

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle  
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2009/118473 A2**

(43) Date de la publication internationale  
**1 octobre 2009 (01.10.2009)**

PCT

(51) Classification internationale des brevets :  
**C07D 205/04** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01) **C07D 207/14** (2006.01)  
**A61P 3/10** (2006.01)

France, F-75013 PARIS (FR). **TERRIER, Corinne** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2009/000214

(74) Mandataire : **MOREL-PECHEUX, Muriel**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR).

(22) Date de dépôt international :  
27 février 2009 (27.02.2009)

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
08/01117 29 février 2008 (29.02.2008) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :  
**SANOFI-AVENTIS** [FR/FR]; 174 Avenue de France, F-75013 Paris (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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

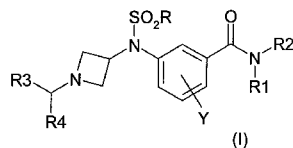
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **AUGER, Florian** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR). **BERNARDELLI, Patrick** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR). **EVEN, Luc** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 PARIS (FR). **SABUCO, Jean-François** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : AZETIDINE-DERIVED COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND THERAPEUTIC USE OF SAME

(54) Titre : COMPOSÉS DÉRIVÉS D'AZÉTIDINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The invention relates to compounds having formula (I) in which: R represents a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group; R<sub>2</sub> represents (i) a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group substituted by one or more groups selected from the hydroxy group, the (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group and optionally substituted by a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, (ii) a heterocycle group optionally substituted by one or more hydroxy groups, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group, a hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, (iii) a heterocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group optionally substituted by one or more hydroxy groups; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> each represent a phenyl group optionally substituted by one or more atoms or groups selected from a hydrogen atom, a halogen, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy or cyano; Y represents a hydrogen atom, a halogen, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl group, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group, a halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy group, a (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl(SO)<sub>p</sub> or cyano; and p is between 0 and 2; said compounds taking the form of a base or an acid addition salt. The invention also relates to the preparation method thereof and to the therapeutic use of same.

(57) Abrégé : Composés répondant à la formule (I) dans laquelle : R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; R<sub>2</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy et éventuellement

[Suite sur la page suivante]

WO 2009/118473 A2

**Publiée :**

- *sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g)*

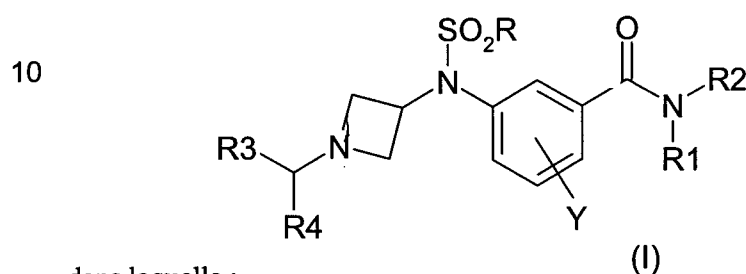
---

substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; groupe hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle; groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy; R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano; Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano; p est compris entre 0 et 2; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

COMPOSÉS DÉRIVÉS D'AZÉTIDINES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR  
APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés d'azétidines, à leur préparation et à leur application en thérapeutique dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB1.

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



dans laquelle :

R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

20 R1 représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

R2 représente un

- groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et éventuellement substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

25 - groupe hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

- groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ;

R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un

30 groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano ;

Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano ;

p est compris entre 0 et 2 ;

35 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbones 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.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un premier groupe de composés est constitué des composés en mélange de diastéréoisomères et d'énantiomères pour lesquels :

R représente un méthyle,

R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore en position  
5 para,

Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

R1 représente un atome d'hydrogène,

R2 représente un

- 10 - groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et éventuellement substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- groupe hétérocycle représentant un oxétane, un tétrahydrofurane, un dioxolane, un tétrahydropyrane éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, hydroxyméthyle ;
- 15 - groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle représentant un tétrahydrofurylméthyle, 2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl-méthyle, [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un second groupe de composés est constitué des composés en mélange de diastéréoisomères et d'énantiomères pour lesquels :

20 R représente un méthyle,

R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore en position para,

Y représente un atome d'hydrogène ou un fluor ou un groupe OMe ou un groupe CF<sub>3</sub>,

R1 représente un atome d'hydrogène,

25 R2 représente un

- groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et éventuellement substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle :
- un oxétane, un tétrahydrofurane, un dioxolane, un tétrahydropyrane éventuellement substitué  
30 par un ou plusieurs hydroxy, hydroxyméthyle ;
- un tétrahydrofurylméthyle, 2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl-méthyle, [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

Les combinaisons des groupes mentionnés ci-dessus sont également des groupes de composés  
35 objet de l'invention.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

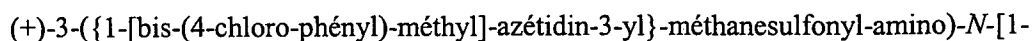
- un halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle : un groupe aliphatique comprenant de 1 à 6 atomes de carbone saturé, cyclique, ramifié ou linéaire pouvant éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyles linéaires, ramifiés ou cycliques. A titre d'exemples, on peut citer les  
5 groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle, etc ;
- un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle : un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène. A titre d'exemples, on peut citer les  
10 groupes CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub> ;
- un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle : un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dont un atome d'hydrogène a été substitué par un ou plusieurs hydroxy ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy : un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-O- où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est tel que précédemment défini ;
- 15 - un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy : un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle-O- où le groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe hétérocycle est un groupe monocyclique comportant de 4 à 8 atomes dont 1 à 3 atomes d'oxygène, ce groupe cyclique est saturé ou partiellement saturé. A titre d'exemples, on peut citer les groupes oxétane, tétrahydrofurane, dioxolane, tétrahydropyrane ;
- 20 - un groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle est un groupe alkyle substitué par un hétérocycle tel que défini précédemment. On peut citer à titre d'exemples le tétrahydrofuranyl-méthyle, 2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl-méthyle, [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle ;

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

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

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

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants ; la nomenclature utilisée correspond à la nomenclature IUPAC.



(tétrahydrofuran-2-yl)méthyl]-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[1-(tétrahydrofuran-2-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-oxétan-3-yl)-benzamide

Chlorhydrate (1 :1) de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-2-méthyl-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxyméthyl-cyclopent-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((*S*)-1-hydroxyméthyl-2-méthyl-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1,1-diméthyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[2-hydroxy-(1,1-bis-hydroxyméthyl)-éthyl]-benzamide

(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[2,4,5-trihydroxy-(6-hydroxyméthyl)-tétrahydropyran-3-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cyclopropyl]-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-méthoxy-éthyl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-

hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cycloprop-1-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cyclobut-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-prop-2-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cycloprop-1-yl]-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((1*RS*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((1*SR*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*RS*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*R*\*,2*S*\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*S*\*,2*R*\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*SR*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(*S*)-(1-hydroxy-prop-2-yl)-5-méthoxy-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((3*SR*,4*RS*)-4-hydroxy-tétrahydro-furan-3-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*S*\*,2*S*\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*R*\*,2*R*\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

leurs isomères optiques et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention a également comme objet l'utilisation des composés de l'invention de formule (I) pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des  
5 maladies dans lesquelles le récepteur CB1 est impliqué.

La présente invention a également comme objet l'utilisation des composés de l'invention de formule (I) pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des désordres psychiatriques, de la dépendance et du sevrage à une substance, du sevrage tabagique, des troubles cognitifs et de l'attention et des maladies neurodégénératives aiguës et chroniques ;  
10 du métabolisme, des troubles de l'appétence, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du diabète (de type I et/ou II), du syndrome métabolique, de la dyslipidémie, de l'apnée du sommeil ; de la douleur, de la douleur neuropathique, des douleurs neuropathiques induites par les anticancéreux ; des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, de l'ulcère, des troubles diarrhéiques, des troubles vésicaux et urinaires, des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-

vasculaires, de l'hypotension, du choc hémorragique, du choc septique, des maladies du foie, de la cirrhose chronique du foie, des fibroses, de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), de la stéatohépatite et de la stéatose hépatique, quelle que soit l'étiologie de ces affections (alcool, médicament, produit chimique, maladie auto-immune, obésité, diabète, maladie métabolique  
 5 congénitale); des maladies du système immunitaire, de l'arthrite rhumatoïde, de la démyélinisation, de la sclérose en plaques, des maladies inflammatoires; de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de la schizophrénie, des troubles cognitifs associés à la schizophrénie, au diabète, à l'obésité, au syndrome métabolique; de l'asthme, des maladies pulmonaires  
 10 chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité; des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux, du syndrome de Guillain-Barré, de l'ostéoporose et de l'apnée du sommeil et pour la chimiothérapie anticancéreuse; les troubles liés aux traitements antipsychotiques (prise de poids, trouble du métabolisme).

