

(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
5 mars 2009 (05.03.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/027601 A2

(51) Classification internationale des brevets : Non classée

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001028

(22) Date de dépôt international : 15 juillet 2008 (15.07.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0705123 16 juillet 2007 (16.07.2007) FR
60/949,950 16 juillet 2007 (16.07.2007) US

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :
FORICHER, Yann [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR). SMRCINA, Martin [CZ/US]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR). VAN DORSSELAER, Viviane [FR/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR). WEBER, Fabienne [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : RAULINE, Mathilde; Sanofi-aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(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.

(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), eurasiatique (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, 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).

Publiée :

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

(54) Title: PYRAZOLE 3,5 CARBOXYLATE DERIVATIVES PREPARATION AND THERAPEUTIC APPLICATION THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE PYRAZOLE 3,5-CARBOXYLATES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

(57) Abstract: The invention relates to pyrazole 3,5-carboxylates of general formula (I) : where R₁ = H, C₃₋₆cycloalkyl, optionally substituted C₁₋₆ alkyl; R₂ = H, C₁₋₁₀ alkyl, aryl, optionally substituted -NR_aR_b, or R₁ and R₂ together form an optionally substituted heterocycle, R₃ = optionally substituted C₁₋₆alkyl, aryl, R₄ and R₅ = H, C₁₋₆-alkyl, or R₄ and R₅ together form a spirocycle, or R₄ and R₅ together form an optionally substituted saturated ring, Q = H, halogen, CF₃, optionally substituted C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, -O-C₃₋₆ cycloalkyl, or Q and R₅ together form an optionally substituted saturated carbocycle or Q and R₅ together form a saturated ring with an optionally substituted oxygen atom, X and Y = H, halogen, C₁₋₆alkoxy, -O-C₂₋₆ alkenyl, -O-aryl, -O-C₁₋₆-alkylaryl, -CF₃, -OCF₃, C₁₋₆-alkyl; n = 0, 1, 2 or 3; V = H, halogen, C₁₋₄alkyl and W = halogen, CF₃, optionally substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, -O-C₃₋₆-cycloalkyl, as a base or an acid addition salt, as a hydrate or solvate the enantiomers diastereomers or mixtures thereof. The invention further relates to a production method and therapeutic application.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés de pyrazole 3,5-carboxylates, de formule générale (I) : dans laquelle R₁ représente H, C₃₋₆-cycloalkyle, C₁₋₆-alkyle éventuellement substitué; R₂ représente H, C₁₋₁₀-alkyle, aryle, -NR_aR_b, éventuellement substitués ou bien R₁ et R₂ forment ensemble un hétérocycle éventuellement substitué; R₃ représente C₁₋₆-alkyle, aryle, C₁₋₆-alkylène-aryle, hétéroaryle, C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle éventuellement substitués; R₄ et R₅ représentent H, C₁₋₆-alkyle, ou bien R₄ et R₅ forment ensemble un cycle spiro; ou bien R₄ et R₅ forment ensemble un cycle saturé éventuellement substitué; Q représente H, halogène, CF₃, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₃₋₆-cycloalkyle, -O-C₃₋₆-cycloalkyle, éventuellement substitués, ou bien Q et R₅ forment ensemble un cycle carboné saturé éventuellement substitué; ou bien Q et R₅ forment ensemble un cycle saturé comportant un atome d'oxygène éventuellement substitué; X et Y représentent H, halogène, C₁₋₆-alcoxy, -O-C₂₋₆-alkényle, -O-aryle, -O-C₁₋₆-alkyle-aryle, -CF₃, -OCF₃, C₁₋₆-alkyle; n = 0, 1, 2 ou 3; V représente un hydrogène, halogène, C₁₋₄-alkyle; et W représente un halogène, CF₃, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₃₋₆-cycloalkyle, -O-C₃₋₆-cycloalkyle, éventuellement substitués; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2009/027601 A2

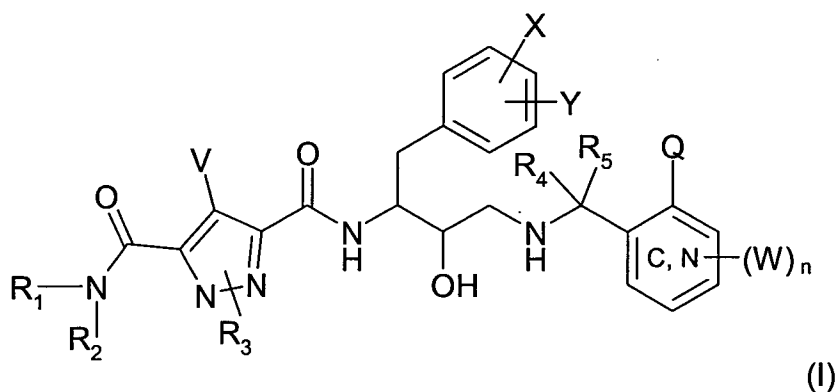
DÉRIVÉS DE PYRAZOLE 3,5-CARBOXYLATES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention se rapporte à des dérivés de pyrazole 3,5-carboxylates, à leur
5 préparation et à leurs applications en thérapeutique.

Il a été trouvé que ces composés, dérivés de pyrazole 3,5-carboxylates, sont des inhibiteurs de la β -secrétase BACE1 (β -site Amyloid precursor protein Cleavage Enzyme subtype 1).

10

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



15 dans laquelle

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-6} -cycloalkyle, C_{1-6} -alkyle, ledit C_{1-6} -alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 , ou OCF_3 ;
- 20 • R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-10} -alkyle, un groupe aryle, un groupe $-NR_aR_b$, lesdits groupe C_{1-10} -alkyle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ,

étant entendu que l'un au moins de R_1 ou de R_2 est différent d'un atome
25 d'hydrogène ;

ou bien R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un groupe hétérocycle, ledit groupe hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alkylène-O- C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ;

- 30 • R_a et R_b représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} -alkyle, un groupe aryle, C_{1-6} -alkylène-aryle ou C_{1-6} -alkylène-hétéroaryle,

lesdits groupe C₁₋₆-alkyle, aryle, C₁₋₆-alkylène-aryle ou C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃,

. ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont
5 rattachés un hétérocycle, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alkylène-O-C₁₋₆-alkyle ou C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃;

• R₃, relié au reste de la molécule par l'un des deux atomes d'azote du pyrazolyne, représente un groupe choisi parmi :

10 C₁₋₆-alkyle, aryle, C₁₋₆-alkylène-aryle ou C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle, lesdits groupes alkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, -CN, -OR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇, -NR₆COR₇, ou -COOR₆ dans lesquels :

R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un
15 groupe C₁₋₆-alkyle ;

• R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe C₁₋₆-alkyle,

. ou bien R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés un cycle spiro contenant de 3 à 6 atomes de carbone;

20 . ou bien R₄ et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 3 ou 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène, ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R, le ou les groupes R, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, un groupe C₁₋₃-alkyle, ou C₁₋₃-alcoxy, ou bien deux groupes R portés par le même atome de
25 carbone, forment ensemble un groupe oxo ;

• Q représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe CF₃, OCHF₂, OCF₃, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₃₋₆-cycloalkyle ou -O-C₃₋₆-cycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou OCF₃,

30 . ou bien Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle carboné saturé comportant 5 ou 6 atomes de carbone, ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre des groupes choisis parmi un atome d'halogène, OCHF₂, OCF₃, un groupe C₁₋₃-alkyle ou C₁₋₃-alcoxy ;

35 . ou bien Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 4 ou 5 atomes de carbone et un hétéroatome tel que O, S ou N, ledit cycle et l'hétéroatome N étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre

des groupes choisis parmi un atome d'halogène, OCHF_2 , OCF_3 , un groupe C_{1-3} -alkyle ou C_{1-3} -alcoxy, ou bien deux groupes R portés par le même atome de carbone, forment ensemble un groupe oxo;

- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe C_{1-6} -alcoxy, $-\text{O}-\text{C}_{2-6}$ -alkényle, $-\text{O}$ -aryle, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ -alkyle-aryle, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, ou C_{1-6} -alkyle;
- V représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe C_{1-4} -alkyle ;
- n représente un nombre entier choisi parmi 0, 1, 2 ou 3
- W représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, COOR_6 , CF_3 , OCHF_2 , OCF_3 , un groupe C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{3-6} -cycloalkyle hétérocycle, $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ -cycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, OCF_3 , ou C_{1-6} -alkyle étant entendu que lorsque n est 2 ou 3, les deux ou trois groupes W représentent, indépendamment les uns des autres, les définitions mentionnées ci-dessus.

15

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

20

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

Ces sels sont avantageusement 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.

25

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

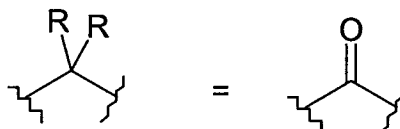
30

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

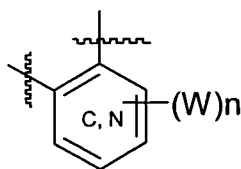
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe C_{1-6} -alkyle : un groupe aliphatique monovalent saturé, linéaire ou ramifié pouvant comprendre 1 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle ; cette définition étant également valable pour les groupes C_{1-3} -alkyle, C_{1-4} -alkyle, C_{1-10} -alkyle par exemple pour lesquels seul change le nombre de carbone possible ;

35

- un groupe C₁₋₆-alkylène : un groupe aliphatique divalent saturé, linéaire ou ramifié pouvant comporter de 1 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthylène (-CH₂-), un éthylène (-CH₂CH₂-), un 1-méthyléthylène (-CH(CH₃)CH₂-), un propylène (-CH₂CH₂CH₂-) ;
- 5 - un groupe C₁₋₆-alcoxy : un radical alkyle-O- où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ; de même pour le groupe C₁₋₃-alcoxy pour lequel seul le nombre de carbone possible change ;
 - un groupe C₂₋₆-alkényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, pouvant comprendre de 2 à 6 atomes de carbone et par exemple une ou deux
- 10 insaturations éthyléniques. Par exemple, on peut citer les groupes éthényle, propényle ;
 - un groupe hétérocycle : un groupe cyclique saturé de 4 à 7 chaînons comportant un à plusieurs hétéroatomes tels qu'un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre. A titre d'exemples, on peut citer les groupes pyrrolidinyne, pipéridinyne, tétrahydropyranyle, pipéridonyne, morpholinyle, pipérazinyne, N-méthyl-pipérazinyne, homomorpholinyle,
- 15 oxétanyne ;
 - un groupe aryle est un système aromatique monocyclique ou polycyclique comprenant de 6 à 14 atomes de carbone, de préférence de 6 à 10 atomes de carbone. Lorsque le système est polycyclique, au moins un des cycles est aromatique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes phényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle, indanyne ;
- 20 - un groupe hétéroaryne, un groupe aromatique cyclique comprenant entre 1 et 6 atomes de carbone et entre 1 et 4 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaromatiques, on peut citer les groupes oxazolyle, oxadiazolyle, tétrazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, thiényne, imidazolyle, triazolyle, pyridyle, furanyne, isoxazolyle, pyrrolyne, pyrazolyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, les atomes d'azote
- 25 pouvant être, selon les cas, sous forme de N-oxyles ;
 - « deux groupes R portés par le même atome de carbone, forment ensemble un groupe oxo », le groupe tel que :

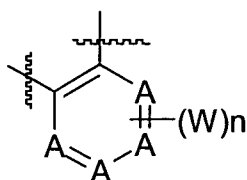


- le groupe aromatique :



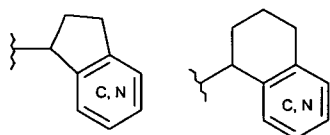
30

est tel que un des atomes de carbone du cycle aromatique peut être remplacé par un atome d'azote (dans la position où il n'y a pas de substituant W) ; dans la présente description, on utilise indifféremment ce groupe aromatique ou celui-ci-dessous,



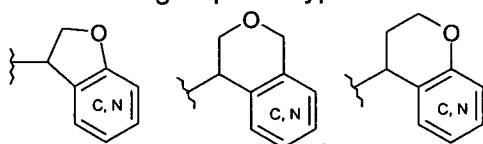
dans lesquels tous les atomes A sont des atomes de carbone, l'un des atomes A pouvant néanmoins être un atome d'azote si cet atome ne porte pas le substituant W.

- « Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle carboné saturé comportant 5 ou 6 atomes de carbone », représente un groupe du type :



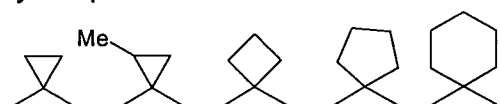
par exemple.

- 10 - « Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 4 ou 5 atomes de carbone et un hétéroatome », représente un groupe du type :



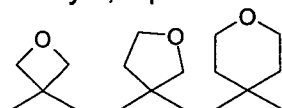
par exemple.

- 15 - « R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés un cycle spiro contenant de 3 à 6 atomes de carbone », représente un groupe du type :



par exemple.

- « R₄ et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 3 ou 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène, ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupe R, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, un groupe C₁₋₃-alkyle, C₁₋₃-alcoxy », représente un groupe du type :

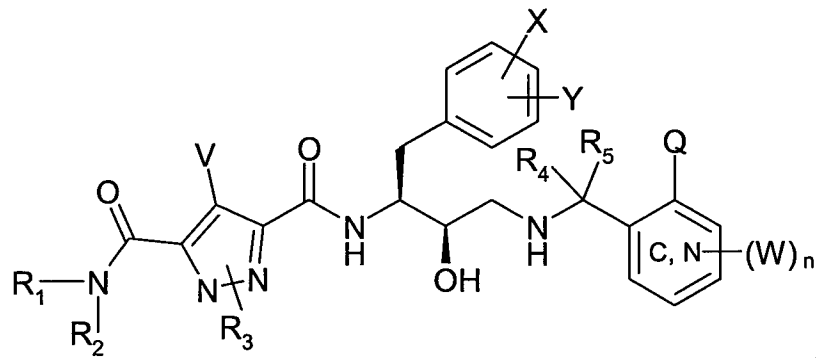


par exemple

- 25 Dans ce qui suit, les nomenclatures des composés suivent les règles IUPAC.

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

6

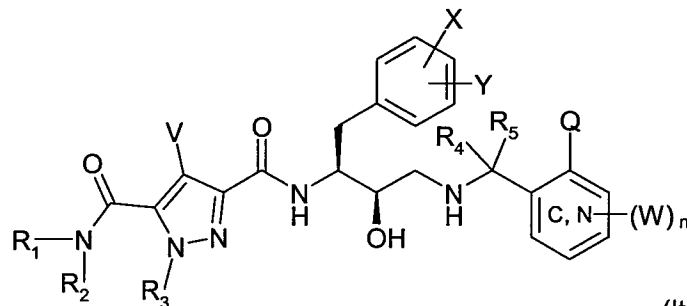


(Ibis)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, n, Q, V et W ont les mêmes définitions que les composés de formule (I).

