

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
9 novembre 2006 (09.11.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2006/117461 A2**

(51) Classification internationale des brevets :  
**C07C 271/04** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**C07C 271/12** (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)

(74) Mandataire : **MONAIN, Patrice**; Sanofi-aventis, Direc-  
tion Brevets, 174 Avenue De France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2006/000958

(22) Date de dépôt international : 28 avril 2006 (28.04.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
0504492 3 mai 2005 (03.05.2005) FR

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre  
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **AL-  
MARIO-GARCIA, Antonio** [ES/FR]; 26 Avenue De  
Salengro, F-92290 Chatenay-malabry (FR). **GEORGE,  
Pascal** [BE/FR]; 19 Rue Des Quatre Vents, F-78730 Saint  
Arnoult En Yvelines (FR). **HOORNAERT, Christian**  
[BE/FR]; 49 Avenue Paul Vaillant Couturier, F-92160  
Antony (FR). **LI, Adrien-Tak** [FR/FR]; 14 Rue P. Bon-  
nard, F-92260 Fontenay Aux Roses (FR). **PUECH,  
Frédéric** [FR/FR]; 1 Allée De Savoie, F-78170 La Celle  
Saint Cloud (FR).

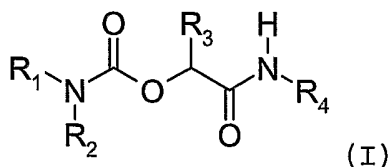
Publiée :

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

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

(54) Title: ALKYL-, ALKENYL- ET ALKYNYL CARBAMATE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND THERAPEUTIC  
USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ALKYL-, ALKENYL- ET ALKYNYL CARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICA-  
TION EN THERAPEUTIQUE



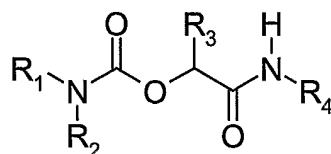
(57) Abstract: The invention relates to derivatives of formula (I), wherein R<sub>1</sub> is an  
C<sub>5-26</sub>-alkyl, C<sub>5-26</sub>-alkenyl, C<sub>5-26</sub> alkynyl group or a polyunsaturated aliphatic carbon  
group containing from 5 to 26 carbon atoms and comprising at least two unsatura-  
tions selected from double and triple bonds, R<sub>2</sub> is a hydrogen atom or an C<sub>1-6</sub>-alkyl  
group, R<sub>3</sub> is a hydrogen atom or an C1-3-alkyl group, R<sub>4</sub> is a hydrogen atom or an  
C<sub>1-4</sub>-alkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl group in the base state and in  
the form of a hydrate or solvent. The inventive method is suitable for preparation  
and application in therapeutic purposes.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à des dérivés répondant à la formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un groupe C<sub>5-26</sub>-  
alkyle, C<sub>5-26</sub>-alkényle, C<sub>5-26</sub>-alkynyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 5 et 26 atomes de carbone et  
comportant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et les triples liaisons ; R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou  
un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle ; R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C1-3-alkyle ; R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un  
groupe C<sub>1-4</sub>-alkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyle ; à l'état de base, d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et  
application en thérapeutique.

DERIVES D'ALKYL-, ALKENYL- ET ALKYNILCARBAMATES, LEUR  
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

L'invention se rapporte à des dérivés d'alkyl-, d'alkènyl-  
et d'alkynylcarbammates, à leur préparation et leur  
5 application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la  
formule générale (I)



10

(I)

dans laquelle

$\text{R}_1$  représente un groupe  $\text{C}_{5-26}$ -alkyle,  $\text{C}_{5-26}$ -alkènyle,  
 $\text{C}_{5-26}$ -alkynyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé  
15 comprenant entre 5 et 26 atomes de carbone et comprenant  
au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et  
les triples liaisons ;

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $\text{C}_{1-6}$ -alkyle ;

20  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $\text{C}_{1-3}$ -alkyle ;

$\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-4}$ -alkyle,  
 $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyle,  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un  
25 ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent exister  
sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Les  
composés de formule générale (I) peuvent également exister  
sous forme de stéréoisomères *cis* ou *trans*. Ces  
énantiomères, diastéréoisomères et stéréoisomères, ainsi  
30 que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques,  
font partie de l'invention.