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon  
 15 le procédé décrit dans le schéma 1 :

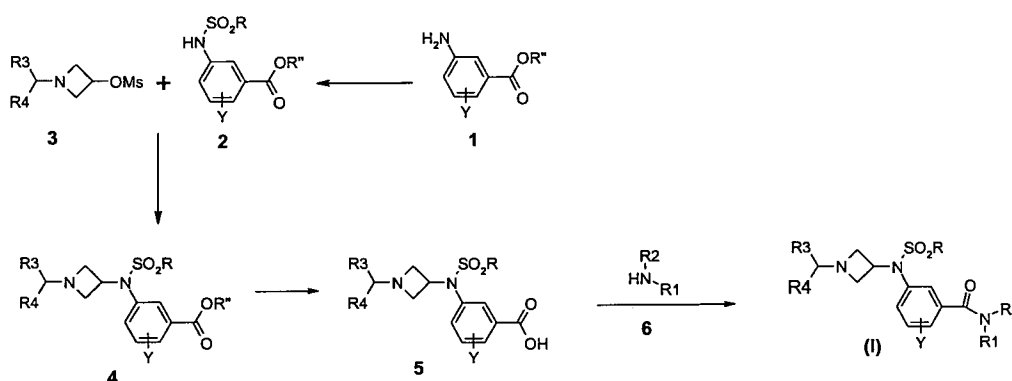


Schéma 1

La mésoylation du composé 1 en dérivé 2 peut se faire selon les méthodes connues de l'homme de l'art ou bien décrite dans T.W. GREENE, Protective Group in Organic Synthesis,  
 20 fourth edition. Cette réaction se fera dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane en présence d'une base telle que la pyridine et d'un dérivé mésoylate tel que le chlorure de mésoyle à une température comprise entre -10°C et 40°C.

Les dérivés 1 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux, R'' représente un groupement  
 25 protecteur de la fonction OH de l'acide.

Le dérivé 4 est accessible par réaction du mésoylate 2 avec l'azétidine 3. Cette étape

s'effectue de préférence sous atmosphère inerte, au sein d'un solvant inerte tel que la 4-méthyl-2-pentanone en présence d'une base minérale comme le carbonate de potassium au reflux du mélange réactionnel.

La synthèse de l'azétidine 3 est décrite dans la demande de brevet WO01064634.

5 L'hydrolyse de l'ester 4 en acide 5 s'effectue d'après les méthodes connues de l'homme de l'art et, plus précisément, dans un mélange de solvants polaires tels que le tétrahydrofurane et l'eau en présence d'une base telle que l'hydroxyde de lithium hydratée à une température voisine de 20°C.

La formation des composés de formule (I) peut se faire par réaction entre l'acide 5 et un  
10 dérivé aminé 6. Cette réaction peut être effectuée au sein d'un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane, un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), en présence ou non d'une base telle qu'une trialkylamine (triéthylamine par exemple), d'un agent de couplage tel que le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou un carbodiimide supporté, en présence ou absence d'un additif évitant toute racémisation tel que le 1-hydroxybenzotriazole et  
15 en présence ou non d'un agent favorisant la synthèse peptidique via la formation d'un anhydride mixte tel que l'isobutylchloroformate, à une température comprise entre -20 °C et la température d'ébullition du solvant.

Les dérivés 6 sont commerciaux ou synthétisés, selon les méthodes connues de l'homme du métier, à partir des précurseurs adéquats commerciaux.

20 Dans le cas où R2 représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy ou le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ces produits peuvent être obtenus à partir des produits où R2 représente un groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle par déprotection de ce groupe selon les méthodes connues de l'homme de l'art et, plus précisément, dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane en présence d'un acide tel que l'acide  
25 chlorhydrique en solution 1N dans l'éther diéthylique à une température voisine de 20°C.

Les composés de formule (I) peuvent être purifiés par les méthodes connues habituelles, par exemple, par cristallisation, chromatographie ou extraction.

Les énantiomères des composés de formule (I) peuvent être obtenus par dédoublement des racémiques, par exemple, par chromatographie sur colonne chirale selon PIRKLE W.H. et coll.,  
30 Asymmetric Synthesis, vol. 1, Academic Press (1983) ou, par formation de sels ou par synthèse à partir des précurseurs chiraux. Les diastéréoisomères peuvent être préparés selon les méthodes classiques connues (cristallisation, chromatographie ou à partir des précurseurs chiraux).

La présente invention concerne également le procédé de préparation des intermédiaires.

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

**Exemple 1** : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide (**Composé N°3**)

1,52 g d'acide 3-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-amino]-benzoïque, 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 0,324 cm<sup>3</sup> de 1-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)-méthanimine sont agités à une température proche de 20°C. Après addition de 4,27 g de résine scavenger (PS-carbodiimide, Argonaut loading 1,3 mmol/g), le milieu réactionnel est agité pendant 1 nuit à une température proche de 20°C. La résine est filtrée et le filtrat est concentré à sec à l'évaporateur rotatif sous pression réduite (20 kPa). On obtient 1,17 g de produit qui est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (granulométrie : 15-  
10 40 µm ; éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/50). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 1,01 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide sous la forme d'une mousse blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,68 (dd, J = 6,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,45 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Spectre de masse: ES m/z=618 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

25 Analyse élémentaire:

Calculée: C: 58,25%- H: 5,38%- N: 6,79%

Mesurée: C: 58,03%- H: 5,27%- N: 6,73%

**Exemple 2** : (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide (**Composé N°5**)  
30

0,941 g de 3-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthylsulfonyl-amino]-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide est injecté sur une colonne contenant 50 g de phase stationnaire chirale Chiralcel OJ-H 5 µm en SFC. L'élution est effectuée à 90 cm<sup>3</sup> par

minute avec comme éluant du dioxyde de carbone à l'état super critique et un co-solvant composé de 10% de méthanol sous une pression de 125 bars. L'énantiomère lévogyre est élué en première position. Après concentration du co-solvant, on obtient 0,405 g de (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-

5 ylméthyl)-benzamide sous forme d'une poudre blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 1,31 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,20 à 3,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,69 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Spectre de masse: ES m/z=618 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Pouvoir rotatoire:  $\alpha_D = -4,5^\circ$  (c=0,438, DMSO)

**Exemple 3** : (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide (**Composé N°4**)

15 L'énantiomère dextrogyre a été élué en deuxième position lors de la séparation effectuée dans l'exemple 2. Après concentration du co-solvant, on obtient 0,342 g de (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide sous forme d'une poudre blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 1,31 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,45 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,69 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,82 (m, 1H) ; 8,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Spectre de masse: ES m/z=618 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

25 Pouvoir rotatoire:  $\alpha_D = +7,2^\circ$  (c=0,420, DMSO)

**Exemple 4** : (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-propyl)-benzamide (**Composé N°22**)

0,2 g de (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide, 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N dans l'éther éthylique sont agités à une température proche de 20°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée

en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa). On obtient 0,15 g de (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-propyl)-benzamide sous la forme d'une mousse blanche.

5 Spectre RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ; de 3,30 à 3,45 (m, 5H) ; 3,65 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

10 Spectre de masse: ES m/z=578 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54%

Mesurée: C: 55,40%- H: 5,68%- N: 6,87%- S: 5,34%-H<sub>2</sub>O: 1,21%

Pouvoir rotatoire:  $\alpha_D = -6,9^\circ$  (c=0,357, MeOH)

15 **Exemple 5**: (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-propyl)-benzamide (**Composé N°23**)

0,2 g de (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide, 4 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 2 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N dans l'éther éthylique sont agités à une température proche de  
20 20°C pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est versé sur une solution aqueuse d'hydrogencarbonate de sodium. Après décantation, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous  
25 3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-propyl)-benzamide sous la forme d'une mousse blanche.