5

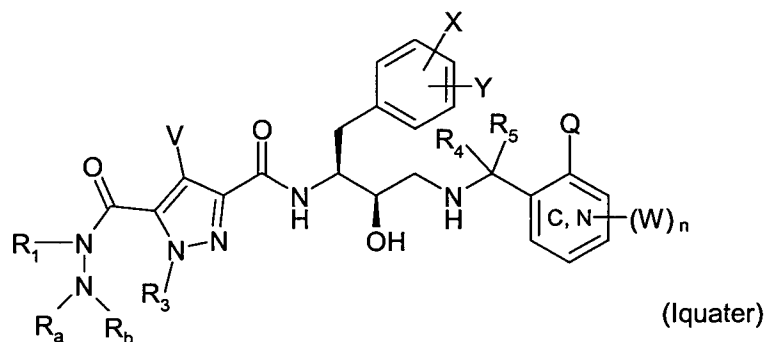
Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un groupe de composés est constitué par les composés de formule (I_{ter}) :

(I_{ter})

10 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, n, Q, V et W ont les mêmes définitions que les composés de formule (I).

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de composés est constitué par les composés de formule (I_{quater}) :

15

(I_{quater})

dans laquelle

R_a, R_b, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, n, Q, V et W ont les mêmes définitions que les composés

de formule (I).

Parmi les composés objets de l'invention, d'autres groupes de composés sont constitués par les composés de formules (I), (I bis), (I ter) ou (I quater) pour lesquels :

- 5 • R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-6} -cycloalkyle, C_{1-6} -alkyle, ledit C_{1-6} -alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un hydroxy, C_{1-6} -alcoxy ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-10} -alkyle, un aryle plus particulièrement un phényle, lesdits groupe C_{1-10} -alkyle et phényle étant éventuellement
- 10 substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy ;
étant entendu que l'un au moins de R_1 ou de R_2 est différent d'un atome d'hydrogène ;
- . ou R_2 représente un groupe NR_aR_b dans lequel :
- R_a et R_b représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un
- 15 groupe C_{1-6} -alkyle, un groupe aryle, C_{1-6} -alkylène-aryle ou C_{1-6} -alkylène-hétéroaryle, lesdits groupe C_{1-6} -alkyle, aryle C_{1-6} -alkylène-aryle ou C_{1-6} -alkylène-hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ,
- Ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés
- 20 un hétérocycle, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alkylène-O- C_{1-6} -alkyle ou C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ;
- . ou bien R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un groupe hétérocycle en particulier un groupe pipéridinyle ou morpholinyle,
- 25 ledit groupe hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -alkylène-O- C_{1-6} -alkyle ;
- R_3 représente un groupe C_{1-6} -alkyle en particulier un groupe éthyle ou butyle, ou un benzyle ;
- R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un
- 30 groupe C_{1-6} -alkyle,
- . ou bien R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés un cycle spiro contenant de 3 à 5 atomes de carbone ; en particulier trois atomes de carbone ;
- Q représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} -alkyle ;
- 35 . ou bien Q et R_5 forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle carboné saturé comportant 5 ou 6 atomes de carbone, ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre choisis parmi un atome d'halogène, un

groupe C₁₋₃-alkyle, OCHF₂, OCF₃, CF₃ ou C₁₋₃-alcoxy ;

. ou bien Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène, ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R

5 représentant indépendamment l'un de l'autre choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁₋₃-alkyle, OCHF₂, OCF₃, CF₃ ou C₁₋₃-alcoxy ;

- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe –O-C₂₋₆-alkényle, ou –O-benzyle ;

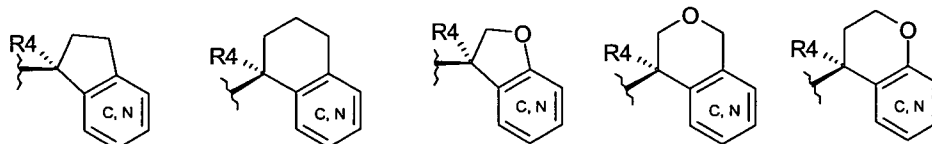
- n représente un nombre entier choisi parmi 1 ou 2 ;

10 • V représente un atome d'hydrogène ; et

- W représente un atome d'halogène, un groupe CF₃, C₁₋₆-alkyle, -COOH, C₁₋₆-alcoxy ;

étant entendu que lorsque n est 2 ou 3, les deux ou trois groupes W représentent, indépendamment les uns des autres, les définitions mentionnées ci-dessus.

15 Parmi les composés objets de l'invention, d'autres groupes de composés sont constitués par les composés de formules (I), (I bis), (I ter) ou (I quater) pour lesquels le carbone portant R₄ est asymétrique et a la configuration suivante quand Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle :



20

par exemple.

Un groupe de l'invention est également constitué par les composés de formule (I) dans lesquels les groupes X et Y sont de préférence en position méta ou para sur le phényle auquel ils sont rattachés.

25

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

30 • N³-[(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-N⁵,N⁶-dipropyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;

- N³-[(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(méthoxy)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-N⁵,N⁶-dipropyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;

35 • 1-éthyl-N³-[(1S,2R)-2-hydroxy-1-[3-(prop-2-én-1-yloxy)benzyl]-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl]-N⁵,N⁶-dipropyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;

- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-[4-(benzyloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl]-1-éthyl- N^5 , N^5 -dipropyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 , N^5 -dipropyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 5 1-benzyl- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 , N^5 -dipropyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 , N^5 -dibutyl-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 10 N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -(1-propylbutyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 15 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -butyl- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -butyl-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -hexyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 20 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -méthyl- N^5 -pentyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl- N^5 -hexyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 25 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -heptyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -hexyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-{{(1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl}amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -hexyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 30 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-{{(1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl}amino}propyl]- N^5 -(3-éthoxypropyl)-1-éthyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide
- 35 • N^5 -cyclopropyl- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl]-1-éthyl- N^5 -hexyl-1*H*-pyrazole-3,5-

dicarboxamide ;

- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl]-1-éthyl- N^5 -heptyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 5 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino}propyl]-1-éthyl- N^5 -heptyl- N^5 -méthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl- N^5 -(3-hydroxypropyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- 10 • N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl- N^5 -(4-hydroxybutyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -cyclopropyl-1-éthyl- N^5 -(5-hydroxypentyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
15 N^5 -cyclopropyl- N^5 -(3-éthoxypropyl)-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^5 -cyclopropyl- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino}propyl]- N^5 -(3-éthoxypropyl)-1-éthyl-1*H*-
pyrazole-3,5-dicarboxamide
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
20 1-éthyl- N^5 -(2-éthylphényl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]- N^5 -butyl-1-éthyl- N^5 -(2-éthylphényl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;
- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
1-éthyl-5-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 25 • N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
1-éthyl-5-[(5-éthyl-2-méthylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
1-butyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 1-benzyl- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-
30 (trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-
carboxamide ;
- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-
35 1-éthyl-5-[(2*S*)-2-propylpipéridin-1-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- N -[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-{{3-(trifluorométhyl)benzyl}amino}propyl]-

- 1-éthyl-5-[(2*R*)-2-propylpipéridin-1-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-(benzylamino)-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(4-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 5 hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(4-fluorobenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3,5-difluorobenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 10 • *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3-bromobenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-méthylbenzyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(4-fluoro-3-méthylbenzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 15 1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- acide 4-[[[(2*R*,3*S*)-3-[(1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]amino]-2-hydroxy-4-phénylbutyl)amino]méthyl]benzoïque ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-3-[(3,5-bis(trifluorométhyl)benzyl)amino]-2-hydroxypropyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 20 • *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(3-méthoxybenzyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(pyridin-3-ylméthyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(3-(trifluorométhyl)benzyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 25 (trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1-méthyl-1-phényléthyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1-méthyl-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 30 (trifluorométhyl)phényl]éthyl]amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1-méthyl-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 35 • *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[(1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl)amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-

- yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-[3-(prop-2-én-1-yloxy)benzyl]-2-hydroxy-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 5
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-({1-[3-(trifluorométhyl)phényl]cyclopropyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-1-[3-méthoxyphényl]propyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-
- 10 pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-1-[3-méthoxyphényl]éthyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-
- 15 pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]éthyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 20
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*R*)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-
- 25 carboxamide ;
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*S*)-1-[3-méthoxyphényl]éthyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
 - *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*S*)-1-[3-méthoxyphényl]propyl}amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-
- 30 pyrazole-3-carboxamide ;
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*S*)-6-méthoxy-2,3-dihydro-1*H*-indén-1-yl]amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;
- 35
- *N*-{(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-((1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino)propyl)-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-

pyrazole-3-carboxamide ;

- *N*-{[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-([(1*S*)-7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino)propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;

5 • *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-([(1*S*)-7-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalén-1-yl]amino)propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide

- *N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-5-[[2-(méthoxyméthyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;

10 • *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-5-[[2-(méthoxyméthyl)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;

- *N*³-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-*N*⁵-(2,6-diméthylpipéridin-1-yl)-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;

15 • 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;

- *N*³-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-*N*⁵-[2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide ;

20 • 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide ;

- *N*³-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-*N*⁵-[2-(méthoxyméthyl)pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide.

25

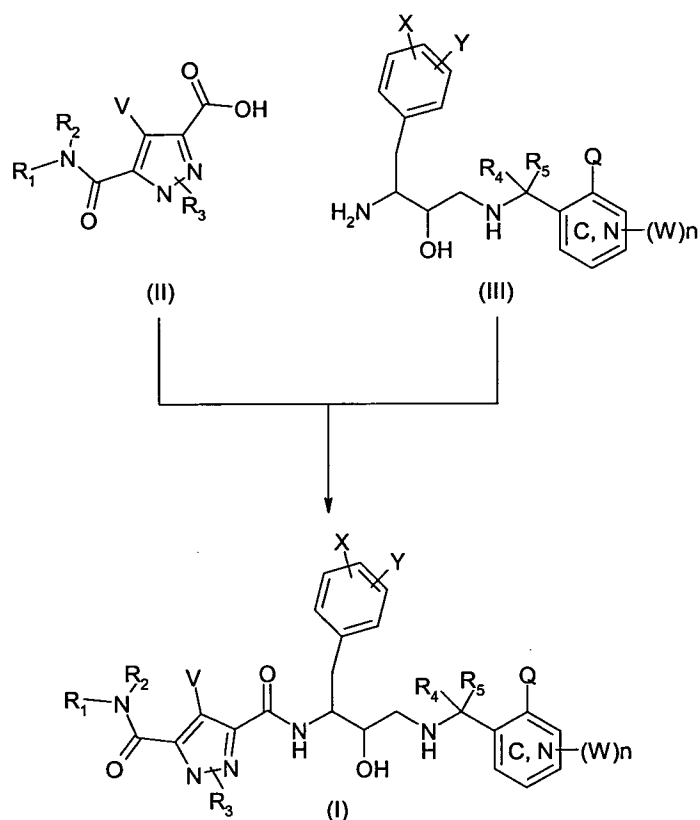
Les combinaisons des groupes selon l'invention tels que précédemment définis font également partie de l'invention.

30 Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) selon le procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

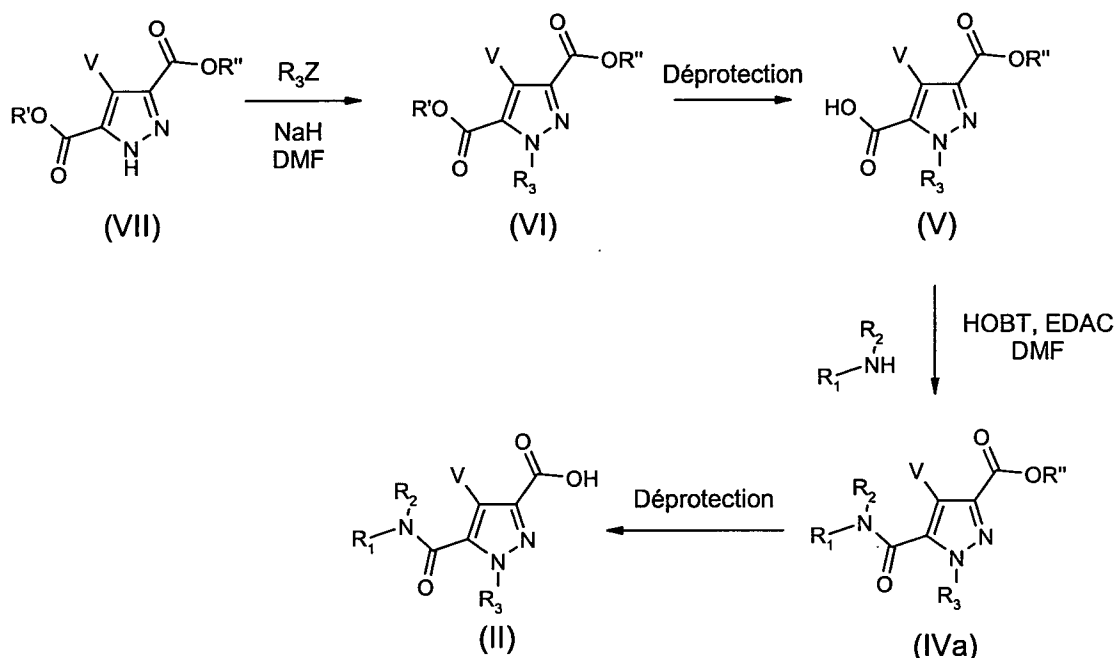
Dans les schémas qui suivent, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

35

14

Schéma 1

- 5 Selon le schéma 1 ci-dessus, le composé de formule (I) peut être obtenu par acylation de l'amine de formule (III) - dans laquelle X , Y , R_4 , R_5 , Q , W et n sont tels que définis pour le composé de formule (I) - avec l'acide pyrazole de formule (II) - dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et V sont tels que définis pour le composé de formule (I) - selon des conditions connues de l'homme du métier, par exemple en présence d'hydrate
- 10 d'hydroxybenzotriazole (HOBt) et de chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide (EDAC) dans un solvant inerte tel que le N,N' -diméthylformamide (DMF), l'acétonitrile ou le dichlorométhane (DCM) à une température pouvant aller de $0^\circ C$ à la température ambiante (B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, vol. 6, 1st edition, Pergamon Press, Oxford, 381-417). Le
- 15 composé de formule (I) est préférentiellement synthétisé à partir de l'amine de formule (III) chirale ($2R,3S$) et dans ce cas, la conformation du composé de formule (I) final est ($1S, 2R$).

Schéma 2

5 Comme décrit dans le schéma 2 ci-dessus, le composé de formule (II) précédent peut être obtenu par une séquence de réactions partant du pyrazole 3,5-dicarboxylate de dialcyle de formule (VII) dans lequel R' et R'' peuvent représenter indépendamment l'un de l'autre un groupe C₁₋₆-alcyle, en particulier un méthyle, un éthyle, un *tert*-butyle, ou un benzyle. Ce pyrazole disubstitué de formule (VII) est soit commercialement disponible tel
 10 que le 1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate de diéthyle, soit synthétisé selon des méthodes connues de l'homme de métier (J.A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 2000, 4th edition, Blackwell Science, 448).

Plus précisément, selon le schéma 2, on obtient le dérivé pyrazole *N*-substitué de
 15 formule (VI) - dans laquelle R₃ et V sont tels que définis pour le composé de formule (I) - et R' et R'' représentent des groupes protecteurs des fonctions acide carboxylique, par exemple un groupe éthyle (T.W. Greene, P.G.M. Wuts *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc, 369-431), par réaction de substitution d'un dérivé diester *NH*-pyrazole de formule (VII) - dans laquelle V, R' et R''
 20 sont tels que définis pour le composé de formule (VI) - par un agent alkylant de formule R₃-Z dans laquelle Z est un groupement nucléofuge connu de l'homme du métier comme par exemple un halogénure, un mésylate, un tosylate. Cette réaction est effectuée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium, dans un solvant inerte tel que le DMF (S.C. Kuo, L.J. Huang, H. Nakamura, *J. Med. Chem.* ; 1984, 49, 539).