Les composés de formule générale (I) peuvent exister sous  
forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme

d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

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

- 5 -  $C_{t-z}$  où  $t$  et  $z$  peuvent prendre les valeurs de 1 à 26, une chaîne carbonée pouvant avoir de  $t$  à  $z$  atomes de carbone, par exemple  $C_{1-3}$  une chaîne carbonée pouvant avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé,  
10 linéaire, ramifié ou cyclique ; par exemple un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle représente une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone, par exemple un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, cyclopropyle, etc ;
- un groupe alkènyle : un groupe alkyle, linéaire, ramifié  
15 ou cyclique, comprenant une double liaison, par exemple un groupe  $C_{5-26}$ -alkènyle représente une chaîne carbonée de 5 à 26 atomes de carbone, linéaire, ramifiée ou cyclique, comprenant une double liaison, par exemple un pentènyle, cyclopentènyle, hexènyle, cyclohexènyle, heptènyle,  
20 cycloheptènyle, octènyle, cyclooctènyle, etc ;
- un groupe alkynyle : un groupe alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, comprenant une triple liaison, par exemple un groupe  $C_{5-26}$ -alkynyle représente une chaîne carbonée de 5 à 26 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique,  
25 comprenant une triple liaison, par exemple un hexynyle, heptynyle, octynyle, etc ;
- un groupe carboné aliphatique polyinsaturé : un groupe alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, comprenant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et les  
30 triples liaisons, par exemple un pentadiènyle, hexadiènyle, cyclohexadiènyle, heptadiènyle, heptatriènyle, cycloheptadiènyle, cycloheptatriènyle, un pentadiynyle, hexadiynyle, heptadiynyle.

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

- $R_1$  représente  
un groupe  $C_{5-26}$ -alkyle, plus particulièrement un pentyle,  
hexyle, heptyle, octyle, cyclooctyle, 1-méthylheptyle,  
nonyle, décyle, 1-méthyldécyle, dodécyle, cyclododécyle,  
5 tétradécyle, 1-méthyltridécyle, pentadécyle, octadécyle,  
nonadécyle,  
un groupe  $C_{5-26}$ -alkènyle, plus particulièrement un hexènyle,  
octènyle, tétradécènyle, hexadécènyle, octadécènyle,  
icosènyle,  
10 ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant  
entre 5 et 26 atomes de carbone et comprenant au moins  
deux insaturations choisies parmi les doubles liaisons ,  
plus particulièrement un octadécatriènyle,  
nonadécatétraènyle, icosadiènyle, icosatriènyle,  
15 icosatétraènyle ;  
- et/ou  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $C_{1-6}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un  
hexyle ;  
- et/ou  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
20  $C_{1-3}$ -alkyle ;  
- et/ou  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $C_{1-4}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyle.

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

- 25  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle,  
plus particulièrement un méthyle ;  
et/ou  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 $C_{1-4}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle.

- Parmi les composés de ce premier groupe, on peut notamment  
30 citer les composés suivants :

- Pent-1-yl carbamate de 2-amino-1-méthyl-2-oxoéthyle
- (2*E*)-Hex-2-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (2*E*)-Hex-2-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 35 - (2*Z*)-Hex-2-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3*Z*)-Hex-3-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

- (3E)-Hex-3-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (3Z)-Hex-3-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (3E)-Hex-3-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 5 - (2Z)-Hex-2-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Hex-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Hex-1-yl carbamate de 2-amino-1-méthyl-2-oxoéthyle
- 10 - Dihex-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Hept-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (2E)-Oct-2-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (2E)-Oct-2-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 15 - (3Z)-Oct-3-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (3Z)-Oct-3-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5Z)-Oct-5-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (5Z)-Oct-5-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 20 - Oct-7-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- Oct-7-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Cyclooct-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 25 - Oct-1-yl carbamate de 2-amino-1-méthyl-2-oxoéthyle
- 1-Méthylhept-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Non-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 30 - Déc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Déc-1-yl carbamate de 2-amino-1-méthyl-2-oxoéthyle
- 1-Méthyldéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Cyclododéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 35 - Dodéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- (11Z)-Tétradéc-11-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (11Z)-Tétradéc-11-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 5 - Tétradéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (9Z)-Hexadéc-9-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (9Z)-Hexadéc-9-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 10 - 1-Méthyltridécyl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Pentadéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 15 - (6E,9E,12E)-Octadéca-6,9,12-trièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (6Z)-Octadéc-6-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (6Z)-Octadéc-6-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 20 - (Méthyl)octadéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (4Z,7Z,10Z,13Z)-Nonadéca-4,7,10,13-tétraèn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- 25 - Nonadéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5Z,8Z,11Z,14Z)-Icosa-5,8,11,14-tétraèn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (11E,14E,17E)-Icosa-11,14,17-trièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 30 - (11E,14E)-Icosa-11,14-dièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (11E)-Icosa-11-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.