30 Spectre RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ; de 3,30 à 3,45 (m, 5H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,79 (s large, 1H) ; 7,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

Spectre de masse: ES m/z=578 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54%

35 Mesurée: C: 54,57%- H: 5,11%- N: 6,85%- S: 4,91%-H<sub>2</sub>O: 1,94%

Pouvoir rotatoire:  $\alpha_D = +7,0^\circ$  ( $c=0,241$ , MeOH)

**Exemple 6** : Chlorhydrate (1:1) de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-benzamide (**Composé N°7**)

Une suspension de 300 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-benzoïque, 40  $\mu$ l d'éthanolamine dans 5  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane est agitée sous atmosphère inerte pendant 10 mn à une température voisine de 20°C. Puis sont additionnés 136 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 3  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane. La solution obtenue est agitée pendant 18 heures avant d'ajouter de nouveau 10  $\mu$ l d'éthanolamine. Après 24 heures d'agitation supplémentaire à une température voisine de 20°C, le milieu réactionnel est repris avec 40  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane et 10  $\text{cm}^3$  d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Après décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée sur verre fritté puis concentrée à sec sous pression réduite pour donner 0,39 g d'une meringue. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (granulométrie : 15-40  $\mu\text{m}$  ; gradient d'élution : 15 dichlorométhane/méthanol 98/2 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,144 g d'une huile incolore qui est reprise dans 5  $\text{cm}^3$  d'éther diéthylique et 0,65  $\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique 2M dans l'éther diéthylique. Après 10 minutes d'agitation puis concentration sous vide, le résidu obtenu est de nouveau repris avec 0,10  $\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique 2M dans l'éther diéthylique. Après application du traitement précédent, le nouveau résidu obtenu est trituré avec un mélange pentane/éther diéthylique (2/3 / 1/3) puis séché à l'étuve sous vide à une température voisine de 40°C pendant 2 heures. Le sel de chlorhydrate ainsi obtenu subit le même traitement que précédent : agitation pendant 10 minutes dans 0,7  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane et 0,1  $\text{cm}^3$  d'une solution d'acide chlorhydrique 2M dans l'éther diéthylique, concentration sous vide, trituration deux fois avec du pentane, séchage à l'étuve sous vide à une température voisine de 40°C pendant 2 heures 30 minutes. On obtient ainsi 99 mg de chlorhydrate de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-benzamide sous la forme d'une meringue jaunâtre.

Spectre RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$  en ppm) ; (DMSO- $d_6$ ) ; référencé à 2,50 ppm): 3,00 (s large, 3H) ; 3,25 – 3,45 (m masqué, 6H) ; 3,52 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H) ; 4,11 (m étalé, 1H) ; 4,91 (m étalé, 2H) ; 7,25 – 7,64 (m, 10H) ; 7,76 – 7,97 (m, 2H) ; 8,52 (m, 1H) ;

Spectre de masse: ES  $m/z=548$  ( $\text{MH}^+$ , pic de base)

**Exemple 7** : (-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°8**)

A une suspension de 0,5 g d'acide 3-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-méthylsulfonyl-amino]-benzoïque dans 10 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est ajouté 0,227 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Une solution de 0,082 g de (2R)-2-aminopropan-1-ol dans 1 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est coulée sur le milieu réactionnel qui est agité pendant 96 heures sous atmosphère inerte à une température proche de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (5 kPa). On obtient 0,75 g de produit qui est purifié par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; gradient d'élution : dichlorométhane/méthanol 98/2 à 95/5). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 0,205 g de (-)-3-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-méthanesulfonyl-amino]-N-[2-hydroxy-1-méthyl-éthyl]-benzamide sous la forme d'une meringue blanche.

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,40 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,47 (m, 1H) ; 4,02 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,51 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Spectre de masse: ES m/z=562 (MH<sup>+</sup>, pic de base)

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 57,65%- H: 5,20%- N: 7,47%- S: 5,70%

Mesurée: C: 57,56%- H: 5,41%- N: 7,12%- S: 5,50%

Pouvoir rotatoire: α<sub>D</sub> = -3,0 ° (c=0,371, DMSO)

**Exemple 8** : (+)-3-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-méthanesulfonyl-amino]-N-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°9**)

A une suspension de 4 g d'acide 3-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-méthylsulfonyl-amino]-benzoïque dans 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est ajouté 1,82 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Une solution de 0,68 cm<sup>3</sup> de (2S)-2-aminopropan-1-ol dans 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane est coulée goutte à goutte sur le milieu réactionnel qui est agité pendant 9 heures sous atmosphère inerte à une température proche de 20°C. Puis sont de nouveau ajoutés : 0,455 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,184 cm<sup>3</sup> de (2S)-2-aminopropan-1-ol. L'agitation est poursuivie pendant une nuit puis le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite. On obtient 7 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 400 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient 2,5 g de (+)-3-[[1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl]-méthanesulfonyl-amino]-N-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide sous la forme

d'une meringue blanche. Ce lot est réuni à deux autres lots de masses respectives 1,47 g et 0,95 g, synthétisés selon le même mode opératoire. Les 4,92 g de produit finalement obtenus sont recristallisés dans un mélange eau/éthanol absolu pour donner, après filtration et séchage, 4,07 g de (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc. A ce lot sont additionnés 2,5 g du même produit, synthétisé et recristallisé comme précédemment. La réunion de ces deux lots permet d'obtenir 6,57 g d'un solide blanc qui est recristallisé dans du pentane. Après séchage, on obtient finalement 6,45 g de (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc.

Pf : 192-194°C ;

Spectre RMN 1H (400 MHz ;  $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,46 (m, 1H) ; 4,01 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,68 – 4,77 (m, 2H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,42 – 7,52 (m, 2H) ; 7,77 (s large, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ;

Spectre de masse: ES m/z=562 (MH<sup>+</sup>, pic de base) ;

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 57,65%- H: 5,20%- N: 7,47%- S: 5,70%

Mesurée: C: 57,66%- H: 5,28%- N: 7,53%- S: 5,70%

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = + 5,9^\circ$  (c=0,401, DMSO)

**Exemple 9** : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°17**)

A une suspension de 500 mg d'acide 3-[{1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino]-benzoïque, 135 mg de 2-amino-1,3-propanediol dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sont successivement additionnés 67 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 0,417 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 227 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 15 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant 21 heures à une température voisine de 20°C. Après concentration à sec sous pression réduite du milieu réactionnel, la meringue obtenue est reprise dans 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et 30 cm<sup>3</sup> d'eau. Après décantation, la phase aqueuse est extraite deux fois avec 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 35 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite. On obtient ainsi 0,69 g d'une meringue beige qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (éluant : dichlorométhane/méthanol 94/6). Après concentration

des fractions sous pression réduite, le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol absolu/eau pour donner, après filtration et séchage, 292 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc.

5 Pf: 192-194°C ;

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 – 3,37 (m, 2H) ; 3,41 – 3,60 (m, 4H) ; 3,97 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H) ; 4,74 (quin, J = 6,8 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,43 – 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ;

10 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ;

Spectre de masse: ES m/z=578 (MH<sup>+</sup>, pic de base) ;

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54%

Mesurée: C: 56,03%- H: 5,08%- N: 7,28%- S: 5,21%

15 **Exemple 10** : (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°25**)

A une solution de 0,5 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque et 0,173 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à une température comprise entre -5°C et -10°C, est additionné 0,137 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 1 heure avant d'ajouter goutte à goutte une solution de 0,112 cm<sup>3</sup> de (S)-2-amino-1-propanol dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant une nuit puis est filtré sur verre fritté en rinçant avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous vide pour donner 0,7 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 30 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 μm ; éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, on obtient un produit qui est recristallisé dans un mélange éthanol absolu/eau. Après filtration et séchage sous vide à une température voisine de 40°C, on obtient 0,240 g de (+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(2-hydroxy-1-méthyl-éthyl)-benzamide sous la forme d'un solide blanc.

