitation. On concentre sous vide et obtient 13,6 g du composé attendu après cristallisation dans l'eau et séchage sous vide.

Préparation 7.2

5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)thiophène-2-carboxamide.

On chauffe à 80°C pendant 3 heures un mélange de 8 g du composé obtenu à la Préparation 6.2 et 6 ml de chlorure de thionyle dans 80 ml de 1,2-dichloroéthane. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au toluène et évapore le solvant sous vide. On reprend le chlorure d'acide ainsi formé dans 50 ml de DCM, ajoute cette solution, goutte à goutte, à 21 ml d'une solution 2M d'ammoniaque dans le MeOH puis laisse 3 heures sous agitation à TA. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu dans un mélange éther/eau et essore le précipité formé. On obtient 5,3 g du composé attendu.

Préparation 7.3

5-(2,4-Dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carboxamide.

On chauffe à reflux pendant 3 heures un mélange de 7,5 g du composé obtenu à la Préparation 6.3 et 7,22 ml de chlorure de thionyle dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane ; On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu au toluène et évapore le solvant sous vide. On reprend le chlorure d'acide ainsi formé dans 20 ml de DCM et ajoute goutte à goutte cette solution à un mélange de 28,3 ml d'une solution 2M d'ammoniaque dans le MeOH et 4 ml de triéthylamine dans 30 ml de DCM préalablement refroidi à 0-5°C, puis laisse sous agitation en laissant remonter la température à température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu par une solution d'HCl 0,5 N, extrait par le mélange éther/AcOEt,

sèche la phase organique, sur Na_2SO_4 et évapore les solvants sous vide. On reprend le résidu par un mélange éther / éther iso et essore le précipité formé. On obtient 6 g du composé attendu.

8. Préparations des composés de formule (II) :

Préparation 8.1

Chlorhydrate de 1-[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl] méthanamine.

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange de 6,8 g du composé obtenu à la Préparation 5.1, 2,75 g d'iodure de sodium et 2,95 g d'hexaméthylènetétramine dans 100 ml d'EtOH puis chauffe à 60°C pendant 3 heures. On ajoute ensuite 28 ml d'HCl concentré et chauffe à reflux pendant 1 heure. On filtre le mélange réactionnel et concentre le filtrat sous vide. On reprend le résidu dans 100 ml d'éther, ajoute 100 ml d'eau, laisse 30 minutes sous agitation et essore le précipité formé. On obtient 7 g du composé attendu.

Préparation 8.2

Chlorhydrate de 1-[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl] méthanamine.

A une solution de 13,5 g du composé obtenu à la Préparation 7.1 dans 35 ml de THF, on ajoute 150 ml d'une solution 1M de borane dans le THF puis chauffe à reflux pendant 2 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute, goutte à goutte, 40 ml de MeOH. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C, ajoute, goutte à goutte, 16 ml d'éther chlorhydrique 2N, laisse une nuit sous agitation à TA et essore le produit cristallisé formé. On obtient 8,2 g du composé attendu.

Préparation 8.3

Chlorhydrate de 1-[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl] méthanamine.

A une solution de 5,3 g du composé obtenu à la Préparation 7.2 dans 30 ml de THF on ajoute 55,4 ml d'une solution 1M de borane dans le THF puis chauffe à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement à TA, on ajoute, goutte à goutte, 30 ml de MeOH puis de l'éther chlorhydrique 2N et concentre sous vide. On reprend le résidu à l'AcOEt et essore le précipité. On obtient 4,2 g du composé attendu.

Préparation 8.4

Chlorhydrate de 1-[5-(2,4-dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl] méthanamine.

A une solution de 6 g du composé obtenu à la Préparation 7.3 dans 60 ml de THF, on ajoute 63,5 ml d'une solution 1M de borane dans le THF puis chauffe à reflux

pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute, goutte à goutte, du MeOH jusqu'à cessation du dégagement gazeux. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C, ajoute 20 ml d'éther chlorhydrique 2N et laisse 30 minutes sous agitation. On concentre le mélange réactionnel sous vide jusqu'à un volume de 15 ml que l'on ajoute, goutte à goutte, à un mélange éther / éther iso (70/70 ; v/v) et essore le précipité formé. On obtient 3 g du composé attendu.

Préparation 8.5

Chlorhydrate de 1-[4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthanamine.

On prépare ce composé en suivant les modes opératoires décrits successivement aux Préparations 1.4, 2.4, 3.4, 6.3, 7.3 et 8.4.

EXEMPLE 1 : Composé N°1

N-[[4-(4-Chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide.

On laisse 48 heures sous agitation à TA un mélange de 0,35 g du composé obtenu à la Préparation 8.1, 0,125 g d'acide 2-propylpentanoïque, 0,36 ml de triéthylamine et 0,3 g de TBTU dans 30 ml de DCM. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le gradient du mélange heptane/AcOEt de (100/1 ; v/v) à (90/10 ; v/v). On obtient 0,25 g du composé attendu.

EXEMPLE 2 : Composé N° 6

N-Biphényl-2-yl-N'-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]urée.

On laisse 3 heures sous agitation à TA un mélange de 0,5 g du composé obtenu à la Préparation 8.1, 0,25 g d'isocyanate de 2-biphényle et 0,52 ml de triéthylamine dans 20 ml de DCM. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,6 g du composé attendu après cristallisation dans l'éther.

EXEMPLE 3 : Composé N° 7

N-[[4-(4-Bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-4-propylpentanamide.

On laisse 15 heures sous agitation à TA un mélange de 0,47 g du composé obtenu à la Préparation 8.2, 0,19 ml d'acide 2-propylpentanoïque, 0,6 ml de triéthylamine et 0,4 g de TBTU dans 10 ml de DCM. On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau, sèche sur

Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant par le mélange heptane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 0,3 g du composé attendu après cristallisation dans le pentane.

EXEMPLE 4 : Composé N° 11

N-[[4-(4-Bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-N-méthylcycloheptanecarboxamide.

A un mélange de 0,68 g du composé N° 10 dans 7 ml de DMF, on ajoute, sous atmosphère d'azote 0,08 g d'hydrure de sodium à 60 % dans l'huile et laisse 1 heure sous agitation à TA. On ajoute ensuite 0,3 g d'iodure de méthyle et laisse une nuit sous agitation à TA. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau, extrait par 30 ml d'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On obtient 0,43 g du composé attendu après cristallisation dans le pentane.

EXEMPLE 5 : Composé N° 14

N-[[5-(4-Chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]cycloheptanecarboxamide.

On laisse 15 heures sous agitation à TA un mélange de 1 g du composé obtenu à la Préparation 8.3, 0,37 g d'acide cycloheptanecarboxylique, 1 ml de triéthylamine et 0,87 g de TBTU dans 40 ml de DCM; On concentre le mélange réactionnel sous vide, reprend le résidu à l'eau, extrait à l'AcOEt, sèche la phase organique sur Na₂SO₄ et évapore le solvant sous vide. On dissout le résidu dans un minimum de DCM, ajoute de l'éther iso puis du pentane et essore le produit cristallisé formé. On obtient 0,8 g du composé attendu.

EXEMPLE 6 : Composés N° 16 à 34, 58 à 69.

Les composés de formule (I) dans laquelle -X- = -CO- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

On dissout les acides carboxyliques de formule (III) dans le DMF à la concentration de 0,25 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puits de 2 ml on place 120 µl de ces solutions et ajoute 120 µl d'une solution de TBTU dans le DMF à la concentration de 0,25 M. On ajoute dans chaque puits 300 µl d'une solution contenant le composé de formule (II) correspondant dans le DMF à la concentration de 0,1 M et 3 équivalents de DIPEA. On agite les plaques à TA pendant 16 heures puis évapore. On dissout les produits formés dans chaque puits par ajout de 500 µl d'AcOEt, ajoute 400 µl de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les plaques. Après décantation on écarte 430 µl de phase aqueuse, ajoute 300 µl de NaCl à 5 % et agite les plaques. On écarte ensuite 350 µl de phase aqueuse et les composés obtenus sont analysés par LC/UV/MS.

EXEMPLE 7 : Composés N° 35 à 53, 70 à 73

Les composés de formule (I) dans laquelle -X- = -CONH- ou -X- = -CSNH- sont préparés par chimie combinatoire selon le procédé décrit ci-après :

On dissout les composés de formule (II) dans le DMF à la concentration de 0,1 M en présence de 3 équivalents de DIPEA. Dans chaque puit de 2 ml on place 300 µl de ces solutions et ajoute 120 µl d'une solution contenant le composé isocyanate de formule (VII) ou le composé isothiocyanate de formule (XX) correspondant dans le THF à la concentration de 0,25 M. On agite les plaques à TA pendant 16 heures. On dissout les produits formés dans chaque puit par ajout de 500 µl d'AcOEt, ajoute 400 µl de Na₂CO₃ 0,1 M et agite les plaques. Après décantation on écarte 430 µl de phase aqueuse, ajoute 300 µl de NaCl à 5 % et agite les plaques. Après décantation, on écarte 350 µl de phase aqueuse et les composés obtenus sont analysés par LC/UV/MS.

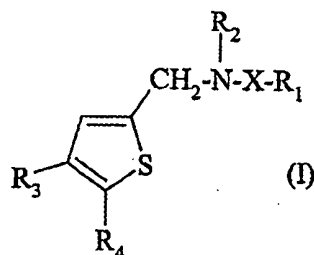
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

- dans la colonne, "méthode" représente une des méthodes d'analyse utilisée pour déterminer le pic moléculaire MH⁺ et le temps de rétention telle que décrit précédemment.

- « - » signifie que le composé n'est pas observé en spectrométrie de masse et le tr correspond au tr du pic majoritaire.

- Me représente un groupe méthyle.

TABLEAU 1


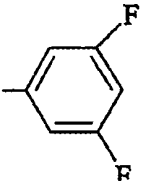
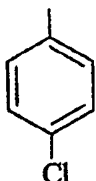
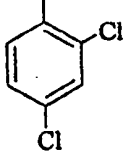

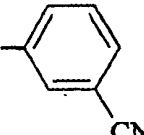
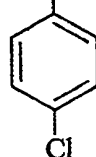
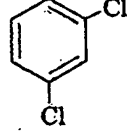

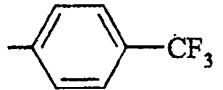
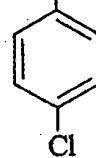
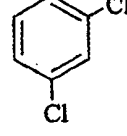

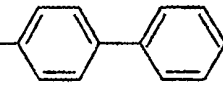
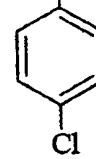
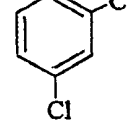

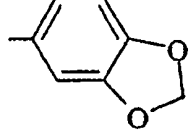
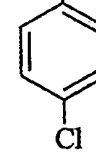
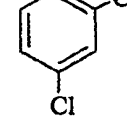


Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) Méthode RMN
1		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			494 ; 12,19 Méthode 2 RMN
2		-CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₂ CH ₃	H			494 ; 12,12 Méthode 1
3		-CHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ CH ₃	H			480 ; 11,79 Méthode 1
4			H			492 ; 12,03 Méthode 1
5		-CH ₂ -	H			506 ; 12,28 Méthode 2


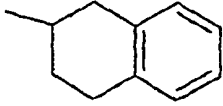
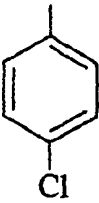
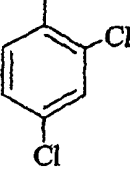

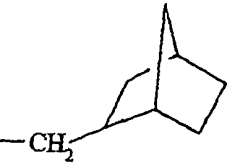
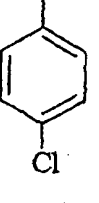
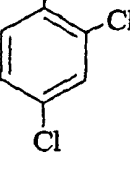

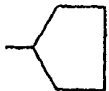

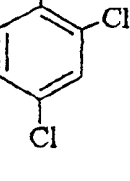

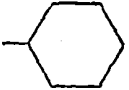
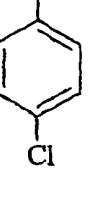
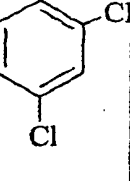

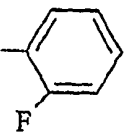
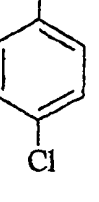
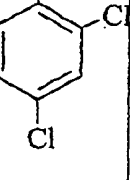
Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
6			H			563 ; 12,06 Méthode 2
7		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			538 ; 12,72 Méthode 1 RMN
8		-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H			524 ; 12,46 Méthode 1
9		-CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H			538 ; 12,79 Méthode 1 RMN
10			H			536 ; 12,55 Méthode 1
11			-CH ₃			550 ; 13,47 Méthode 1