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

- $R_1$  représente un groupe  $C_{10-20}$ -alkyle,  $C_{10-20}$ -alkènyle,  $C_{10-20}$ -alkynyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 10 et 20 atomes de carbone et comprenant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et les triples liaisons ;
- et/ou  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle ou un hexyle ;
- et/ou  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle ;
- et/ou  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyle.

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

- $R_1$  représente un groupe  $C_{10-20}$ -alkyle, plus particulièrement un décyle, méthyldécyle, dodécyle, cyclododécyle, méthyltridécyle, tétradécyle, pentadécyle, octadécyle, nonadécyle, un groupe  $C_{10-20}$ -alkènyle, plus particulièrement un tétradécènyle, hexadécènyle, octadécènyle, icosàènyle, un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 10 et 20 atomes de carbone et comprenant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles liaisons, plus particulièrement un octadécatriènyle, nonadécatétraènyle, icosadiènyle, icosatriènyle, icosatétraènyle ;
- et/ou  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle ;
- et/ou  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle ;
- et/ou  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$ -alkyle, plus particulièrement un méthyle.

Parmi les composés du sous-groupe défini ci-dessus, les composés suivants peuvent être cités :

- Déc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 1-Méthyldéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

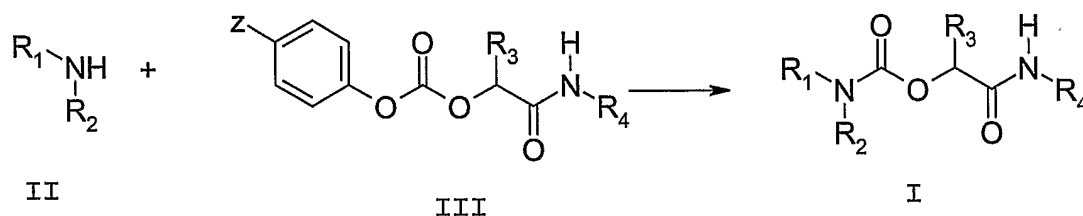
- Cyclododéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Dodéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (11Z)-Tétradéc-11-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (11Z)-Tétradéc-11-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Tétradéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (9Z)-Hexadéc-9-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle
- (9Z)-Hexadéc-9-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- 1-Méthyltridécyl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- Pentadéc-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (6E,9E,12E)-Octadéca-6,9,12-trièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (6Z)-Octadéc-6-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (5Z,8Z,11Z,14Z)-Icosa-5,8,11,14-tétraèn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (11E,14E,17E)-Icosa-11,14,17-trièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle
- (11E,14E)-Icosa-11,14-dièn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent.

Ainsi selon une première méthode (schéma 1), les composés de formule générale (I) peuvent être préparés en faisant réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III) dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro

tandis que  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule générale (I).

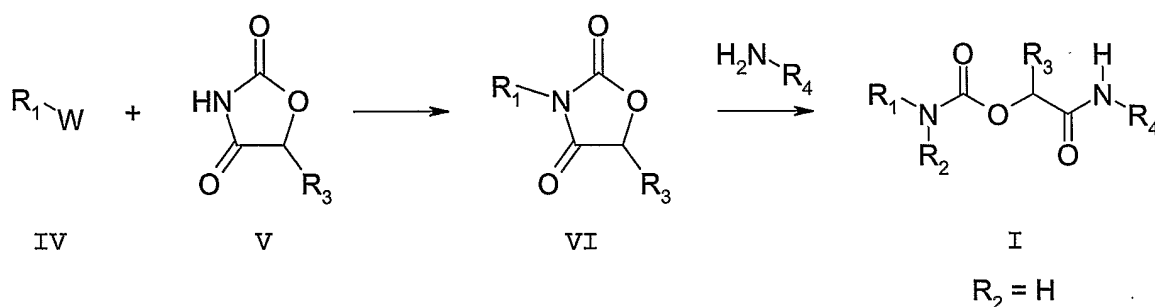
Schéma 1



Les carbonates de formule générale (III) peuvent être  
5 préparés selon toute méthode décrite dans la littérature,  
par exemple par réaction d'un alcool de formule générale  
 $\text{HOCHR}_3\text{CONR}_4$  où  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont tel que défini dans la formule  
générale (I), avec le chloroformiate de phényle ou de 4-  
nitrophényle, en présence d'une base telle que la  
10 triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