25 Dans le cas où l'on veut obtenir des dérivés pyrazole de formule (VI) dans

laquelle R_3 est un groupe aryle ou hétéroaryle, on fait par exemple subir aux composés de formule (VII), tels que décrits précédemment, une réaction de substitution nucléophile aromatique ou une réaction du type Ullmann (R. Bambal, R.B. Hazilnik, J. Org. Chem. 1994, 59, 729-732 ; J. Hassan, M. Sevignon, C. Gozzi, E. Schultz, M. Lemaire, Chem. Rev., 2002, 102, 1359-1470; A. Klapars, J.C. Antilla; X. Huang, S.I. Buchwald, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 7727-7729).

On obtient le composé de formule (V) - dans laquelle R_3 , V et R'' sont tels que définis pour le composé de formule (VI) - par déprotection sélective en position 5 du composé de formule (VI) obtenu précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier (T.W. Greene, P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc, 369-431).

Cette réaction de déprotection sélective peut par exemple être effectuée en présence d'hydroxyde de lithium dans un mélange équimolaire de tétrahydrofurane et d'eau distillée à température ambiante, notamment dans le cas où R' et R'' sont tous les deux un groupement éthyle.

On obtient le dérivé monoester de formule (IVa) - dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et V sont tels que définis pour le composé de formule (I) et R'' est tel que défini pour le composé de formule (V) - par réaction d'acylation du composé de formule R_1R_2NH dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis pour le composé de formule (I) - par un dérivé acide de formule (V), tels que définis précédemment, selon des conditions connues de l'homme du métier, par exemple en présence de HOBt et d'EDAC et dans un solvant inerte tel que le DMF (B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt Comprehensive organic Synthesis, 1991, vol. 6, 1st edition, Pergamon Press, Exeter, 381-417).

On obtient enfin le composé de formule (II) dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et V sont tels que définis pour le composé de formule (I), par réaction de déprotection du composé de formule (IVa) obtenu précédemment, selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple en présence d'hydroxyde de lithium, dans un mélange équimolaire de THF et d'eau distillée à température ambiante, en particulier lorsque R'' représente un groupe éthyle.

Alternativement, on peut obtenir les composés de formule (II) dans lesquels R_3 est un alkyle, à partir du dérivé de formule (IVa) dans laquelle R_3 est un benzyle, les autres groupements étant tels que définis précédemment.

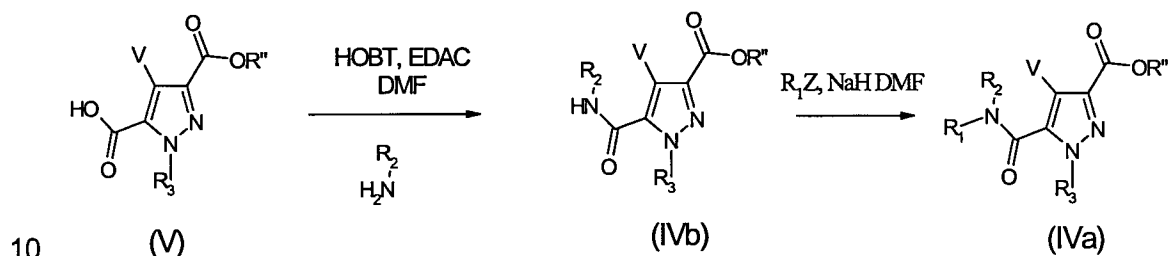
Dans ce cas, le dérivé de formule (IVa) est débenzylé selon les conditions de déprotection connue de l'homme du métier, comme par exemple en présence de formate d'ammonium et de 10 % Pd/C dans l'éthanol absolu (T.W. Greene, P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc, 578 - 580).

L'amide *N*-débenzylé ainsi obtenu, subit ensuite une réaction d'alkylation suivant les conditions connues de l'homme du métier, telles que celles utilisées pour la synthèse du composé de formule (VI), permettant d'obtenir les 2 régioisomères possibles qui sont ensuite déprotégés en acides.

5

Alternativement, on peut obtenir les compositions de formule (IVa), permettant d'obtenir le composé de formule (II), selon le schéma 3 qui suit.

Schéma 3



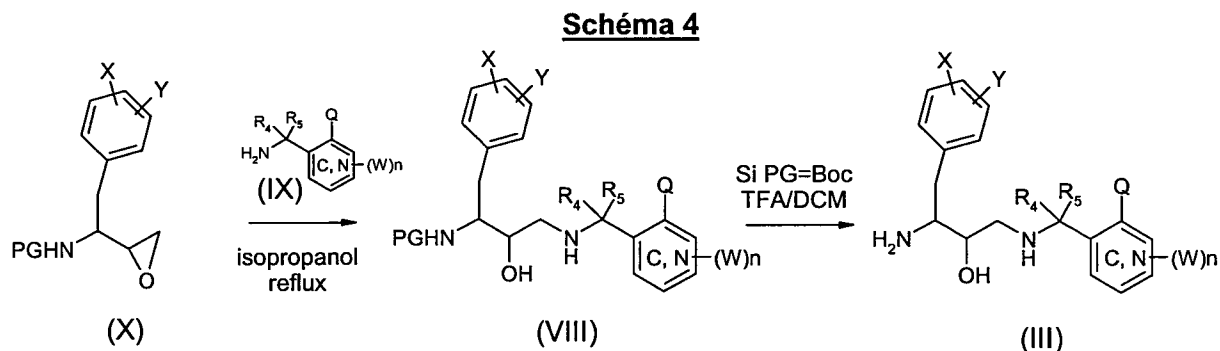
Ainsi, on obtient les composés de formule (IVa) telle que définie précédemment, par réaction de N-alkylation sur le composé de formule (IVb) - dans laquelle R_2 , R_3 , V et R'' sont tels que définis pour le composé de formule (IVa)- d'après les méthodes
15 connues de l'homme du métier (R.C. Larock *Comprehensive Organic Transformations*, 1999, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1979-1980), par un agent alkylant par exemple de formule R_1 -Z dans laquelle R_1 est tel que défini pour le composé de formule (I) (à l'exception d'un hydrogène) et Z est tel que défini précédemment.

On obtient le composé de formule (IVb) par réaction d'acylation du composé de
20 formule R_2 -NH₂ par le dérivé acide de formule (V) tel que défini précédemment, selon les conditions connues de l'homme du métier, par exemple en présence de HOBT et d'EDAC dans un solvant inerte tel que du DMF (B.M. Trost, I. Fleming, E. Winterfeldt *Comprehensive organic Synthesis*, 1991, vol. 6, 1st edition, Pergamon Press, Exeter, 381-417).

25

Les dérivés amines de formule (III) peuvent être obtenus selon le schéma 4 qui suit.

30



5

On obtient les composés de formule (III) - dans laquelle R₄, R₅, X, Y, Q, W et n sont tels que définis pour le composé de formule (I) -, par réaction de déprotection du dérivé amine de formule (VIII) - dans laquelle R₄, R₅, X, Y, Q, W et n sont tels que définis pour le composé de formule (I) et PG représente un groupe protecteur (T.W. Greene, 10 P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc, 369-431).

Par exemple, si le groupe protecteur est un *tert*-butoxycarbonyl (Boc), le dérivé amine de formule (VIII) est traité par de l'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane (mélange équimolaire).

15 On obtient le composé de formule (VIII) tel que défini précédemment, par réaction du composé de formule (X) - dans laquelle X et Y sont tels que définis pour le composé de formule (I) et PG représente un groupe protecteur - avec un composé de formule (IX) - dans laquelle R₄, R₅, Q, W et n sont tels que définis pour le composé de formule (I) - selon les conditions connues de l'homme du métier, par exemple dans l'isopropanol à 20 reflux (A.K. Gosh, S. Leshchenko, M. Noetzel J. Org. Chem., 2004, 69, 7822-7829) ou dans le dichloroéthane (DCE) chauffé entre 40 °C et 85 °C en présence d'une quantité catalytique de trifluorométhane sulfonimide de lithium (J. Cossy, V. Bellosta, C. Hamoir, J.-R. Desmurs Tetrahedron Lett., 2002, 43, 7083-7086).

Le composé de formule (IX) est soit commercialement disponible soit synthétisé à 25 partir de composés commerciaux et suivant des méthodes connues de l'homme du métier (E. Ciganek J. Org. Chem., 1992, 57, 4521-4527 ; P. Bertus, J. Szymoniak, J. Org. Chem., 2003, 68, 7133-7136 ; T.T. Colyer, N.G. Andersen, J.S. Tedrow, T.S. Soukup, M.M. Faul, J. Org. Chem., 2006, 71, 6859-6862).

Le composé de formule (X) est soit commercialement disponible soit synthétisé 30 suivant des méthodes connues de l'homme du métier (R. Luly, J.F. Dellaria, J.J. Plattner, J.L. Soderquist, N. Yi, J. Org. Chem., 1987, 52, 1487).

De préférence, le dérivé amine de formule (III) sous forme énantiomérique (S,R) est obtenu à partir du composé de formule (X) chiral (S,S).

Lorsqu'une fonction d'un composé est réactive, par exemple lorsque R₁ comporte un hydroxy, elle peut nécessiter une protection préalable avant réaction. L'homme du métier pourra déterminer aisément la nécessité d'une protection préalable (T.W. Greene, 5 P.G.M. Wuts Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc, 369-431).

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (II), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et V sont tels que définis pour le composé de
10 formule (I) à l'exception des composés pour lesquels :

- R₁ est un hydrogène, R₃ un méthyle, et R₂ un aryle substitué par un halogène, un isopropyle ou un aryle substitué par deux C₁-C₆ alcoxy ; et ;
- R₁ est un hydrogène, R₃ est aryle substitué par un hydroxy, et R₂ est un aryle.

15 Dans les préparations sont décrites les méthodes de synthèse des différents intermédiaires permettant d'obtenir les composés de l'invention. Lorsque ces synthèses ne sont pas décrites, les intermédiaires sont soit connus, soit préparés selon des méthodes bien connues de l'homme du métier.

20 Les abréviations et symboles utilisés pour la description des modes opératoires de synthèse et pour la description des composés sont les suivants:

- DMF pour diméthylformamide,
- DMSO pour diméthylsulfoxyde,
- THF pour tétrahydrofurane,
- 25 - AcOEt pour acétate d'éthyle
- CH₃CN pour acétonitrile
- Et₂O pour éther de diéthyle
- MeOH pour méthanol
- DCM pour dichlorométhane
- 30 - HCl pour acide chlorhydrique,
- LiOH pour hydroxyde de lithium,
- TFA pour acide trifluoroacétique
- HOBT pour hydrate d'hydroxybenzotriazole
- EDAC pour chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
- 35 - NaH pour hydrure de sodium
- 10% Pd/C pour 10% de palladium sur charbon
- Boc pour *tert*-butoxycarbonyl
- Et pour éthyle,

- Me pour méthyle.

Les composés chiraux 34 et 35 sont obtenus par HPLC (High Pressure Liquid Chromatography) préparative chirale du composé 33. La séparation est réalisée sur une
5 HPLC waters Prep 4000 avec une phase stationnaire chirale, la Chiralcel OD-CSP et les composés sont élués avec un mélange d'isohexane et d'isopropanol (95/5, v/v) contenant 0.5% d'isopropylamine à 25°C. La détection est faite à 230nm et le débit utilisé est de 120ml/min. La pureté isomérique de chaque composé chiral est déterminée sur
10 une SFC Berger analytique avec une phase stationnaire Chiralcel OD-H (250x4,6mm, 5µm) et comme éluant un mélange de dioxyde de carbone et d'isopropanol (87/13) contenant 0.5% d'isopropylamine. La stéréochimie exacte au niveau de l'amide coniine des composés 34 et 35 n'a pas été déterminée.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été effectués à
15 300MHz, 500 MHz ou 600 MHz sur des appareils Brüker. Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont les suivantes: s = singulet, bs = singulet large, m= multiplet, d = doublet, dd=doublet de doublet, t = triplet, q = quadruplet.

La LC-MS (Liquid Chromatography/Mass Spectrometry) est réalisée avec un système LC-
20 MS ZMD de Waters équipé d'un Alliance 2695 et d'un détecteur UV à barrette de diodes 996 (200 à 400nm) de Waters piloté avec le logiciel MassLynx V4.1 à 40°C. La colonne utilisée est une Kromasil C18 (50x2mm, 3,5µm, 100Å AIT) et un mélange d'eau distillée contenant 0.05% TFA et d'acétonitrile contenant 0.035%TFA (2% à 100% CH₃CN + 0,035%TFA en 10 min).

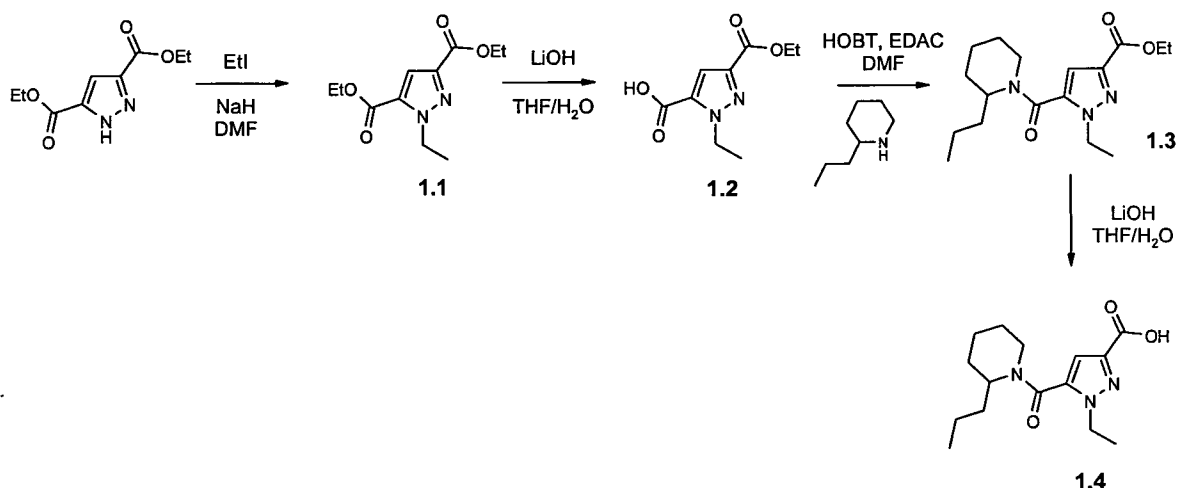
25

La quantification des sels et des solvats est déterminée à l'aide de l'analyse élémentaire, du dosage de l'eau par la technique de Karl-Fischer et de l'intégration des signaux caractéristiques des solvants en RMN¹H.

30 Synthèse des intermédiaires de formules (II) et (III)

Intermédiaire 1 de formule (II): synthèse de l'acide 1-éthyl-5-[(2-propylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazole -3-carboxylique

21



1.1/ 1-éthyl-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate de diéthyle

Après avoir lavé 3,11g d'hydrure de sodium avec du pentane, on ajoute 5ml de
 5 DMF. Le 1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate de diéthyle, préalablement dissous dans 120ml
 de DMF, est ajouté goutte à goutte à température ambiante. Le mélange réactionnel
 ainsi obtenu est laissé sous agitation durant 2h30 à cette température et puis l'iodure
 d'éthyle, préalablement dissous dans 60ml de DMF, est ajouté. Après addition de l'iodure
 d'éthyle, l'agitation est maintenue durant 15h, puis le mélange réactionnel est évaporé à
 10 sec. Le résidu obtenu est repris dans l'AcOEt et la phase organique est alors lavée 2 fois
 à l'eau distillée, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le
 résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un
 mélange d'AcOEt et d'éther de pétrole 1/9 (v/v) et le produit du titre est obtenu sous
 forme d'huile jaune (14,40g).