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
12			H			550 ; 12,85 Méthode 1
13			-CH ₃			564 ; 13,99 Méthode 1
14			H			492 ; 12,06 Méthode 2
15			-CH ₃			506 ; 13,36 Méthode 1
16			H			450 ; 2,2 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
17			H			464 ; 2,24 Méthode 3
18			H			478 ; 2,31 Méthode 3
19			H			492 ; 2,31 Méthode 3
20			H			491,9 ; 2,35 Méthode 3
21			H			490 ; 2,34 Méthode 3
22			H			505,7 ; 2,59 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
23			H			507,8 ; 2,53 Méthode 3
24			H			496,8 ; 2,51 Méthode 3
25			H			539,8 ; 2,61 Méthode 3
26			H			547,8 ; 2,61 Méthode 3
27			H			516 ; 2,19 Méthode 3


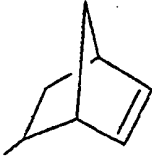
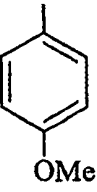
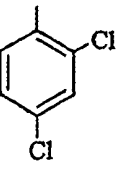

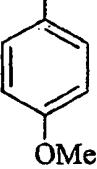
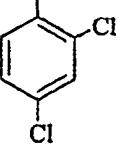

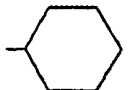
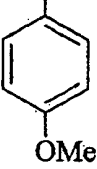
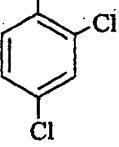

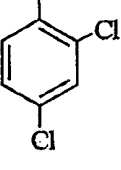
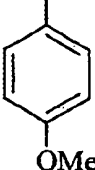

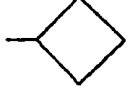
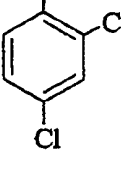
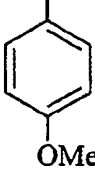
Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
28			H			567,8 ; 2,59 Méthode 3
29			H			585,7 ; 2,57 Méthode 3
30			H			576 ; 2,34 Méthode 3
31			H			553,8 ; 2,58 Méthode 3
32			H			550,8 ; 2,54 Méthode 3


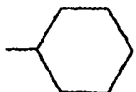
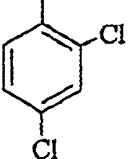
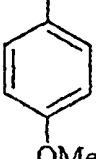

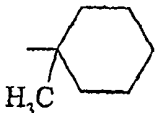
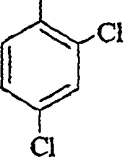
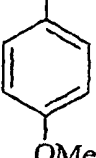

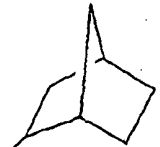
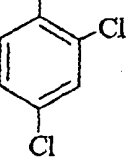
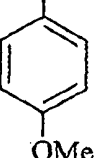

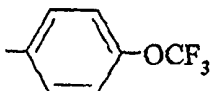
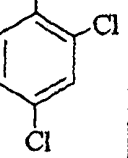
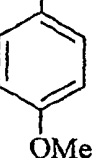

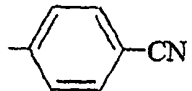
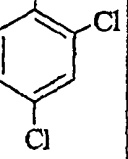


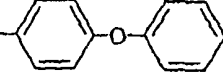
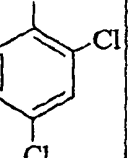
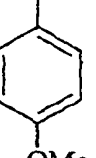
Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
33			H			550,8 ; 2,54 Méthode 3
34			H			503,8 ; 2,63 Méthode 3
35			H			479,4 ; 2,02 Méthode 3
36			H			493,5 ; 2,08 Méthode 3
37			H			505,5 ; 2,09 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) Méthode RMN
38			H			505,4 ; 2,09 Méthode 3
39			H			505,4 ; 2,07 Méthode 3
40			H			517,4 ; 2,06 Méthode 3
41			H			523,5 ; 2,13 Méthode 3
42			H			555,4 ; 2,15 Méthode 3
43			H			555,5 ; 2,16 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
44			H			519,5 ; 2,04 Méthode 3
45			H			519,5 ; 2,04 Méthode 3
46			H			519,4 ; 2,03 Méthode 3
47			H			577,5 ; 2,13 Méthode 3
48			H			541,5 ; 2,13 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) Méthode RMN
49			H			565,3 ; 2,15 Méthode 3
50			H			517,4 ; 2,08 Méthode 3
51			H			541,5 ; 2,15 Méthode 3
52			H			544,5 ; 2,07 Méthode 3
53			H			528,5 ; 2,12 Méthode 3
54			H			486,46 ; 11,77 Méthode 1

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) Méthode RMN
55			H			484,45 ; 11,30 Méthode 1
56		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			490,49 ; 12,04 Méthode 1
57			H			488,47 ; 11,84 Méthode 1
58		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			490 ; 2,24 Méthode 3
59			H			446 ; 2,15 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; τ(mn) Méthode RMN
60			H			473,9 ; 2,18 Méthode 3
61			H			487,9 ; 2,19 Méthode 3
62			H			485,9 ; 2,21 Méthode 3
63			H			551,8 ; 2,22 Méthode 3
64			H			- ; 2,11 Méthode 3
65			H			559,8 ; 2,31 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) Méthode RMN
66			H			532,9 ; 2,20 Méthode 3
67			H			563,9 ; 2,41 Méthode 3
68			H			563,8 ; 2,17 Méthode 3
69			H			571,9 ; 2,18 Méthode 3
70			H			489,6 ; 1,99 Méthode 3

Composés N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) Méthode RMN
71			H			501,5 ; 1,98 Méthode 3
72			H			559,5 ; 2,07 Méthode 3
73			H			537,6 ; 2,03 Méthode 3

Composé N° 1 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,83 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ; 2,20 : mt : 1H ; 4,81 : d : 2H ; 7,00-7,55 : m : 7H ; 7,70 : d : 1H ; 8,56 : t : 1H.

Composé N° 7 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,83 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ; 2,20 : mt : 1H ; 4,48 : d : 2H ; 6,95-7,55 : m : 7H ; 7,69 : d : 1H ; 8,55 : t : 1H.

Composé N° 9 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,80 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ; 2,08 : mt : 1H ; 4,49 : d : 2H ; 6,95-7,55 : m : 7H ; 7,69 : d : 1H ; 8,55 : t : 1H.

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* ($IC_{50} \leq 5 \cdot 10^{-7} M$) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-

Carmona et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 22330-22339.

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

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

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

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

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

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance. De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

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

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, de la cirrhose chronique du foie, de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite, de l'asthme, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, de l'interruption de grossesse prématurée, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement de l'ostéoporose.

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

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

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un solvat ou

hydrate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

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

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

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

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

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

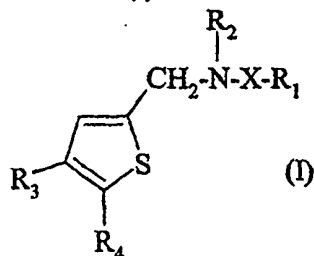
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend

l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un groupe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}(\text{R}_5) \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}(\text{R}_5)- \end{array}$;

- R₁ représente :

- . un (C₆-C₁₂)alkyle ;
- . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂) non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- . un méthyle substitué par un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ et non substitué ou substitué une ou plusieurs fois sur le carbocycle par un (C₁-C₄)alkyle ;
- . un phényle mono-, di- ou -trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylamino, un di-(C₁-C₄)alkylamino, un cyano, un radical trifluorométhyle, un radical trifluorométhoxy, un groupe S(O)_nAlk, un groupe (C₁-C₄)alkylcarbonyle, un méthylènedioxy ; ou parmi un radical phényle, phénoxy, pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle ou pyrazolyle, lesdits radicaux étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un (C₁-C₄)alkyle ;
- . un benzyle mono- ou disubstitué sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle, un radical (trifluorométhyl)thio, ou substitué en alpha par un ou deux groupes semblables ou différents choisis parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₃-C₇)cycloalkyle, ou un radical pyrrolyle ;
- . un phénéthyle non substitué ou mono- ou disubstitué sur le phényle par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;

- . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronaphtyle ou un 5, 6, 7, 8-tétrahydronaphtyle non substitué ou mono- ou disubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ;
 - . un benzhydryle ; un benzhydrylméthyle ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
 - R₃ représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
 - R₄ représente un phényle non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par des substituants choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un radical trifluorométhyle ou un groupe S(O)_nAlk ;
 - R₅ représente un atome d'hydrogène ou un (C₁-C₃)alkyle ;
 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - Alk représente un (C₁-C₄)alkyle ;
- ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle -X- représente un radical -CO- et les substituants R₁ à R₄ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle -X- représente un radical -CON(R₅)- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
 4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle -X- représente un radical -CSN(R₅)- et les substituants R₁ à R₅ sont tels que définis pour les composés de formule (I) à la revendication 1 ;
ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
 5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
 - X représente un groupe -CO-, un groupe -CONH- ou un groupe -CSNH- ;
 - R₁ représente :
 - . un 1-propylbutyle ; un 1-éthylpentyle ; un 1-méthylpentyle ;
 - . un cycloheptyle ; un 1-méthylcyclopropyle ; un cyclobutyle ; un cyclopentyle ; un cyclohexyle ; un 1-méthylcyclohexyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yle ; un bicyclo [2.2.1]hept-5-ène-2-yle ;

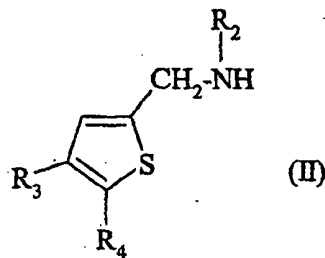
- . un cyclohexylméthyle ; un cycloheptylméthyle ; un bicyclo [2.2.1]hept-2-yl méthyle ;
 - . un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2-fluorophényle ; un 3-fluorophényle ; un 4-fluorophényle ; un 3,5-difluorophényle ; un 2,5-difluorophényle ; un 2-méthoxyphényle ; un 3-méthoxyphényle ; un 3-cyanophényle ; un 4-cyanophényle ; un 3-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhyl)phényle ; un 4-(trifluorométhoxy)phényle ; un 3-acétylphényle ; un biphényl-2-yle ; un biphényl-4-yle ; un 1,3-benzodioxol-5-yle ; un 4-phénoxyphényle ; un 4-(1*H*-pyrrol-1-yl)phényle ;
 - . un 2-fluorobenzyle ; un 3-fluorobenzyle ; un 4-fluorobenzyle ; un 4-(trifluorométhyl)benzyle ; un 4-[(trifluorométhyl)thio]benzyle ; un α -cyclohexylbenzyle ; un α -(1*H*-pyrrol-1-yl) benzyle ;
 - . un 4-(trifluorométhyl) phénéthyle ;
 - . un benzhydryle : un benzhydrylméthyle ;
 - . un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-2-yle ; un 1, 2, 3, 4-tétrahydronapht-1-yle ; un 5, 6, 7, 8-tétrahydronapht-1-yle ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
 - R₃ représente un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;
 - R₄ représente un 4-chlorophényl ; un 2,4 dichlorophényle ; un 4-méthoxyphényle ;
- ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 dans laquelle :
- X représente un groupe -CO- ou un groupe -CONH- ;
 - R₁ représente :
 - . un 1-propylbutyle ; un 1-éthylpentyle ; un 1-méthylpentyle ;
 - . un cycloheptyle ;
 - . un cycloheptylméthyle ;
 - . un biphényl-2-yle ;
 - R₂ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
 - R₃ représente un 4-bromophényle ; un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ;
 - R₄ représente un 4-chlorophényle ; un 2,4-dichlorophényle ;
- ainsi que leur hydrate ou leur solvat.
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 choisi parmi :

- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-éthylhexanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-méthylhexanamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cycloheptanecarboxamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cycloheptylacétamide ;
- N-biphényl-2-yl-N'-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-urée ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propyl pentanamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-méthyl hexanamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-éthyl hexanamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cyclo heptanecarboxamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-N-méthyl cycloheptanecarboxamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cyclo heptylacétamide ;
- N-[[4-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-2-cyclo heptyl-N-méthylacétamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-cyclo heptanecarboxamide ;
- N-[[5-(4-chlorophényl)-4-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-N-méthyl cycloheptanecarboxamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-1-méthyl cyclohexanecarboxamide ;
- 4-chloro-N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl] benzamide ;
- N-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-4-(trifluoro méthyl)benzamide ;

- 1-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]-3-(4-fluorophényl)urée ;
 - 1-(4-bromophényl)-3-[[4-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-thiényl]méthyl]urée ;
 - N-[[5-(2,4-dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]bicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxamide ;
 - N-[[5-(2,4-dichlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide ;
 - N-[[4-(2,4-dichlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-2-thiényl]méthyl]-2-propylpentanamide ;
- ainsi que leur hydrate ou leur solvat.