Une autre méthode (Schéma 2) d'obtention des composés de formule générale (I) pour lesquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, consiste à faire réagir un composé de formule générale (IV) dans laquelle  $R_1$  est tel que défini dans la  
15 formule générale (I) et W représente un groupement hydroxy, mésylate, tosylate, ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, avec une oxazolidine-dione de structure générale (V) dans laquelle  $R_3$  est tel que défini dans la  
formule générale (I) pour fournir le dérivé oxazolidine-  
20 dione de structure générale (VI).

Schéma 2



Dans le cas où W représente un groupement hydroxy, la réaction peut être conduite suivant les conditions de

Mitsunobu (Synthesis 1981, 1-28), par exemple, par action de l'azodicarboxylate de diéthyle ou diisopropyle en présence de triphénylphosphine. Dans le cas où W représente un atome de chlore, de brome, ou d'iode, ou un  
5 groupement mésylate ou tosylate, la réaction peut être conduite en présence d'une base telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, l'hydruure de sodium ou le tert-butoxyde de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide à  
10 une température comprise entre 0°C et 80°C. Le dérivé oxazolidine-dione de formule générale (VI) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I) pour lequel  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale  $R_4NH_2$  où  
15  $R_4$  est tel que défini dans la formule générale (I).

Les composés de formule générale (II), (IV) et (V) ainsi que les alcools de formule générale  $HOCHR_3CONR_4$  et les amines de formule générale  $R_4NH_2$ , quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le  
20 commerce ou décrits dans la littérature, ou peuvent être préparés selon différentes méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

L'invention, selon un autre aspect de ses aspects, a également pour objet les composés de formules (VI). Ces  
25 composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les  
30 microanalyses, les spectres I.R et R.M.N et/ou la LC-MS (liquid chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius.  
35 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des

exemples correspondent à ceux de la 1<sup>ère</sup> colonne du tableau ci-après.

Exemple 1 : Décyl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle  
5 (composé n°26)

Une solution de 136 mg (0,65 mmole) de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyl carbonate de phényle et de 133 mg (0,85 mmole) de décylamine dans 2 mL de dichlorométhane est agitée à température ambiante pendant 18 h.

10 Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu d'évaporation est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de 2% de méthanol dans le dichlorométhane.

Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther  
15 diisopropylique pour conduire à 135 mg de solide blanc.

LC-MS : M+H = 273

PF(°C) : 98-100°C

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 6,10 (signal large, 1H) ; 4,80 (signal large, 1H) ; 4,60 (s, 2H) ; 3,20 (q, 2H) ; 2,85  
20 (d, 3H) ; 1.65-1,45 (m, 4H) ; 1,45-1,20 (m, 12H) ; 1,00-0,80 (m, 3H).

Exemple 2 : (11Z)-tétradécyl-11-èn-1-yl carbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle (composé n°32)

2.1 3-[(11Z)-tétradécyl-11-èn-1-yl]-1,3-oxazolidine-2,4-  
25 dione

A une solution de 200 mg (1,98 mmole) de 1,3-oxazolidine-2,4-dione et de 571 mg (2,18 mmoles) de triphénylphosphine dans 4 mL de tétrahydrofurane, on ajoute 420 mg (1,98 mmole) de (11Z)-tétradécyl-11-èn-1-ol en solution dans 2  
30 mL de tétrahydrofurane. On additionne ensuite goutte à goutte 0,99 mL (2,2 mmoles) d'une solution à 40% d'azodicarboxylate de diéthyle dans le toluène. Le mélange est agité à température ambiante pendant 5h.

Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu  
35 d'évaporation est purifié par chromatographie sur colonne

de gel de silice en éluant avec un gradient de 10 à 50% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane.

On obtient ainsi 490 mg d'une huile jaune.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 5,25 (m, 2H) ; 4,60 (s, 2H) ; 3,45  
5 (t, 2H) ; 2,10-1,80 (m, 4H) ; 1,65-1,45 (m, 2H) ; 1,40-1,05 (m, 14H) ; 0,90 (t, 3H).