15 ¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δppm : 1,40 (m, 6H), 4,36 (q, 4H), 4,65 (q, 2H), 7,31 (s, 1H).

1.2/ acide 3-(éthoxycarbonyl)-1-éthyl-1H-pyrazole-5-carboxylique

A une solution du diester 1.1 (7,46g) précédemment obtenue dans 350ml de
 mélange de THF et d'eau distillée 1/1 (v/v) à température ambiante, on ajoute 1,24g
 20 d'hydroxyde de lithium. Au bout d'1h d'agitation, le pH est ramené à 2 et le mélange
 réactionnel est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées
 avec de l'eau distillée, puis séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées
 sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en
 éluant avec un gradient de DCM et d'isopropanol contenant 10% en volume d'acide
 25 acétique (gradient de 0 à 5% isopropanol + 10%AcOH) et le produit du titre est isolé
 sous forme d'un solide blanc (4,69g).

¹H RMN (300MHz, CDCl₃) δppm : 1,42 (t, 3H), 1,51 (t 3H), 4,45 (q, 2H), 4,72 (q, 2H),
 7,50 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H).

1.3 / 1-éthyl-5-[(2-propylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazole-3-carboxylate

d'éthyle

A une solution de monoacide **1.2** (7,00g) précédemment obtenu dans 140ml de DMF à température ambiante, on ajoute 5,56g d'hydrate d'HOBt et 6,96g d'EDAC, et la solution obtenue est laissée sous agitation durant 10 min. Ensuite 3,99g de coniine racémique sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15h. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est repris dans de l'AcOEt, puis est lavé 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 fois avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient d'éther de pétrole et d'AcOEt (gradient de 0 à 20% AcOEt) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (5,63g).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,7-0,9 (m, 3H), 1,05-1,9 (m 16H), 2,8-3,2 (m, 1H), 3,6-4,1 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 4,40-4,90 (m, 1H), 6,74 (s, 1H).

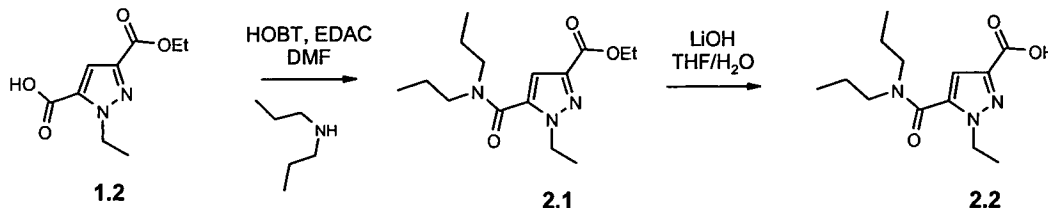
15 1.4 / acide 1-éthyl-5-[(2-propylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1H-pyrazole-3-carboxylique

A une solution de l'ester **1.3** (2,21g) précédemment obtenu dans 50ml de mélange de THF et d'eau distillée 1/1 (v/v) à température ambiante, on ajoute 0,57g d'hydroxyde de lithium. Au bout de 4h30 d'agitation, le solvant est évaporé et le résidu est repris dans l'eau distillée et l'AcOEt. Le pH est ramené à 2 et puis le mélange réactionnel est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide : le produit du titre est isolé sous forme d'une huile incolore (1,91g).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,75-1,05 (m, 3H), 1,05-1,9 (m 13H), 2,7-3,2 (m, 1H), 3,6-4,1 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,45-4,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H).

25

Intermédiaire 2 de formule (II) : synthèse de l'acide 5-(dipropylcarbamoyl)-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique

30 2.1/ 5-(dipropylcarbamoyl)-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de monoacide **1.2** (15,00g) dans 300ml de DMF à température ambiante, on ajoute 11,04g d'HOBt et 13,64g d'EDAC et la solution obtenue est laissée sous agitation durant 10 min. Ensuite 2,30g de dipropylamine sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15h. Le solvant est évaporé à sec et le

résidu est repris dans l'AcOEt, puis lavé 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 fois avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. le produit du titre est isolé sous forme d'une huile incolore (19,00g).

5 LCMS : $MH^+ = 296$

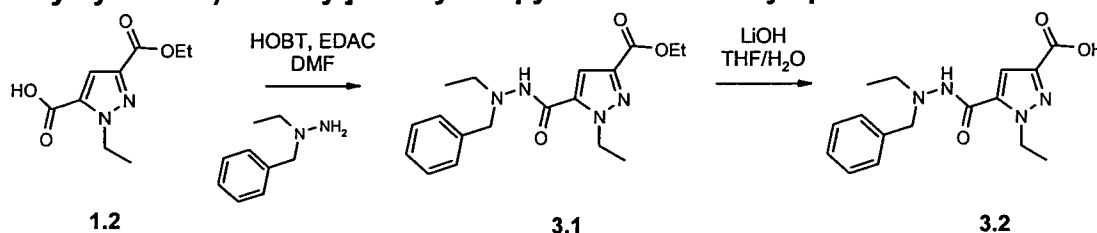
2.2/ acide 5-(dipropylcarbamoyl)-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique

A une solution d'ester **2.1** (7,00g) dans 300ml de mélange de THF et d'eau distillée 7/3 (v/v) à température ambiante, on ajoute 1,52g d'hydroxyde de lithium et le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 1h30. Le pH est ramené à 2 et le mélange réactionnel est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide : le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide blanc (5,2g).

LCMS : $MH^+ = 268$

15

Intermédiaire 3 de formule (II) : synthèse de l'acide 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique



20 3.1 / 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

A une solution de monoacide **1.2** (1,00g) dans 20ml de DMF à température ambiante, on ajoute 0,79g d'HOBT et 0,99g d'EDAC et la solution obtenue est laissée sous agitation durant 10 min. Ensuite 0,78g de *N*-benzyl-*N*-éthyl-hydrazine sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 15h. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est repris dans de l'AcOEt, puis lavé 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 fois avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient d'éther de pétrole et de l'AcOEt (gradient de 0 à 25% AcOEt) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,53g).

1H RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 0,8 (m, 3H), 1,08-1,38 (m, 6H), 2,91 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,25 (m, 5H).

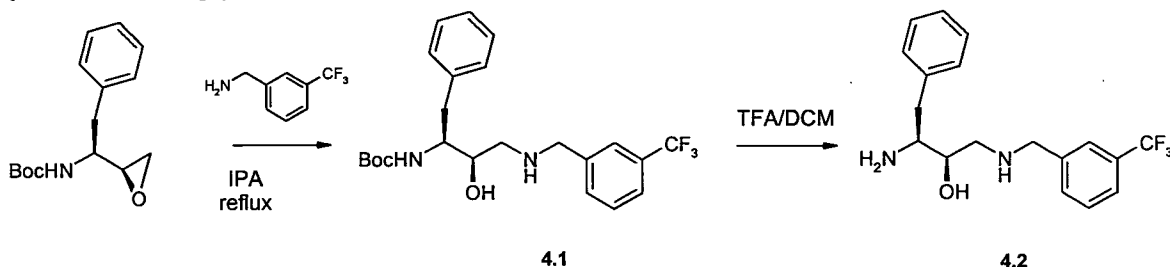
30

3.2 / acide 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxylique

A une solution d'ester **3.1** (1,53g) dans 40ml de mélange de THF et d'eau distillée 1/1 (v/v) à température ambiante, on ajoute 0,37g de LiOH. Au bout de 3h30 sous agitation, le pH est ramené à une valeur allant de 6 à 7 et le mélange réactionnel est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec de l'eau distillée, séchées sur du sulfate de sodium anhydre et concentrées sous vide : le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,59g).

^1H RMN (300MHz, CDCl_3) δ ppm : 0,82 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,39 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,69 (q, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,22 (m, 5H).

Intermédiaire 4 de formule (III) : synthèse du (2R,3S)-3-amino-4-phényl-1-[[3-(trifluorométhyl) benzyl]-amino]butan-2-ol



15

4.1/ [(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino] propyl] carbamate de tert-butyle

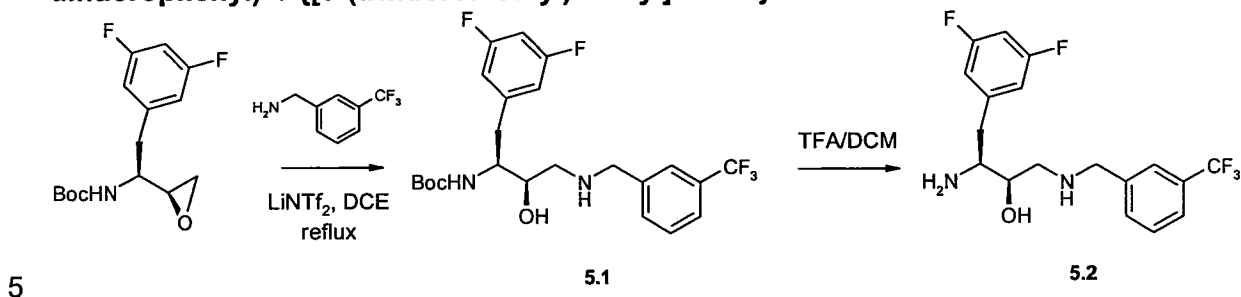
Dans 151ml d'isopropanol à température ambiante, on dissout 3,97g de l'époxyde (S,S) et 3,43g de 3-trifluorométhylbenzylamine. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux durant 15h. Une fois à température ambiante, un précipité s'est formé et est donc filtré : le produit du titre est ainsi isolé sous forme d'un solide blanc (2,69g).

LCMS : $\text{MH}^+ = 439$

4.2/ (2R,3S)-3-amino-4-phényl-1-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]butan-2-ol

Dans 7ml de DCM, 2,50g de l'amine protégée **4.1** précédemment obtenus, sont dissous et on ajoute 7ml de TFA. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 1h à température ambiante, puis basifié avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Ce mélange biphasique est extrait avec du DCM, et la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de DCM et de méthanol (gradient de 0 à 5% MeOH) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,74g).

30

LCMS : $MH^+ = 339$ **Intermédiaire 5 de formule (III) : synthèse du (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophényl)-1-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]butan-2-ol****5.1 / [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl) benzyl]amino] propyl] carbamate de *tert*-butyle**

Dans 50 ml de dichloroéthane (DCE) à température ambiante, on dissout 2,00g de l'époxyde (S,S) et 1,41g de 3-trifluorométhylbenzylamine, puis on ajoute 0,19g de trifluorométhanesulfonimide de lithium. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C durant 64h. Une fois à température ambiante, la solution est lavée avec de l'eau distillée, et la phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de DCM et de méthanol (gradient de 0 à 5% MeOH) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (2,39g).

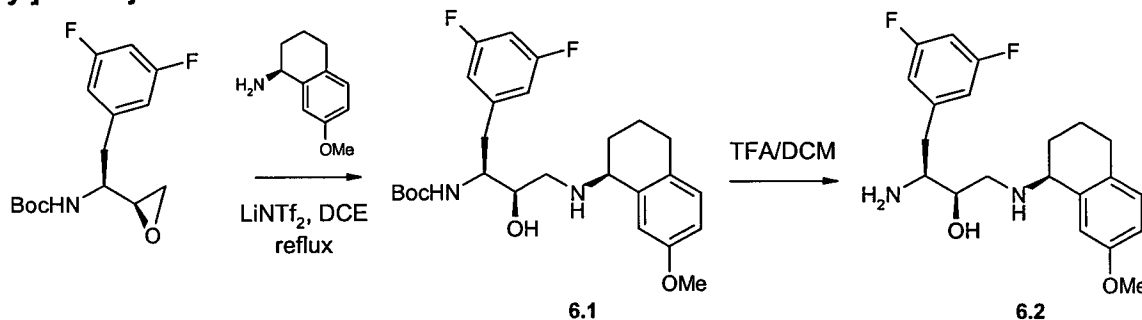
RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1,38 (s, 9H), 1,80 (bs, 1H), 2,79 (m, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 4,61 (d, 1H), 6,71 (m, 3H), 7,52 (m, 4H).

20 5.2 / (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophényl)-1-[[3-(trifluorométhyl)-benzyl]amino] butan-2-ol

Dans 15ml de DCM, 2,39g de l'amine protégée 5.1 précédemment obtenu sont dissous et on ajoute 15ml de TFA. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 1h à température ambiante, puis évaporé à sec. Le résidu est repris avec l'AcOEt et la solution obtenue est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium, et ensuite avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de DCM et de méthanol contenant 10% d'hydroxide d'ammonium en volume (gradient de 0 à 5% MeOH+10%NH₄OH) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,66g).

RMN (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 2,51 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,91 (d, 2H), 6,73 (m, 3H), 7,53 (m, 4H).

Intermédiaire 6 de formule (III) : synthèse du (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophényl)-1-[[[(1S)-5-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]amino}butan-2-ol



5

6.1/ [(1S,2R)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[[(1S)-5-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]amino}propyl]carbamate de *tert*-butyle

Dans 10 ml de DCE à température ambiante, on dissout 0,40g de l'époxyde (S,S) et 0,34g de chlorhydrate de la 7-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydronaphtylamine, puis on ajoute
10 0,04g de LiNTf₂. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 15h et ensuite chauffé à 50°C durant 39h30. Le mélange réactionnel est concentré à sec, et le résidu est repris dans de l'AcOEt, puis lavé avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant
15 avec un gradient de DCM et de méthanol (gradient de 0 à 3% MeOH) et le produit du titre est obtenu sous forme d'un solide blanc (0,49g).

LCMS : MH⁺ = 477

6.2/ (2R,3S)-3-amino-4-(3,5-difluorophényl)-1-[[[(1S)-5-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]amino}butan-2-ol

Dans 10ml de DCM, on dissout 2,15g de l'amine protégée 6.1 précédemment obtenu et on ajoute 10ml de TFA. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 40min à température ambiante, puis évaporé à sec. Le résidu est repris avec
25 l'AcOEt et la solution obtenue est lavée avec une solution saturée de carbonate de sodium, et ensuite avec de l'eau distillée. La phase organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de DCM et de méthanol contenant 10% d'hydroxyde d'ammonium en volume (gradient de 0 à 6%
30 MeOH+10%NH₄OH) et le produit du titre est obtenu sous forme d'une huile incolore (1,44g).