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

on traite un composé de formule :



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

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

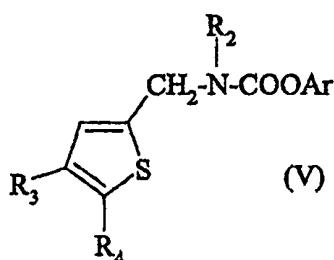


dans laquelle R_1 est tel que défini pour un composé de formule (I) à la revendication 1, lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe -CO- ;

- soit par un halogénoformiate de formule :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et Ar représente un phényle ou un 4-nitrophényle pour obtenir un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis pour un composé de formule (I) à la revendication 1, que l'on fait réagir ensuite avec une amine de formule :



dans laquelle R_1 et R_5 sont tels que définis pour un composé de formule (I), lorsqu'on doit préparer un composé de formule (I) dans laquelle -X- représente un groupe $-\text{CON}(\text{R}_5)-$.

- soit par un isothiocyanate de formule :



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

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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000219

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D333/20 A61K31/381 A61P37/00 A61P29/00 A61P25/28 A61P25/30 A61P25/18 A61P3/04 A61P1/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 576 357 A (ELF SANOFI; SANOFI) 29 décembre 1993 (1993-12-29) page 19, ligne 59 - page 20, ligne 7; revendication 1; exemple 172; tableaux XIV, XV, XVI	1-11
A	PALMER S L ET AL: "Review: Cannabinergic ligands" CHEMISTRY AND PHYSICS OF LIPIDS, LIMERICK, IR, vol. 121, 2002, pages 3-19, XP002977255 ISSN: 0009-3084 figure 9	1-11
P, Y	WO 2005/073197 A (SANOFI-AVENTIS; BARTH, FRANCIS; CONGY, CHRISTIAN; MARTINEZ, SERGE; RIN) 11 août 2005 (2005-08-11) revendications 1,7; tableau 1	1-11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 8 juin 2006		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 22/06/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Schuemacher, A

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000219

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P, Y	WO 2005/035488 A (SANOFI-AVENTIS; BARTH, FRANCIS; CONGY, CHRISTIAN; DUCOUX, JEAN-PHILIPP) 21 avril 2005 (2005-04-21) revendications 1,8 -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000219

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0576357	A	29-12-1993	AT 149489 T 15-03-1997
			AU 4143893 A 06-01-1994
			BR 1100409 A3 13-10-1999
			BR 9302435 A 11-01-1994
			CA 2098944 A1 24-12-1993
			CZ 9301172 A3 16-03-1994
			DE 69308395 D1 10-04-1997
			DK 576357 T3 15-09-1997
			ES 2101258 T3 01-07-1997
			FI 932891 A 24-12-1993
			FR 2692575 A1 24-12-1993
			GR 3023535 T3 29-08-1997
			HU 64526 A2 28-01-1994
			IL 106099 A 15-07-1998
			JP 3238801 B2 17-12-2001
			JP 6073014 A 15-03-1994
			MX 9303664 A1 31-01-1994
			NO 932296 A 27-12-1993
			NZ 247961 A 28-08-1995
			RU 2119917 C1 10-10-1998
			SK 65493 A3 02-02-1994
			TW 494096 B 11-07-2002
			ZA 9304511 A 22-02-1994
WO 2005073197	A	11-08-2005	FR 2864958 A1 15-07-2005
WO 2005035488	A	21-04-2005	FR 2860792 A1 15-04-2005

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680004418.3

[51] Int. Cl.

- C07D 333/20 (2006.01)
- A61P 25/30 (2006.01)
- A61K 31/381 (2006.01)
- A61P 25/18 (2006.01)
- A61P 37/00 (2006.01)
- A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008年2月20日

[11] 公开号 CN 101128451A

[51] Int. Cl. (续)

- A61P 29/00 (2006.01)
- A61P 1/00 (2006.01)
- A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2006.2.1

[21] 申请号 200680004418.3

[30] 优先权

[32] 2005.2.9 [33] FR [31] 0501366

[86] 国际申请 PCT/FR2006/000219 2006.2.1

[87] 国际公布 WO2006/084975 法 2006.8.17

[85] 进入国家阶段日期 2007.8.9

[71] 申请人 赛诺菲—安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 F·巴思 C·康吉 J·杜考克斯

M·里纳尔迪—卡莫纳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段家荣 林森

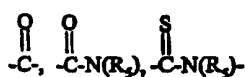
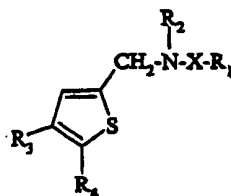
权利要求书 6 页 说明书 40 页

[54] 发明名称

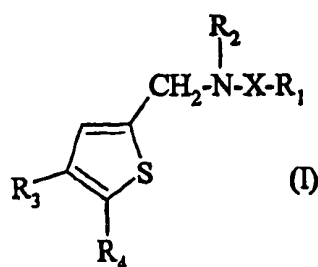
N - [(4,5 - 二苯基 - 2 - 噻吩基) 甲基] 胺衍生物、它们的制备与治疗用途

[57] 摘要

本发明的目的是符合下式(I)的化合物: 式中 X 代表式(II)基团; R₃代表未取代苯基或单-、二-或三取代苯基; R₄代表未取代苯基或单-、二-或三取代苯基; 制备方法与作为大麻化学成分的 CB₁ 受体的拮抗剂的用途。



1. 符合下式 (I) 的化合物:



式中:

- X 代表 -C(=O)- , $\text{-C(=O)-N(R}_5\text{)-}$, $\text{-C(=S)-N(R}_5\text{)-}$ 基团;

- R₁ 代表:

• (C₆-C₁₂) 烷基;

• (C₃-C₁₂) 非芳族碳环基, 它未被取代或被 (C₁-C₄) 烷基取代一次或多次;

• 被 C₃-C₁₂ 非芳族碳环基取代的甲基, 它未被取代或该碳环被 (C₁-C₄) 烷基取代一次或多次;

• 被独自选自如下取代基单-、二-或三取代的苯基: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基氨基、二-(C₁-C₄) 烷基氨基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、S(O)_nAlk 基团、(C₁-C₄) 烷基羰基基团、亚甲二氧基; 或选自苯基、苯氧基、吡咯基、咪唑基、吡啶基或吡唑基, 所述的基团未被取代或被 (C₁-C₄) 烷基取代一次或多次;

• 其苯基被独自选自如下取代基单-或二取代的苄基: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基、(三氟甲基) 硫代基, 或在 α 位被一个或两个选自如下相同或不同基团取代的苄基: (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基或吡咯基;

• 苯乙基, 它未被取代或其苯基被独自选自如下取代基单-或二取代: 卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基;

• 1、2、3、4-四氢萘基或 5、6、7、8-四氢萘基, 它未被取代或被独自选自如下取代基单-或二取代: (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、三氟甲基;

• 二苯甲基、二苯甲基甲基;

- R₂ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基;
 - R₃ 代表苯基, 它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代: 卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团;
 - R₄ 代表苯基, 它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代: 卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团;
 - R₅ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基;
 - n 代表 0、1 或 2;
 - Alk 代表(C₁-C₄)烷基;
- 以及它们的水合物或溶剂化物。
2. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 式中-X-代表-CO-基, 取代基 R₁-R₄ 是如权利要求 1 的式(I)化合物中所限定的; 以及它们的水合物或溶剂化物。
 3. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 式中-X- 代表-CON(R₅)-基, 取代基 R₁-R₅ 是如权利要求 1 的式(I)化合物中所限定的; 以及它们的水合物或溶剂化物。
 4. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 式中-X-代表-CSN(R₅)-基, 取代基 R₁-R₅ 是如权利要求 1 的式(I)化合物中所限定的; 以及它们的水合物或溶剂化物。
 5. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 式中:
 - X 代表-CO-基团、-CONH-基团或-CSNH-基团;
 - R₁ 代表:
 - 1-丙基丁基、1-乙基戊基、1-甲基戊基;
 - 环庚基、1-甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-甲基环己基、双环[2.2.1]庚-2-基; 双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基;
 - 环己基甲基、环庚基甲基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基;
 - 4-溴苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-乙酰基苯基、联苯-2-基、联苯-4-基、1,3-苯并二噁茂-5-基、4-苯氧基苯基、4-(1H-吡咯-1-基)苯基;

•2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-[(三氟甲基)硫代]苄基、 α -环己基苄基、 α -(1H-吡咯-1-基)苄基；

•4-(三氟甲基)苯乙基；

•二苯甲基、二苯甲基甲基；

•1,2,3,4-四氢萘-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基；

- R_2 代表氢原子或甲基；

- R_3 代表 4-溴苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基；

- R_4 代表 4-氯苯基、2,4 二氯苯基、4-甲氧基苯基；

以及它们的水合物或溶剂化物。

6.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物，式中：

- X 代表-CO-基团或-CONH-基团；

- R_1 代表：

•1-丙基丁基、1-乙基戊基、1-甲基戊基；

•环庚基；

•环庚基甲基；

•联苯-2-基；

- R_2 代表氢原子或甲基；

- R_3 代表 4-溴苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基；

- R_4 代表 4-氯苯基、4-二氯苯基；

以及它们的水合物或溶剂化物。

7.根据权利要求 1 所述的式(I)化合物，它选自：

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺；

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-乙基己酰胺；

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-甲基己酰胺；

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰

胺；

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基乙酰

胺；

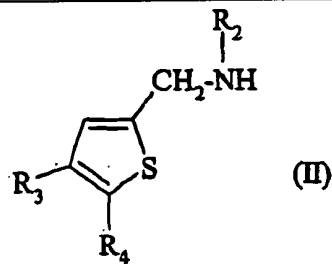
-N-联苯-2-基-N'-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-

脲；

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺；

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-甲基己酰胺；

- N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-乙基己酰胺;
- N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰胺;
- N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-N-甲基环庚烷甲酰胺;
- N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基乙酰胺;
- N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基-N-甲基乙酰胺;
- N-[[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰胺;
- N-[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-N-甲基环庚烷甲酰胺;
- N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-1-甲基环己烷甲酰胺;
- 4-氯-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]苯酰胺;
- N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-(三氟甲基)苯酰胺;
- 1-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-3-(4-氯苯基)脲;
- 1-(4-溴苯基)-3-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]脲;
- N-[[5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺;
- N-[[5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺;
- N-[[4-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺;
- 以及它们的水合物或溶剂化物。
- 8.根据权利要求1所述式(I)化合物的制备方法,其特征在于:
如下处理下式化合物:



式中 R_2 、 R_3 和 R_4 是如权利要求 1 中式(I)化合物所定义的：

- 或者当制备式(I)化合物，式中-X-代表-CO-基团时，使用下式酸或这种酸的官能衍生物：

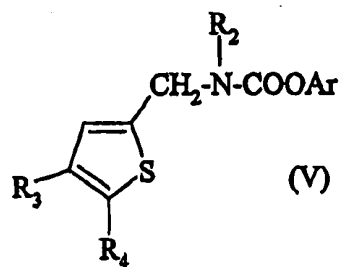


式中 R_1 是如权利要求 1 中式(I)化合物所定义的；

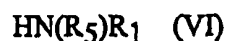
- 或者当制备式(I)化合物，式中-X-代表-CON(R_5)-基团时，使用下式卤代甲酸酯：



式中 Hal 代表卤素原子，而 Ar 代表苯基或 4-硝基苯基，得到下式中间化合物：



式中 R_2 、 R_3 和 R_4 是如权利要求 1 中式(I)化合物所定义的，它再与下式胺进行反应：



式中 R_1 和 R_5 是如式(I)化合物所定义的，

-或者当制备式(I)化合物，式中-X-代表-CSNH-基团时，使用下式异硫氰酸酯：



式中 R_1 是如权利要求 1 中式(I)化合物所定义的。

9. 药品, 其特征在于它含有根据权利要求 1-7 中任一权利要求所述的式(I)化合物, 或式(I)化合物的水合物或溶剂化物。

10. 药物组合物, 其特征在于它含有根据权利要求 1-7 中任一项权利要求所述的式(I)化合物, 或该化合物的水合物或溶剂化物, 以及至少一种在药物上可接受的赋形剂。

11. 根据权利要求 1-7 中任一项权利要求所述的式(I)化合物在制备药品中的用途, 所述药品用于治疗 and 预防食欲障碍、胃-肠道障碍、发炎现象、免疫系统疾病、精神病障碍、酒精依赖性、烟碱依赖性。

N-[(4,5-二苯基-2-噻吩基)甲基]胺衍生物、
它们的制备与治疗用途

本发明的目的是取代的 N-[(4,5-二苯基-2-噻吩基)甲基]胺衍生物, 它们的制备与治疗用途。

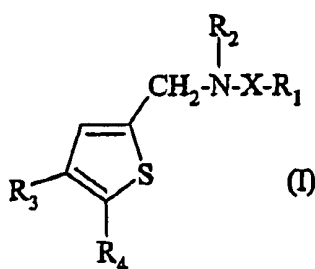
专利 US 5 624 941、EP 0 576 357、EP 0 656 354、EP 1 150 961 和 WO 2005/073197 具体地描述了对大麻化学成分的 CB₁ 受体具有亲和力的二苯基吡唑衍生物。

国际申请 WO 91/19708 和专利申请 EP0 024 042、EP 0 055 470、EP 0 055 471 和 US 4 432 974 描述了具有消炎和镇痛性能的 4,5-二芳基噻吩衍生物。