## 2.2 (11Z)-tétradécyl-11-èn-1-ylcarbamate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

A une solution de 240 mg (0,81 mmole) de 3-[(11Z)-  
10 tétradécyl-11-èn-1-yl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtenue à l'étape 2.1, dans 1,5 mL de méthanol on ajoute 6 mL d'une solution 2 M de méthylamine dans le méthanol.

Le mélange est agité pendant 2 h à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite et le  
15 résidu d'évaporation est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de 70 à 100% d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane.

On isole un solide jaune qui est soniqué dans un mélange de 0,5 mL d'acétate d'éthyle et de 4 mL de cyclohexane  
20 pendant 30 minutes. Le solide est séparé par centrifugation et élimination du surnageant.

On obtient ainsi 74 mg d'un solide jaune pâle après séchage.

LC-MS : M+H = 327

25 PF(°C) : 79-81°C

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7,75 (s large, 1H) ; 7,15 (t large, 1H) ; 5,30 (m, 2H) ; 4,30 (s, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 1,60 (d, 3H) ; 1,95 (m, 4H) ; 1,40-1,15 (m, 16H) ; 0,90 (t, 3H).

30 Exemple 3 : (11Z)-tétradécyl-11-èn-1-yl carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle (composé n°31)

A une solution de 240 mg (0,81 mmole) de 3-[(11Z)-  
tétradécyl-11-èn-1-yl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, obtenue à l'étape 2.1 de l'exemple 2, dans 1,5 mL de méthanol on  
35 ajoute 6 mL d'une solution 2 M d'ammoniac dans le méthanol.

Le mélange est agité pendant 18 h à température ambiante puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de 80 à 100%  
 5 d'acétate d'éthyle dans le cyclohexane.

On isole un solide jaune qui est soniqué dans un mélange de 1 mL d'acétate d'éthyle et de 4 mL de cyclohexane pendant 30 minutes. Le solide est séparé par centrifugation et élimination du surnageant.

10 On obtient ainsi 99 mg d'un solide jaune pâle après séchage.

LC-MS : M+Na = 335

PF(°C) : 120-123°C

15 RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 7,30-7,05 (m, 3H) ; 5,30 (m, 2H) ; 4,30 (s, 2H) ; 2,95 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,45-1,15 (m, 16H) ; 0,90 (t, 3H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

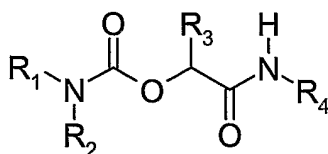
20 Dans ce tableau :

- la colonne ``PF°C'' renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius. ``N.D'' signifie que le point de fusion est non déterminé.

25 - la colonne ``LC-MS ou (MS)'' renseigne le résultat d'analyse des produits par LC-MS (liquid chromatography coupled to Mass Spectroscopy) réalisée sur un appareil Agilent LC-MSD Trap en mode ESI positif ou par MS (Mass Spectroscopy) sur un appareil Autospec M (EBE) en utilisant la technique DCI-NH<sub>3</sub>.

30

Tableau 1



(I)