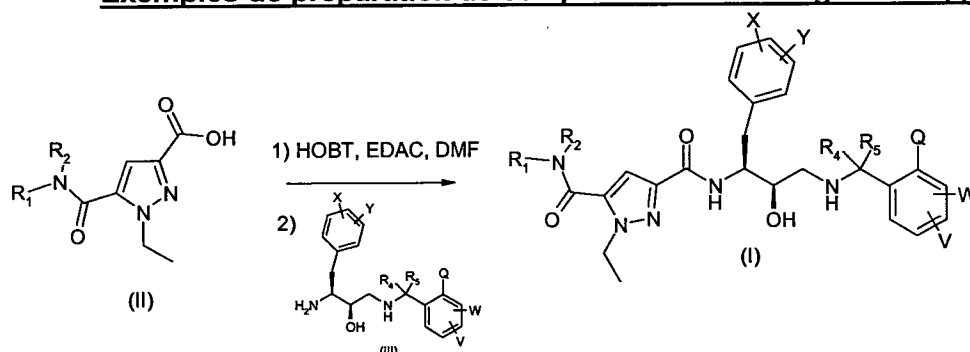
RMN (300MHz, CDCl₃) δppm : 1,92 (m, 3H), 2,17 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,73 (m,

1H), 2,84 (m, 1H), 2,95-3,15 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,67-6,80 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 7,04 (d, 1H)

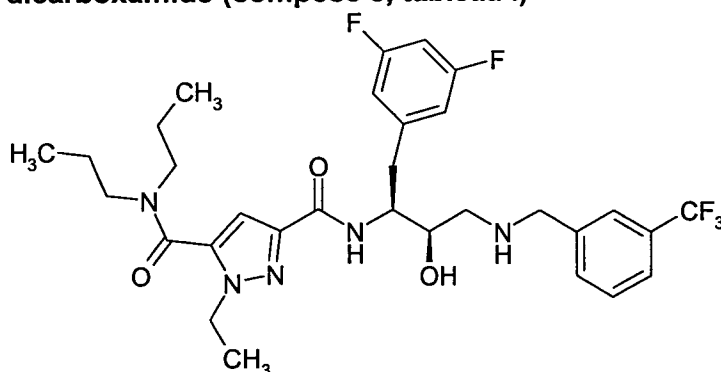
5 Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention.

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après. Les micro-analyses élémentaires et les analyses RMN, IR ou LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) confirment les structures
10 des composés obtenus.

Exemples de préparation de composés de formule générale (I)



15 **Exemple 1** : N^3 -[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)-benzyl]amino}propyl]-1-éthyl- N^5 , N^5 -dipropyl-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxamide (composé 5, tableau I)



A une solution de 0,15g de l'acide de formule (II) 2.2 dans 8ml de DMF à
20 température ambiante, 0,09g d'HOBt et 0,12g d'EDAC sont ajoutés. La solution obtenue est laissée sous agitation durant 10 min et 0,23g de l'amine de formule (III) 5.2 sont ensuite ajoutés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation durant 72h. Le solvant est évaporé à sec et le résidu est repris dans de l'AcOEt, puis lavé 2 fois avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 fois avec de l'eau distillée. La phase
25 organique est séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous vide. Le

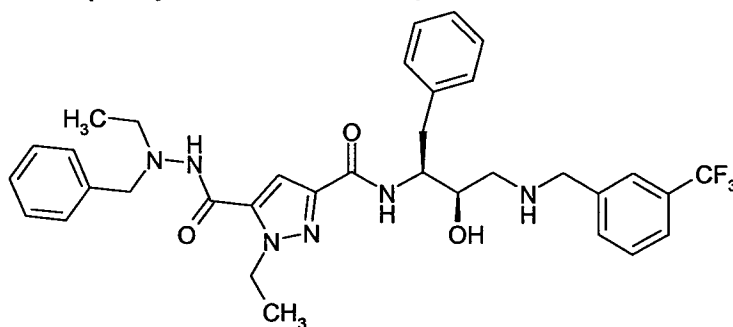
résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice en éluant avec un gradient de DCM et de méthanol (0 à 5% MeOH) et l'aminoalcool est isolé sous forme de base. Après dissolution dans de l'éther de diéyle (Et_2O), une solution d'acide chlorhydrique 1N dans de l' Et_2O est ajoutée afin de former le chlorhydrate de l'amine. Ce sel est finalement recristallisé dans un mélange de DCM, d' Et_2O et de pentane, et 0,26g du chlorhydrate du produit 1 sont ainsi isolés.

LCMS : $\text{MH}^+=624$

^1H RMN (600MHz, DMSO-d_6) δ ppm : voir Tableau I.

10

Exemple 2 : 5-[(2-benzyl-2-éthylhydrazino)carbonyl]-N-[(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-[[3-(trifluorométhyl)benzyl]amino]propyl]-1-éthyl-1H-pyrazole-3-carboxamide (composé 69, Tableau II)



15

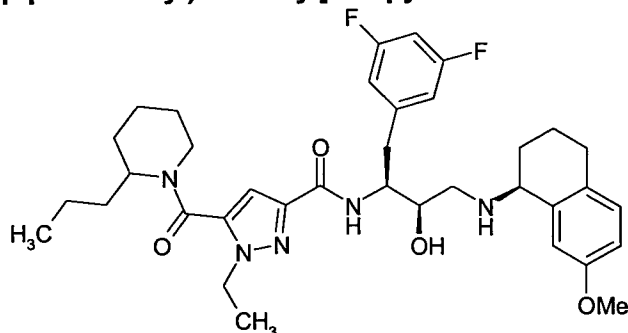
En suivant la même procédure que pour le produit 1 et en utilisant 0.18g de l'acide de formule (II) 3.2, 0,10g d'HOBt, 0,12g d'EDAC et 0,21g d'amine de formule (III) 4.2 dans 7ml de DMF, 0,23g du chlorhydrate du produit 2 sont isolés après chromatographie avec un gradient de 0 à 4% de MeOH dans DCM suivi de salification,.

20

LCMS : $\text{MH}^+=637$

^1H RMN (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm : voir Tableau II

Exemple 3 : *N*-[(1*S*,2*R*)-1-(3,5-difluorobenzyl)-2-hydroxy-3-[(1*S*)-7-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydronaphtalèn-1-yl]amino]propyl]-1-éthyl-5-[(2-propylpiperidin-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazole-3-carboxamide (composé 64, Tableau I)



5

En suivant la même procédure que pour le produit 1 et en utilisant 0,13g de l'acide de formulation (II) 1.4, 0,07g d'HOBt, 0,09g d'EDAC et 0,18g de l'amine de formule (III) 6.2 dans 7ml de DMF, 0,17g du chlorhydrate du produit 3 sont isolés après chromatographie avec un gradient de 0 à 3% de MeOH dans DCM suivi de salification.

10

LCMS : $MH^+ = 652$

1H RMN (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm : voir Tableau I.

Dans le Tableau I qui suit :

- Me = méthyle,
- 15 - Ph = phényle,

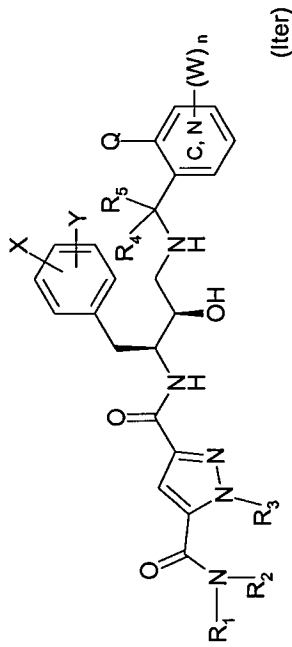
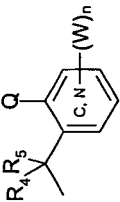
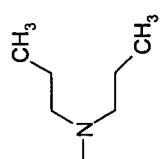
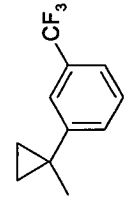
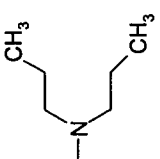
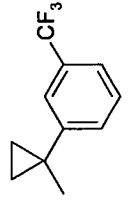
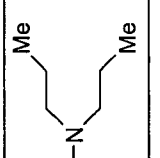
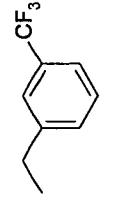
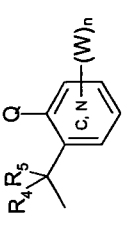
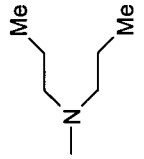
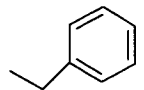
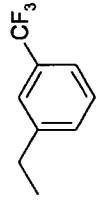
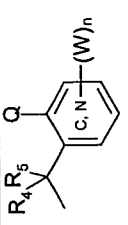
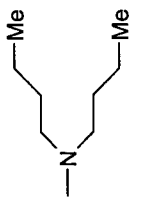
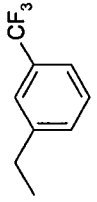


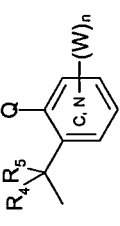
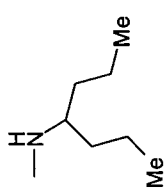
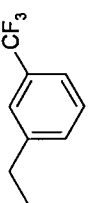

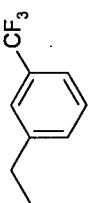
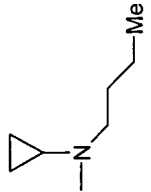
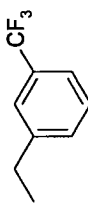
Tableau I

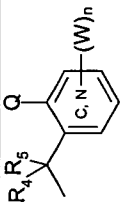
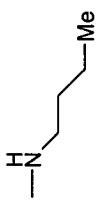
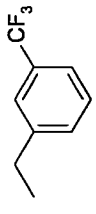
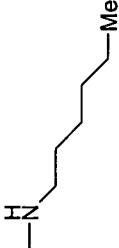
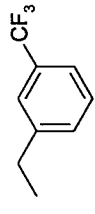
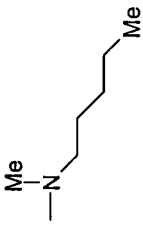
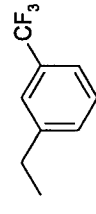
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
1		Et	H	H		0,75 (m, 3H), 0,91 (m, 3H), 1,36 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 5,86 (bs, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,64 (t, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,09 (bs, 2H)
2		Et	H	H		0,49 (m, 3H), 0,65 (m, 3H), 1,09 (t, 3H), 1,27 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,97 (m, 2H) 3,14 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,91 (m, 5H), 5,58 (bs, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,97 (m, 3H), 7,06 (m, 2H),

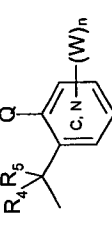
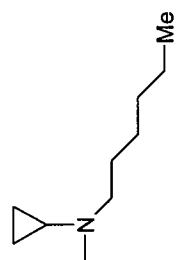
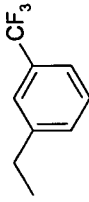
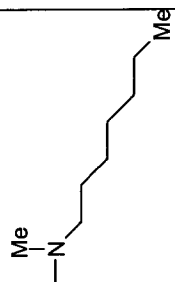
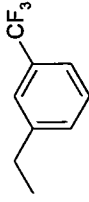
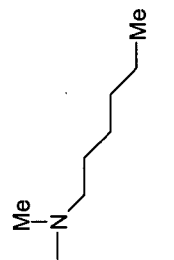
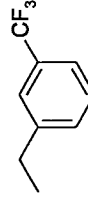
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
3		Et	prop-2-èn- 1-yloxy	H		7,85 (d, 1H), 8,68 (bs, 2H) 0,81 (m, 3H), 0,98 (m, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,41 (m, 4H), 1,64 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,90 (t, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 5,27 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,47 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H)
4		Et	H	benzyl- 4-oxy		0,63 (m, 3H), 0,79 (m, 3H), 1,10 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 1,45 (m, 6H), 2,66 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 5,69 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,70 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,30 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H)
5		Et	3-F	5-F		** 0,72 (m, 3H), 0,89 (m, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,18 (m,

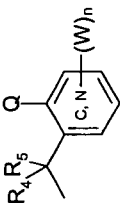
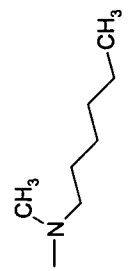
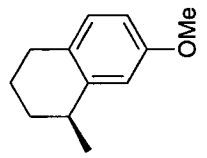
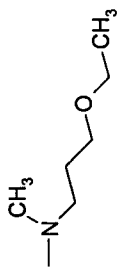
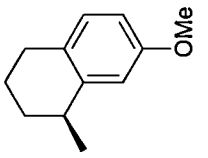
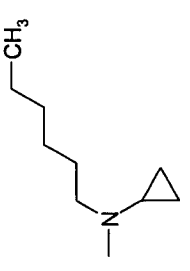
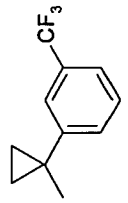
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
						2H), 4,28 (m, 2H), 5,87 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 7,63 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,155 (d, 1H), 8,98 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H)
6			H	H		0,59 (m, 3H), 0,82 (m, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,17 (m, 7H), 7,33 (m, 3H), 7,62 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,03 (bs,

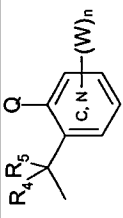
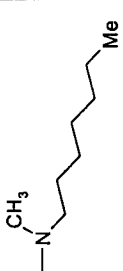
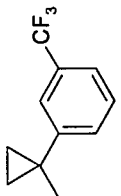
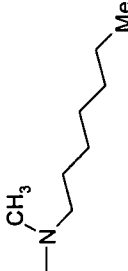
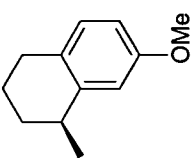
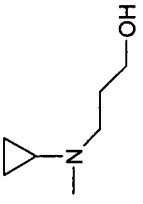
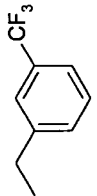
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
						1H), 9,24 (bs, 1H)
7		Et	H	H		** 0,77 (m, 3H), 0,91 (m, 3H), 1,13 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,45 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,06

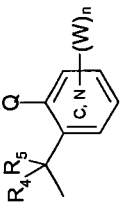
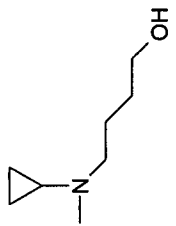
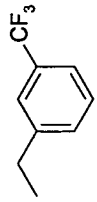
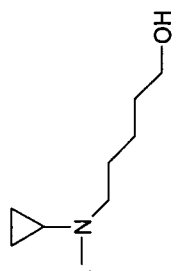
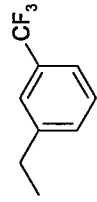
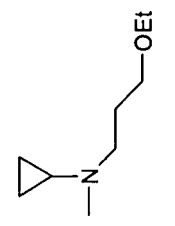
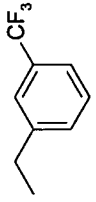
	NR_1R_2	R_3	X	Y		1H RMN δ ppm (500MHz, DMSO- d_6) **Si 600MHz et DMSO- d_6
8		Et	H	H		(d, 1H), 8,98 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H) 0,83 (m, 6H), 1,27 (m, 7H), 1,40 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 3 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 5,83 (bs, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,60 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 9,00 (bs, 2H)
9		Et	H	H		** 0,54 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,33 (t, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,07 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,62 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,19 (bs, 1H)
10		Et	H	H		0,48 m, 2H), 0,63 (m, 2H), 0,91 (m, 3H), 1,33 (m, 5H), 1,58 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 5,89 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,62 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H)

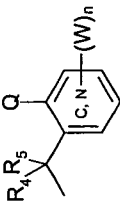
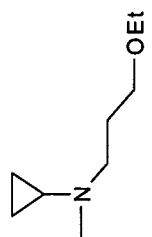
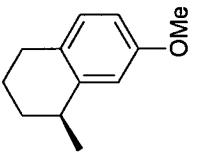
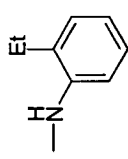
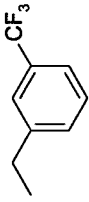
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
11		Et	H	H		** 0,87 (t, 3H), 1,30 (m, 5H), 1,46 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,62 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H)
12		Et	H	H		** 0,85 (m, 3H), 1,29 (m, 9H), 1,47 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 5,84 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 7,66 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,17 (bs, 1H)
13		Et	H	H		** 0,79 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 1,07 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,26 (m, 1H), 1,32 (m, 4H), 1,49 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H)