30

Pf: 148-150°C ;

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,28 – 3,38 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,45 (m, 1H) ; 4,00 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 2H) ; 7,27 – 7,34 (d, J

= 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,41 (dt, J = 9,6; 1,8 Hz, 1H) ; 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,69 (dd, J = 9,6; 1,8 Hz, 1H) ; 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ;

Spectre de masse: ES m/z=580 (MH<sup>+</sup>, pic de base) ;

Analyse élémentaire:

5 Calculée: C: 55,86%- H: 4,86%- N: 7,24%- S: 5,52%

Mesurée: C: 55,58%- H: 5,13%- N: 6,82%- S: 5,05%

Pouvoir rotatoire :  $\alpha_D = + 8,9^\circ$  (c=0,440, DMSO)

**Exemple 11** : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-N-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°26**)

10 A une suspension de 400 mg d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque, 104 mg de 2-amino-1,3-propanediol dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, sont successivement additionnés 52 mg de 1-hydroxybenzotriazole, 0,322 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, 175 mg de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et  
15 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité pendant 24h à une température voisine de 20°C. Après filtration puis concentration à sec sous pression réduite du milieu réactionnel, on obtient 0,80 g d'une huile jaunâtre qui est purifiée par chromatographie flash sur  
20 une cartouche de 70 g de silice Merck (éluant: dichlorométhane/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite, le produit obtenu est repris dans de l'éther diéthylique puis du dichlorométhane. Après concentration à sec sous pression réduite, on obtient  
une meringue qui est recristallisée dans un mélange éthanol absolu/eau pour donner, après filtration et séchage, 255 mg de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-N-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-éthyl)-benzamide sous la forme  
d'une meringue blanche.

Pf : 144-146°C ;

25 Spectre RMN 1H (400 MHz ; ( $\delta$  en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,46 – 3,59 (m, 4H) ; 3,96 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,41 (dt, J = 9,2; 1,8 Hz, 1H) ; 7,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,71 (dt, J = 8,6; 1,8 Hz, 1H) ; 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ;

30 Spectre de masse: ES m/z=596 (MH<sup>+</sup>, pic de base) ;

Analyse élémentaire:

Calculée: C: 54,37%- H: 4,73%- N: 7,04%- S: 5,38%

Mesurée: C: 52,60%- H: 4,95%- N: 6,84%- S: 5,06%- H<sub>2</sub>O : 3,36%

**Exemple 12** : 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-

amino)-5-fluoro-*N*-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-1-méthyl-éthyl)-benzamide (**Composé N°27**)

A une solution agitée de 0,5 g d'acide 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-benzoïque et 0,226 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane refroidie à une température comprise entre -10°C et -20°C, est additionnée 0,143  
5 cm<sup>3</sup> d'isobutylchloroformate. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 0°C pendant 1 heure avant d'ajouter goutte à goutte, à une température comprise entre -10°C et -20°C, une solution de 0,15 g de 2-amino-2-méthyl-1,3-propanediol dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures puis est filtré sur verre fritté en rinçant avec du dichlorométhane. Le filtrat est concentré à sec sous vide pour  
10 donner 0,73 g d'une meringue blanche qui est purifiée par chromatographie flash sur une cartouche de 70 g de silice Merck (granulométrie : 15-40 µm ; éluant : acétate d'éthyle/méthanol 98/2). Après concentration des fractions sous pression réduite puis séchage sous vide à une température voisine de 40°C, on obtient 0,404 g de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-1-méthyl-éthyl)-benzamide sous  
15 la forme d'une meringue blanche.

Pf : 159-161°C ;

Spectre RMN 1H (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d<sub>6</sub>) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,29 – 3,41 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,56 (dd, J = 10,8; 5,4 Hz, 2H) ; 3,61 (dd, J = 10,8; 5,4 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (m,  
20 3H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,40 (dd, J = 9,6; 1,8 Hz, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,64 (dt, J = 9,0; 1,8 Hz, 1H) ;

Spectre de masse: ES m/z=610 (MH<sup>+</sup>, pic de base);

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques (I) et les propriétés physiques  
25 (tableau 1A) de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

Dans la colonne sel du tableau 1, B représente le produit obtenu sous forme de base.

- R représente un groupe méthyle;

- R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore en position para;

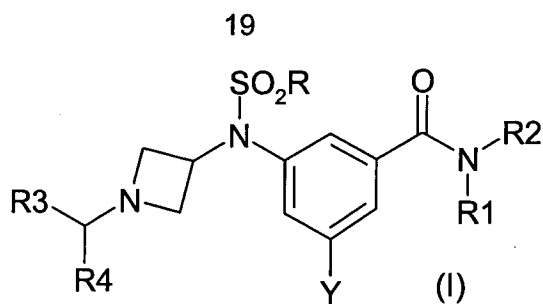
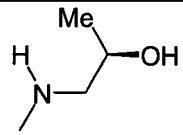
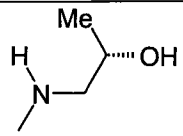
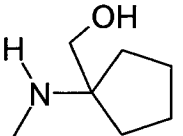
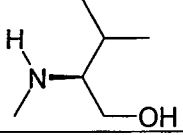
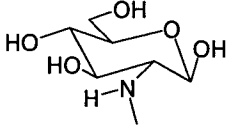
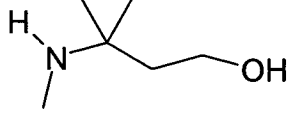
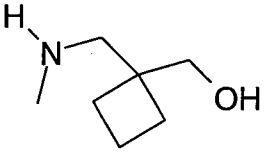
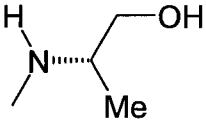
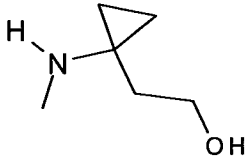
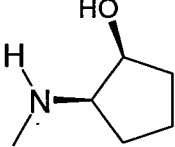
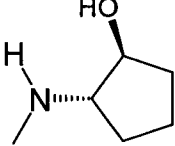
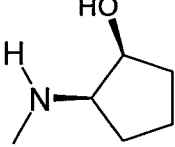
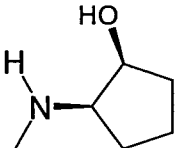
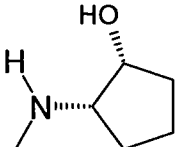


Tableau 1

N°	R1-N-R2	Y	Chiralité	Sel
1		H	Chiral (+)	B
2		H	Chiral (-)	B
3		H	-	B
4		H	Chiral (+)	B
5		H	Chiral (-)	B
6		H	-	B
7	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	-	HCl (1:1)
8		H	Chiral (-)	B
9		H	Chiral (+)	B

10		H	Chiral (-)	B
11		H	Chiral (+)	B
12	$\text{-NHCH}_2\text{-CH(OH)-CF}_3$	H	-	B
13	$\text{-NHCH}_2\text{C(Me)}_2\text{OH}$	H	-	B
14		H	-	B
15		H	Chiral (S)	B
16	$\text{-NHC(Me)}_2\text{CH}_2\text{OH}$	H	-	B
17	$\text{-NHCH(CH}_2\text{OH)}_2$	H	-	B
18	$\text{-NHC(Me)(CH}_2\text{OH)}_2$	H	-	B
19	$\text{-NHC(CH}_2\text{OH)}_3$	H	-	B
20		H	Chiral	B
21		H	-	B

22		H	Chiral (-)	B
23		H	Chiral (+)	B
24	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	H	-	B
25		F	Chiral (+)	B
26	-NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	F	-	B
27	-NHCMc(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	F	-	B
28		H	-	B
29		H	-	B
30	NHCH <sub>2</sub> -CH(OH)-CF <sub>3</sub>	F	-	B
31		F	-	B
32		F	-	B
33		F	-	B

34		F	-	B
35	-NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CF <sub>3</sub>	-	B
36		CF <sub>3</sub>	Chiral(S)	B
37	-NHCH(CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	-	B
38	-NHCM <sub>e</sub> (CH <sub>2</sub> OH) <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	-	B
39		CF <sub>3</sub>	-	B
40		CF <sub>3</sub>	(+/-)cis	B
41		CF <sub>3</sub>	(+/-)trans	B
42		F	(+/-)cis	B
43		F	Chiral(-)	B
44		F	Chiral(+)	B

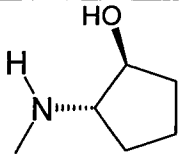
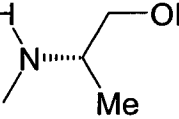
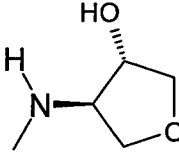
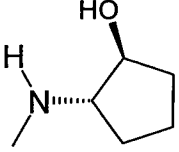
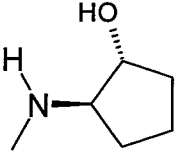
45		F	(+/-)trans	B
46		OCH <sub>3</sub>	Chiral(S)	B
47		F	(+/-)trans	B
48		F	Chiral(-)	B
49		F	Chiral(+)	B