| N° | R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | PF °C   | LC-MS ou<br>(MS) |
|----|--------------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|------------------|
| 1  | Pent-1-yl          | H              | CH <sub>3</sub> | H               | 132-134 | (M+H 203)        |
| 2  | (2E)-Hex-2-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 85-87   | M+Na 237         |
| 3  | (2E)-Hex-2-èn-1-yl | H              | H               | H               | 126-128 | M+Na 223         |
| 4  | (2Z)-Hex-2-èn-1-yl | H              | H               | H               | 102-104 | M+Na 223         |
| 5  | (3Z)-Hex-3-èn-1-yl | H              | H               | H               | N.D     | M+Na 223         |
| 6  | (3E)-Hex-3-èn-1-yl | H              | H               | H               | 138-140 | M+Na 223         |
| 7  | (3Z)-Hex-3-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 72-74   | M+Na 237         |
| 8  | (3E)-Hex-3-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 88-90   | M+Na 237         |
| 9  | (2Z)-Hex-2-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 74-76   | M+Na 237         |
| 10 | Hex-1-yl           | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 86-88   | M+H 217          |
| 11 | Hex-1-yl           | H              | CH <sub>3</sub> | H               | 123-125 | (M+H 217)        |
| 12 | Hex-1-yl           | Hex-1-yl       | H               | CH <sub>3</sub> | N.D     | M+H 301          |
| 13 | Hept-1-yl          | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 87-89   | M+H 231          |
| 14 | (2E)-Oct-2-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 80-82   | M+Na 265         |
| 15 | (2E)-Oct-2-èn-1-yl | H              | H               | H               | 126-128 | M+Na 251         |
| 16 | (3Z)-Oct-3-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 62-64   | M+Na 265         |
| 17 | (3Z)-Oct-3-èn-1-yl | H              | H               | H               | 113-115 | M+Na 251         |
| 18 | (5Z)-Oct-5-èn-1-yl | H              | H               | H               | 122-124 | M+Na 251         |
| 19 | (5Z)-Oct-5-èn-1-yl | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 69-71   | M+Na 265         |
| 20 | Oct-7-èn-1-yl      | H              | H               | H               | 122-124 | M+Na 251         |
| 21 | Oct-7-èn-1-yl      | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 72-74   | M+Na 265         |
| 22 | cyclooct-1-yl      | H              | H               | CH <sub>3</sub> | 81-83   | M+H 243          |

| N° | R <sub>1</sub>                                 | R <sub>2</sub>  | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  | PF °C   | LC-MS ou<br>(MS)    |
|----|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|---------------------|
| 23 | Oct-1-yl                                       | H               | CH <sub>3</sub> | H               | 130-132 | (M+H 245)           |
| 24 | 1-Méthylhept-1-yl                              | H               | H               | CH <sub>3</sub> | N.D     | M+H 267             |
| 25 | Non-1-yl                                       | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 95-97   | M+H 259             |
| 26 | Déc-1-yl                                       | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 98-100  | M+H 273             |
| 27 | Déc-1-yl                                       | H               | CH <sub>3</sub> | H               | 133-135 | (M+H 273)           |
| 28 | 1-Méthyldéc-1-yl                               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 71-73   | M+H 287             |
| 29 | cyclododéc-1-yl                                | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 171-173 | M+H 299             |
| 30 | Dodéc-1-yl                                     | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 103-105 | M+H 301             |
| 31 | (11Z)-Tétradéc-11-<br>èn-1-yl                  | H               | H               | H               | 120-123 | M+Na 335            |
| 32 | (11Z)-Tétradéc-11-<br>èn-1-yl                  | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 79-81   | M+H 327             |
| 33 | Tétradéc-1-yl                                  | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 106-108 | M+H 329             |
| 34 | (9Z)-Hexadéc-9-èn-<br>1-yl                     | H               | H               | H               | 127-129 | M+H 341<br>M+Na 363 |
| 35 | (9Z)-Hexadéc-9-èn-<br>1-yl                     | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 69-71   | M+H 355<br>M+Na 377 |
| 36 | 1-Méthyltridécyl                               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 82-84   | M+H 329             |
| 37 | Pentadéc-1-yl                                  | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 107-109 | M+H 343             |
| 38 | (6E,9E,12E)-<br>Octadéca-6,9,12-<br>trièn-1-yl | H               | H               | CH <sub>3</sub> | N.D     | M+H 379             |
| 39 | (6Z)-Octadéc-6-èn-<br>1-yl                     | H               | H               | H               | 100-102 | M+H 369<br>M+Na 391 |
| 40 | (6Z)-Octadéc-6-èn-<br>1-yl                     | H               | H               | CH <sub>3</sub> | 72-74   | M+H 383             |
| 41 | Octadéc-1-yl                                   | CH <sub>3</sub> | H               | CH <sub>3</sub> | 85-87   | M+H 399             |

| N° | R <sub>1</sub>                                               | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>  | PF °C   | LC-MS ou (MS)       |
|----|--------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|---------|---------------------|
| 42 | (4Z,7Z,10Z,13Z) -<br>Nonadéca-<br>4,7,10,13-tétraèn-<br>1-yl | H              | H              | H               | N.D     | M+H 377             |
| 43 | Nonadéc-1-yl                                                 | H              | H              | CH <sub>3</sub> | 113-115 | M+H 399             |
| 44 | (5Z,8Z,11Z,14Z) -<br>Icosa-5,8,11,14-<br>tétraèn-1-yl        | H              | H              | CH <sub>3</sub> | N.D     | M+H 405             |
| 45 | (11E,14E,17E) -<br>Icosa -11,14,17-<br>trièn-1-yl            | H              | H              | CH <sub>3</sub> | 57-59   | M+H 407<br>M+Na 429 |
| 46 | (11E,14E) -Icosa-<br>11,14-dièn-1-yl                         | H              | H              | CH <sub>3</sub> | 58-60   | M+H 409<br>M+Na 431 |
| 47 | (11E) -Icosa-11-èn-<br>1-yl                                  | H              | H              | CH <sub>3</sub> | 77-79   | M+H 411<br>M+Na 433 |