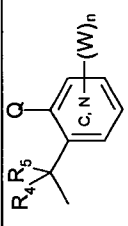
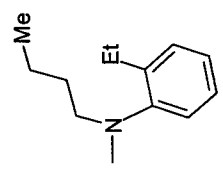
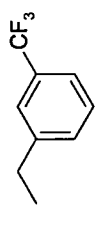
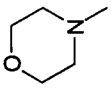
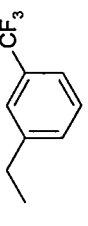
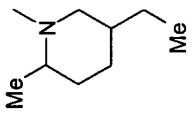
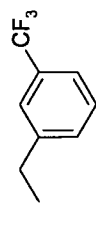
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
14		Et	H	H		**0,48 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 0,85 (s, 3H), 1,27 (m, 7H), 1,58 (m, 2H), 2,87 (m, 3H), 3,09 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 5,87 (bs, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,62 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,97 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H)
15		Et	H	H		**0,84 (m, 3H), 1,22 (m, 11H), 1,53 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 5,83 (bs, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 9,04 (bs, 2H)
16		Et	H	H		**0,84 (m, 3H), 1,23 (m, 9H), 1,53 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 5,88 (bs, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,19 (bs, 1H)

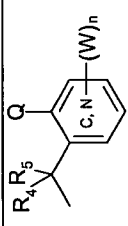
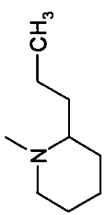
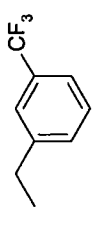
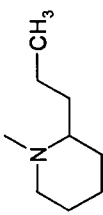
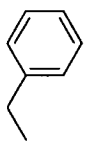
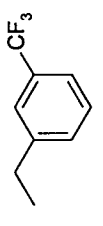
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
17		Et	3-F	5-F		0,83 (m, 3H), 1,15 (m, 3H), 1,33 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 3,14 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 5,91 (bs, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 8,79 (bs, 1H), 8,90 (bs, 1H)
18		Et	3-F	5-F		1,11 (t, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,96 (m, 4H), 3,14 (d, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,41 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,50 (m, 1H), 5,87 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,76 (bs, 1H), 8,85 (bs, 1H)
19		Et	3-F	5-F		0,48 (m, 2H), 0,6 (m, 2H), 0,87 (m, 4H), 1,29 (m, 10H), 1,57 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 5,86 (d, 1H), 6,95 (m, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,38 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H)

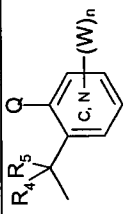
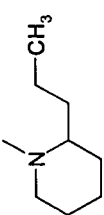
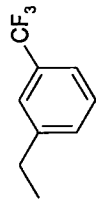
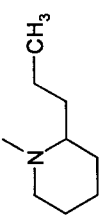
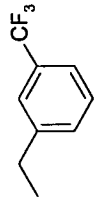
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
20		Et	3-F	5-F		0,85 (m, 3H), 1,09 (m, 1H), 1,19 (m, 4H), 1,32 (m, 8H), 1,46 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,97 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 5,86 (bs, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (s, 1H) 8,16 (d, 1H), 9,36 (bs, 1H) 9,59 (bs, 1H)
21		Et	3-F	5-F		0,73-0,80 (2t, 3H), 1,00 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 1,24 (m, 8H), 1,42 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,59 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,37 (t, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,83 (bs, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,06 (s; 1H), 8,17 (d, 1H), 8,68 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H)
22		Et	H	H		0,56 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,99 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,31 (m, 4H), 4,59 (bs, 1H), 5,97 (bs 1H), 6,98 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 9,08 (bs, 1H), 9,24

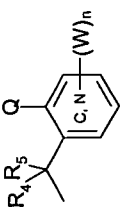
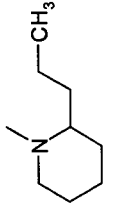
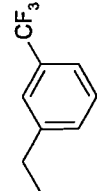
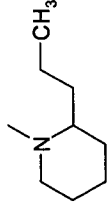
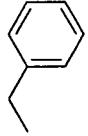
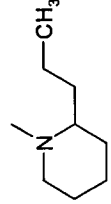
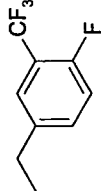
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
23		Et	H	H		(bs, 1H) **0,50 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,34 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,43 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,28 (m, 2H), 4,41 (t, 1H), 5,87 (bs, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,63 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,95 (bs, 1H), 9,13 (bs, 1H)
24		Et	H	H		0,49 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,33 (m, 5H), 1,46 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,88 (m, 3H), 3,10 (m, 2H), 3,41 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,25 (m, 4H), 4,40 (t, 1H), 5,90 (bs, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,98 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H)
25		Et	H	H		**0,49 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,08 (m, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 3,11 (m, 2H), 3,39 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,22 (q, 2H), 4,29 (m, 2H), 5,87 (bs 1H), 6,89 (m, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,94 (s, 1H),

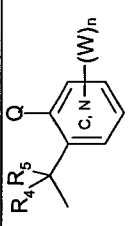
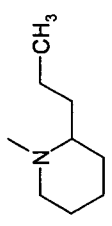
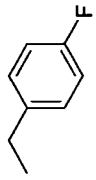
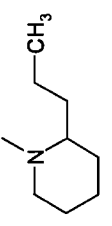
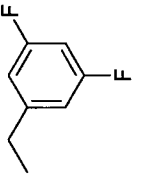
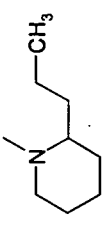
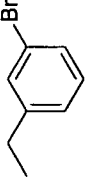
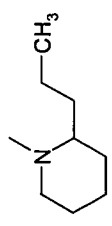
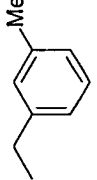
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
26		Et	3-F	5-F		8,03 (d, 1H), 8,97 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H) 0,47 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 1,33 (t, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,87 (m, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,89 (m, 3H), 3,13 (d, 2H), 3,40 (m, 6H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 5,91 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,97 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,79 (bs, 1H), 8,90 (bs, 1H)
27		Et	H	H		1,11 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,54 (q, 2H), 5,90 (bs, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,24 (m, 7H), 7,29 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H), 9,98 (s, 1H)

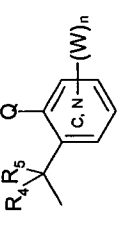
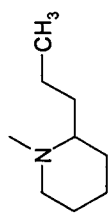
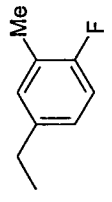
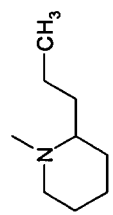
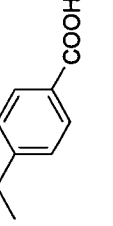
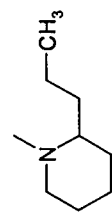
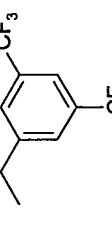
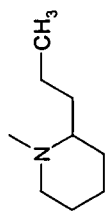
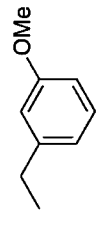
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
28		Et	H	H		0,88 (t, 3H), 1,03 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,40 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 4,39 (m, 2H), 5,81 (bs, 1H), 7,10-77,25 (m, 8H), 7,33 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,92 (bs, 1H), 9,08 (bs, 1H)
29		Et	H	H		1,35 (t, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,46-3,63 (m, 8H), 3,92 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,29 (m, 4H), 5,87 (bs, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,08 (bs, 2H)
30		Et	H	H		**0,82 (m, 3H), 1,15-1,87 (m, 16H), 2,86 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,92 (d, 1H), 4,12 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,61 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H)

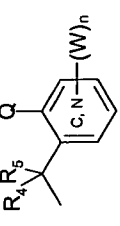
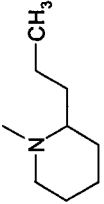
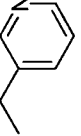
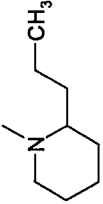
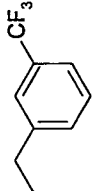
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
31		$-(CH_2)_3-$ CH ₃	H	H		0,81-1,77 (m, 20H), 2,89 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,13 (m, 3H), 4,27 (m, 2H), 4,50-4,73 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,24 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 9,08 (bs, 2H)
32			H	H		0,72-1,70 (m, 13H), 2,74-2,98 (m, 3H), 3,14 (m, 2H), 3,34 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,90 (bs, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,19 (m, 7H), 7,36 (m, 3H),

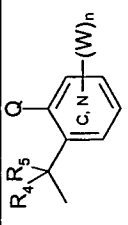
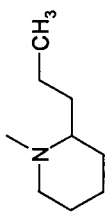
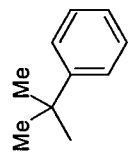
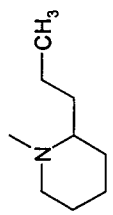
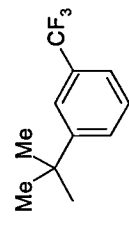
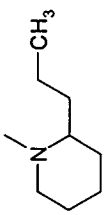
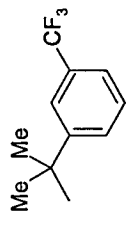
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
						7,65 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,96 (bs, 1H), 9,14 (bs, 1H)
33		Et	H	H		0,77-1,80 (m, 16H), 2,84 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,12 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,99 (bs, 1H), 9,19 (bs, 1H)
34*		Et	H	H		0,70-1,85 (m, 16H), 2,87 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,27 (m,

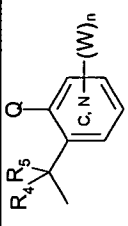
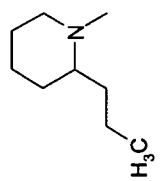
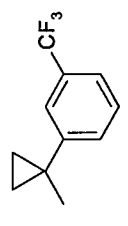
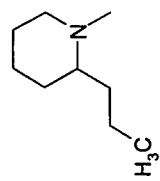
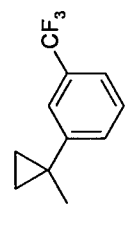
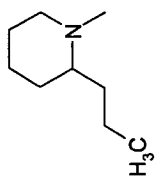
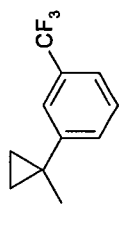
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
	Isomère A					2H), 4,72 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,09 (bs, 2H)
35*	 Isomère B	Et	H	H		0,70-1,85 (m, 16H), 2,90 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,28 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,94 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,04 (bs, 1H), 9,30 (bs, 1H)
36		Et	H	H		0,7-1,87 (m, 16H), 2,89 (m, 2H), 3,05 (d, 1H), 3,15 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,95 (m, 1H); 4,17 (m, 5H), 4,75 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 9,00 (bs, 2H)
37		Et	H	H		0,7-1,85 (m, 16H), 2,88 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,19 (m, 5H), 4,74 (m, 1H), 5,90 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,58 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,96 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H)

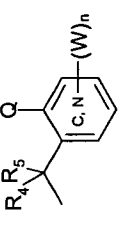
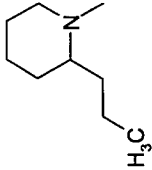
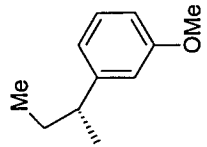
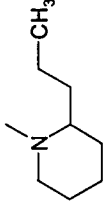
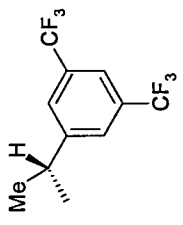
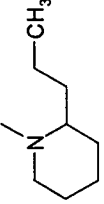
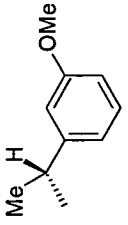
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
38		Et	H	H		0,79-1,88 (m, 16H), 2,86 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,16 (m, 5H), 4,73 (m, 1H), 5,87 (bs, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,57 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,94 (bs, 2H)
39		Et	H	H		0,77-1,90 (m, 16H), 2,85 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 4,71 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 6,61 s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 7H), 8,10 (d, 1H), 8,98 (bs, 1H), 9,26 (bs, 1H)
40		Et	H	H		0,77-1,77 (m, 16H), 2,85 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,17 (m, 4H), 4,71 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,95 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H)
41		Et	H	H		0,86-1,62 (m, 16H), 2,27 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,13 (m, 5H), 4,71 (m, 1H), 5,87 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,21 (m, 9H), 8,10 (bs, 1H), 8,87 (bs, 1H), 9,03 (bs, 1H)

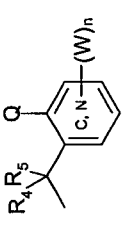
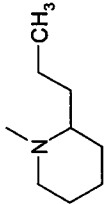
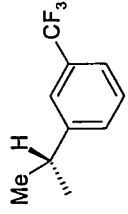
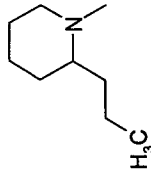
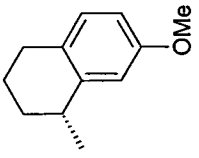
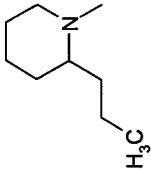
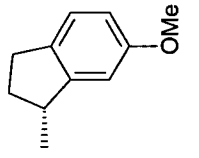
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
42		Et	H	H		0,86-1,58 (m, 16H), 2,19 (s, 3H), 2,85 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,13 (m, 5H), 4,71 (m, 1H), 5,86 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,97 (bs, 2H)
43		Et	H	H		0,77-1,77 (m, 16H), 2,76(m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,14 (m, 5H), 4,70 (m, 1H), 5,69 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,58 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 8,09 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H)
44		Et	H	H		0,78-1,77 (m, 16H), 2,83 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,11 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,93 (bs, 1H), 6,61 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (m, 4H), 8,13 (m, 2H), 8,30 (s, 2H), 9,11 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H)
45		Et	H	H		0,75-1,85 (m, 16H), 2,2,85 (m, 3H), 3,03 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 5H), 4,72 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (m, 6H), 7,56 (t, 1H), 8,11 (bs, 1H), 8,96 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H)

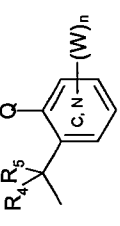
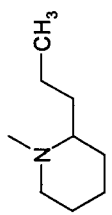
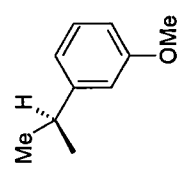
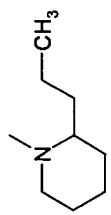
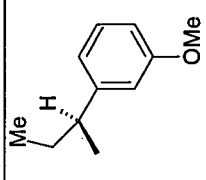
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
46 (HCl) ₂		Et	H	H		0,7-1,85 (m, 16H), 2,91 (m, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,15 (m, 4H), 4,32 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,14 (bs, 1H), 9,50 (bs, 1H)
47		Et	3-F	5-F		0,76-1,85 (m, 16H), 2,88 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,30 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,91 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,82 (d,