国际申请 WO 2005/035488 描述了噻吩-2-甲酰胺衍生物。

现在已发现取代的 N-[(4,5-二苯基-2-噻吩基)甲基]胺新衍生物, 它们对大麻化学成分 (cannabinoïdes) 的 CB₁ 受体具有拮抗性质。

本发明的目的是符合下式的化合物:



式中:

- X 代表 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-N}(\text{R}_2) \end{matrix}$, $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{C-N}(\text{R}_2) \end{matrix}$ 基团;

- R₁ 代表:

•(C₆-C₁₂)烷基;

•(C₃-C₁₂)非芳族碳环基(radical carbocyclique), 它未被取代或被(C₁-C₄)烷基取代一次或多次;

•被 C₃-C₁₂ 非芳族碳环基取代的甲基, 它未被取代或该碳环被(C₁-C₄)烷基取代一次或多次;

•被独自选自如下取代基单-、二-或三取代的苯基：卤素原子、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)烷基氨基、二-(C₁-C₄)烷基氨基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、S(O)_nAlk 基团、(C₁-C₄)烷基羰基基团、亚甲二氧基 (méthylènedioxy)；或选自苯基、苯氧基、吡咯基、咪唑基、吡啶基或吡唑基，所述的基团未被取代或被(C₁-C₄)烷基取代一次或多次；

•其苯基被独自选自如下取代基单-或二取代的苜基：卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基、(三氟甲基)硫代基，或在 α 位被一个或两个选自如下相同或不同基团取代的苜基：(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)环烷基或吡咯基；

•苜乙基，它未被取代或其苜基被独自选自如下取代基单-或二取代：卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基；

•1、2、3、4-四氢萘基或5、6、7、8-四氢萘基，它未被取代或被独自选自如下取代基单-或二取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基；

•二苜甲基(benzhydryle)、二苜甲基甲基；

- R₂ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基；

- R₃ 代表苜基，它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代：卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团；

- R₄ 代表苜基，它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代：卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团；

- R₅ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基；

- n 代表 0、1 或 2；

- Alk 代表(C₁-C₄)烷基。

这些式(I)化合物可以含有一个或多个不对称的碳原子。因此，它们可能以对映异构体或非对映异构体形式存在。这些对映异构体、非对映异构体以及它们的混合物，其中包括这些外消旋混合物，是本发明的一部分。

这些式(I)化合物也可以以水合物或溶剂化物形式存在，即与一个或多个水分子或溶剂组合或化合的形式存在。这样一些水合物和溶剂化物也是本发明的一部分。

卤素原子应该理解是溴、氯、氟或碘原子。

(C₁-C₃)烷基或分别地(C₁-C₄)烷基或(C₆-C₁₂)烷基应该理解是有 1-3 个碳原子或分别地 1-4 个碳原子或 6-12 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、己基、异己基、戊基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。

(C₁-C₄)烷氧基应该理解是有 1-4 个碳原子的直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基。

(C₃-C₇)环烷基应该理解是有 3-7 个碳原子的环烷基基团, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

C₃-C₁₂ 非芳族碳环基包括单环基或稠合、桥联或螺旋的多环基。这些单环基包括这些环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。这些稠合、桥联或螺旋的二环或三环基例如包括降冰片基、冰片基、异冰片基、正金钢烷基、金钢烷基、螺[5.5]十一烷基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[3.1.1]庚基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基。

在这些式(I)化合物中, 本发明的目的, 区别:

-式(IA)化合物, 式中-X-代表-CO-基, 取代基 R₁-R₄ 是如式(I)化合物中所定义的;

-式(IB)化合物, 式中-X-代表-CON(R₅)-基, 取代基 R₁-R₅ 是如式(I)化合物中所定义的;

-式(IC)化合物, 式中-X-代表-CSN(R₅)-基, 取代基 R₁-R₅ 是如式(I)化合物中所定义的。

根据本发明, 优选式(I)化合物, 式中:

-X 代表 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C-N(R}_5\text{)} \end{array}$ 基团;

- R₁ 代表:

•(C₆-C₁₂)烷基;

•(C₃-C₇)环烷基, 它未被取代或被(C₁-C₃)烷基基团取代一次或多次;

•(C₃-C₇)环烷基甲基, 它未被取代或该碳环被(C₁-C₃)烷基取代一次或多次;

•被独自选自如下取代基单-、二-或三取代的苯基: 卤素原子、(C₁-

C₄)烷氧基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、S(O)_nAlk 基团、(C₁-C₄)烷基羰基基团、苯基;

•被独自选自如下取代基单-或二取代的苄基: 卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基;

- R₂ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基;

- R₃ 代表苯基, 它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代: 卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团;

- R₄ 代表苯基, 它未被取代或被独自选自如下取代基单-、二-或三取代: 卤素原子、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲基或 S(O)_nAlk 基团;

- R₅ 代表氢原子或(C₁-C₃)烷基;

- n 代表 0、1 或 2;

- Alk 代表(C₁-C₄)烷基;

它们呈碱形式以及水合物或溶剂化物形式。

在这些式(I)化合物, 即本发明的目的中, 第一组化合物是由这些化合物组成的, 其中:

- X 代表 -CO-基团、-CONH-基团或-CSNH-基团;

- 和/或 R₁ 代表:

•1-丙基丁基、1-乙基戊基、1-甲基戊基;

•环庚基、1-甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-甲基环己基、双环[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基;

•环己基甲基、环庚基甲基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基;

•4-溴苯基、4-氟苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-乙酰基苯基、联苯-2-基、联苯-4-基、1,3-苯并二噁茂(benzodioxol)-5-基、4-苯氧基苯基、4-(1H-吡咯-1-基)苯基;

•2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-[(三氟甲基)硫代]苄基、α-环己基苄基、α-(1H-吡咯-1-基)苄基;

•4-(三氟甲基)苯乙基;

•二苯甲基、二苯甲基甲基;

- 1,2,3,4-四氢萘-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基;
- 和/或 R_2 代表氢原子或甲基;
- 和/或 R_3 代表 4-溴苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基;
- 和/或 R_4 代表 4-氯苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基;

以及它们的水合物或溶剂化物。

在这后一组化合物中,可以列举式(I)化合物,其中:

- X 代表 -CO- 基团、-CONH- 基团或 -CSNH- 基团;
 - R_1 代表:
 - 1-丙基丁基、1-乙基戊基、1-甲基戊基;
 - 环庚基、1-甲基环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-甲基环己基、双环[2.2.1]庚-2-基、双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基;
 - 环己基甲基、环庚基甲基、双环[2.2.1]庚-2-基甲基;
 - 4-溴苯基、4-氯苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,5-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-乙酰基苯基、联苯-2-基、联苯-4-基、1,3-苯并二噁茂-5-基、4-苯氧基苯基、4-(1H-吡咯-1-基)苯基;
 - 2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、4-(三氟甲基)苄基、4-[(三氟甲基)硫代]苄基、 α -环己基苄基、 α -(1H-吡咯-1-基)苄基;
 - 4-(三氟甲基)苯乙基;
 - 二苯甲基、二苯甲基甲基;
 - 1,2,3,4-四氢萘-2-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基;
 - R_2 代表氢原子或甲基;
 - R_3 代表 4-溴苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基;
 - R_4 代表 4-氯苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基;
- 以及它们的水合物或溶剂化物。
- 在这后一组化合物中 可以列举式(I)化合物,其中:
- X 代表 -CO- 基团或 -CONH- 基团;
 - R_1 代表:
 - 1-丙基丁基、1-乙基戊基、1-甲基戊基;
 - 环庚基;
 - 环庚基甲基;

•联苯-2-基;

-R₂代表氢原子或甲基;

-R₃代表4-溴苯基、4-氯苯基、2,4-二氯苯基;

-R₄代表4-氯苯基、2,4-二氯苯基;

以及它们的水合物或溶剂化物。

在式(I)化合物,即本发明的目的中,特别可以列举下述化合物:

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺
(pentanamide);

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-乙基己酰胺
(hexanamide);

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-甲基己酰胺;

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰胺
(carboxamide);

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基乙酰胺
(acétamide);

-N-联苯-2-基-N'-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-
脲;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-甲基己酰胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-乙基己酰胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰
胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-N-甲基环庚烷
甲酰胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基乙酰
胺;

-N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-环庚基-N-甲
基乙酰胺;

-N-[[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-环庚烷甲酰
胺;

-N-[[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-N-甲基环庚烷
甲酰胺;

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-1-甲基环己烷甲酰胺;

-4-氯-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]苯酰胺 (benzamide);

-N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-(三氟甲基)苯酰胺;

-1-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-3-(4-氟苯基)脲;

-1-(4-溴苯基)-3-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]脲;

-N-[[5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]双环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺;

-N-[[5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺;

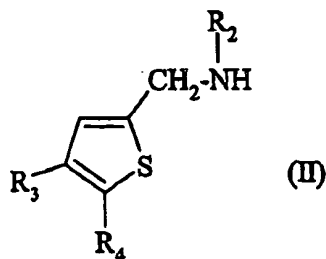
-N-[[4-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺;

以及它们的水合物或溶剂化物。

在下文中，离去基团应该理解是通过异裂键断裂很容易从分子中分裂出去并有电子对离开的基团。例如取代反应时，这个基团因此很容易被其它基团置换。这样一些离去基团例如是卤素或活性羟基，像甲烷磺酸酯、苯磺酸酯、p-甲苯磺酸酯、三氟甲基磺酸酯、乙酸酯等。在《有机化学进展》(Advances in Organic Chemistry), J. March, 第3版, Wiley Interscience, 1985年, 第310-316页中给出了离去基团实例以及它们的制备方法参考文献。

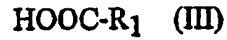
根据本发明，可以根据一种方法制备式(I)化合物，该方法的特征在于：

如下处理下式化合物：



式中 R_2 、 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的：

- 或者应该制备式(I)化合物，式中 -X- 代表 -CO- 基团时，使用酸或下式这种酸的官能衍生物：

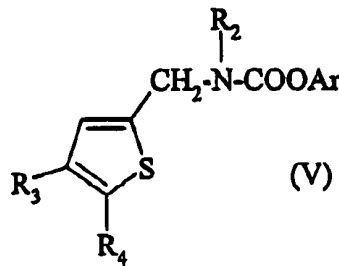


式中 R_1 是如式(I)化合物所定义的；

- 或者应该制备式(I)化合物，式中 -X- 代表 -CON(R_5)- 基团时，使用下式卤代甲酸酯(halogénoformiate)：



式中 Hal 代表卤素原子，而 Ar 代表苯基或 4-硝基苯基，得到下式中间化合物：



式中 R_2 、 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的，它再与下式胺进行反应：



式中 R_1 和 R_5 是如式(I)化合物所定义的。

- 或者应该制备式(I)化合物，式中 -X- 代表 -CSNH- 基团时，使用下式异硫氰酸酯：



式中 R_1 是如式(I)化合物所定义的。

如果必要，通过与相应的式(I)化合物(式中 R_5 代表氢原子)的烷基化反应，可以制备式(I)化合物，式中 R_5 代表 (C_1 - C_3) 烷基基团。

使用式(III)酸本身处理式(II)化合物时，在例如二氯甲烷、二氯乙

烷、N,N-二甲基甲酰胺或四氢呋喃的溶剂中，在-10℃至溶剂回流温度的温度下，在肽化学所使用偶合剂的存在下，该偶合剂例如是1,3-二环己基碳化二亚胺(dicyclohexyl carbodiimide)或六氟磷酸苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷鎓盐或六氟磷酸苯并三唑-1-氧基三(吡咯烷并)磷鎓盐或四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓盐，在例如三乙胺、N,N-二异丙基乙基胺或4-二甲基氨基吡啶的碱的存在下操作。

作为酸(III)官能衍生物，可以使用酰基氯、酸酐、混合酸酐、C₁-C₄烷基酯，其中烷基是直链或支链的、活性酯，例如p-硝基苯基酯。

因此在本发明的方法中，还可以在例如含氯溶剂(例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿)、醚(例如四氢呋喃、二噁烷)或酰胺(例如N,N-二甲基甲酰胺)的溶剂中，在惰性气氛下，在0℃至环境温度的温度下，在例如三乙胺、N-甲基吗啉或吡啶的叔胺存在下，让由磺酰氯或草酰氯与式(III)酸反应得到的酰基氯同式(II)化合物进行反应。

一种实施方案是在例如三乙胺的碱存在下，通过氯甲酸乙酯与式(III)酸的反应制备式(III)酸的混合酸酐，并在例如二氯甲烷的溶剂中，在惰性气氛下，在室温下，在例如三乙胺的碱存在下，让该混合酸酐与式(II)化合物进行反应。

用式(IV)卤代甲酸酯处理式(II)化合物时，在例如三乙胺的碱存在下，在例如二氯甲烷的溶剂中，在0℃至室温的温度下进行操作。然后在例如二氯甲烷的溶剂中，在例如三乙胺的碱存在下，在0℃至溶剂回流温度的温度下让如此得到的式(V)中间化合物与式(VI)胺进行反应。