Tableau 1A

N°	Caractérisations
1	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm) : 1,59 (m, 1H) ; de 1,72 à 1,98 (m, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,50 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,62 (m, 1H) ; 3,79 (m, 1H) ; 3,99 (m, 1H) ; 4,35 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=588 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 59,18%- H: 5,31%- N: 7,14%- S: 5,45% ; Mesurée: C: 58,82%- H: 5,54%- N: 7,10%- S: 5,21% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = + 13,5^\circ$ (c=1,017, MeOH)
2	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm) : 1,58 (m, 1H) ; de 1,72 à 1,98 (m, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,45 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,61 (m, 1H) ; 3,77 (m, 1H) ; 3,98 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,79 (s, 1H) ; 7,84 (m, 1H) ; 8,60 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=588 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = - 12,4^\circ$ (c=0,983, MeOH)
3	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm) : 1,26 (s, 3H) ; 1,32 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,23 à 3,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,68 (dd, J = 6,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,5 Hz, 1H) ; 4,21 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J =

	9,0 Hz, 4H) ; de 7,45 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=618 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,25%- H: 5,38%- N: 6,79% ; Mesurée: C: 58,03%- H: 5,27%- N: 6,73%
4	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 1,31 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,45 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,69 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,82 (m, 1H) ; 8,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=618 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 7,2 ° (c=0,420, DMSO)
5	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 1,31 (s, 3H) ; 2,69 (m, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,20 à 3,48 (m partiellement masqué, 4H) ; 3,69 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 3,99 (dd, J = 6,0 et 8,0 Hz, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=618 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = - 4,5 ° (c=0,438, DMSO)
6	<u>Pf</u> : 105-107°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 4,37 (s, 1H) ; 4,60 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 5,00 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,47 à 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (m, 1H) ; 7,87 (m, 1H) ; 9,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=560 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
7	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 3,00 (s large, 3H) ; de 3,25 à 3,45 (m masqué, 6H) ; 3,52 (t, J = 6,1 Hz, 2H) ; 4,11 (m étalé, 1H) ; 4,91 (m étalé, 2H) ; de 7,25 à 7,64 (m, 10H) ; de 7,76 à 7,97 (m, 2H) ; 8,52 (m, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=548 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
8	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ; 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,22 à 3,40 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,47 (m, 1H) ; 4,02 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,70 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,51 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,65%- H: 5,20%- N: 7,47%- S: 5,70% ; Mesurée: C: 57,56%- H: 5,41%- N: 7,12%- S: 5,50% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = - 3,0 ° (c=0,371, DMSO)
9	<u>Pf</u> : 192-194°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,30 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,46 (m, 1H) ; 4,01 (m, 1H) ; 4,37 (s, 1H) ; de 4,68 à 4,77 (m, 2H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,52 (m, 2H) ; 7,77 (s large, 1H) ; 7,83 (m, 1H) ; 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,65%- H: 5,20%- N: 7,47%- S: 5,70% ; Mesurée: C: 57,66%- H: 5,28%- N: 7,53%- S: 5,70% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> = + 5,9 ° (c=0,401, DMSO)

10	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H) ; 2,67 (m, 2H) ; 2,93 (s, 3H) ; 3,17 (m, 1H) ; de 3,36 à 3,22 (m, 2H) ; 3,76 (m, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; de 4,77 à 4,64 (m, 2H) ; de 7,37 à 7,22 (m, 8H) ; de 7,48 à 7,40 (m, 2H) ; de 7,85 à 7,71 (m, 2H) ; 8,43 (t, J = 5,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = -8,0^\circ$ (c=0,83, MeOH)
11	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,03 (d, J = 6,2 Hz, 3H) ; 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 2,93 (s, 3H) ; 3,17 (m, 1H) ; de 3,37 à 3,22 (m, 2H) ; 3,76 (m, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; 4,70 (m, 2H) ; de 7,52 à 7,20 (m, 10H) ; de 7,84 à 7,72 (m, 2H) ; 8,44 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +7,4^\circ$ (c=0,948, MeOH)
12	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,67 (m, 2H) ; 2,93 (s, 3H) ; de 3,37 à 3,19 (m, 3H) ; 3,59 (m, 1H) ; 4,16 (m, 1H) ; 4,34 (s, 1H) ; 4,70 (m, 1H) ; 6,46 (d, J = 6 Hz, 1H) ; de 7,38 à 7,22 (m, 8H) ; de 7,51 à 7,42 (m, 2H) ; de 7,86 à 7,72 (m, 2H) ; 8,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=616 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
13	<u>Pf</u> : 140°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,10 (s, 6H) ; 2,71 (t large, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,25 (d, J = 6,4 Hz, 2H) ; de 3,28 à 3,36 (m partiellement masqué, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,55 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; de 7,44 à 7,52 (m, 2H) ; 7,79 (s large, 1H) ; 7,85 (dt, J = 7,5 ; 1,9 Hz, 1H) ; 8,33 (t, J = 6,4 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=576 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,33%- H: 5,42%- N: 7,29%- S: 5,56% ; Mesurée: C: 58,66%- H: 5,53%- N: 7,36%- S: 5,40%
14	<u>Pf</u> : 189°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm) : de 1,47 à 1,80 (m, 6H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,26 à 3,36 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 4,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,42 à 7,54 (m, 2H) ; 7,72 (s large, 1H) ; de 7,77 à 7,82 (m, 2H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=602 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
15	<u>Pf</u> : 164°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 0,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 1,92 (m, 1H) ; 2,71 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,26 à 3,36 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,52 (m, 2H) ; 3,80 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,57 (t large, J = 5,6 Hz, 1H) ; 4,74 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,52 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=590 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,98%- H: 5,63%- N: 7,12%- S: 5,43% ; Mesurée: C: 58,94%- H: 6,06%- N: 7,12%- S: 5,21%- H <sub>2</sub> O : 1,04% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = 0^\circ$ (c=0,405, DMSO)
16	<u>Pf</u> : 162°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,32 (s, 6H) ; 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; de 3,29 à 3,39 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,76 (m, 1H) ; 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,43 à

	7,50 (m, 2H) ; 7,60 (s, 1H) ; 7,72 (s large, 1H) ; 7,79 (m, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 576 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 58,33%- H: 5,42%- N: 7,29%- S: 5,56% ; Mesurée: C: 58,51%- H: 5,63%- N: 7,22%- S: 5,34%
17	<u>Pf</u> : 192-194°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,31 à 3,37 (m, 2H) ; de 3,41 à 3,60 (m, 4H) ; 3,97 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H) ; 4,74 (quin, J = 6,8 Hz, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,43 à 7,54 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=578 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54% ; Mesurée: C: 56,03%- H: 5,08%- N: 7,28%- S: 5,21%
18	<u>Pf</u> : 192°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,27 (s, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,28 à 3,35 (m partiellement masqué, 2H) ; de 3,52 à 3,68 (m, 4H) ; 4,39 (s, 1H) ; de 4,64 à 4,89 (m, 3H) ; 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 4H) ; 7,42 (s, 1H) ; de 7,43 à 7,51 (m, 2H) ; 7,70 (s large, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=592 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,76%- H: 5,27%- N: 7,09%- S: 5,41% ; Mesurée: C: 56,80%- H: 5,39%- N: 6,99%- S: 5,13%
19	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,28 à 3,35 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,69 (d, J = 5,8 Hz, 6H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,72 (t, J = 5,8 Hz, 3H) ; 4,75 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; 7,31 (s masqué, 1H) ; 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 4H) ; de 7,44 à 7,52 (m, 2H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,76 (m, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=608 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
20	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): Mélange 70% anomère α 30% anomère β avec : 2,70 (m, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; de 3,09 à 3,87 (m partiellement masqué, 8H) ; 4,38 (s, 1H) ; de 4,40 à 5,10 (m, 5H) ; 6,46 (d large, J = 3,7 Hz, 0,7H) ; 6,55 (d, J = 6,8 Hz, 0,3H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,52 (m, 2H) ; de 7,74 à 7,92 (m, 2H) ; 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 0,7H) ; 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 0,3H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=666 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
21	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 0,72 (m, 4H) ; 1,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,67 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m, 2H) ; 3,53 (quartet, J = 6,7 Hz, 2H) ; 4,35 (t, J = 5,4 Hz, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,73 (quintuplet, J = 6,6 Hz, 1H) ; de 7,38 à 7,22 (m, 8H) ; 7,47 (m, 2H) ; 7,74 (m, 1H) ; 7,80 (m, 1H) ; 8,68 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=588 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
22	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; (DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ; de 3,30 à 3,45 (m, 5H) ; 3,65 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,78 (s large, 1H) ; 7,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=578 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54% ; Mesurée: C: 55,40%- H: 5,68%- N: 6,87%- S: 5,34%- H <sub>2</sub> O :

	1,21% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = -6,9^\circ$ (c=0,357, MeOH)
23	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,70 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,19 (m, 1H) ; de 3,30 à 3,45 (m, 5H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 4,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,79 (s large, 1H) ; 7,83 (d large, J = 8,0 Hz, 1H) ; 8,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=578 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,06%- H: 5,05%- N: 7,26%- S: 5,54% ; Mesurée: C: 54,57%- H: 5,11%- N: 6,85%- S: 4,91%- H <sub>2</sub> O : 1,94% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +7^\circ$ (c=0,241, MeOH)
24	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,71 (t, J = 7,5 Hz, 2H) ; 2,95 (s, 3H) ; 3,25 (s, 3H) ; 3,32 (t partiellement masqué, J = 7,5 Hz, 2H) ; 3,43 (m, 4H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,72 (m, 1H) ; 7,30 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 4H) ; de 7,42 à 7,53 (m, 2H) ; 7,78 (s, 1H) ; 7,82 (m, 1H) ; 8,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=562 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,65%- H: 5,20%- N: 7,47%- S: 5,70%- Cl :12,61% ; Mesurée: C: 57,44%- H: 5,36%- N: 7,36%- S: 5,29%- Cl :12,49% ;
25	<u>Pf</u> : 148-150°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; de 3,28 à 3,38 (m partiellement masqué, 3H) ; 3,45 (m, 1H) ; 4,00 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (m, 2H) ; de 7,27 à 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,41 (dt, J = 9,6 ; 1,8 Hz, 1H) ; 7,65 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,69 (dd, J = 9,6 ; 1,8 Hz, 1H) ; 8,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=580 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,86%- H: 4,86%- N: 7,24%- S: 5,52% ; Mesurée: C: 55,58%- H: 5,13%- N: 6,82%- S: 5,05% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : $\alpha_D = +8,9^\circ$ (c=0,440, DMSO)
26	<u>Pf</u> : 144-146°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; de 3,46 à 3,59 (m, 4H) ; 3,96 (m, 1H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,65 (t, J = 5,6 Hz, 2H) ; 4,73 (m, 1H) ; 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 4H) ; 7,41 (dt, J = 9,2 ; 1,8 Hz, 1H) ; 7,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,71 (dt, J = 8,6 ; 1,8 Hz, 1H) ; 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=596 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 54,37%- H: 4,73%- N: 7,04%- S: 5,38% ; Mesurée: C: 52,60%- H: 4,95%- N: 6,84%- S: 5,06%- H <sub>2</sub> O : 3,36%
27	<u>Pf</u> : 159-161°C ; <u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,26 (s, 3H) ; 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; de 3,29 à 3,41 (m partiellement masqué, 2H) ; 3,56 (dd, J = 10,8 ; 5,4 Hz, 2H) ; 3,61 (dd, J = 10,8 ; 5,4 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (m, 3H) ; 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 4H) ; 7,40 (dd, J = 9,6 ; 1,8 Hz, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,58 (t, J = 1,8 Hz, 1H) ; 7,64 (dt, J = 9,0 ; 1,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z=610 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
28	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; ( $\delta$ en ppm) ; (DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,72 (m, 4H) ; 0,78 (m, 2H) ; 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,34 (m, 2H) ; 3,54 (d, J = 6 Hz, 2H) ; 4,38 (s, 1H) ; 4,74 (m, 2H) ; 7,34 (m, 8H) ; 7,47 (m, 2H) ; 7,78 (m, 1H) ; 7,85 (m,

	1H) ; 8,74 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 574 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
29	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,38 (m, 2H) ; 0,47 (m, 2H) ; 2,72 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 2,97 (s, 3H) ; 3,33 (m, 6H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,54 (t, J = 4,5 Hz, 1H) ; 4,75 (quintuplet, J = 6,6 Hz, 1H) ; 7,34 (m, 8H) ; 7,53 à 7,46 (m, 2H) ; 7,77 (m, 1H) ; 7,83 (double triplet, J = 6,9; 1,8 Hz, 1H) ; 8,49 (t, J = 5,9 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 588 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
30	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,74 (t, J = 7 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,38 (m, 2H) ; 3,63 (m, 1H) ; 4,20 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,73 (quintuplet, J = 6,6 Hz, 1H) ; 6,52 (d, J = 6,3 Hz, 1H) ; 7,35 (m, 8H) ; 7,45 (double triplet, J = 9,5; 2 Hz, 1H) ; 7,67 (m, 1H) ; 7,69 (m, 1H) ; 8,88 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 634 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
31	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,72 (m, 4H) ; 1,76 (t, J = 7 Hz, 2H) ; 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,53 (quartet, J = 5,9 Hz, 1H) ; 4,33 (t, J = 5,3 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,72 (quintuplet, J = 6,8 Hz, 1H) ; 7,35 (m, 8H) ; 7,41 (double triplet, J = 9,4; 2 Hz, 1H) ; 7,63 (m, 1H) ; 7,66 (m, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
32	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,72 (m, 2H) ; 2,74 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,36 (m, 2H) ; 3,53 (d, J = 6 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,77 à 4,68 (m, 2H) ; 7,44 à 7,30 (m, 9H) ; 7,66 (m, 1H) ; 7,68 (m, 1H) ; 8,82 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 592 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
33	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,39 (m, 2H) ; 0,47 (m, 2H) ; 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,37 (m, 6H) ; 4,42 (s, 1H) ; 4,51 (t, J = 5,8 Hz, 1H) ; 4,74 (quintuplet, J = 6,5 Hz, 1H) ; 7,35 (m, 8H) ; 7,43 (double triplet, J = 9,4; 2 Hz, 1H) ; 7,70 à 7,64 (m, 2H) ; 8,56 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
34	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,89 à 1,71 (m, 6H) ; 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,05 (s, 3H) ; 3,42 (m, 6H) ; 4,46 (s, 1H) ; 4,65 (t, J = 6 Hz, 1H) ; 4,78 (quintuplet, J = 6,1 Hz, 1H) ; 7,39 (m, 8H) ; 7,48 (double triplet, J = 9,4; 2,1 Hz, 1H) ; 7,74 à 7,68 (m, 2H) ; 8,59 (t, J = 6 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 620 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
35	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,76 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,24 à 3,42 (m, 4H) ; 3,53 (q, J = 5,7 Hz, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,74 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; 4,80 (m, 1H) ; 7,31 (m, 8H) ; 7,87 (s large, 1H) ; 8,07 (s large, 1H) ; 8,20 (s large, 1H) ; 8,79 (t, J = 5,7 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 616 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
36	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H) ; 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,31 à 3,54 (m, 4H) ; 3,92 à 4,15 (m, 1H) ; 4,62 à 4,90 (m, 2H) ; 7,21 à 7,39 (m, 8H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,08 (s, 1H) ; 8,22 (s, 1H) ; 8,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 630 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; Pouvoir rotatoire : α <sub>D</sub> = + 8,9°(c=0,333, DMSO)
37	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 2,76 (t, J = 7,4 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,31 à 3,40 (m,

	2H) ; 3,42 à 3,64 (m, 4H) ; 3,87 à 4,07 (m, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,81 (dq, J = 6,7; 6,5 Hz, 1H) ; 7,22 à 7,39 (m, 8H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,08 (s, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 646 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
38	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,28 (s, 3H) ; 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,31 à 3,38 (m, 2H) ; 3,50 à 3,72 (m, 4H) ; 4,42 (s, 1H) ; 4,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H) ; 4,82 (quin, J = 6,3 Hz, 1H) ; 7,23 à 7,40 (m, 8H) ; 7,72 (s, 1H) ; 7,83 (s, 1H) ; 8,00 (s, 1H) ; 8,14 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 660 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
39	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 0,64 à 0,79 (m, 4H) ; 1,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,76 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,01 (s, 3H) ; 3,33 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 3,46 à 3,58 (m, 2H) ; 4,32 (t, J = 5,5 Hz, 1H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,72 à 4,88 (m, 1H) ; 7,23 à 7,36 (m, 8H) ; 7,84 (s, 1H) ; 8,04 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H) ; 8,95 (s, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 656 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
40	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,36 à 1,92 (m, 6H) ; 2,64 à 2,84 (m, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,30 à 3,39 (m, 2H) ; 3,94 à 4,19 (m, 2H) ; 4,42 (s, 1H) ; 4,69 (d, J = 3,4 Hz, 1H) ; 4,81 (quin, J = 6,6 Hz, 1H) ; 7,17 à 7,42 (m, 8H) ; 7,84 (s, 1H) ; 8,08 (s, 1H) ; 8,26 (s, 1H) ; 8,37 (d, J = 7,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 656 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
41	<u>Spectre RMN 1H</u> (300 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,40 à 1,59 (m, 2H) ; 1,59 à 1,77 (m, 2H) ; 1,77 à 1,94 (m, 1H) ; 1,95 à 2,12 (m, 1H) ; 2,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 3,02 (s, 3H) ; 3,32 à 3,39 (m, 2H) ; 3,93 à 4,08 (m, 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,68 à 4,91 (m, 2H) ; 7,23 à 7,38 (m, 8H) ; 7,86 (s, 1H) ; 8,07 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 656 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
42	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,43 à 1,87 (m, 6H) ; 2,68 à 2,78 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,3 Hz, 2H) ; 4,04 (br. s., 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H) ; 4,70 à 4,77 (m, 1H) ; 7,27 à 7,40 (m, 8H) ; 7,41 (t, J = 2,0 Hz, 1H) ; 7,66 (t, J = 2 Hz, 1H) ; 7,69 à 7,75 (m, 1H) ; 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base)
43	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,44 à 1,85 (m, 6H) ; 2,69 à 2,77 (m, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,35 (m masqué, 2H) ; 4,03 (br. s., 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,68 à 4,79 (m, 2H) ; 7,27 à 7,41 (m, 8H) ; 7,42 (t, J = 2 Hz, 1H) ; 7,67 (br. s., 1H) ; 7,73 (d, J = 9,5 Hz, 1H) ; 8,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base) Pouvoir rotatoire : α <sub>D</sub> = -16,8° (c=0,456, MeOH)
44	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,42 à 1,86 (m, 6H) ; 2,66 à 2,77 (m, 2H) ; 3,00 (s, 3H) ; 3,15 (m masqué, 2H) ; 4,04 (br. s., 2H) ; 4,41 (s, 1H) ; 4,68 à 4,79 (m, 2H) ; 7,27 à 7,45 (m, 9H) ; 7,67 (s, 1H) ; 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H) ; 8,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base) Pouvoir rotatoire : α <sub>D</sub> = +18,1° (c=0,473, MeOH)
45	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d6) ; référencé à 2,50 ppm): 1,39 à 2,10 (m, 6H) ; 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 3,92 à 4,06 (m, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,66 à 4,74 (m, 1H) ; 4,75 (d, J = 4,0 Hz, 1H) ; 7,28 à 7,39 (m, 8H) ;

	7,41 (d, J = 9,3 Hz, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,69 (d, J = 9,3 Hz, 1H) ; 8,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,43%- H: 4,99%- N: 6,93%- S: 5,29% ; Mesurée: C: 57,32%- H: 5,18%- N: 6,64%- S: 5,08%
46	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H) ; 2,71 (t, J = 7,0 Hz, 2H) ; 2,96 (s, 3H) ; 3,31 à 3,49 (m, 4H) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,95 à 4,07 (m, 1H) ; 4,39 (s, 1H) ; 4,67 à 4,76 (m, 2H) ; 7,01 (t, J = 2,2 Hz, 1H) ; 7,28 à 7,38 (m, 9H) ; 7,39 à 7,41 (m, 1H) ; 8,12 (d, J = 7,8 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 592 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 56,76%- H: 5,27%- N: 7,09%- S: 5,41 % ; Mesurée: C: 56,78%- H: 5,36 %- N: 7,05 %- S: 4,98 % ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> =+ 5,2 °(c=0,361, DMSO)
47	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,30 (m, masqué, 2H) ; 3,54 (dd, J = 9,3; 2,5 Hz, 1H) ; 3,64 (dd, J = 9,3; 2,5 Hz, 1H) ; 3,91 (dd, J = 9,3; 5,0 Hz, 1H) ; 4,00 (dd, J = 9,3; 5,0 Hz, 1H) ; 4,16 à 4,24 (m, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,72 (quin, J = 6,5 Hz, 1H) ; 5,28 (d, J = 3,7 Hz, 1H) ; 7,28 à 7,39 (m, 8H) ; 7,43 (dt, J = 9,4; 2,0 Hz, 1H) ; 7,66 (s, 1H) ; 7,70 (d, J = 9,4 Hz, 1H) ; 8,59 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 608 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 55,27%- H: 4,64 %- N: 6,91%- S: 5,27 % ; Mesurée: C: 55,33%- H: 4,66%- N: 6,90 %- S: 5,03%
48	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,40 à 2,06 (m, 6H) ; 2,73 (t, J = 7,2 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,32 à 3,40 (m, 2H) ; 3,91 à 4,05 (m, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,67 à 4,80 (m, 2H) ; 7,26 à 7,38 (m, 8H) ; 7,41 (dt, J = 9,5; 2,0 Hz, 1H) ; 7,65 (br. s., 1H) ; 7,66 à 7,73 (m, 1H) ; 8,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Analyse élémentaire</u> : Calculée: C: 57,43%- H: 4,99%- N: 6,93%- S: 5,29% ; Mesurée: C: 57,47%- H: 5,05%- N: 6,73%- S: 5,09% ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> =- 15,6 ° (c=0,366, DMSO)
49	<u>Spectre RMN 1H</u> (400 MHz ; (δ en ppm) ; DMSO-d <sub>6</sub> ) ; référencé à 2,50 ppm): 1,41 à 2,06 (m, 6H) ; 2,73 (t, J = 7,1 Hz, 2H) ; 2,99 (s, 3H) ; 3,32 à 3,38 (m, 2H) ; 3,92 à 4,08 (m, 2H) ; 4,40 (s, 1H) ; 4,67 à 4,79 (m, 2H) ; 7,25 à 7,38 (m, 8H) ; 7,41 (dt, J = 9,4; 2,0 Hz, 1H) ; 7,65 (br. s., 1H) ; 7,66 à 7,72 (m, 1H) ; 8,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H) ; <u>Spectre de masse</u> : ES m/z= 606 (MH <sup>+</sup> , pic de base) ; <u>Pouvoir rotatoire</u> : α <sub>D</sub> =+20,3 °(c=0,415, DMSO)

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer l'activité vis-à-vis des récepteurs humains aux cannabinoïdes de type CB1. L'efficacité des composés de formule (I) a été déterminée dans un test fonctionnel mesurant l'activité des récepteurs aux cannabinoïdes CB1 (test de l'AMP cyclique intracellulaire). Le test de détection de l'AMP cyclique intracellulaire dans les cellules U373MG exprimant naturellement le récepteur CB1 humain, a été effectué comme décrit dans la référence: Bouaboula et al., 1995, J. Biol. Chem. 270:13973-13980. Le kit *HTRF cAMP Dynamic Kit* de CisBio a été utilisé pour la quantification de l'AMP cyclique intracellulaire. Dans ce test, les CI<sub>50</sub> sont comprises entre 0,001 μM et 2 μM.

Par exemple, les composés n<sup>os</sup> 5, 7, 9, 18, 21, 26, 30, 36 et 47 ont montré des CI<sub>50</sub> respectivement 0,022 ; 0,061 ; 0,015 ; 0,006 ; 0,038 ; 0,02 ; 0,066 ; 0,016 et 0,072 µM, D'autres essais consistant à mesurer l'activité *in vivo* des composés de l'invention ont été effectués. Leur activité antagoniste a été montrée au moyen du modèle d'hypothermie induite par un agoniste des récepteurs aux cannabinoïdes CB (CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS)- 3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) à une dose de 1,25mg/kg) chez la souris, selon la méthode décrite par Pertwee R.G. dans Marijuana 84, Harvey D.J. eds, Oxford IRL Press, 263-277 (1985). Au temps 0 min, la température rectale des souris mâles CD1 est mesurée avant l'injection du produit à tester. A 30 minutes, une nouvelle mesure de la température rectale des souris est effectuée et l'agoniste CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) (1,25 mg/kg i.p. en crémosphor 10%) est administré. A 90 minutes, la température rectale est de nouveau mesurée. Les résultats sont exprimés en % par rapport au lot témoin injecté avec le CP 55 940. (température minimale) et au lot véhicule sans traitement avec le CP55,940 (température maximale).

Par exemple, les composés n<sup>os</sup> 9 et 25 ont montré respectivement un pourcentage d'inhibition de 30% et 18% à 3mg/kg *po*.

Leur activité antagoniste a également été montrée au moyen du modèle de l'inhibition du transit gastrointestinal induit par le CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) chez la souris, selon la méthode décrite par Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914. En bref, des souris mâles CD1 reçoivent le produit à tester *per os* 30 minutes ou 2 heures avant l'administration de l'agoniste CP55,940 racémique (1RS, 3RS, 4RS-3-[hydroxy-2-(1,1-diméthylheptyl)phényl]-4-(3-hydroxypropyl)cyclohexane-1-ol) (0,15 mg/kg ip en crémosphore 10%). Après encore 30 minutes, les animaux reçoivent un bolus de charbon *po*. Trente minutes plus tard, les animaux sont euthanasiés (CO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub>) et l'intestin est disséqué. La progression du bolus de charbon dans l'intestin est exprimée en pourcentage de la longueur totale de l'intestin.

Par exemple, les composés n<sup>os</sup> 9, 27, 36 et 41 ont montré un pourcentage d'inhibition à 1mg/kg *po* respectivement de 82, 58, 85 et 91%.

En conséquence, les composés de l'invention de formule (I) sont des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes de type CB1 *in vitro* et *in vivo*. Certains composés sont actifs *in vivo* à la fois sur le test d'hypothermie et de transit, et certains composés montrent des activités dissociées entre le test d'hypothermie et de transit.

Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés 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 déficit 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 et les troubles de sevrage. 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 être utilisés comme médicaments pour le cancer de la peau et la protection de la peau.

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 troubles cognitifs liés aux démences séniles, à la maladie d'Alzheimer, à la schizophrénie et aux maladies neurodégénératives, 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 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 et les douleurs 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 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, de la fibrose hépatique, de la stéatohépatite et de la stéatose hépatique, quelle que soit l'étiologie de ces affections : en particulier virus, alcool, médicament, produit chimique, maladie auto-immune, obésité, diabète, maladie métabolique congénitale,

(hémochromatose, déficit en alpha-1 antitrypsine, maladie de Wilson, etc...), de la cirrhose chronique du foie, des fibroses, de la stéatohépatite non alcoolique (NASH), de l'asthme, des maladies pulmonaires chronique obstructive, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, des phénomènes inflammatoires, des maladies inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier auto-immunes et neuroinflammatoires telles 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, pour le traitement de l'ostéoporose et l'apnée du sommeil.

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, 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, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques pour le traitement des troubles ou des maladies cités ci-dessus.

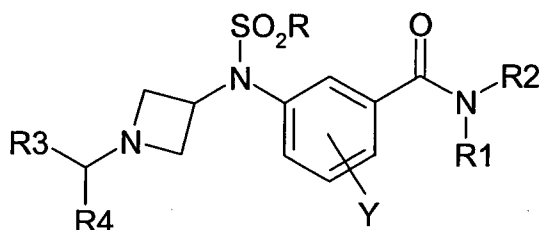
Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, 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
5	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

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 d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

**REVENDICATIONS****1. Composés à la formule (I)**

(I)

10 dans laquelle :

R représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ; un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;R<sub>2</sub> représente un

- groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy,
- 15 le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy et éventuellement substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- groupe hétérocycle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;
- groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy ;

20 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou cyano ;

Y représente un atome d'hydrogène, un halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylS(O)<sub>p</sub> ou cyano ;

25 p est compris entre 0 et 2 ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels :

R représente un méthyle ;

30 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore en position para ;

Y représente un atome d'hydrogène ou un halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

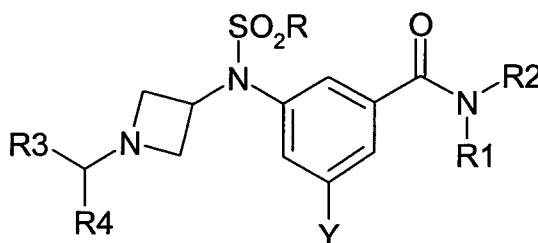
R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ;35 R<sub>2</sub> représente un

- groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et éventuellement substitué par un

groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

- groupe hétérocycle représentant un oxétane, un tétrahydrofurane, un dioxolane, un tétrahydropyrane éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, hydroxyméthyle ;
  - groupe hétérocycle(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle représentant un tétrahydrofurylméthyle ; 2,2-diméthyl-
- 5 [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle, [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle ;  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que les composés de formule (I) pour lesquels :



10

R représente un méthyle ;

R3 et R4 représentent chacun un groupe phényle substitué par un atome de chlore en position para ;

Y représente un atome d'hydrogène ou un fluor ou un groupe OMe ou un groupe CF<sub>3</sub> ;

15 R1 représente un atome d'hydrogène

R2 représente un

- groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le groupe hydroxy, le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et éventuellement substitué par un groupe halo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

20 - un oxétane, un tétrahydrofurane, un dioxolane, un tétrahydropyrane éventuellement substitué par un ou plusieurs hydroxy, hydroxyméthyle ;

- un tétrahydrofurylméthyle, 2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl-méthyle, [1,3]dioxolan-4-yl-méthyle ;

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

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

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-[1-(tétrahydrofuran-2-yl)méthyl]-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-N-[1-(tétrahydrofuran-2-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-ylméthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-oxétan-3-yl-benzamide

Chlorhydrate (1 :1) de 3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-2-méthyl-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxyméthyl-cyclopent-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((*S*)-1-hydroxyméthyl-2-méthyl-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-

1,1-diméthyl-éthyl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[2-hydroxy-(1,1-bis-hydroxyméthyl)-éthyl]-benzamide

(2R,3R,4R,5S,6R)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[2,4,5-trihydroxy-(6-hydroxyméthyl)-tétrahydropyran-3-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cyclopropyl]-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2,3-dihydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-méthoxy-éthyl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(1-hydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-(3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-prop-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cycloprop-1-yl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cycloprop-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-[(1-hydroxyméthyl-cyclobut-1-yl)méthyl]-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(2-hydroxy-éthyl)-5-trifluorométhyl-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((*S*)-1-hydroxy-prop-2-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(1,3-dihydroxy-prop-2-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[(1,3-dihydroxy-2-méthyl)-prop-2-yl]-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-[1-(2-hydroxy-éthyl)-cycloprop-1-yl]-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((1*RS*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-((1*SR*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-5-trifluorométhyl-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1*RS*,2*SR*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-

*N*-((1R\*,2S\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1S\*,2R\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1SR,2SR)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-*N*-(S)-(1-hydroxy-prop-2-yl)-5-méthoxy-benzamide

3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((3SR,4RS)-4-hydroxy-tétrahydro-furan-3-yl)-benzamide

(-)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1S\*,2S\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

(+)-3-({1-[bis-(4-chloro-phényl)-méthyl]-azétidin-3-yl}-méthanesulfonyl-amino)-5-fluoro-*N*-((1R\*,2R\*)-2-hydroxy-cyclopent-1-yl)-benzamide

5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4.

5 7. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des désordres psychiatriques, de la dépendance et du sevrage à une substance, du sevrage tabagique, des troubles cognitifs et de l'attention et des maladies neurodégénératives aiguës et chroniques.

10 8. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention des troubles du métabolisme, des troubles de l'appétence, des troubles de l'appétit, de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique, de la dyslipidémie, de l'apnée du sommeil.

15 9. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament pour le traitement ou la prévention de la douleur, de la douleur neuropathique, des douleurs neuropathiques induites par les anticancéreux.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) tel que défini dans les revendications 1 à 4



éventuellement le produit puis on isole le produit et on le transforme éventuellement en sel d'addition à un acide.