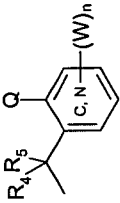
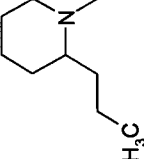
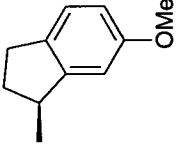
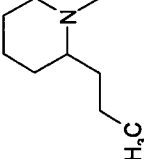
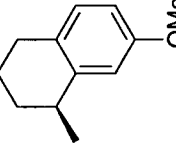
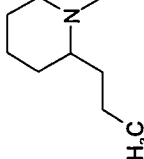
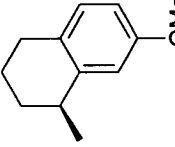
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
48		Et	H	H		1H), 7,95 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 9,01 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H) 0,7-1,85 (m, 22H), 2,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,32 (m, 3H), 7,56 (d, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,94 (bs, 1H), 9,24 (bs, 1H)
49		Et	H	H		0,7-1,85 (m, 22H), 2,5 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,02 (d, 1H), 9,14 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H)
50		Et	3-F	5-F		0,7-1,85 (m, 22H), 2,5 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,97 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 9,11 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H)

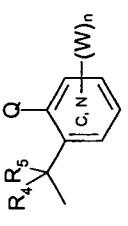
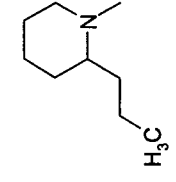
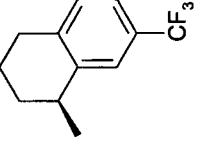
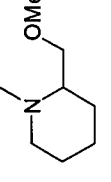
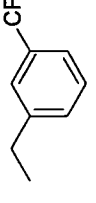
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
51		Et	H	H		0,70-1,85 (m, 20H), 2,72 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 5,83 (bs, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 9,40 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H)
52		Et	prop-2-èn-1-yloxy	H		0,70-1,85 (m, 20H), 2,58 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 5,03 (d, 1H), 5,14 (dd, 1H), 5,66 (bs, 1H), 5,80 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 9,16 (bs, 1H), 9,16 (bs, 1H)
53		Et	3-F	5-F		0,70-1,85 (m, 20H), 2,70 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,82 (bs, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 9,37 (bs, 1H), 9,62

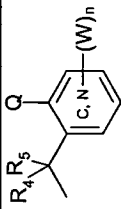
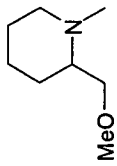
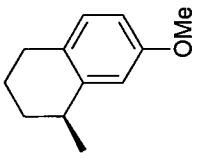
	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
54		Et	H	H		(bs, 1H) 0,70-1,85 (m, 19H), 1,91 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,85 (m, 3H), 3,05 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,71 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,81 (bs, 1H), 9,20 (bs, 1H)
55		Et	H	H		0,70-1,80 (m, 19H), 2,80 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,74 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,10 (m, 4H), 8,00 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,23 (s, 2H), 8,94 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H)
56		Et	H	H		0,60-1,85 (m, 19H), 2,79 (m, 3H), 2,99 (m, d, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,69 (bs, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,10 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,71 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H)

	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
57		Et	H	H		0,55-1,70 (m, 19H), 2,71 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,80 (bs, 1H), 9,35 (bs, 1H)
58		Et	H	H		0,7-1,85 (m, 17H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,52 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,92 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,16 (m, 6H), 8,15 (d, 1H), 8,69 (bs, 1H), 9,03 (bs, 1H)
59		Et	H	H		0,70-1,85 (m, 16H), 2,15 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,91 (m, 1H), 4,15 (m, 3H), 4,71 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,18 (m, 7H), 8,12 (m, 1H), 8,91 (bs, 1H), 9,17 (bs, 1H)

	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
60		Et	H	H		0,70-1,85 (m, 19H), 2,77 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,84 (bs, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 9,03 (bs, 2H)
61		Et	H	H		** 0,65 (t, 3H), 0,70-1,90 (m, 17H), 2,15 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,13 (m, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,82 (d,

	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
						1H), 6,56 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 9,03 (bs, 2H)
62		Et	H	H		**0,70-1,80 (m, 18H), 2,16 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 3,09 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,73 (m, 2H), 5,84 (bs, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (m, 6H), 8,10 (m, 1H), 8,89 (bs, 1H), 9,04 (bs, 1H)
63		Et	H	H		**0,70-1,80 (m, 17H), 1,89 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 3,11 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,87 (bs, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 8,08 (d, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,82 (bs, 1H)
64		Et	3-F	5-F		0,60-2,05 (m, 20H), 2,60 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 5,83 (bs, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,92 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 8,17 (m, 1H), 8,70 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H)

	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
65		Et	3-F	5-F		0.70-2.20 (m, 20H), 2.86 (m, 4H), 3.14 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 4.68 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.99 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.00 (bs, 1H)
66		Et	H	H		1,36 (m, 4H), 1,66 (m, 5H), 2,88 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,12 (m, 4H), 4,27 (m, 3H), 5,90 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (s,

	NR ₁ R ₂	R ₃	X	Y		¹ H RMN δppm (500MHz, DMSO-d ₆) **Si 600MHz et DMSO-d ₆
67		Et	3-F	5-F		1H), 8,14 (d, 1H), 8,19 (bs, 1H), 9,00 (bs, 1H) **1,36 (m, 4H), 1,63 (m, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,20 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,19 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (m, 3H), 4,29 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 5,86 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,97 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,83 (bs, 1H)

*La stéréochimie exacte au niveau de l'amide conine des composés 34 et 35 n'a pas été déterminée.

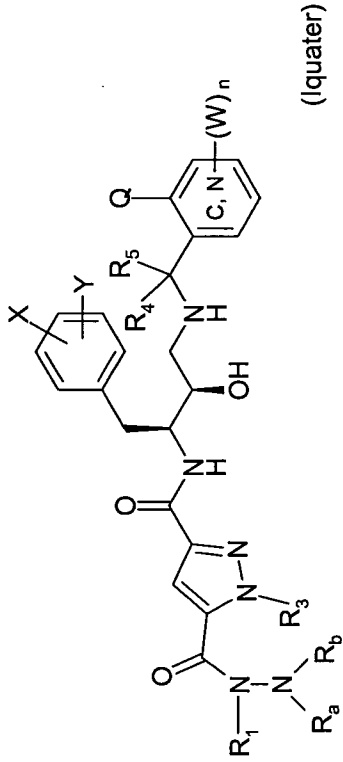
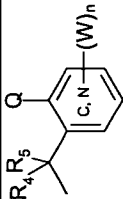
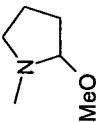
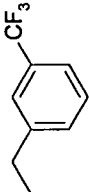
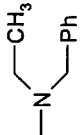
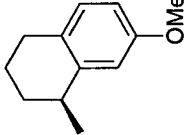
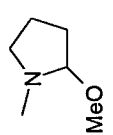
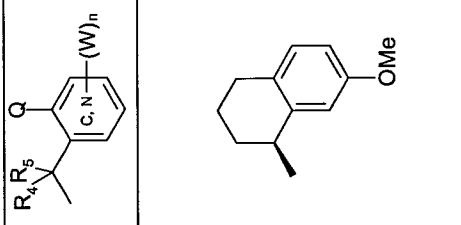


Tableau II

	R ₁	-NR _a R _b	R ₃	X	Y	R ₄ , R ₅	Q	
68	H		Et	H	H			0,97 (m, 6H), 1,32 (m, 6H), 1,66 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 5,94 (bs, 1H), 7,20 (m, 6H), 7,64 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,62 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H)
69	H		Et	H	H			1,05 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 2,90 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 5,96 (bs, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24

	R ₁	-NR _a R _b	R ₃	X	Y		
							(m, 5H), 7,29 (dd, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 9,01 (bs, 1H), 9,25 (bs, 1H), 9,42 (s, 1H)
70	H		Et	H	H		1,27 (t, 3H), (m, 1H), (m, 2H), (m, 1H), 2,82 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 3,14 (m, 5H), 3,31 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,13 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,93 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H), 9,55 (s, 1H)
71	H		Et	3-F	5-F		1,05 (t, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,98 (m, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 5,90 (bs, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,96 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 8,85 (bs, 1H), 9,01 (bs, 1H), 9,44 (bs, 1H)

	R ₁	-NR _a R _b	R ₃	X	Y	
72	H		Et	3-F	5-F	 <p>1,27 (t, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,65 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 3,09 (m, 7H), 3,30 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,43 (m, 3H), 5,85 (bs, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,90 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,74 (bs, 1H), 8,89 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H)</p>

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets d'inhibition de la production du peptide β -amyloïde (β -A4).

Le peptide β -amyloïde (β -A4) est un fragment d'une protéine précurseur plus importante appelée APP (Amyloid Precursor Protein), Cette dernière est produite et présente dans différentes cellules de tissu animal et humain. Toutefois, son clivage, dans le tissu cérébral, par des enzymes de type protéase, conduit à la formation du peptide β -A4 qui s'accumule sous forme de plaque amyloïde. Les deux protéases responsables de la production du peptide amyloïde sont connues sous le nom de beta et gamma-secrétases (M.S. Wolfe, J. Med. Chem., 2001, 44, 2039-60).

Or il a été démontré que ce dépôt progressif du peptide β -A4 est neurotoxique et pourrait jouer un rôle important dans la maladie d'Alzheimer (C. Hölscher, Neurosciences, 2005, 16, 181-212).

Ainsi, les composés de la présente invention, en tant qu'inhibiteur de la production du peptide β -amyloïde (β -A4) par inhibition de la beta secrétase BACE1 (β -site APP cleavage enzyme subtype 1), peuvent être utilisés dans le traitement de pathologies comme la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'angiopathie amyloïde, les désordres cérébro-vasculaires, et/ou les maladies neurodégénératives (F. Coria *et al*, Neuropath. Appl. Neurobiol., 1996, 22, 216-227).

L'activité enzymatique de BACE1 et la production du peptide β -A4 peuvent être analysés *in vitro* et *in vivo*.

Différents essais peuvent être utilisés pour démontrer l'activité inhibitrice de composés sur BACE1. Selon le cas, ces essais peuvent être réalisés avec BACE1 soluble et un substrat synthétique, avec des cellules exprimant le substrat APP et BACE1 et/ou avec des modèles animaux sauvages ou transgéniques exprimant APP et BACE1. Les cellules peuvent être de différents types, soit transfectées avec le gène de l'APP sauvage ou muté (CHO, HEK293, SHSY5Y, H4,...), soit naturelles (IMR32, cultures primaires de neurones de souris,...). De la même façon, les tests de sélectivité vis-à-vis de la Cathepsine D et de l'alpha secrétase notamment peuvent être réalisés (I. Hussain *et al*, Journal of Neurochemistry, 2007, 100, 802-809).

De tels essais sont décrits, selon les protocoles ci-après.

Dans ce qui suit :

- DMSO = diméthylsulfoxyde
- DMEM/F12 = Dulbecco's Modified Eagle's Medium / mélange nutritif F12 de Ham

5 Test 1 Inhibition de BACE1 soluble

Ce test utilise BACE1 soluble et un substrat synthétique de BACE1.

10 L'enzyme soluble BACE1 humaine recombinante est disponible chez R&D Systems (référence 931-AS).

Le peptide synthétique, constitué par l'enchaînement d'acides aminés Ser-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg (S-10-R, disponible chez NeoMPS, référence SP000122), est utilisé comme substrat synthétique de BACE1.

15 Ce substrat synthétique incorpore le site de coupure de BACE1 et des groupements fluorescents ou chromogéniques, afin que les produits de coupure puissent ensuite être détectés, soit par UV après séparation HPLC, soit par mesure de fluorescence ou de densité optique. Dans le cas présent, le produit de coupure Asp-Ala-Glu-Phe-Arg, libéré lors de l'hydrolyse de S-10-R par BACE1, est quantifié par détection
20 UV [195nm] après séparation par HPLC avec un gradient d'acétonitrile de 2% à 100% [HP1100, Agilent ; Colonne Atlantis dC18 (5mmx2,1mm ; 3µm)].

Le substrat synthétique S-10-R est présent, à une concentration finale de 350µM, très inférieure au Km.

25 On incube BACE1 à 20 nM en présence de différentes concentrations de composés à tester de 1nM à 100µM (les concentrations d'inhibiteurs sont testées à partir de 100µM par dilutions au tiers), pendant 1 heure à 37°C, dans un tampon acétate de sodium/ acide acétique 100mM pH 4,5. La concentration finale de DMSO dans l'essai est de 10%.

30

Le pourcentage d'inhibition de l'activité de BACE1 par les composés de l'invention est déterminé en fonction de la quantité de produit de coupure détectée par HPLC. En effet, moins on détecte de produit de coupure, plus les composés ont une activité inhibitrice.

35 Les valeurs de CI_{50} sont ensuite calculées à partir des pourcentages d'inhibition précédemment déterminés, en fonction de la concentration en composés à tester.

Les composés de formule (I) selon la présente invention les plus actifs ont montré une CI_{50} inférieure à 50µM, de préférence inférieure à 10µM, de préférence inférieure à 1µM,

de préférence inférieure à 100nM. Par exemple, le composé 69 du tableau a montré une CI_{50} de 2 μ M et le composé 53 du tableau une CI_{50} de 73nM.

5 Test 2 Inhibition de la sécrétion cellulaire de β -A4 40 et APPbeta soluble avec une lignée cellulaire transfectée

Ce test utilise des cellules exprimant le substrat APP et BACE1.

10 Une lignée stable de cellules HEK293 [M. Citron *et al*, Nature, 1992, 360, 672-674] surexprimant le gène de l'APP751 portant la double mutation suédoise (Lys651Met652 en Asn651Leu652 ; numérotation de l'APP751) est utilisée. Les cellules sont distribuées à une densité de 15000 cellules par puits dans une plaque à 96 puits et cultivées pendant 72 heures dans un milieu de culture DMEM/Ham F12 contenant 10% de serum de veau fœtal inactivé. Après renouvellement du milieu de culture, les
15 composés à tester sont ajoutés à différentes concentrations (1nM à 10 μ M) ; les concentrations d'inhibiteurs sont testées à partir de 10 μ M par dilutions au tiers]. La concentration finale de DMSO est de 1%. Les cellules sont cultivées pendant 24 heures en présence des composés à tester. La viabilité des cellules est contrôlée avec le kit MTS de Promega (G3581). Les surnageants sont collectés et les concentrations en
20 peptides amyloïde β -A4 40 et APPbeta swedish soluble sont déterminées en utilisant des kits de dosage commerciaux disponibles chez MSD (références K11FTE-2 et K111BUE-2). L'activité inhibitrice des composés à tester est calculée à partir du pourcentage d'inhibition de la sécrétion des peptides en fonction de la concentration en composé à tester.

25

Test 3 Sélectivité vis-à-vis de la sécrétion cellulaire de APPalpha soluble avec une lignée cellulaire transfectée

Le même type d'essai que test 2 est utilisé.

30

Test 4 Inhibition de la sécrétion cellulaire de β -A4 40 avec une lignée cellulaire naturelle

35 Une lignée commerciale (ATTC N°CCL-127) de neuroblastome humain, IMR32, est utilisée, exprimant naturellement le substrat APP et BACE1. Les cellules sont distribuées à une densité de 80000 cellules par puits dans une plaque à 96 puits et cultivées pendant 24 heures dans un milieu de culture DMEM/Ham F12 contenant 10% de serum de veau fœtal inactivé. Après renouvellement du milieu de culture, les composés à tester sont ajoutés à différentes concentrations (1nM à 10 μ M) ; les concentrations d'inhibiteurs sont testées à partir de 10 μ M par dilutions au tiers]. La

concentration finale de DMSO est de 1%. Les cellules sont cultivées pendant 48 heures en présence des composés à tester. La viabilité des cellules est contrôlée avec le kit MTS de Promega (G3581). Les surnageants sont collectés et les concentrations en peptide amyloïde β -A4 40 sont déterminées en utilisant le kit de dosage commercial disponible chez MSD (référence K11FTE-2). L'activité inhibitrice des composés à tester est calculée à partir du pourcentage d'inhibition de la sécrétion des peptides en fonction de la concentration en composé à tester.

10 Les résultats des tests biologiques montrent que les composés sont des inhibiteurs de la formation du peptide amyloïde (β -A4).

Ainsi, ces composés peuvent être employés dans le traitement des pathologies dans lesquelles un inhibiteur de la formation du peptide β -amyloïde (β -A4) apporte un bénéfice thérapeutique. Notamment de telles pathologies sont la démence sénile, la maladie d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'angiopathie amyloïde, les désordres cérébro-vasculaires, et/ou les maladies neurodégénératives (F. Coria *et al*, *Neuropath. Appl. Neurobiol.*, 1996, 22, 216-227).

L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

L'invention a également pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I). Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement des pathologies ci-dessus mentionnées.

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

35 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, son sel, son solvat ou son hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration 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.

15

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
20 Croscarmellose sodique	6,0 mg
Amidon de maïs	15,0 mg
Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg

25 Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 200 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, 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.

35 Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

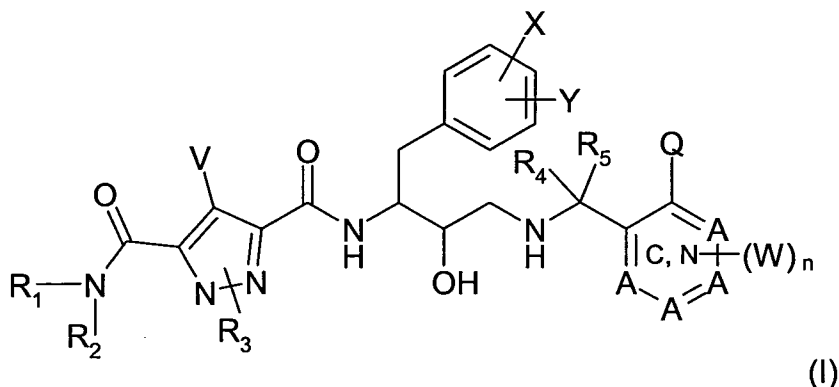
La présente invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend

l'administration d'un composé selon l'invention, d'un sel pharmaceutiquement acceptable ou d'un hydrate dudit composé.

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) qui suit :

5



dans laquelle

- 10 • R₁ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₃₋₆-cycloalkyle, C₁₋₆-alkyle, ledit C₁₋₆-alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃, ou OCF₃ ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₁₀-alkyle, un groupe aryle, un groupe -NR_aR_b, lesdits groupe C₁₋₁₀-alkyle et aryle étant éventuellement substitués par
- 15 un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃,

étant entendu que l'un au moins de R₁ ou de R₂ est différent d'un atome d'hydrogène ;

- . ou bien R₁ et R₂ forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
- 20 groupe hétérocycle, ledit groupe hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alkylène-O-C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃ ;

- R_a et R_b représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁₋₆-alkyle, un groupe aryle, C₁₋₆-alkylène-aryle ou C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle,
- 25 lesdits groupe C₁₋₆-alkyle, aryle C₁₋₆-alkylène-aryle ou C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃,

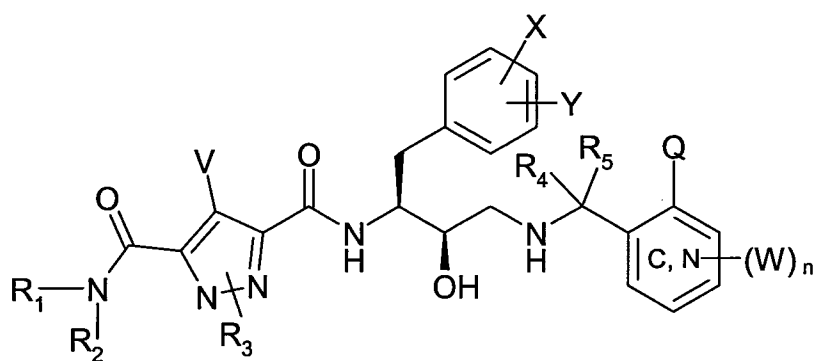
- . ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou
- 30 plusieurs groupes choisis parmi C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alkylène-O-C₁₋₆-alkyle ou C₁₋₆-alcoxy, halogène, CF₃ ou OCF₃;

- R₃, relié au reste de la molécule par l'un des deux atomes d'azote du pyrazolyne, représente un groupe choisi parmi :
C₁₋₆-alkyle, aryle, C₁₋₆-alkylène-aryle ou C₁₋₆-alkylène-hétéroaryle, lesdits groupes alkyle, aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis
5 parmi un atome d'halogène, -CN, -OR₆, -NR₆R₇, -CONR₆R₇, -NR₆COR₇, ou -COOR₆ dans lesquels :
- R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un groupe C₁₋₆-alkyle ;
- R₄ et R₅ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, ou un
10 groupe C₁₋₆-alkyle,
 - . ou bien R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés un cycle spiro contenant de 3 à 6 atomes de carbone;
 - . ou bien R₄ et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 3 ou 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène,
15 ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R, le ou les groupes R, représentant indépendamment l'un de l'autre un atome d'halogène, un groupe C₁₋₃-alkyle, ou C₁₋₃-alcoxy, ou bien deux groupes R portés par le même atome de carbone, forment ensemble un groupe oxo ;
 - Q représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe CF₃, OCHF₂, OCF₃, C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₃₋₆-cycloalkyle ou -O-C₃₋₆-cycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy ou OCF₃,
20 . ou bien Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle carboné saturé comportant 5 ou 6 atomes de carbone, ledit cycle
25 étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre des groupes choisis parmi un atome d'halogène, OCHF₂, OCF₃, un groupe C₁₋₃-alkyle ou C₁₋₃-alcoxy ;
 - . ou bien Q et R₅ forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 4 ou 5 atomes de carbone un hétéroatome tel que
30 O, S ou N, ledit cycle et l'hétéroatome N étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre des groupes choisis parmi un atome d'halogène, OCHF₂, OCF₃, un groupe C₁₋₃-alkyle ou C₁₋₃-alcoxy, ou bien deux groupes R portés par le même atome de carbone, forment ensemble un groupe oxo;
- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe C₁₋₆-alcoxy, -O-C₂₋₆-alkényle, -O-aryle, -O-C₁₋₆-alkyle-aryle, -CF₃, -OCF₃, ou C₁₋₆-alkyle;
- V représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe C₁₋₄-alkyle ;

- n représente un nombre entier choisi parmi 0, 1, 2 ou 3 ;
 - tous les A représentent un atome de carbone, l'un quelconque d'entre eux pouvant alternativement être un atome d'azote dans la position où il n'y a pas de substituant W ;
 - W représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, COOR₆, CF₃, OCHF₂, OCF₃, un groupe C₁₋₆-alkyle, C₁₋₆-alcoxy, C₃₋₆-cycloalkyle hétérocycle, -O-C₃₋₆-cycloalkyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe hydroxy, OCF₃, ou C₁₋₆-alkyle étant entendu que lorsque n est 2 ou 3, les deux ou trois groupes W représentent, indépendamment les uns des autres, les définitions mentionnées ci-dessus ;
- 10 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat, ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et de leurs mélanges.

2. Composé de formule (Ibis) selon la revendication 1 :

15

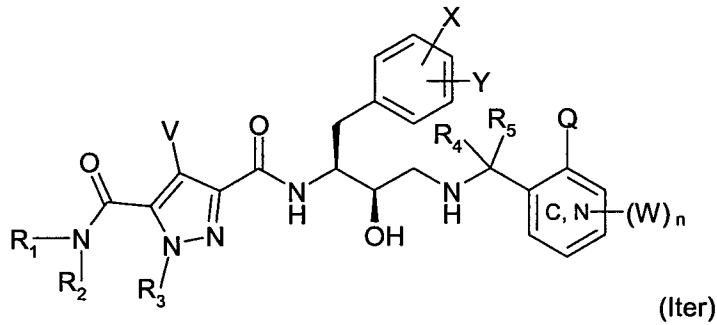


(Ibis)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, X, Y, n, Q, V et W ont les mêmes définitions que les composés de formule (I),

- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,
- 20 ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et de leurs mélanges.

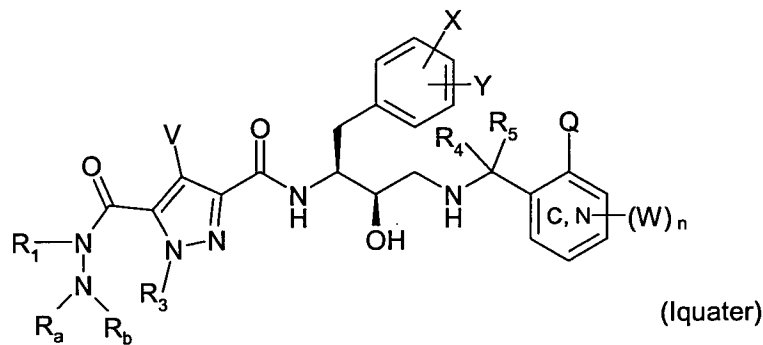
3. Composé de formule (Iter) selon la revendication 1 :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , n , Q , V et W ont les mêmes définitions que les
 5 composés de formule (I),
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,
 ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et de leurs mélanges.

4. Composé de formule (Iquater) selon la revendication 1 :

10



dans laquelle

R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , n , Q , V et W ont les mêmes définitions que les composés
 15 de formule (I),
 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,
 ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et de leurs mélanges.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes,
 20 caractérisé en ce que :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{3-6} -cycloalkyle, C_{1-6} -alkyle, ledit C_{1-6} -alkyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un hydroxy, C_{1-6} -alcoxy;
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-10} -alkyle, un aryle, lesdits groupe
 25 C_{1-10} -alkyle et phényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy;

étant entendu que l'un au moins de R_1 ou de R_2 est différent d'un atome d'hydrogène ;

. ou R_2 représente un groupe NR_aR_b dans lequel :

R_a et R_b représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un
5 groupe C_{1-6} -alkyle, un groupe aryle, C_{1-6} -alkylène-aryle ou C_{1-6} -alkylène-hétéroaryle, lesdits groupe C_{1-6} -alkyle, aryle C_{1-6} -alkylène-aryle ou C_{1-6} -alkylène-hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi hydroxy, C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ,

10 Ou bien R_a et R_b forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, ledit hétérocycle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alkylène-O- C_{1-6} -alkyle ou C_{1-6} -alcoxy, halogène, CF_3 ou OCF_3 ;

. ou bien R_1 et R_2 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un groupe hétérocycle, ledit groupe hétérocycle étant éventuellement substitué
15 par un ou plusieurs groupes choisis parmi C_{1-6} -alkyle, C_{1-6} -alcoxy, C_{1-6} -alkylène-O- C_{1-6} -alkyle ;

- R_3 représente un groupe C_{1-6} -alkyle ou un benzyle ;

- R_4 et R_5 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-6} -alkyle,

20 . ou bien R_4 et R_5 forment ensemble, avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés un cycle spiro contenant de 3 à 5 atomes de carbone ;

- Q représente un atome d'hydrogène, un groupe C_{1-3} -alkyle ;

. ou bien Q et R_5 forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle carboné saturé comportant 5 ou 6 atomes de carbone, ledit cycle
25 étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_{1-3} -alkyle, $OCHF_2$, OCF_3 , CF_3 ou C_{1-3} -alcoxy ;

. ou bien Q et R_5 forment ensemble et avec la chaîne carbonée à laquelle ils sont rattachés, un cycle saturé comportant 4 ou 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène,
30 ledit cycle étant éventuellement substitué par un ou deux groupes R, le ou les groupes R représentant indépendamment l'un de l'autre choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_{1-3} -alkyle, $OCHF_2$, OCF_3 , CF_3 ou C_{1-3} -alcoxy ;

- X et Y représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupe -O- C_{2-6} -alkényle, ou -O-Benzyle ;

35 • n représente un nombre entier choisi parmi 1 ou 2 ;

- V représente un atome d'hydrogène ; et

- W représente un atome d'halogène, un groupe CF_3 , C_{1-6} -alkyle, -COOH, C_{1-6} -alcoxy ;

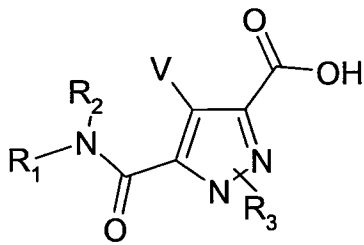
étant entendu que lorsque n est 2 ou 3, les deux ou trois groupes W

représentent, indépendamment les uns des autres, les définitions mentionnées ci-dessus.

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat,
5 ainsi que ses énantiomères, diastéréoisomères et de leurs mélanges,

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :

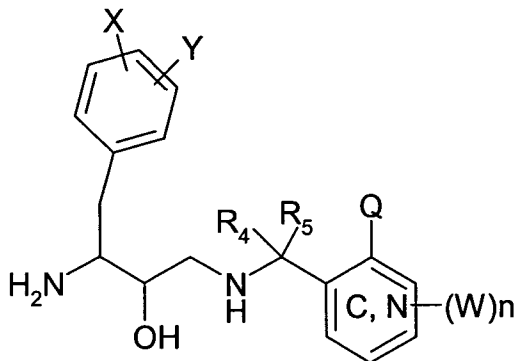
10



(II)

dans laquelle R₁, R₂, R₃ et V sont tels que définis pour le composé de formule (I) selon la revendication 1, dans un solvant inerte

15 avec un composé de formule (III):



(III)

dans laquelle X, Y, R₄, R₅, Q, W et n sont tels que définis pour le composé de formule (I) selon la revendication 1, à une température pouvant varier de 0°C à la température
20 ambiante,

pour donner le composé de formule (I) selon la revendication 1,

7. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel d'addition de ce composé à un acide

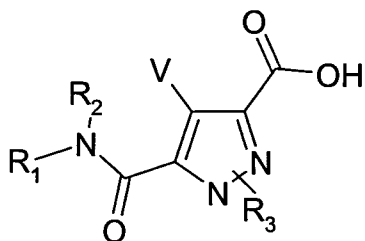
pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

8. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un
5 composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à
10 5, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter une pathologie dans laquelle un inhibiteur de la formation du peptide β -amyloïde β -A4 apporte un bénéfice thérapeutique.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à
5, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la démence sénile, la maladie
15 d'Alzheimer, le syndrome de Down, la maladie de Parkinson, l'angiopathie amyloïde, les désordres cérébro-vasculaires et/ou les maladies neurodégénératives.

11. Composé de formule (II)



20

(II)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et V sont tels que définis pour le composé de formule (I) selon la revendication 1 à l'exception des composés pour lesquels :

- R_1 est un hydrogène, R_3 un méthyle, et R_2 un aryle substitué par un halogène, un
25 isopropyle ou un aryle substitué par deux C_1 - C_6 alcoxy ; et ;
- R_1 est un hydrogène, R_3 est aryle substitué par un hydroxy, et R_2 est un aryle.