根据该方法的一个实施方案，在例如三乙胺的碱存在下，在例如二氯甲烷的溶剂中，在室温至溶剂回流温度的温度下，通过式(II)化合物与式R¹-N=C=O(VII)异氰酸酯的反应，可以制备式(I)化合物，式中-X-代表-CON(R₅)-基团，式中R₅=H。

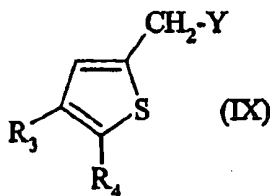
根据该方法的另一个实施方案，在例如三乙胺的碱存在下，在例如二氯甲烷的溶剂中，在0℃至室温的温度下，通过式(II)化合物与式ClCON(R₅)R₁(VIII)化合物的反应，可以制备式(I)化合物，式中-X-代表-CON(R₅)-基团。

根据该方法的另一个实施方案，在例如氢氧化钠的碱存在下，在例如N,N-二甲基甲酰胺的溶剂中，在室温至溶剂回流温度的温度下，通过式(I)化合物，式中R₂=H，与(C₁-C₃)烷基卤的反应，可以制备式(I)化合物，

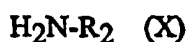
式中 R_2 代表 (C_1-C_3) 烷基。

按照通常的方法，例如采用结晶或色谱法从反应介质中分离与纯化如此得到的式(I)化合物。

通过下式化合物：



式中 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的， Y 代表如前面定义的离去基团(groupe partant)，优选地卤素原子或活性羟基，例如甲烷磺酸酯、苯磺酸酯、*p*-甲苯磺酸酯或三氟甲基磺酸酯基团，与下式化合物的反应制备式(II)化合物：

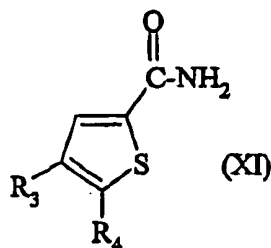


式中 R_2 是如式化合物所定义的(I)。

在例如 *N,N*-二甲基甲酰胺、乙腈、二氯甲烷、甲苯或丙-2-醇的溶剂中，在碱的存在下或没有碱时进行这个反应。使用碱时，它选自例如三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺或 *N*-甲基吗啉的有机碱。在 $0^\circ C$ 至溶剂回流温度的温度下进行这个反应。

根据一个实施方案，通过式(IX)化合物，式中 $Y=Cl$ ，与 1,3,5,7-四氮杂三环[3.3.1^{3,7}]癸烷(或六亚甲基四胺)的反应，接着使用例如盐酸的强酸进行水解，也可以制备式(II)化合物，式中 $R_2=H$ 。

根据另一个实施方案，通过还原下式化合物：

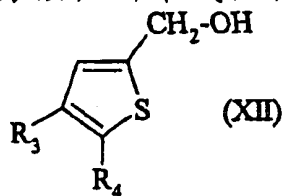


式中 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的，也可以制备式(II)化合物，式中 $R_2=H$ 。在例如四氢呋喃的溶剂中，在室温至溶剂回流温度的温度下，使用例如硼烷的还原剂进行这种还原反应，接着进行酸解。

式(III)化合物是已知的。

式(IV)、(VI)、(VII)和(VIII)化合物是已知的或是根据已知方法制备的。

根据前面列举的通常方法，由下式化合物制备式(IX)化合物：



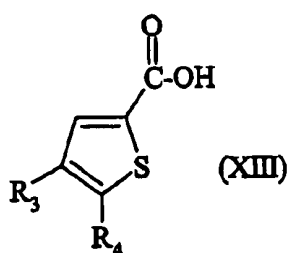
式中 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的。

因此，例如在式(IX)化合物中，Y 代表卤素原子时，在例如二氯甲烷的溶剂中，在 -10°C 至室温的温度下，使用例如 PCl_5 、 PBr_3 、 HBr 或 BBr_3 的卤化剂处理式(XII)化合物。

在式(IX)化合物中，Y 代表甲烷磺酸酯、苯磺酸酯、p-甲苯磺酸酯或三氟甲烷磺酸酯时，让式(XII)化合物与式 $\text{W-SO}_2\text{-Cl}$ 磺酰氯进行反应，式中 W 代表甲基、苯基、p-甲苯基或三氟甲基。在例如三乙胺、吡啶或 N,N-二异丙基乙胺的碱存在下，在例如二氯甲烷或甲苯的溶剂中，在 -20°C 至溶剂回流温度的温度下进行这个反应。

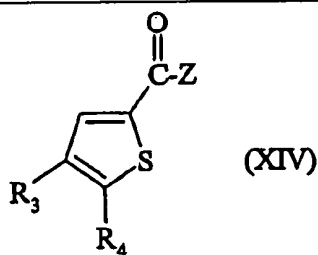
式(X)化合物是已知的。

通过一种酸或下式这种酸的官能衍生物与氨水 (ammoniaque) 的反应制备式(XI)化合物：



式中 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的。

通过下式化合物的还原反应制备式(XII)化合物：



式中 R_3 和 R_4 是如式(I)化合物所定义的, Z 代表羟基或 (C_1-C_2) 烷氧基。

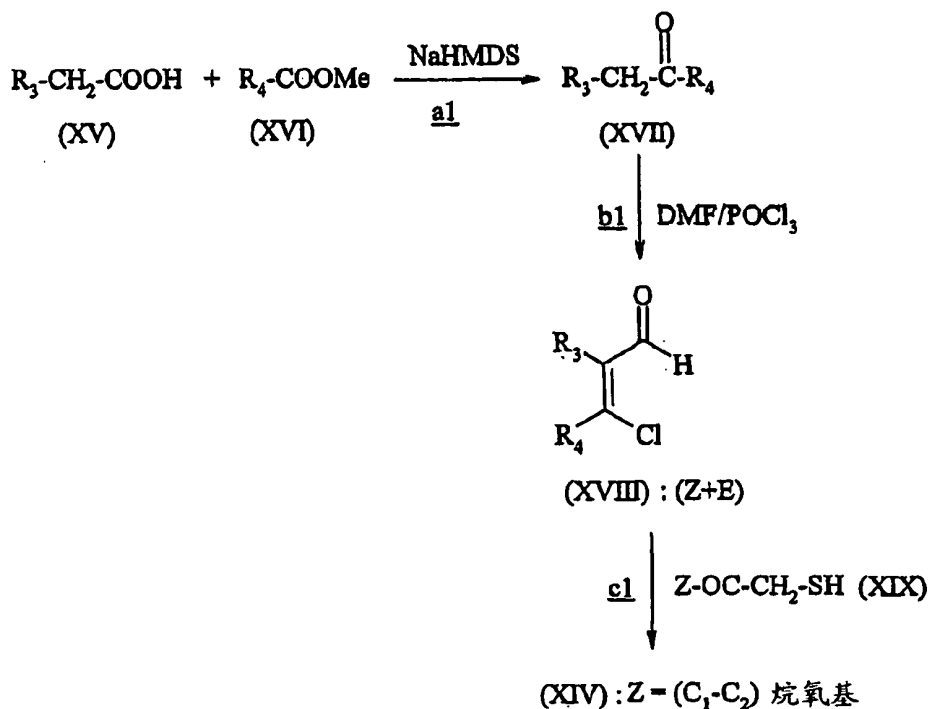
在例如硼氢化钠或氢化锂铝的还原剂存在下, 在例如四氢呋喃的溶剂中, 在 -20°C 至室温的温度下进行这个反应。还原式(XIV)化合物, 式中 $Z=\text{OH}$ 时, 这种酸可以在三乙胺的存在下通过与氯甲酸乙酯的反应进行预活化。

通过通常水解式(XIV)化合物, 式中 $Z=(C_1-C_2)$ 烷氧基, 制备式(XIII)化合物或式(XIV)化合物, 式中 $Z=\text{OH}$ 。

使用例如碱金属氢氧化物, 像氢氧化钠或氢氧化钾, 在例如水、甲醇、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷或这些溶剂混合物的溶剂中, 在 0°C 至溶剂回流温度的温度下, 通过在碱性介质中水解进行这个反应。

根据下面流程 I 制备式(XIV)化合物, 式中 $Z=(C_1-C_2)$ 烷氧基。

流程 I



在流程 I 的步骤 a1, 例如在六甲基二硅氮烷(hexaméthylidisilazane)碱金属盐, 像钠盐的存在下, 在例如四氢呋喃的溶剂中, 在-70°C至0°C的温度下进行式(XV)化合物与式(XVI)化合物的反应。

在步骤 b1, 在例如 1,2-二氯乙烷的溶剂中, 在-10°C至溶剂回流温度的温度下, 让如此得到的式(XVII)化合物与 N,N-二甲基甲酰胺/氯氧化磷混合物进行反应。

在步骤 c1, 在例如 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯的碱存在下, 在例如乙腈的溶剂中, 在室温至溶剂回流温度的温度下, 让如此得到的式(XVIII)化合物与式(XIX)化合物进行反应。

式(XV)、(XVI)、(XIX)和(XX)化合物是已知的, 或是根据已知方法制备的。

下面的实施例描述了本发明某些化合物的制备。这些实施例不是限制性的, 只是说明本发明。例证性的化合物序号在下表 I 中已列出, 该表说明了本发明一些化合物的化学结构与物理性能。

在这些制备与实施例中采用了下述缩写:

醚: 乙醚

异醚: 异丙醚

DMSO: 二甲基亚砷

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

THF: 四氢呋喃

TBTU: 四氟硼酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓盐

DCM: 二氯甲烷

AcOEt: 乙酸乙酯

DIPEA: 二异丙基乙胺

DBU: 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯

TFA: 三氟乙酸

2N 盐酸醚: 2N 盐酸乙醚溶液

F: 熔点

TA: 室温

Eb: 沸腾温度

CLHP: 高效液相色谱

二氧化硅 H: Merck (DAJRMSTAD)销售的硅胶 60 H

缓冲溶液 pH = 2: 16.66g KHSO₄ 和 32.32g K₂SO₄ 在 1 升水中的溶液。

在 200MHz 记录了在 DMSO-d₆ 中的质子核磁共振谱(¹H NMR)。以 ppm 表示化学位移 δ。解释谱时, 使用了下述缩写: s: 单峰, d: 双重峰, t: 三重峰, q: 四重峰, m: 块状, mt: 多重峰, se: 展宽单峰, dd: 双二重线。

本发明的化合物采用联用 LC/UV/MS(液相色谱/UV 检测/质谱法)进行分析。测量分子峰(MH⁺)和以分表示的保留时间(tr)。

方法 1:

使用 Symmetry C18 柱, 2.1 × 50mm, 3.5μm, 30℃, 流量 0.4ml/m。

洗脱剂组成如下:

- 溶剂 A: 0.005%三氟乙酸(TFA)水溶液, pH 3.15;
- 溶剂 B: 0.005%TFA 在乙腈中的溶液。

梯度:

时间(分)	% A	% B
0	100	0
10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

在 λ=210nm 进行 UV 检测, 以正 ESI 化学电离方式进行质量检测。

方法 2:

使用 XTerra MS C18 柱, 2.1 × 50mm, 3.5μm, 30℃, 流量 0.4ml/m。

洗脱剂组成如下:

- 溶剂 A: 10mM 乙酸铵(AcONH₄)水溶液, pH 7;
- 溶剂 B: 乙腈。

梯度:

时间(分)	% A	% B
0	100	0

10	10	90
15	10	90
16	100	0
20	100	0

在 $\lambda=220\text{nm}$ 进行 UV 检测，以正 ESI 化学电离方式进行质量检测。

方法 3:

使用 XTerra MS C18 柱， $2.1 \times 50\text{mm}$ ， $3.5\mu\text{m}$ ， 30°C ，流量 0.8ml/m 。

洗脱剂组成如下:

-溶剂 A: 0.025%三氟乙酸(TFA)水溶液,

-溶剂 B: 0.025%TFA 在乙腈中的溶液。

梯度:

时间(分)	% A	% B
0	100	0
2	0	100
2.7	0	100
2.75	100	0

采用二极管阵列检测器在 $210\text{-}400\text{nm}$ 进行 UV 检测，以正 ESI 化学电离方式进行质量检测。

制备

1. 制备式(XVII)化合物:

制备 1.1

2-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)乙酮。

在氮气气氛下，将 420ml 2M 六甲基二硅氮烷钠盐在 THF 中的溶液冷却到 -60°C ，添加 350ml THF，然后滴加 57.6g 4-氯苯基乙酸在 70ml THF 中的溶液，在 -60°C 下搅拌 1 小时。然后在 -60°C 下滴加 66g 2,4-二氯苯甲酸甲酯，在 -60°C 下搅拌 40 分钟，然后将温度升到 0°C 。把该反应混合物倒入冰/1 升 2N HCl 混合物中，用醚提取，该有机相用饱和 NaHCO_3 溶液、水洗涤，该有机相用 Na_2SO_4 干燥，在真空下蒸去溶剂直到体积 150ml ，添加 200ml 戊烷，生成的结晶产物脱水。得到 60g 期望的化合

物。

制备 1.2

2-(4-溴苯基)-1-(2,4-二氯苯基)乙酮。

在氮气气氛下，将 436ml 2M 六甲基二硅氮烷钠盐在 THF 中的溶液冷却到 -60℃，添加 400ml THF，然后滴加 75g 4-溴苯基乙酸在 100ml THF 中的溶液，在 -70℃ 下搅拌 1 小时 30 分钟。然后，滴加 67.9g 2,4-二氯苯甲酸甲酯，再进行搅拌 30 分钟，然后将温度升到 5℃。把该反应混合物倒入冰/1 升 2N HCl 混合物中，用醚提取，该有机相用 NaHCO₃ 饱和溶液、水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸去溶剂直到体积 200ml，添加戊烷，生成的结晶产物进行脱水。得到 80g 期望的化合物。

制备 1.3

1-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)乙酮。

在氮气气氛下，将 411ml 2M 六甲基二硅氮烷钠盐在 THF 中的溶液冷却到 -60℃，添加 350ml THF，然后滴加 67.7g 2,4-二氯苯基乙酸在 70ml THF 中的溶液，搅拌 2 小时，同时将温度保持低于 -40℃。然后，在 -60℃ 滴加 53.5g 4-氯苯甲酸甲酯，再进行搅拌，同时将温度升到 10℃。把该反应混合物倒入冰/1 升 2N HCl 混合物中，该有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液、水洗涤，用醚提取，该有机相用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸去溶剂。残留物用戊烷溶解，生成的结晶产物进行脱水。得到 70g 期望的化合物。

制备 1.4

1-(2,4-二氯苯基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酮。

在氮气气氛下，将 413ml 2M 六甲基二硅氮烷钠盐在 THF 中的溶液冷却到 -65℃，添加 300ml THF，然后滴加 55g 4-甲氧基苯基乙酸在 70ml THF 中的溶液，在低于 -45℃ 的温度下搅拌 3 小时。然后，滴加 64.5g 2,4-二氯苯甲酸甲酯，再进行搅拌，同时将温度升到 0℃。把该反应混合物倒入冰/1 升 2N HCl 混合物中，用醚提取，该有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，先用庚烷洗脱，然后用庚烷/AcOEt 混合物洗脱直到 (90/10; v/v)。得到 29g 期望的化合物。

2. 制备式(XVIII)化合物:

制备 2.1

3-氯-2-(4-氯苯基)-3-(2,4-二氯苯基)丙烯醛(acrylaldehyde)。

将 28.7ml DMF 在 60ml 1,2-二氯乙烷中的溶液冷却到 -5°C ，滴加 30ml POCl_3 ，然后进行搅拌，同时将温度升到 TA。然后添加 30g 在制备 1.1 得到的化合物在 300ml 1,2-二氯乙烷中的溶液，在 60°C 加热一夜。冷却后，把该反应混合物倒入冰中，添加 NaHCO_3 将 pH 调节到 7，用 DCM 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱法进行纯化，用 DCM 洗脱。得到 35g 期望的化合物。

制备 2.2

2-(4-溴苯基)-3-氯-3-(2,4-二氯苯基)丙烯醛。

将 33.7ml DMF 在 75ml 1,2-二氯乙烷中的溶液冷却到 -5°C ，滴加 40.6ml POCl_3 。然后进行搅拌，同时将温度升到 TA。然后添加 40g 在制备 1.2 得到的化合物在 300ml 1,2-二氯乙烷中的溶液，加热回流 48 小时。冷却后，把该反应混合物倒入 1.5 升冰水中，添加 NaHCO_3 将 pH 调节到 7，用 DCM 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物进行硅胶色谱纯化，使用庚烷/DCM 混合物梯度(90/10; v/v)至(50/50; v/v)洗脱。得到 39g 期望的化合物。

制备 2.3

3-氯-3-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)丙烯醛

28.7ml DMF 在 60ml 1,2-二氯乙烷中的溶液用冰浴进行冷却，滴加 30ml POCl_3 。然后进行搅拌，同时将温度升到 TA。然后添加 30g 在制备 1.3 得到的化合物在 300ml 1,2-二氯乙烷中的溶液，在 60°C 加热一夜。冷却后，把该反应混合物倒入冰中，添加 NaHCO_3 将 pH 调节到 7，用 DCM 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物进行硅胶色谱纯化，使用 DCM 洗脱。得到 30g 期望的化合物。

制备 2.4

3-氯-3-(2,4-二氯苯基)-2-(4-甲氧基苯基)丙烯醛

将 36.9ml DMF 在 70ml 1,2-二氯乙烷中的溶液冷却到 $0-5^{\circ}\text{C}$ ，滴加 41ml POCl_3 。然后进行搅拌，同时将温度升到 TA。然后添加 20g 在制备 1.4 得到的化合物在 200ml 1,2-二氯乙烷中的溶液，在 40°C 加热一夜，再加热回流 4 小时。冷却后，把该反应混合物倒入冰中，添加乙酸钠进行碱化，用 DCM 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物进行硅胶色谱纯化，使用 DCM 洗脱。得到 25g 期望的化合物。

3. 制备式(XIV)化合物， $Z=(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 烷氧基：

制备 3.1

4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯。

往 33g 在制备 2.1 得到的化合物在 300ml 乙腈中的溶液里添加 8.53ml 巯基乙酸甲酯，然后添加 10.51ml DBU，在 TA 下进行搅拌一夜。生成的结晶产物进行脱水并真空干燥。得到 22g 期望的化合物。

制备 3.2

4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯。

往 39g 在制备 2.2 得到的化合物在 300ml 乙腈中的溶液里添加 26.8ml 巯基乙酸甲酯，然后添加 45.5ml DBU，在 TA 下进行搅拌一夜。生成的结晶产物进行脱水并真空干燥。得到 13g 期望的化合物。

制备 3.3

5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯。

往 30g 在制备 2.3 得到的化合物在 150ml 乙腈中的溶液里，添加 17.1ml 巯基乙酸甲酯，然后添加 10 ml DBU，在 TA 下搅拌 24 小时。再添加 2ml DBU，在 TA 下进行搅拌 2 小时，用冰浴冷却 30 分钟，生成的结晶产物进行脱水，得到 24g 期望的化合物。

制备 3.4

5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酸甲酯。

10g 在制备 2.4 得到的化合物和 5.76ml 巯基乙酸甲酯在 100ml 乙腈中的混合物在 45℃ 下进行加热，然后滴加 4.84ml DBU，进行搅拌，同时让其温度回到室温。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 0.5N HCl 溶液溶解，用醚提取，该有机相用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物进行硅胶色谱纯化，使用庚烷/AcOEt 直到(80/20; v/v)洗脱。得到 6.8g 期望的化合物。

4. 制备式(XII)化合物:

制备 4.1

[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲醇。

将 1.43g 氢化铝锂在 100ml THF 中的悬浮液冷却到 -20℃，滴加 10g 在制备 3.1 得到的化合物在 20ml THF 中的溶液，再在 -20℃ 下搅拌一小时。添加水使该反应混合物进行水解直到出现白色混浊物，这些无机盐用 Célite 过滤，滤液进行真空浓缩。该残留物用戊烷溶解，进行搅拌，生成的结晶产物进行脱水。得到 7g 期望的化合物。

5. 制备式(IX)化合物:

制备 5.1

5-(氯甲基)-3-(4-氯苯基)-2-(2,4-二氯苯基)噻吩.

将 7g 在制备 4.1 得到的化合物在 80ml DCM 中的溶液冷却到-10℃, 添加 4.14g PCl₅, 再搅拌 24 小时, 同时将该温度升到 TA。往该反应混合物中添加水, 进行搅拌 15 分钟, 用 AcOEt 提取, 该有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸去溶剂。该残留物用戊烷溶解, 进行搅拌, 生成的结晶产物进行脱水。得到 6.8g 期望的化合物。

6. 制备式(XIII)或式(XIV): Z=OH 化合物

制备 6.1

4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酸。

往 16g 制备 3.2 得到的化合物在 80ml 1,2-二甲氧基乙烷和 40ml MeOH 中的混合物里, 添加 24ml 30% NaOH 溶液, 在 TA 下搅拌 2 小时。该反应混合物进行真空浓缩, 该残留物用水提取, 该含水相用醚洗涤, 添加 30% HCl 溶液将该含水相酸化到 pH=2, 用 AcOEt 提取, 该有机相用 MgSO₄ 干燥, 真空蒸去溶剂。在异丙醚中结晶后得到 12.4g 期望的化合物。

制备 6.2

5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酸。

往 10g 制备 3.3 得到的化合物在最少量的 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液里, 添加 50ml MeOH、1.5g NaOH 片和几滴水, 然后在 60℃加热 3 小时。该反应混合物进行真空浓缩, 残留物用水提取, 该含水相用醚洗涤, 然后添加溶液 30% HCl 将该含水相酸化到 pH=2, 用 DCM 提取, 生成的结晶产物进行脱水。得到 8g 期望的化合物。

制备 6.3

5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酸。

10g 制备 3.4 得到的化合物和 2.1g KOH 在 50ml 1,2-二甲氧基乙烷和 100ml 95% EtOH 中的混合物在室温下搅拌 5 小时。该反应混合物进行真空浓缩, 残留物用水提取, 该含水相用醚洗涤, 然后添加溶液 30% HCl 将该含水相酸化到 pH=2, 用醚提取, 该有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 真空蒸去溶剂。该残留物用异醚溶解, 添加戊烷, 生成的结晶产物进行脱水。得到 7.5g 期望的化合物。

7. 制备式(XI)化合物

制备 7.1

4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酰胺。

14g 制备 6.1 得到的化合物和 8.35ml 亚硫酸氯在 140ml 1,2-二氯乙烷中的混合物加热回流 2 小时；该反应混合物进行真空浓缩，该残留物用 1,2-二氯乙烷溶解，再真空蒸去溶剂。将如此生成的酰基氯溶于 150ml DCM 中，再往 32ml 2M 氨在 MeOH 中的溶液与 4.4ml 三乙胺的混合物里滴加这种溶液，然后搅拌 30 分钟。进行真空浓缩，在水中结晶与真空干燥后得到 13.6g 期望的化合物。

制备 7.2

5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)噻吩-2-甲酰胺。

8g 制备 6.2 得到的化合物和 6ml 亚硫酸氯在 80ml 1,2-二氯乙烷中的混合物在 80℃加热 3 小时；该反应混合物进行真空浓缩，该残留物用甲苯溶解，真空蒸去溶剂。将如此生成的酰基氯溶于 50ml DCM 中，再往 21ml 2M 氨在 MeOH 中溶液里滴加这种溶液，该反应混合物进行真空浓缩，残留物溶于醚/水混合物中，生成的沉淀进行脱水。得到 5.3g 期望的化合物。

制备 7.3

5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺。

7.5g 制备 6.3 得到的化合物和 7.22ml 亚硫酸氯在 100ml 1,2-二氯乙烷中的混合物进行加热回流 3 小时；该反应混合物进行真空浓缩，该残留物用甲苯溶解，真空蒸去溶剂。将如此生成的酰基氯溶于 20ml DCM 中，再往 28.3ml 2M 氨在 MeOH 中溶液与 4ml 三乙胺在 30ml DCM 中溶液的混合物里滴加这种溶液，该混合物预先冷却到 0-5℃，然后进行搅拌，让其温度再升到室温。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用 0.5N HCl 溶解，用醚/AcOEt 混合物提取，该有机相用 Na₂SO₄ 干燥，真空蒸去溶剂。该残留物用醚/异醚混合物溶解，生成的沉淀进行脱水。得到 6g 期望的化合物。

8. 制备式(II)化合物:

制备 8.1

1-[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲烷胺(méthanamine)盐酸盐。

6.8g 制备 5.1 得到的化合物、2.75g 碘化钠和 2.95g 六亚甲基四胺在 100ml EtOH 中的混合物在 TA 下搅拌 48 小时,然后在 60℃加热 3 小时。然后添加 28ml 浓 HCl,加热回流 1 小时。过滤该反应混合物,滤液进行真空浓缩。将残留物溶于 100ml 醚中,添加 100ml 水,搅拌 30 分钟,生成的沉淀进行脱水。得到 7g 期望的化合物。

制备 8.2

1-[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲烷胺盐酸盐。

往 13.5g 制备 7.1 得到的化合物在 35ml THF 中的溶液里,添加 150ml 1M 硼烷在 THF 中的溶液,然后加热回流 2 小时。冷却到 TA 后,滴加 40ml MeOH。将该反应混合物冷却到 5℃,滴加 16ml 2N 盐酸醚,在 TA 下搅拌一夜,生成的结晶产物进行脱水。得到 8.2g 期望的化合物。

制备 8.3

1-[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲烷胺盐酸盐。

往 5.3g 制备 7.2 得到的化合物在 30ml THF 中的溶液里,添加 55.4ml 1M 硼烷在 THF 中的溶液,然后加热回流 15 小时。在冷却到室温后,滴加 30ml MeOH,然后滴加 2N 盐酸醚,真空浓缩。该残留物用 AcOEt 溶解,生成的沉淀进行脱水。得到 4.2g 期望的化合物。

制备 8.4

1-[5-(2,4-二氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲烷胺盐酸盐。

往 6g 制备 7.3 得到的化合物在 60ml THF 中的溶液里,添加 63.5ml 1M 硼烷在 THF 中的溶液,然后加热回流 4 小时。在冷却到室温后,滴加 MeOH 直到停止放气。将该反应混合物冷却到 5℃,添加 20ml 2N 盐酸醚,搅拌 30 分钟。该反应混合物进行真空浓缩直到体积 15ml,把它滴加到醚/异醚混合物(70/70; v/v)中,生成的沉淀进行脱水。得到 3g 期望的化合物。

制备 8.5

1-[4-(2,4-二氯苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-2-噻吩基]甲烷胺盐酸盐。

按照制备 1.4、2.4、3.4、6.3、7.3 和 8.4 相继描述的操作方式制备这种化合物。

实施例 1: 化合物 1

N-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-2-丙基戊酰胺

0.35g 在制备 8.1 中得到的化合物、0.125g 2-丙基戊酸、0.36ml 三乙

胺和 0.3g TBTU 在 30ml DCM 中的混合物在 TA 下搅拌 48 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用水溶解，用 AcOEt 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥与真空蒸去溶剂。残留物采用硅胶色谱进行纯化，使用庚烷/AcOEt 混合物梯度(100/1; v/v)至(90/10; v/v)洗脱。得到 0.25g 期望的化合物。

实施例 2: 化合物 6

N-联苯-2-基-N'-[[4-(4-氯苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]脲

0.5g 在制备 8.1 中得到的化合物、0.25g 异氰酸 2-联苯酯和 0.52ml 三乙胺在 20ml DCM 中的混合物在 TA 下搅拌 3 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用水溶解，用 AcOEt 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥与真空蒸去溶剂。在醚中结晶后得到 0.6g 期望的化合物。

实施例 3: 化合物 7

N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-丙基戊酰胺

0.47g 在制备 8.2 中得到的化合物、0.19ml 2-丙基戊酸、0.6ml 三乙胺和 0.4g TBTU 在 10ml DCM 中的混合物在 TA 下搅拌 15 小时。该反应混合物进行真空浓缩，残留物用水溶解，用醚提取，该有机相用水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥与真空蒸去溶剂。该残留物采用硅胶色谱进行纯化，用庚烷/AcOEt 混合物(50/50; v/v)洗脱。在戊烷中结晶后得到 0.3g 期望的化合物。

实施例 4: 化合物 11

N-[[4-(4-溴苯基)-5-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]-N-甲基环庚烷甲酰胺。

在氮气气氛下，往 0.68g 化合物 10 在 7ml DMF 中的混合物里，添加 60% 0.08g 在油中的氢氧化钠，在 TA 下搅拌 1 小时。然后添加 0.3g 碘甲烷，再在 TA 下搅拌一夜。把该反应混合物倒入 50ml 水中，用 30ml AcOEt 提取，该有机相用 Na_2SO_4 干燥与真空蒸去溶剂。在戊烷中结晶后得到 0.43g 期望的化合物。

实施例 5: 化合物 14

N-[[5-(4-氯苯基)-4-(2,4-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基]环庚烷甲酰胺。

1g 在制备 8.3 中得到的化合物、0.37g 环庚烷甲酸、1ml 三乙胺和 0.87g TBTU 在 40ml DCM 中的混合物在 TA 下搅拌 15 小时；该反应混合物进行真空浓缩，残留物用水溶解，用 AcOEt 提取，该有机相用 Na_2SO_4

干燥与真空蒸去溶剂。将这种残留物溶于最少量的 DCM 中，添加异醚，然后添加戊烷，生成的结晶产物进行脱水。得到 0.8g 期望的化合物。

实施例 6: 化合物 16 - 34、58 - 69

根据下面描述的方法，采用组合化学制备式(I)化合物，式中 -X=-CO-:

在 3 当量 DIPEA 存在下将式(III)羧酸溶于 DMF 中，其浓度是 0.25M。在每个 2ml 孔中放入 120ml 这些溶液，再添加 120 μ l TBTU 在 DMF 中的溶液，其浓度 0.25M。在每个孔中添加 300 μ l 浓度 0.1M 的含有相应式(II)化合物在 DMF 中的溶液和 3 当量 DIPEA。这些板在室温下搅拌 16 小时，然后蒸发。添加 500 μ l AcOEt 使在每个孔中生成的这些产物溶解，添加 400 μ l 0.1M Na₂CO₃，搅拌这些板。倾析后，分离出 430 μ l 含水相，添加 300 μ l 5%NaCl，搅拌这些板。分离出 350 μ l 含水相，得到的这些化合物采用 LC/UV/MS 进行分析。

实施例 7: 化合物 35 - 53、70 - 73

根据下面描述的方法，采用组合化学制备式(I)化合物，式中 -X=-CONH-或-X=-CSNH-:

在 3 当量 DIPEA 存在下将式(II)化合物溶于 DMF 中，其浓度 0.1M。在每个 2ml 孔中放入 300 μ l 这些溶液，再添加 120 μ l 浓度 0.25M 的含有式(VII)异氰酸酯化合物或相应式(XX)异硫氰酸酯化合物在 THF 中的溶液。这些板在室温下搅拌 16 小时。添加 500 μ l AcOEt 使在每个孔中生成的这些产物溶解，添加 400 μ l 0.1M Na₂CO₃，搅拌这些板。倾析后，分离出 430 μ l 含水相，添加 300 μ l 5%NaCl，搅拌这些板。分离出 350 μ l 含水相，得到的这些化合物采用 LC/UV/MS 进行分析。

下面的表说明本发明某些化合物实例的化学结构与物理性质。

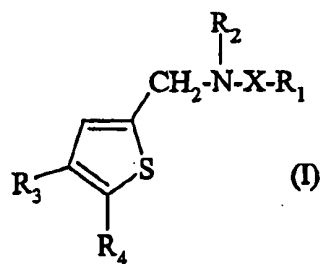
在这个表中:

-栏"方法"表示测定 MH⁺分子峰和如前面描述的保留时间所采用的分析方法。

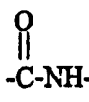
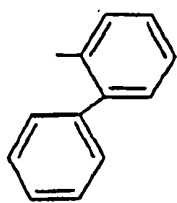
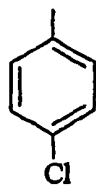
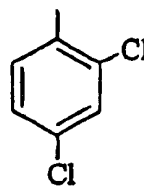

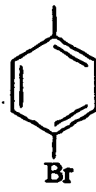
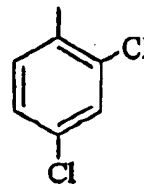

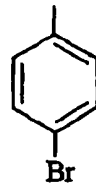
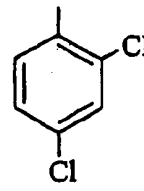

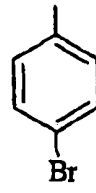
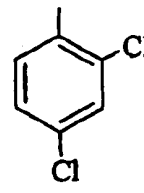

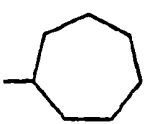
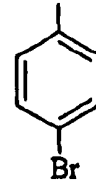
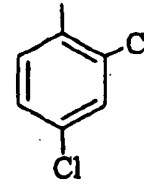

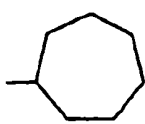
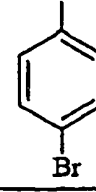
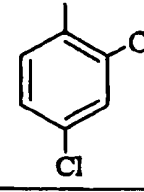
"-"表示在质谱法中未观察到这个化合物，tr 相应于大多数峰的 tr。


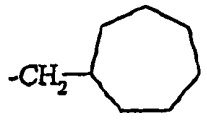
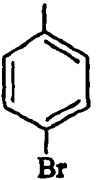
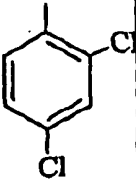

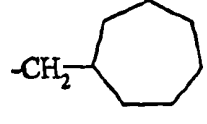
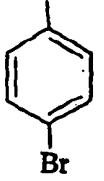
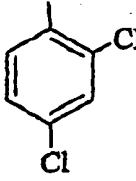

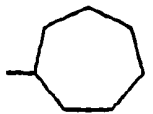
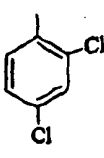
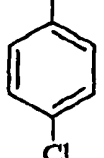

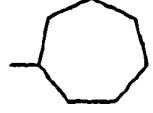
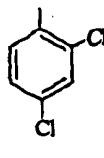
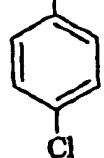

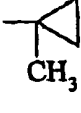
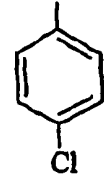
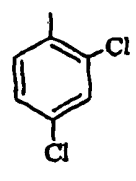
-Me 代表甲基基团。


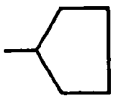
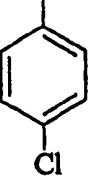
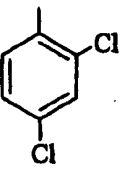

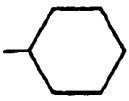
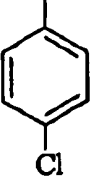
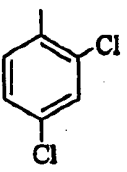

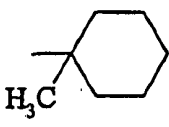
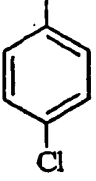
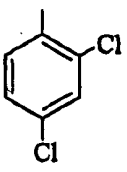

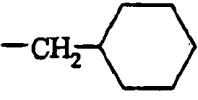
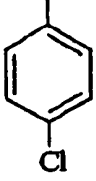
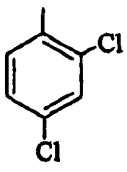


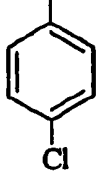
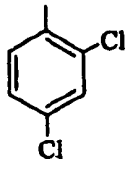

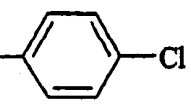
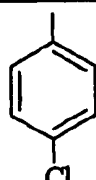
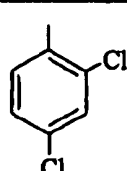
表 1


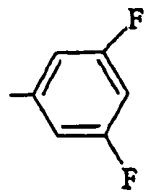
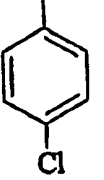
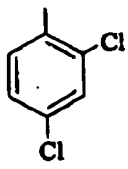

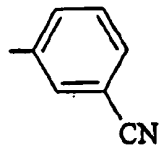
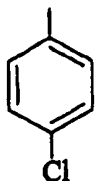
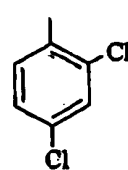

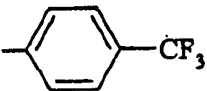
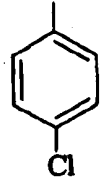
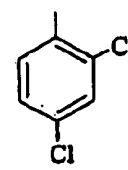

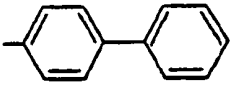
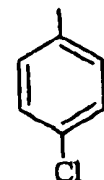
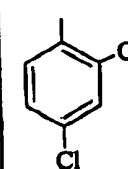

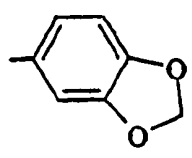
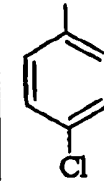
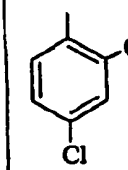



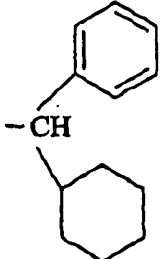
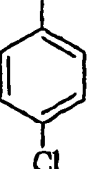
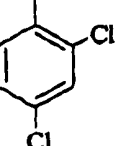

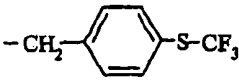
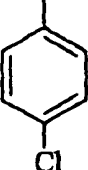
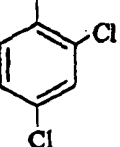

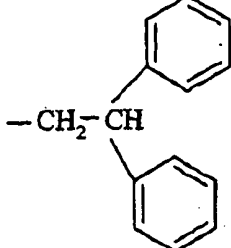

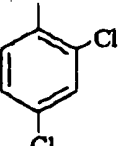

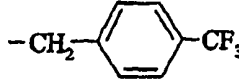
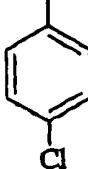
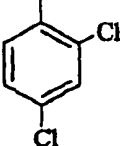

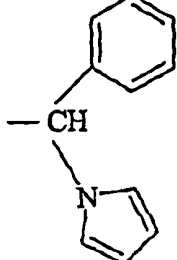
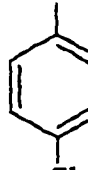
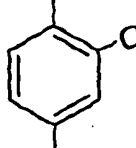
化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) 方法 RMN
1		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			494 ; 12,19 方法 2 RMN
2		-CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H			494 ; 12,12 方法 1
3		-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	H			480 ; 11,79 方法 1
4			H			492 ; 12,03 方法 1
5		-CH ₂ -	H			506 ; 12,28 方法 2

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
6			H			563 ; 12,06 方法 2
7		$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	H			538 ; 12,72 方法 1 RMN
8		$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H			524 ; 12,46 方法 1
9		$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H			538 ; 12,79 方法 1 RMN
10			H			536 ; 12,55 方法 1
11			$-\text{CH}_3$			550 ; 13,47 方法 1

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
12			H			550 ; 12,85 方法 1
13			-CH ₃			564 ; 13,99 方法 1
14			H			492 ; 12,06 方法 2
15			-CH ₃			506 ; 13,36 方法 1
16			H			450 ; 2,2 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) 方法 RMN
17			H			464 ; 2,24 方法 3
18			H			478 ; 2,31 方法 3
19			H			492 ; 2,31 方法 3
20			H			491,9 ; 2,35 方法 3
21			H			490 ; 2,34 方法 3
22			H			505,7 ; 2,59 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MEI ⁺ ; tr(mn) 方法 RMN
23			H			507,8 ; 2,53 方法 3
24			H			496,8 ; 2,51 方法 3
25			H			539,8 ; 2,61 方法 3
26			H			547,8 ; 2,61 方法 3
27			H			516 ; 2,19 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MF ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
28			H			567,8; 2,59 方法 3
29			H			585,7; 2,57 方法 3
30			H			576; 2,34 方法 3
31			H			553,8; 2,58 方法 3
32			H			550,8; 2,54 方法 3


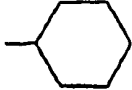
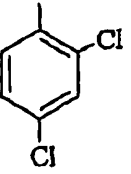
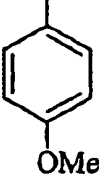

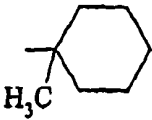
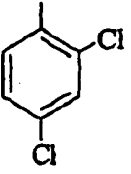
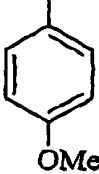


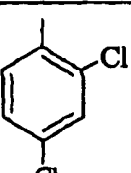
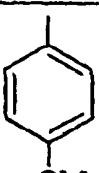

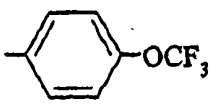
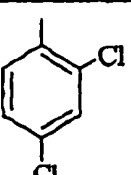
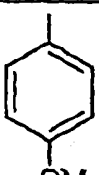

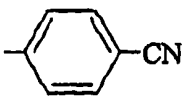
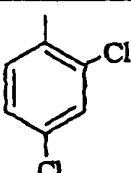


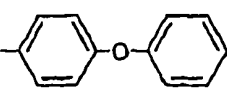
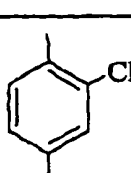
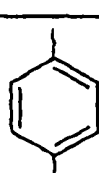
化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; τ(mm) 方法 RMN
33			H			550,8 ; 2,54 方法 3
34			H			503,8 ; 2,63 方法 3
35			H			479,4 ; 2,02 方法 3
36			H			493,5 ; 2,08 方法 3
37			H			505,5 ; 2,09 方法 3


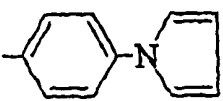
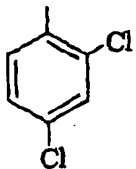
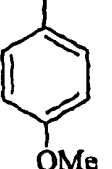

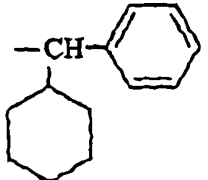
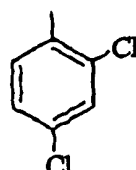
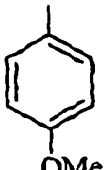

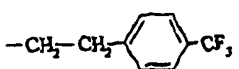
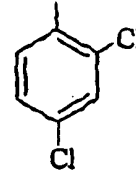
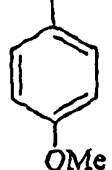

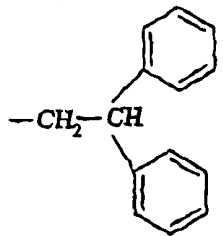
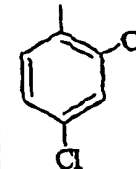
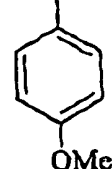
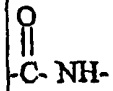
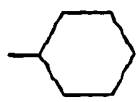
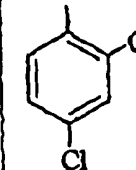

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
38			H			505,4 ; 2,09 方法 3
39			H			505,4 ; 2,07 方法 3
40			H			517,4 ; 2,06 方法 3
41			H			523,5 ; 2,13 方法 3
42			H			555,4 ; 2,15 方法 3
43			H			555,5 ; 2,16 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
44			H			519,5; 2,04 方法 3
45			H			519,5; 2,04 方法 3
46			H			519,4; 2,03 方法 3
47			H			577,5; 2,13 方法 3
48			H			541,5; 2,13 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	ME ⁺ ; tr(mn) 方法 RMN
49			H			565,3 ; 2,15 方法 3
50			H			517,4 ; 2,08 方法 3
51			H			541,5 ; 2,15 方法 3
52			H			544,5 ; 2,07 方法 3
53			H			528,5 ; 2,12 方法 3
54			H			486,46 ; 11,77 方法 1

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
55			H			484,45 ; 11,30 方法 1
56		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			490,49 ; 12,04 方法 1
57			H			488,47 ; 11,84 方法 1
58		-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	H			490 ; 2,24 方法 3
59			H			446 ; 2,15 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mm) 方法 RMN
60			H			473,9; 2,18 方法 3
61			H			487,9; 2,19 方法 3
62			H			485,9; 2,21 方法 3
63			H			551,8; 2,22 方法 3
64			H			-; 2,11 方法 3
65			H			559,8; 2,31 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MR ⁺ ; τ(mm) 方法 RMN
66			H			532,9; 2,20 方法 3
67			H			563,9; 2,41 方法 3
68			H			563,8; 2,17 方法 3
69			H			571,9; 2,18 方法 3
70			H			489,6; 1,99 方法 3

化合物 N°	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	MH ⁺ ; tr(mn) 方法 RMN
71			H			501,5; 1,98 方法 3
72			H			559,5; 2,07 方法 3
73			H			537,6; 2,03 方法 3

化合物 N° 1 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,83 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ;
2,20 : mt : 1H ; 4,81 : d : 2H ; 7,00-7,55 : m : 7H ; 7,70 : d : 1H ; 8,56 : t : 1H.

化合物 N° 7 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,83 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ;
2,20 : mt : 1H ; 4,48 : d : 2H ; 6,95-7,55 : m : 7H ; 7,69 : d : 1H ; 8,55 : t : 1H.

化合物 N° 9 : RMN¹H : DMSO-d₆ : δ (ppm) : 0,80 : t : 6H ; 1,05-1,65 : m : 8H ;
2,08 : mt : 1H ; 4,49 : d : 2H ; 6,95-7,55 : m : 7H ; 7,69 : d : 1H ; 8,55 : t : 1H.

在 M. Rinaldi-Carmona 等人(《FEBS Letters》, 1994, 350, 240-244)描述的实验条件下, 式(I)化合物对大麻化学成分 CB₁ 受体具有体外非常好的亲和力(IC₅₀ ≤ 5.10⁻⁷M)。

按照如 M. Bouaboula 等人, 《J. Biol. Chem.》, 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona 等人, 《J. Pharmacol. Exp. Ther.》, 1996, 278, 871-878 和 M. Bouaboula 等人, 《J. Biol. Chem.》, 1997, 272, 22330-22339 所描述的腺苷酸盐-环化酶抑制模型得到的结果, 证明了式(I)化合物的拮抗性质。

式(I)化合物的毒性与它们用作药品的用途是相容的。

因此,根据另一个方面,本发明的目的是药品,它们含有式(I)化合物,或这种化合物与药物上可接受的酸的加成盐,或式(I)化合物的溶剂化物或水合物。

于是,本发明的化合物可以用于人或动物,治疗或预防涉及大麻化学成分 CB₁ 受体的疾病。

例如,非限制性地,这些式(I)化合物用作向精神药物,主要用于治疗精神病学紊乱,其中包括焦虑、抑郁,体液障碍 (les trouble de l'humeur)、失眠、谵妄障碍、强迫观念障碍、一般精神病、精神分裂症、多动儿童(MBD)的注意力和活动过度障碍(TDAH),以及用于治疗与使用精神药物相关的障碍,特别在滥用药物和/或依赖物质,其中包括酒精依赖性和烟碱依赖性的情况下。

本发明的这些式(I)化合物可以用作治疗偏头痛、应激、心身源疾病、惊恐发作、癫痫、运动障碍,特别地运动障碍或帕金森病、发抖和肌张力障碍的药物。

本发明的这些式(I)化合物还可以用作治疗记忆障碍、认知障碍的药物,特别地用作治疗老年性痴呆,阿尔茨海默疾病的药物,以及用作治疗注意力或惊醒症障碍的药物。此外,这些式(I)化合物可以用作治疗缺血、颅创伤,治疗神经变性疾病,其中包括舞蹈症、亨廷顿舞蹈症、图雷特综合症神经保护剂。

本发明的这些式(I)化合物可以用作治疗下述疼痛的药物:神经病疼痛、外周急性疼痛、发炎源慢性疼痛。

本发明的这些式(I)化合物可以用作治疗食欲 (appétit)、欲望 (appétence)(糖、碳水化合物、麻醉药、醇类或任何刺激欲念的物质)和/或饮食行为障碍的药物,特别用作治疗肥胖症或善饥的药物,以及用作治疗 II 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病和用作治疗脂肪代谢障碍、代谢综合症的药物。于是,本发明的这些式(I)化合物用于治疗肥胖症和与肥胖症相关的风险,特别是心血管风险。此外,本发明的这些式(I)化合物可以用作治疗胃-肠障碍、腹泻障碍、溃疡、呕吐、膀胱和尿障碍、内分泌腺源障碍、心血管障碍、高血压、出血性休克、脓毒性休克、慢性肝硬化、肝皮脂腺病、脂肪肝、哮喘、雷诺综合症、青光眼、生育力障碍、早期妊娠中断、炎症现象、免疫系统疾病,特别是自体免疫和神经炎症的免疫系统疾病,例如风湿性关节炎、反应性关节炎、引起脱髓鞘

作用的疾病、板状硬化症、传染性的和病毒性的疾病，例如脑炎、脑血管意外的药物以及用作抗癌化治、治疗格-巴综合症和治疗骨质疏松症的药物。

根据本发明，这些式(I)化合物非常特别地用于治疗精神病障碍，特别地精神分裂症、多动儿童(MBD)的注意力与活动过度障碍(TDAH)；用于治疗食欲和肥胖症障碍；治疗记忆、认知缺陷；用于治疗酒精依赖性、烟碱依赖性(dépendance nicotinique)，即断酒、断烟。

根据其中一个方面，本发明涉及式(I)化合物以及它们的药学可接受的盐、溶剂化物或水合物在治疗前面指出的障碍和疾病中的用途。

根据另一个方面，本发明涉及药物组合物，它们含有作为活性组分的本发明化合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明化合物、或在药学上可接受的盐、所述化合物的溶剂化物或水合物，以及至少一种在药学上可接受的赋形剂。

所述的赋形剂可以根据药物剂型和期望的给药方式选自本技术领域技术人员已知的常用赋形剂。

在口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、外用、局部、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的本发明药物组合物中，上述式(I)的活性组分或其盐、可能的溶剂化物或水合物可以与通常的药物赋形剂混合，以单位给药剂型为动物或人给药，用于预防或治疗上述障碍或疾病。

适当的单位给药剂型包括口服剂型，例如片剂、软胶囊或硬胶囊、粉剂、颗粒剂和口服液或悬液，舌下、口腔、气管内、眼内、鼻内通过吸入给药剂型，外用、经皮、皮下、肌内或静脉内给药剂型、直肠给药剂型和植入物。对于外用，可以在乳剂、凝胶、软膏或洗剂中使用本发明的化合物。

作为实例，呈片剂的本发明化合物单位给药剂型含有下述组分：

本发明化合物	50.0 mg
甘露糖醇	223.75 mg
交联羧甲纤维素钠	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

口服时，每天给药的活性组分剂量可以达到 0.01-100mg/kg，分一次

或多次给药，优选地 0.02-50mg/kg。

可能有剂量或高或低都合适的特殊情况；这样一些剂量不超出本发明范围。根据惯例，每个病人的合适剂量应由医生根据给药方式、所述病人的体重和反应确定。

根据本发明的另一个方面，本发明还涉及上述疾病的治疗方法，它包括让病人服用有效剂量的本发明化合物或其药学可接受的盐、水合物或溶剂化物。