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid Amido Hydrolase).

- 5 L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [1-<sup>3</sup>H]) de l'anandamide [éthanolamine 1-<sup>3</sup>H] par la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 et *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Ainsi, les cerveaux de souris
- 10 (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à -80°C. Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron dans un tampon Tris-HCl 10 mM (pH 8) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70 µL de
- 15 tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/mL). Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide [éthanolamine 1-<sup>3</sup>H] (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol)

diluée à 10  $\mu\text{M}$  avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400  $\mu\text{g}$  tissu congelé par essai). Après 15 minutes à 25°C, la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140  $\mu\text{L}$  de chloroforme/méthanol  
5 (2 :1). Le mélange est agité 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500 g. Un aliquot (30  $\mu\text{L}$ ) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [ $1\text{-}^3\text{H}$ ] est compté par scintillation liquide.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de  
10 l'invention présentent des  $\text{CI}_{50}$  (concentration inhibant de 50 % l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1  $\mu\text{M}$ .

Par exemple, les composés n° 13, 22, 24 et 47 du tableau présentent respectivement des  $\text{CI}_{50}$  de respectivement 0,091,  
15 0,696, 0,089 et 0,154  $\mu\text{M}$ .

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH.

L'activité *in vivo* des composés de l'invention a été évaluée dans un test d'analgésie.

20 Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % contenant 5 % d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant  
25 la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont administrés par voie orale (p.o.) ou par voie intrapéritonéale (i.p.) en suspension dans du Tween 80 à 0,5 %, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants  
30 de l'invention réduisent de 35 à 70 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg.

L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes  
35 d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la

*N*-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la *N*-palmitoyléthanolamine, la *N*-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces substances endogènes. Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués. On peut par exemple citer les maladies et les affections suivantes :

la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète, les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable, les douleurs aiguës ou chroniques périphériques, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier celles consécutives à une chimiothérapie, les troubles du comportement alimentaire en particulier les anorexies et cachexies de diverses natures, les pathologies neurologiques et psychiatriques : tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité, comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses, les maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et aux traumatismes crâniens et médullaires, l'épilepsie, les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil, les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque, ischémies

cardiaques, l'ischémie rénale, les cancers : tumeurs  
bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cérébrales,  
tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales (glioblastomes,  
médullo-épithéliomes, médulloblastomes, neuroblastomes,  
5 tumeurs d'origine embryonnaire, astrocytomes,  
astroblastomes, épendyomes, oligodendrogliomes, tumeur du  
plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse,  
épendymblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses,  
mélanomes malins, schwénnomes), les désordres du système  
10 immunitaire, notamment les maladies auto-immunes :  
psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu  
conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's,  
spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite  
indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies auto-immunes  
15 hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amy-  
otrophique, amyloses, rejet de greffes, maladies affectant  
la lignée plasmocytaire, les maladies allergiques :  
l'hypersensibilité immédiate ou retardée, rhinites ou  
conjonctivites allergiques, dermatites de contact, les  
20 maladies infectieuses parasitaires, virales ou  
bactériennes : SIDA, méningites, les maladies inflam-  
matoires, notamment les maladies articulaires : arthrite,  
arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte,  
vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon  
25 irritable, l'ostéoporose, les affections oculaires :  
hypertension oculaire, glaucome, les affections  
pulmonaires : maladies des voies respiratoires, broncho-  
spasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction  
chronique des voies respiratoires, emphysème, les  
30 maladies gastro-intestinales: syndrome du colon irritable,  
désordres inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées,  
l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés  
pour la préparation de médicaments, en particulier de  
35 médicaments inhibiteurs de l'enzyme FAAH.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

- 5 Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement et la prévention des pathologies ci-dessus mentionnées.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en  
10 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 hydrate ou un solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

- 15 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-  
20 cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, oculaire ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son solvat ou hydrate éventuel,  
25 peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

- 30 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, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration  
35 sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire,

intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, 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   |
| 10 | Mannitol                      | 223,75 mg |
|    | Croscaramellose sodique       | 6,0 mg    |
|    | Amidon de maïs                | 15,0 mg   |
|    | Hydroxypropyl-méthylcellulose | 2,25 mg   |
|    | Stéarate de magnésium         | 3,0 mg    |

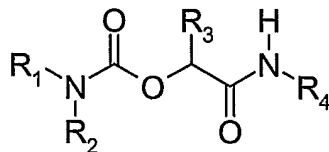
Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,1 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

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

L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule générale (I) :



5

(I)

dans laquelle

$\text{R}_1$  représente un groupe  $\text{C}_{5-26}$ -alkyle,  $\text{C}_{5-26}$ -alkènyle,  $\text{C}_{5-26}$ -alkynyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 5 et 26 atomes de carbone et comprenant  
10 au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et les triples liaisons ;

$\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-6}$ -alkyle ;

$\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
15  $\text{C}_{1-3}$ -alkyle ;

$\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-4}$ -alkyle,  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyle,  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyle ;  
à l'état de base, d'hydrate ou de solvat.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1,  
20 caractérisé en ce que :

-  $\text{R}_1$  représente un groupe  $\text{C}_{5-26}$ -alkyle, un groupe  $\text{C}_{5-26}$ -alkènyle, ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 5 et 26 atomes de carbone et comprenant  
25 au moins deux insaturations choisies parmi les doubles liaisons ;

-  $\text{R}_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-6}$ -alkyle ;

-  $\text{R}_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-3}$ -alkyle ;

30 -  $\text{R}_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $\text{C}_{1-4}$ -alkyle,  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyle,  $\text{C}_{3-7}$ -cycloalkyl- $\text{C}_{1-3}$ -alkyle ;  
à l'état de base, d'hydrate ou de solvat.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que :

$R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle ;

5  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$ -alkyle ;

à l'état de base, d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que :

10 -  $R_1$  représente un groupe  $C_{10-20}$ -alkyle,  $C_{10-20}$ -alkènyle,  $C_{10-20}$ -alkynyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 10 et 20 atomes de carbone et comprenant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles et les triples liaisons ;

15 -  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle ;

-  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle ;

-  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe

20  $C_{1-4}$ -alkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyl- $C_{1-3}$ -alkyle ;

à l'état de base, d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que

25 -  $R_1$  représente un groupe  $C_{10-20}$ -alkyle, un groupe  $C_{10-20}$ -alkènyle ou un groupe carboné aliphatique polyinsaturé comprenant entre 10 et 20 atomes de carbone et comprenant au moins deux insaturations choisies parmi les doubles liaisons ;

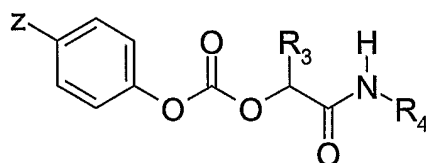
30 -  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle ;

-  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle ;

-  $R_4$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-4}$ -alkyle ;

35 à l'état de base, d'hydrate ou de solvat.

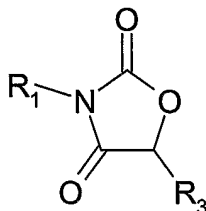
6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant l'étape consistant à faire réagir une amine de formule générale  $R_1R_2NH$  (II), dans laquelle  $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, avec un carbonate de formule générale (III)



III

- 10 dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe nitro et  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) telle que définie dans l'une quelconque des revendications 1 à 5 et dans laquelle  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, comprenant l'étape consistant à transformer le dérivé oxazoline-dione de formule générale (VI)



VI

- 20 dans laquelle  $R_1$  et  $R_3$  sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale  $R_4NH_2$  dans laquelle  $R_4$  est tel que défini dans la formule (I) selon la revendication 1.

8. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

9. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et  
5 éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10. Composé de formule (I) tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour  
10 son utilisation comme médicament.

11. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, à l'état de base, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à  
15 traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11, à l'état de base, d'hydrate ou de solvat  
20 pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques, les maladies  
25 neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes, les  
30 maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire.