



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2008/10/10
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2009/07/16
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2010/04/07
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2008/001421
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2009/087285
(30) Priorité/Priority: 2007/10/12 (FR07/07186)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 213/38* (2006.01),
A61K 31/4418 (2006.01), *A61P 1/00* (2006.01),
A61P 25/00 (2006.01), *A61P 29/00* (2006.01),
A61P 3/00 (2006.01), *A61P 37/00* (2006.01),
C07D 213/40 (2006.01), *C07D 213/42* (2006.01),
C07D 213/64 (2006.01)

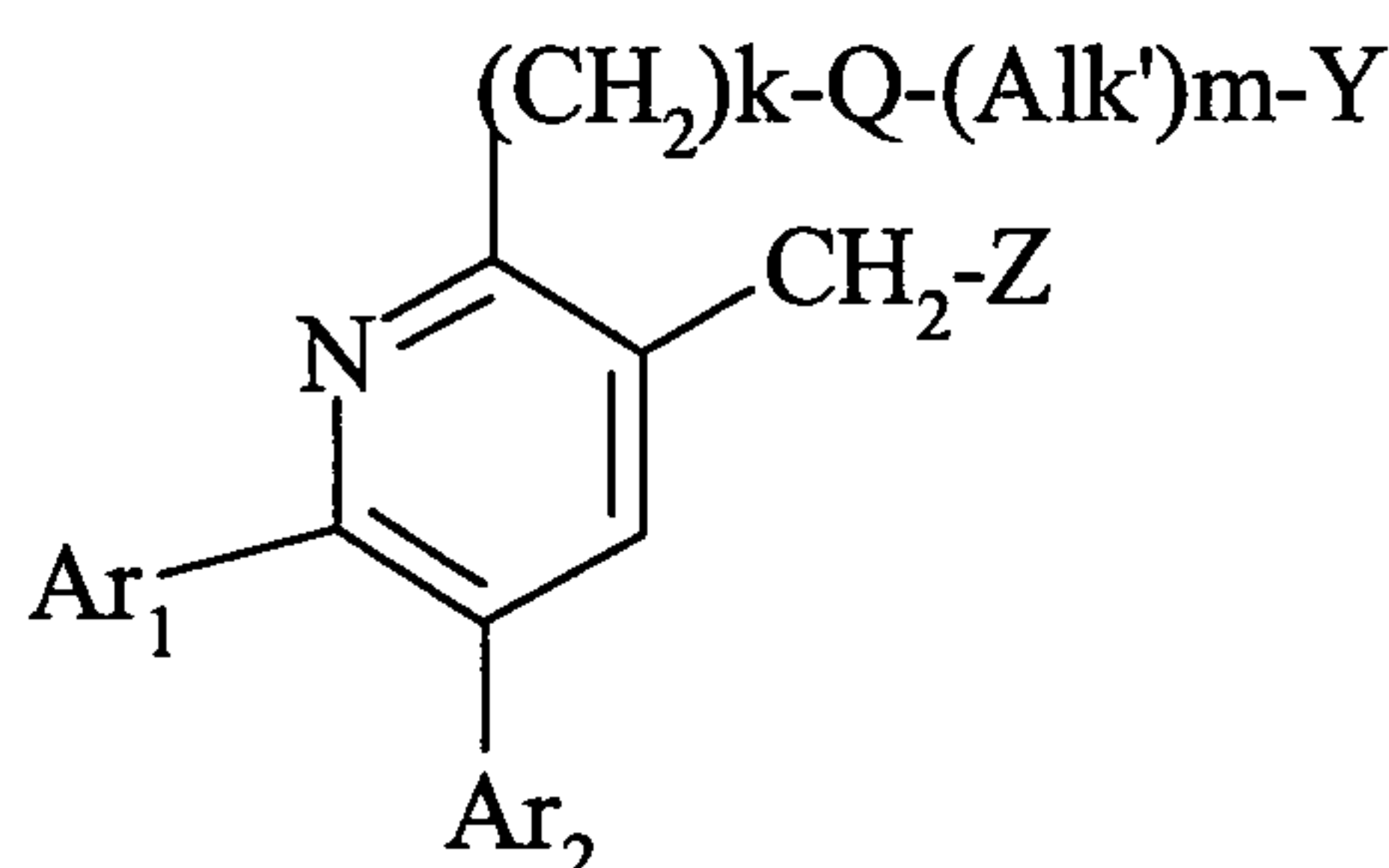
(71) Demandeur/Applicant:
SANOFI-AVENTIS, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BARRE, LIONEL, FR;
CONGY, CHRISTIAN, FR;
POINTEAU, PHILIPPE, FR;
RINALDI-CARMONA, MURIELLE, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : 5,6-DIARYLES PYRIDINES SUBSTITUES EN POSITION 2 ET 3, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(54) Title: 5,6-DIARYL PYRIDINES SUBSTITUTED IN THE 2- AND 3-POSITION, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF



(I)

(57) Abrégé/Abstract:

L'invention a pour objet des composés répondant à la formule (I): dans laquelle : - Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical $-NR_1$; - Z représente un groupe $-N(R_3)XR_4$, $-N(R_3)COOR_5$ ou $-OCON(R_3)R_5$ avec X représentant un groupe $-CO-$, $-SO_2-$, $-CON(R_6)-$ ou $-CSN(R_6)-$; - Y représente un groupe $-R_1$, $-OR_5$, $-N(R_3)X'R_4$, $-N(R_3)COOR_5$, $-NR_7R_8$, $-CON(R_3)R_5$, $-CSN(R_3)R_5$, $-C(O)R_2$, $-C(O)-O-R_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2N(R_3)R_5$ ou $-OCON(R_3)R_5$, avec X' représentant un groupe $-CO-$, $-SO_2-$, $-CON(R_6)-$ ou $-CSN(R_6)-$; - Ar_1 et Ar_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué; - k représente 0 ou 1; - m représente 0 ou 1; - et Alk' représente un groupe (C_1-C_7) alkyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide..



(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
16 juillet 2009 (16.07.2009)(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/087285 A4

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 213/38 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 C07D 213/40 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
 C07D 213/42 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
 C07D 213/64 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
 A61K 31/4418 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001421

(22) Date de dépôt international :

10 octobre 2008 (10.10.2008)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

07/07186 12 octobre 2007 (12.10.2007) FR

(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) : BARRE,
 Lionel [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets,
 174 avenue de la France, F-75013 Paris (FR). CONGY,
 Christian [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département
 Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).
 POINTEAU, Philippe [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
 Département Brevets, 174 avenue de la France, F-75013
 Paris (FR). RINALDI-CARMONA, Murielle [FR/FR];

c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de
 la France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 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), eurasién (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).

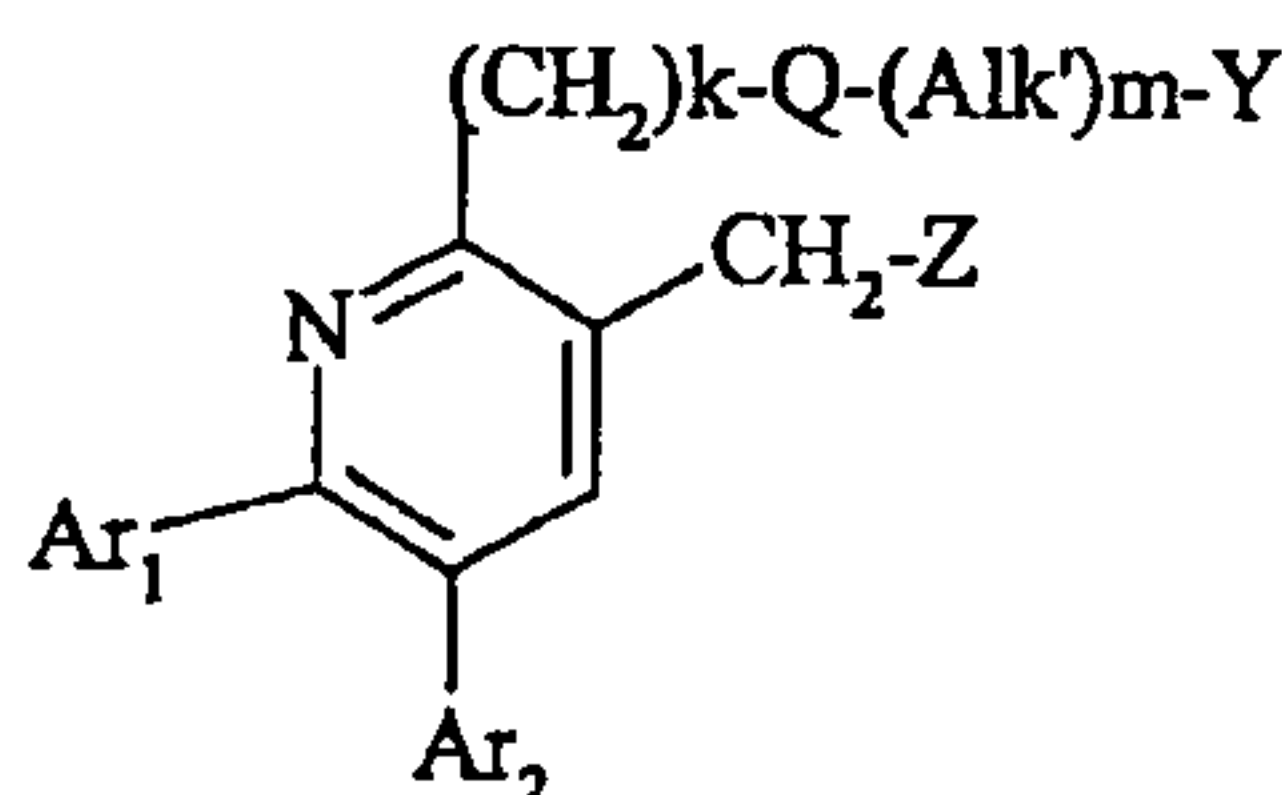
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avec revendications modifiées (art. 19.1))

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : 5,6-DIARYL PYRIDINES SUBSTITUTED IN THE 2- AND 3-POSITION, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : 5,6-DIARYLES PYRIDINES SUBSTITUES EN POSITION 2 ET 3, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract : The invention relates to compounds corresponding to formula (I): in which: - Q is an oxygen atom, a sulphur atom or an -NR₁- radical; - Z is an -N(R₃)XR₄, -N(R₃)COOR₅ or -OCON(R₃)R₅ group with X being a -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- or -CSN(R₆) group; - Y is an -R₁-, -OR₅-, -N(R₃)X'R₄-, -N(R₃)COOR₅-, -NR₇R₈-, -CON(R₃)R₅-, -CSN(R₃)R₅-, C(O)R₂-, -C(O)-O-R₂-, -SO₂R₂-, -SO₂N(R₃)R₅ or -OCON(R₃)R₅ group, with X' being a -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- or -CSN(R₆)- group; -Ar₁ and Ar₂ are each, independently of one another, an unsubstituted or substituted phenyl; - k is 0 or 1; - m is 0 or 1; - and Alk' is a (C₁-C₇)alkyl group; in the form of a base or of an addition salt with an acid.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet des composés répondant à la formule (I): dans laquelle : - Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical -NR₁- - Z représente un groupe -N(R₃)XR₄, -N(R₃)COOR₅ ou -OCON(R₃)R₅ avec X représentant un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- ou -CSN(R₆); - Y représente un groupe -R₁-, -OR₅-, -N(R₃)X'R₄-, -N(R₃)COOR₅-, -NR₇R₈-, -CON(R₃)R₅-, -CSN(R₃)R₅-, -C(O)R₂-, -C(O)-O-R₂-, -SO₂R₂-, -SO₂N(R₃)R₅ ou -OCON(R₃)R₅ avec X' représentant un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- ou -CSN(R₆); - Ar₁ et Ar₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué; - k représente 0 ou 1; - m représente 0 ou 1; - et Alk' représente un groupe (C₁-C₇)alkyle; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide..

WO 2009/087285 A4



Date de publication des revendications modifiées :

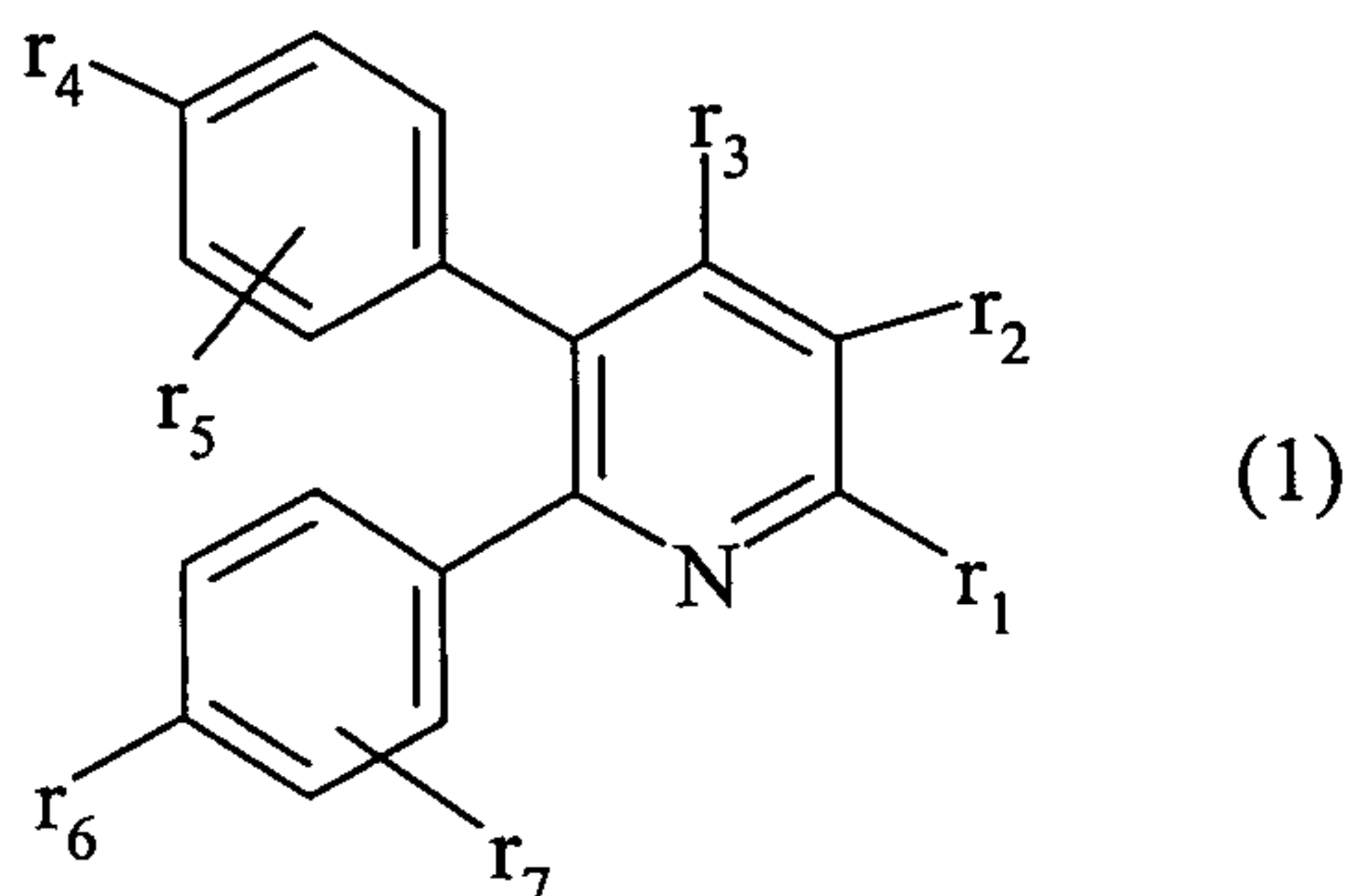
24 septembre 2009

109-22-08-2009

5,6-DIARYLES PYRIDINES SUBSTITUES EN POSITION 2 et 3, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

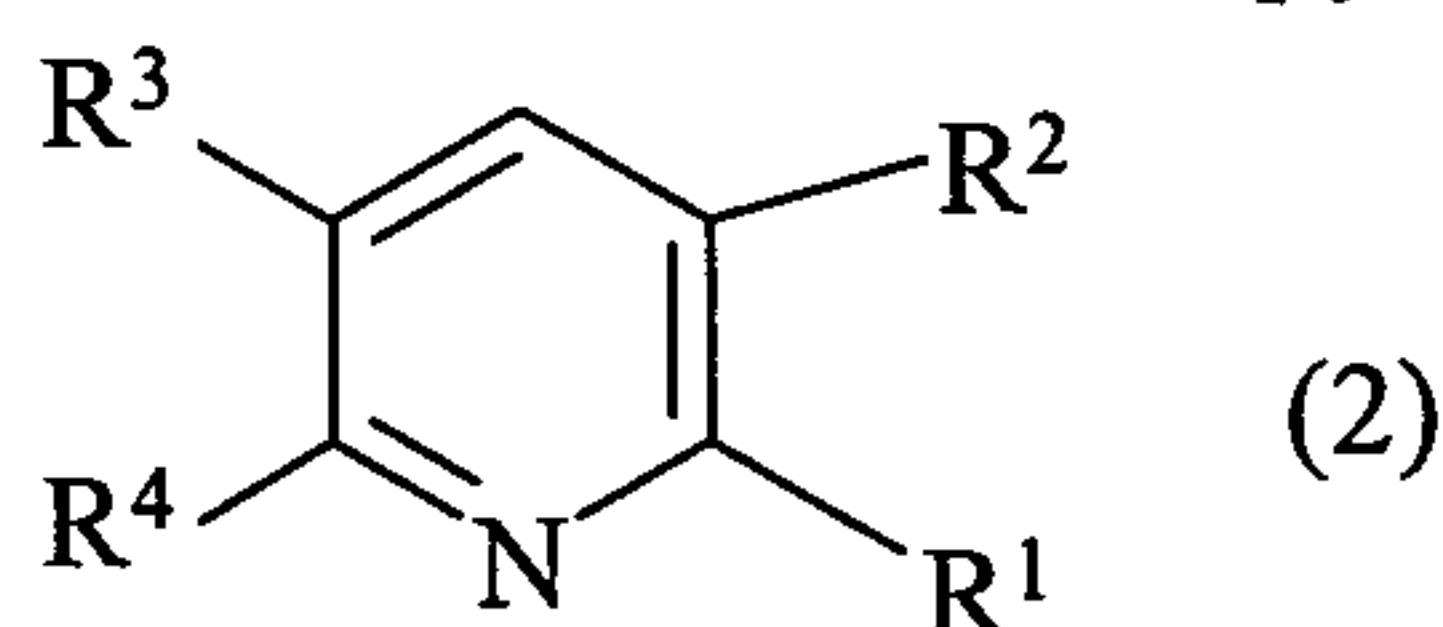
La présente invention se rapporte à des dérivés de pyridine, à leur préparation et à leur application en thérapeutique.

La demande de brevet internationale WO 03/082 191 décrit des dérivés de pyridine de formule :



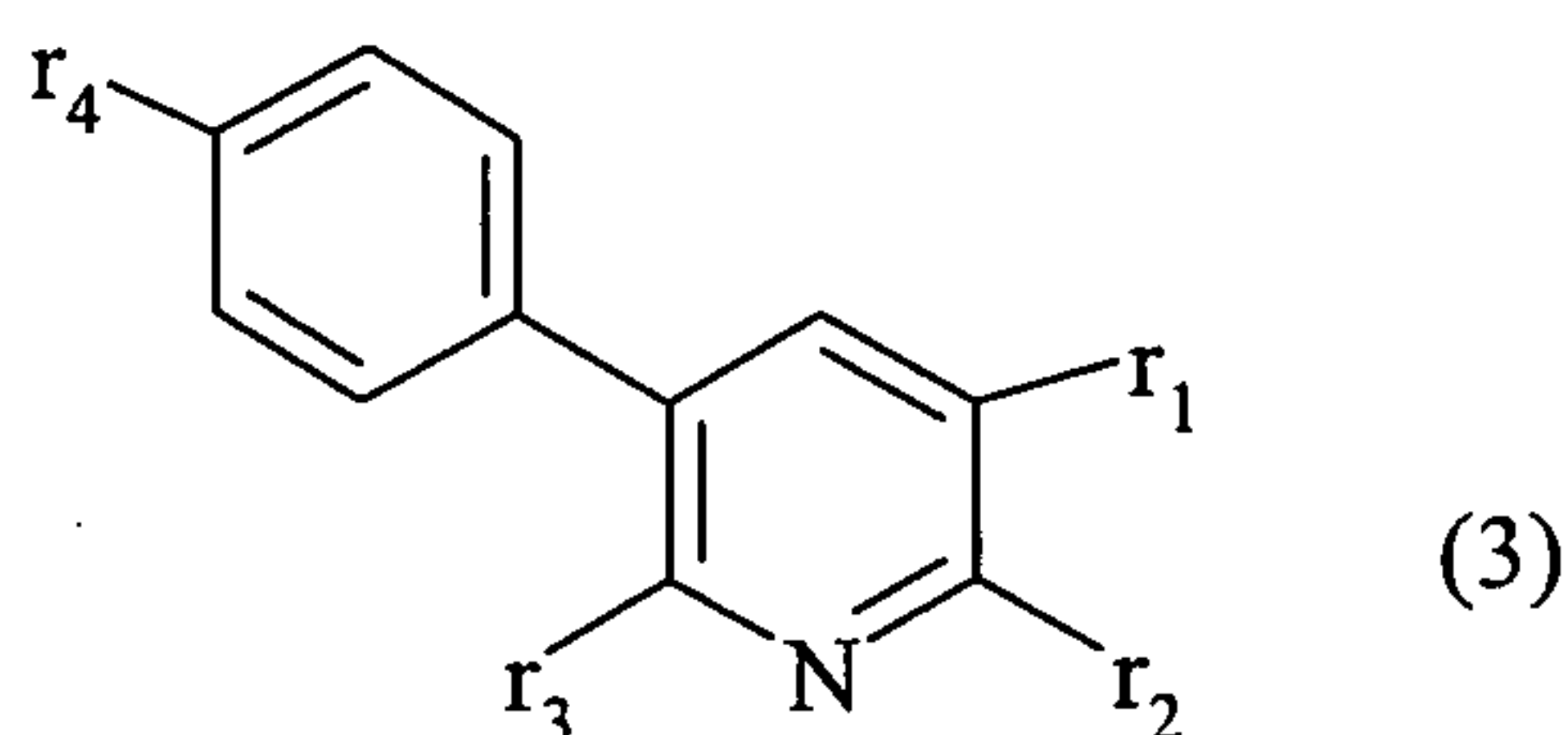
dans laquelle les substituants r_1 à r_7 ont différentes valeurs.

Le brevet US 5 916 905 décrit des dérivés de pyridine de formule :

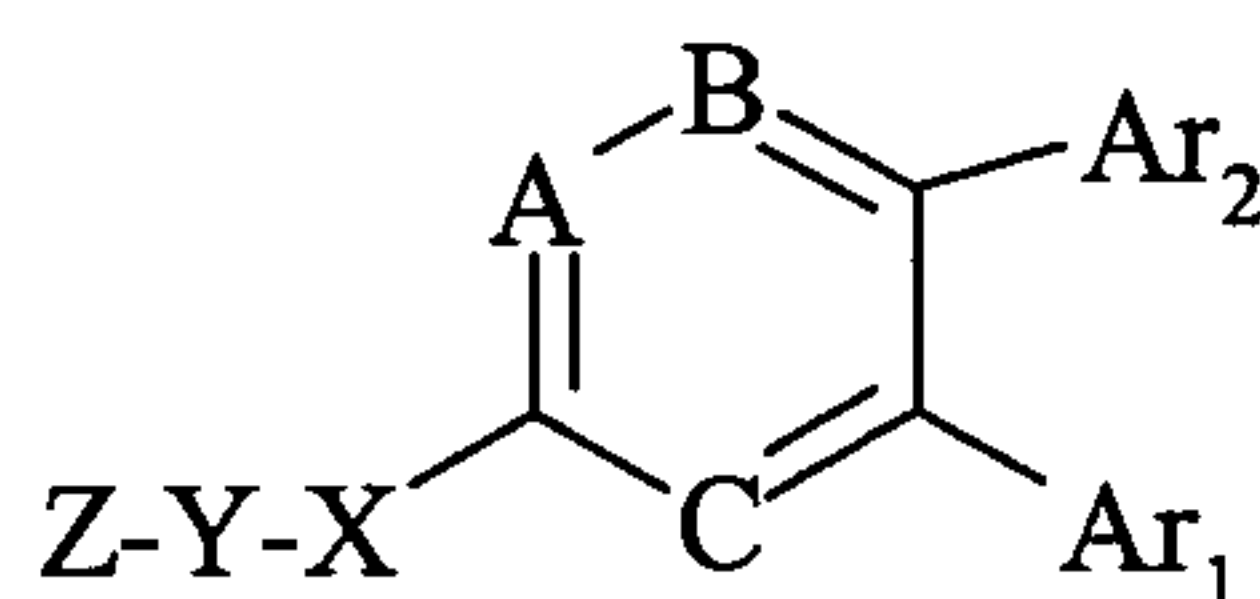


dans laquelle R^3 et R^4 peuvent représenter un groupe aryle et R^2 peut représenter un groupement alkylcarbonylaminoalkyle.

La demande de brevet WO 2002/055502 décrit des composés de formule :

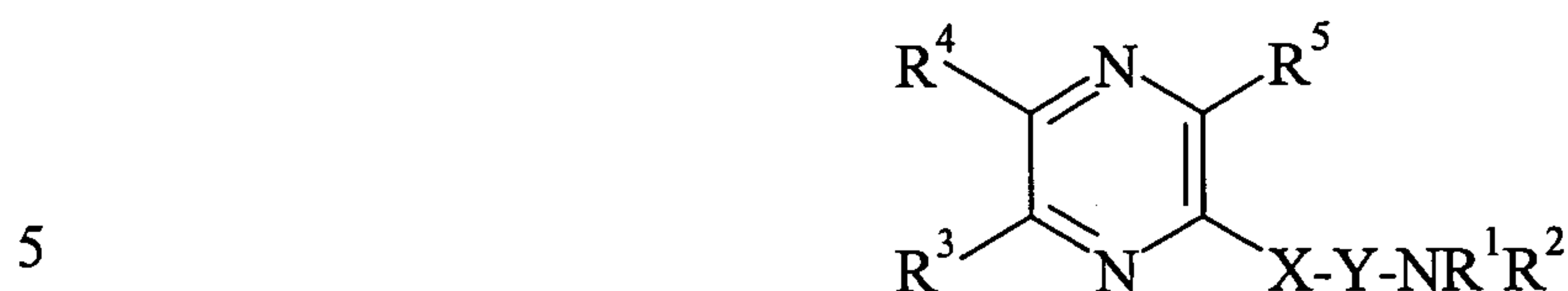


La demande de brevet WO2006/113 704 décrit des composés de formule :



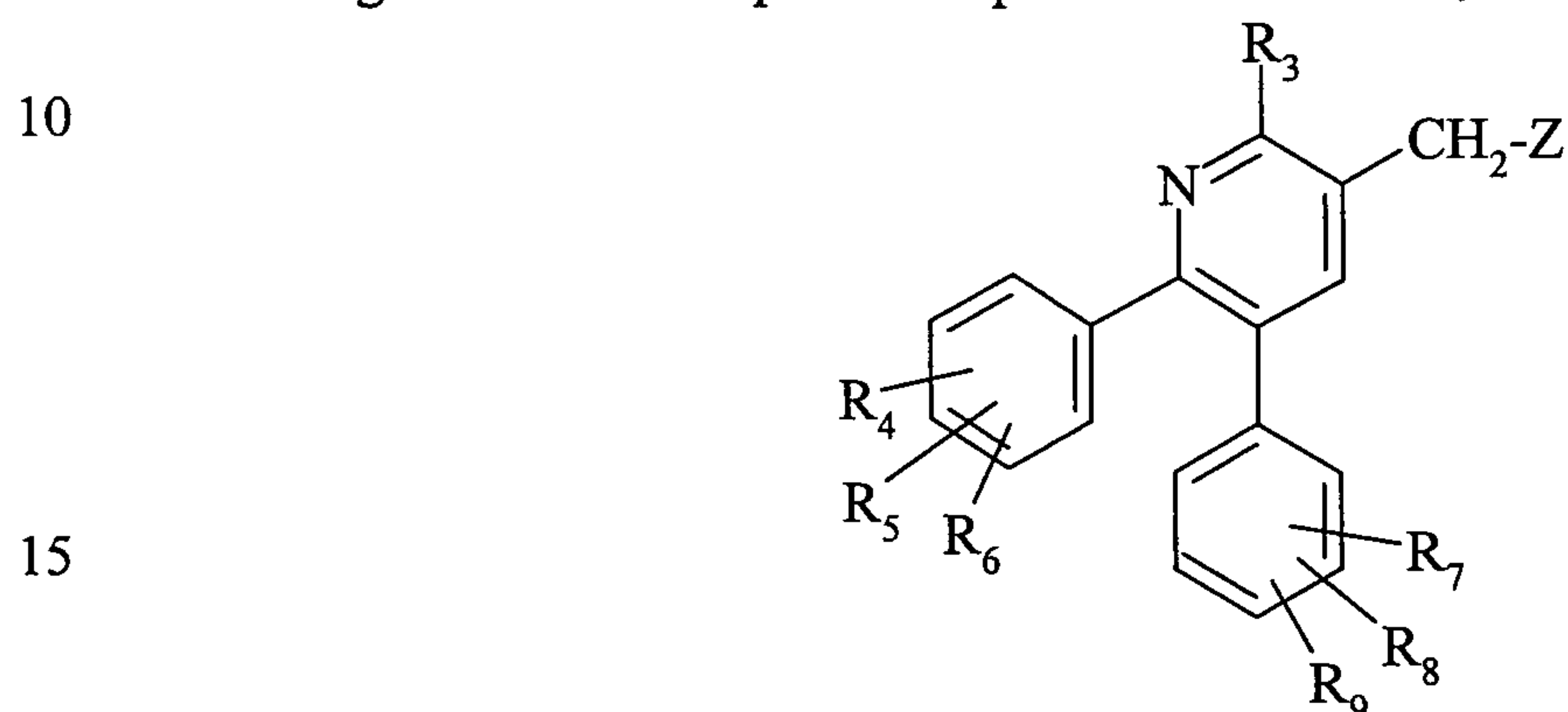
dans laquelle B peut représenter un atome d'azote, A et C représentant des atomes de carbone.

La demande de brevet WO 2004/111 034 décrit des dérivés de pyrazine de formule :



Ces composés sont décrits comme étant des modulateurs des récepteurs CB₁.

La demande de brevet WO 2006/042 955 décrit des dérivés de pyridine antagonistes des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes, de formule :

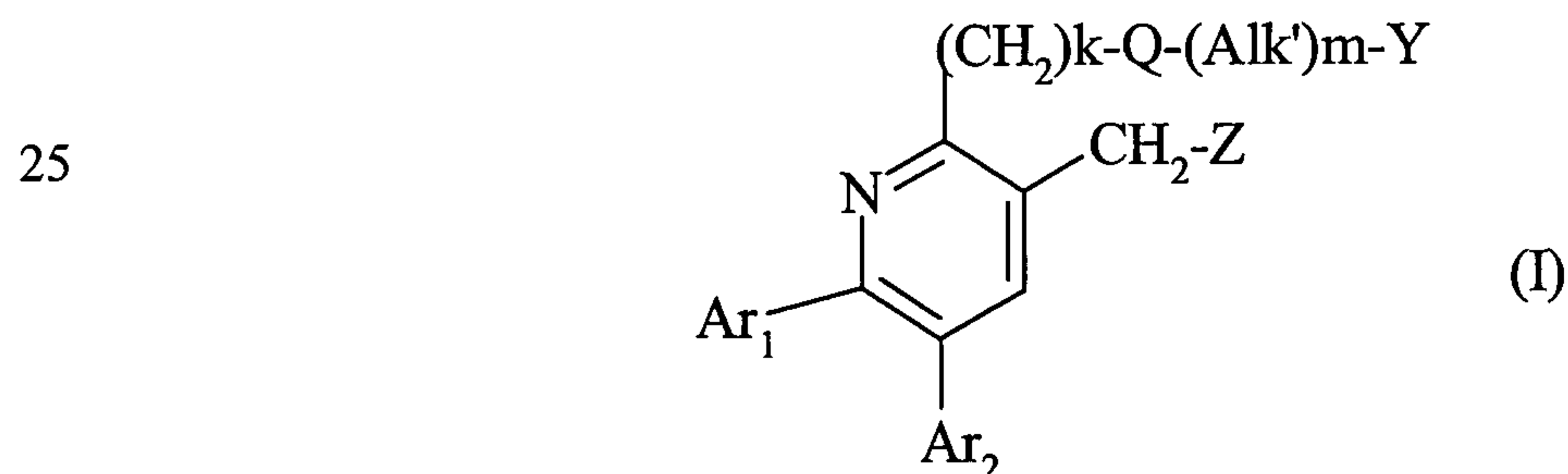


15

On a maintenant trouvé des nouveaux dérivés de 5,6-diaryles pyridines portant en position 2 et 3 des substituants particuliers, qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs CB₁ des cannabinoïdes au niveau central et/ou périphérique.

20

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



30 dans laquelle :

- Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical -NR₁- dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- Z représente un groupe -N(R₃)XR₄, -N(R₃)COOR₅ ou -OCON(R₃)R₅ ;
- X représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- ou -CSN(R₆)- ;
- 35 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente :
 - . un groupe (C₃-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;

- . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou cyano ;
- 5 . un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou un groupe oxo ;
- 10 . un indolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- . un tétrahydronaphtalényle ; un naphtalényle ;
- . un benzothiophényle ou un benzofuryle ;
- 15 . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- . un benzodioxyle ;
- 20 . un phénoxyméthylène, un 1-phénoxyéthylène, les groupes phényle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement
- 25 S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ; les groupes méthylène ou éthylène étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle ou par un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- . un phénylcyclopropyle, le groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome
- 30 d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- . un (C₁-C₂)alkylène substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi :
- 35 (i) un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, identiques ou différents ;

- (ii) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcanoyle, cyano, nitro, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- (iii) un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- . de plus lorsque X représente un groupe -CON(R₆)- ou -CSN(R₆)-, R₄ peut représenter un groupe (C₁-C₆)alkanoyle ou un groupe benzoyle ou benzylcarbonyle, le groupe phényle desdits groupes étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
 - R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - ou R₄ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcanoyle, un groupement NR₇R₈ ou CONR₇R₈, un groupe phényle ; ledit groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio ou un groupement OS(O)_nAlk, S(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
 - R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;

- Ar₁ et Ar₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkylthio, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, cyano, nitro, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- Y représente un groupe -R₁' , -OR₅' , -N(R₃')X'R₄' , -N(R₃')COOR₅' , -NR₇'R₈' , -CON(R₃')R₅' , -CSN(R₃')R₅' , -C(O)R₂' , -C(O)-O-R₂' , -SO₂R₂' , -SO₂N(R₃')R₅' ou -OCON(R₃')R₅' ;
- R₁' représente un radical -CN ou un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou par un groupe oxo ;
- X' représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆')- ou -CSN(R₆')- ;
- R₂' représente :
 - . un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy,
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
 - . un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
- R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄' représente :
 - . un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou cyano ;

- 5 . un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou un groupe oxo ;
- . un indolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- . un tétrahydronaphtalényle ; un naphtalényle ;
- 10 . un benzothiophényle ou un benzofuryle ;
- . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un
- 15 groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- . un benzodioxyle ;
- . un phénoxyméthylène, un 1-phénoxyéthylène, les groupes phényle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement
- 20 S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ; les groupes méthylène ou éthylène étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou par un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- 25 . un phénylcyclopropyle, le groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- 30 . un (C₁-C₂)alkylène substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi :
 - (i) un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - (ii) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants,
 - 35 identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcanoyle, cyano, nitro, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;

- (iii) un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- 5 . de plus lorsque X' représente un groupe -CON(R₆')- ou -CSN(R₆')-, R₄' peut représenter un groupe (C₁-C₆)alkanoyle ou un groupe benzoyle ou benzylcarbonyle, le groupe phényle desdits groupes étant non substitué ou substitué par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un
- 10 groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- R₅' représente :
- 15 .un atome d'hydrogène ;
- .un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
- . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- 20 .un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- ou R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un
- 25 radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un groupement NR₇'R₈' ; ledit groupe (C₁-C₄)alkyle étant substitué ou non par un groupe trifluorométhyle ; et ledit groupement phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, OS(O)_nAlk ou S(O)_nAlk ;
- 30 - R₆' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 35 - ou R₄' et R₆' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un

- groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un atome d'halogène, un hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, un groupe oxo, (C₁-C₄)alcanoyle, NR₇'R₈' ou CONR₇'R₈' ; ledit groupe (C₁-C₄)alkyle étant substitué ou non par un groupe trifluorométhyle ; et ledit
- 5 groupement phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, OS(O)_nAlk ou S(O)_nAlk ;
- 10 - R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié ;
- 15 - Alk' représente un groupe (C₁-C₅)alkyle linéaire ou ramifié ;
- n représente 0, 1 ou 2 ;
- k représente 0 ou 1 ;
- m représente 0 ou 1 ;
- à l'état de base ou de sel d'addition, ~~ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat~~ à un acide.
- 20 Parmi les composés de formule (I), objets de l'invention, on distingue :
- les composés de formule (IA) dans laquelle Y représente un groupe -C(O)R₂' ;
- les composés de formule (IB) dans laquelle Y représente un groupe -SO₂R₂' ;
- les composés de formule (IC) dans laquelle Y représente un groupe -CON(R₃')R₅' ;
- 25 - les composés de formule (ID) dans laquelle Y représente un groupe -CSNR₃'R₅' ;
- les composés de formule (IE) dans laquelle Y représente un groupe -C(O)-O-R₂' ;
- les composés de formule (IF) dans laquelle Y représente un groupe -NR₇'R₈' ;
- les composés de formule (IH) dans laquelle Y représente un groupe -N(R₃')X'R₄' ;
- les composés de formule (IJ) dans laquelle Y représente un groupe -OR₅' ;
- 30 - les composés de formule (IK) dans laquelle Y représente un groupe -SO₂N(R₃')R₅' ;
- les composés de formule (IL) dans laquelle Y représente un groupe -OCON(R₃')R₅' ;
- les composés de formule (IM) dans laquelle Y représente un groupe -R₁' ;
- 35 - les composés de formule (IN) dans laquelle Y représente un groupe -N(R₃')COOR₅'.

Selon une première variante de l'invention, les composés de formule (I) correspondent aux composés suivants :

- les composés de formule (IA₁) avec Y représentant un groupe -C(O)R₂' ;
 - les composés de formule (IB₁) avec Y représentant un groupe -SO₂R₂' ;
 - les composés de formule (IC₁) avec Y représentant un groupe -CON(R₃')R₅' ;
 - les composés de formule (ID₁) avec Y représentant un groupe -CSNR₃'R₅' ;
 - 5 - les composés de formule (IE₁) avec Y représentant un groupe -C(O)-O-R₂' ;
 - les composés de formule (IF₁) avec Y représentant un groupe -NR₇'R₈' ;
 - les composés de formule (IJ₁) dans laquelle Y représente un groupe -OR₅' ;
 - les composés de formule (IM₁) dans laquelle Y représente un groupe -R₁' ;
- dans lesquelles k représente 1, Q représente le radical NR₁, R₁ étant de préférence un
- 10 atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, Alk' représente un groupe linéaire (C₂-C₄)alkyle, et les autres substituants sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Selon cette première variante, R₂', R₃', R₅', R₇' et R₈' ont de préférence les définitions ci-après :

- 15 - R₂' représente :
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un
 - 20 atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, hydroxyle ou trifluorométhyle ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy,
 - 25 (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
 - un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- 30 - R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅' représente :
 - un atome d'hydrogène ;
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué
 - 35 une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;

- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- 5 - R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un groupe (C₁-C₄)alkyle non substitué ou
- 10 substitué par un trifluorométhyle.
- R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote,
- 15 d'oxygène ou de soufre.

Selon cette première variante, les composés de formules (IA₁), (IB₁), (IC₁) et (IJ₁) sont particulièrement préférés.

Selon une deuxième variante de l'invention, les composés de formule (I) correspondent aux composés suivants :

- 20 - les composés de formule (IB₂) avec Y représentant un groupe -SO₂R₂' ;
- les composés de formule (IC₂) avec Y représentant un groupe -CON(R₃')R₅' ;
- les composés de formule (IF₂) avec Y représentant un groupe -NR₇'R₈' ;
- les composés de formule (IJ₂) avec Y représentant un groupe -OR₅' ;
- les composés de formule (IK₂) avec Y représentant un groupe -SO₂N(R₃')R₅' ;
- 25 dans lesquelles k représente 1, Q représente un atome d'oxygène, Alk' représente un groupe linéaire (C₂-C₄)alkyle, et les autres substituants sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Selon cette deuxième variante, R₂', R₃', R₅', R₇' et R₈' ont de préférence les définitions ci-après :

- 30 - R₂' représente :
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - un groupe carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un
 - 35 atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe

(C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio;

- R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₅' représente :

5 - un atome d'hydrogène ;

- un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃;

- un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;

10

- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;

15

- R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un groupe (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un trifluorométhyle ;

20

- R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre.

25

Selon une troisième variante de l'invention, les composés de formule (I) correspondent aux composés suivants :

- les composés de formule (IA₃) avec Y représentant un groupe -C(O)R₂' ;

- les composés de formule (IB₃) avec Y représentant un groupe -SO₂R₂' ;

30

- les composés de formule (IC₃) avec Y représentant un groupe -CON(R₃')R₅' ;

- les composés de formule (IF₃) avec Y représentant un groupe -NR₇'R₈' ;

- les composés de formule (IH₃) avec Y représentant un groupe -N(R₃')X'R₄' ;

- les composés de formule (IJ₃) avec Y représentant un groupe -OR₅' ;

- les composés de formule (IM₃) avec Y représentant un groupe -R₁' ;

35

- les composés de formule (IL₃) avec Y représentant un groupe -OCON(R₃')R₅' ;

dans lesquelles k représente 0, m représente 0 ou 1, Q représente un atome d'oxygène, Alk' représente un groupe linéaire (C₂-C₄)alkyle, et les autres substituants sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Selon cette troisième variante, R₁' , R₂' , R₃' , R₄' , R₅' , R₆' , R₇' , R₈' et X' ont de préférence les définitions ci-après :

- R₁' représente un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, saturé ou insaturé, oxygéné, soufré ou azoté, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio ou par un groupe oxo ;
- X' représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆')- ou -CSN(R₆')- ;
- R₂' représente :
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄' représente :
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio ou un groupe oxo ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio ou NR₇'R₈' ;
- R₅' représente :
 - un atome d'hydrogène ;

- un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
- un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
- R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupement NR₇'R₈' ou CONR₇'R₈' ;
- R₆' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- ou R₄' et R₆' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un hydroxyle, un trifluorométhyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un trifluorométhoxy, un trifluorométhylthio, un (C₁-C₄)alkylthio, un groupe oxo ou par un groupe (C₁-C₄)alkyle, substitué ou non par un groupe trifluorométhyle ;
- R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- et Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié.

Concernant Z au sein des composés de formule (I), et en particulier au sein des composés de formules correspondantes aux 3 variantes décrites ci-avant, on distingue les trois groupes préférés Z suivants :

- (Z₁) : -N(R₃)COR₄ ;
 - (Z₂) : -N(R₃)SO₂R₄ ;
 - et (Z₃) : -N(R₃)CON(R₆)R₄ ;
- dans lesquels R₃, R₄ et R₆ sont tels que définis pour les composés de formule (I).

Plus particulièrement pour ces 3 groupes préférés Z₁, Z₂ et Z₃ :

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente :

- . un groupe (C₃-C₁₀)alkyle ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, identique ou différent ;
 - . un radical hétérocyclique de 4 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
 - . un indolyle non substitué ou substitué sur l'atome d'azote par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe (C₁-C₄)alcoxy ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
 - . un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcoxy, cyano, phényle, un groupement S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
 - R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - ou R₄ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 4 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcanoyle, un groupement NR₇R₈ ou CONR₇R₈, un groupe phényle ; ledit groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle ;
 - R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique choisi parmi pipéridinyle, pyrrolidinyle, pipérazinyle, N-méthylpipérazinyle, azepinyle ou morpholinyle ;
 - n représente 0, 1 ou 2 ;
 - et Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié.
- En particulier, les définitions des substituants pour Z₁ et Z₂ sont les suivantes:
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle, de préférence un atome d'hydrogène ;
 - R₄ représente :

- . un (C₅-C₁₀)alkyle ;
- . un (C₅-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
- . un radical hétérocyclique de 4 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
- . un phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène ou des groupes choisis indépendamment parmi un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, SO₂Alk ou OSO₂Alk ;

10 - et Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié.

Encore plus particulièrement pour Z₁ et pour Z₂, R₄ représente un groupe 2-propylpentyle, 1-propylbutyle, 5-méthylnonyle, 4-méthylheptyle, 4-méthyl-2,6-diméthylheptyle, un groupe cyclopentyle, tétraméthylcyclopentyle, cyclohexyle, tétrahydrofuranyle, pyrrolidinyle, 1,1,4,4-tétraméthylcyclopentyle, 2,2,5,5-tétraméthylfuranyle, 2,2,5,5-tétraméthylpyrrolidinyle, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un trifluorométhylthio ou par un groupement SO₂Alk ou OSO₂Alk. Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié.

20 En particulier, les définitions des substituants pour Z₃ sont les suivantes :

- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle ;
- R₄ représente :
 - . un (C₅-C₁₀)alkyle ;
 - . un (C₅-C₇)cycloalkyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
 - . un radical hétérocyclique de 4 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un méthyle ;
 - . un phényle substitué une ou plusieurs fois par des groupes choisis indépendamment parmi un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, SO₂Alk ou OSO₂Alk ;
- Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié ;
- et R₆ représente un atome d'hydrogène ou un méthyle.

35 Encore plus particulièrement pour Z₃, R₄ représente un groupe cyclohexyle, un groupe phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, par un groupe méthoxy, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ou trifluorométhylthio.

Pour les groupes Ar₁ et Ar₂, ces derniers représentent de préférence chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis chacun indépendamment parmi un atome de chlore, de brome, un groupe méthoxy ou méthylthio. Plus préférentiellement, Ar₁ représente un phényle substitué par un atome de chlore ou de brome, et Ar₂ représente un phényle substitué par au moins 2 atomes d'halogène ; les deux atomes d'halogène identiques ou différents étant choisis parmi le chlore ou le brome.

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

Les composés de formule (I) peuvent exister 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 peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables ; 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.

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 (C₁-C₄)alkyle ou respectivement (C₂-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₄)alkyle, (C₁-C₅)alkyle, (C₁-C₇)alkyle, (C₁-C₁₀)alkyle, (C₅-C₁₀)alkyle: un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié, en (C₁-C₄), ou respectivement en (C₂-C₆), (C₁-C₆), (C₂-C₄), (C₁-C₅), (C₁-C₇), (C₁-C₁₀) ou (C₅-C₁₀). A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, 1-éthylpropyle, 1-propylbutyle, 2-propylpentyle, 5-méthylnonyle, 4-méthylheptyle, 4-méthyl-2,6-diméthylheptyle, etc...;
- un groupe (C₁-C₄) alcoxy ou respectivement (C₁-C₆) alcoxy : un radical O-alkyle où le groupe alkyle est tel que défini précédemment ;
- un groupe (C₁-C₄) alkylthio : un radical S-alkyle où le groupe alkyle est tel que défini précédemment ;
- un groupe (C₁-C₄) alcanoyloxy : un radical alkyle-carbonyloxy où le groupe alkyle est tel que défini précédemment.

Les radicaux carbocycliques non aromatiques en C₃-C₁₂ comprennent les radicaux mono ou polycycliques, condensés ou pontés. Les radicaux monocycliques incluent par exemple les cycloalkyles par exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle ; le cyclohexyle et le cyclopentyle étant préférés. Les radicaux di- ou tricycliques condensés, pontés ou

spiraniques, incluent par exemple les radicaux norbornyle, bornyle, isobornyle, noradamantyle, adamantyle, spiro[5.5]undécanyyle, bicyclo[2.2.1]heptyle, bicyclo[3.2.1]octyle ; bicyclo[3.1.1] heptyle.

Les radicaux hétérocycliques azotés de 3 à 8 chaînons constitués par deux substituants ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés comprennent les radicaux saturés tels que azéridinyle, azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridyle, perhydroazépinyle, perhydroazocinyle ; les radicaux saturés ou insaturés contenant en outre un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, tels que imidazolidinyle, pyrazolidinyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolyle, pyrazolyle isothiazolyle, isoxazolyle, triazolyle, tetrazolyle, oxazolyle, thiazolyle. Les radicaux hétérocycliques azotés insaturés de 3 à 8 chaînons comprenant en outre un ou plusieurs hétéroatomes comprennent imidazolyle, pyrrolyle, pyrazolyle isothiazolyle, isoxazolyle.

Les radicaux hétérocycliques de 3 à 8 atomes oxygénés, soufrés ou azotés, saturés ou insaturés, comprennent en particulier furyle, tétrahydrofuryle, thiényle, pyrrolyle.

Parmi les composés selon l'invention, on peut notamment citer les composés suivants:

- N-{[6-(4-bromophényl)-2-[(butyrylamino)méthyl]-5-(2,4-dichlorophényl) pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(methoxyacétyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(hydroxyacétyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(propylsulfonyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(4-(trifluorométhyl)phényl)sulfonyl]amino)méthyl}pyridin-3-yl)méthyl)-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(4-(trifluorométhyl)benzyl)sulfonyl]amino)méthyl}pyridin-3-yl)méthyl)-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(méthylsulfonyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(propylcarbamoyle)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[2-[(anilino-carbonyl)amino]méthyl}-6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(propylamino)carbonothioyl]amino)méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;

- ({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-[(4-
[(trifluorométhyl)thio]benzoyl} amino)méthyl]pyridin-2-yl} méthyl)carbamate de
propyle ;
- ;
- 5 - N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({[2-(diméthylamino)éthyl]
amino} méthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({[2-(hydroxyéthyl)(méthyl)
amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[2-({[3-amino-3-oxoéthyl)(méthyl)amino]méthyl}-6-(4-bromophényl)-5-(2,4-
10 dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({méthyl[2-(méthylsulfonyl)
éthyl]amino} méthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({(hydroxy acétyl) amino]
méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- 15 - N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[2-fluorobenzyl]
carbamoyl]amino} méthyl)pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({(hydroxyacétyl)amino] méthyl}
pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({[3-hydroxypropanoyl]amino]
20 méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({[2-(diméthylamino)
éthoxy]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- [6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[4-(trifluorométhyl)
benzoyl]amino} méthyl)pyridin-2-yl]méthyl propylcarbamate ;
- 25 - N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({2-[(méthylsulfonyl)
amino]éthoxy}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({3-[(méthylsulfonyl)
amino]propoxy}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({2-[(isopropylsulfonyl)amino]
30 éthoxy}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-({2-[(méthylsulfonyl)
amino]éthoxy}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{[2-(2-aminoéthoxy)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-
yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- 35 - N-{[6-(4-chlorophényl)-2-({2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthoxy}-5-(2,4-
dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;

à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide .

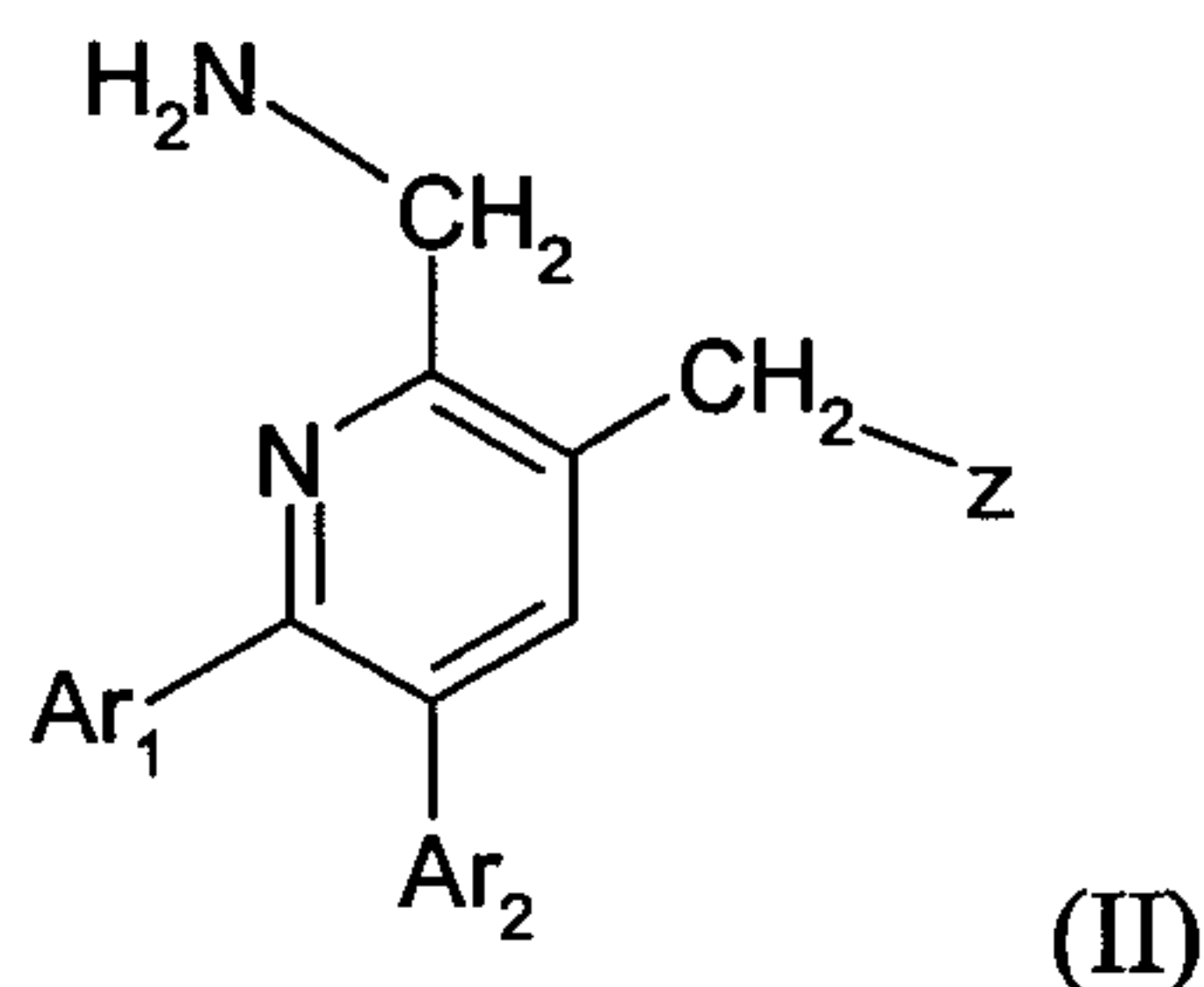
Parmi ces composés, on préfère les composés suivants :

- N- {[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
 - N- {[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino]méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
 - N- {[2- {[(3-amino-3-oxopropyl)(méthyl)amino]méthyl}-6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
 - N- {[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- ({méthyl[2-(méthylsulfonyl)éthyl]amino} méthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3- ({[(2-fluorobenzyl)carbamoyl]amino} méthyl)pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(3-hydroxypropanoyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide.

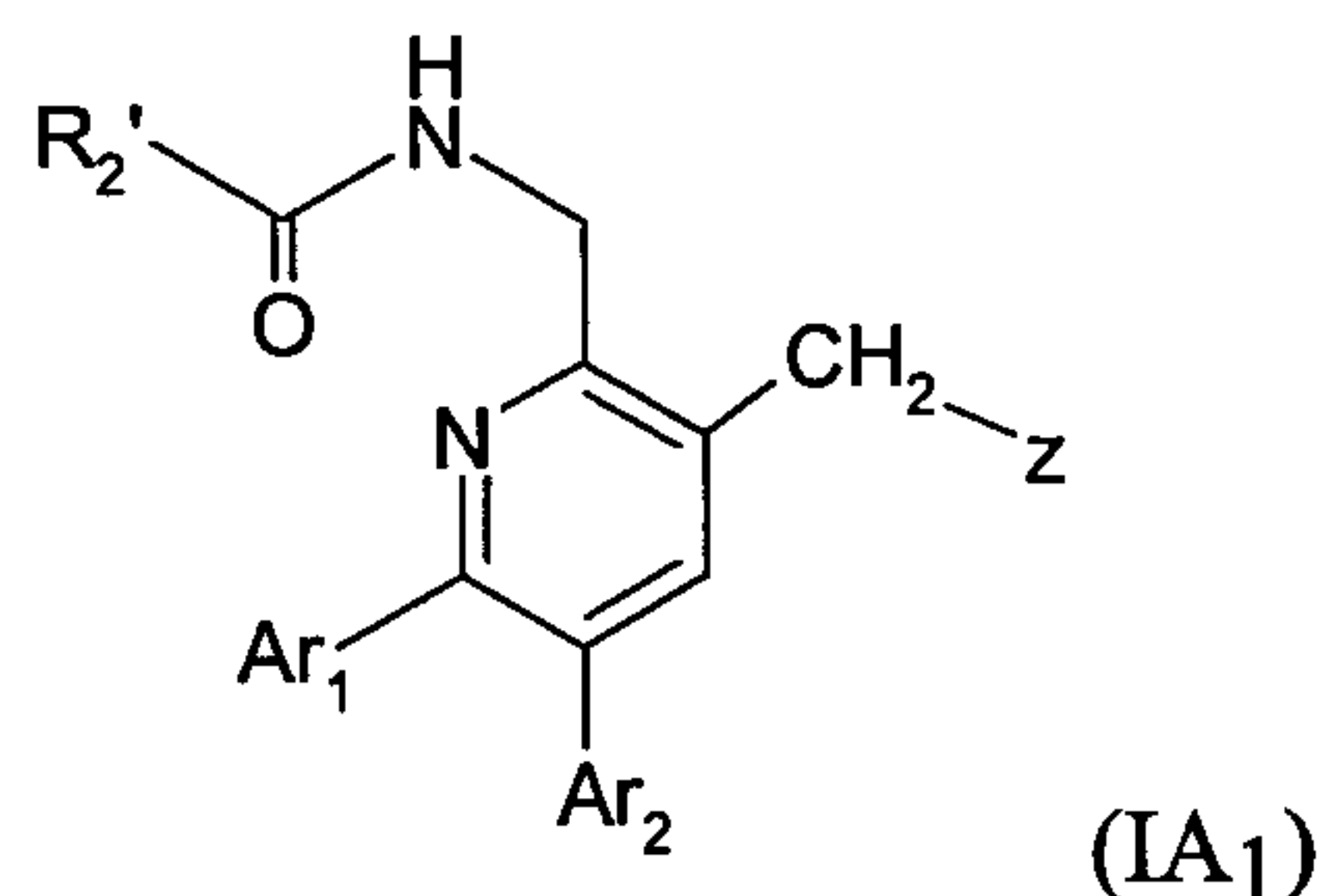
Plus particulièrement, on préfère les composés suivants :

- N- {[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl] méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio] benzamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3- ({[(2-fluorobenzyl)carbamoyl] amino} méthyl)pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide ;
 - N- {[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2- {[(hydroxyacétyl)amino] méthyl} pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl) benzamide ;
- à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide.

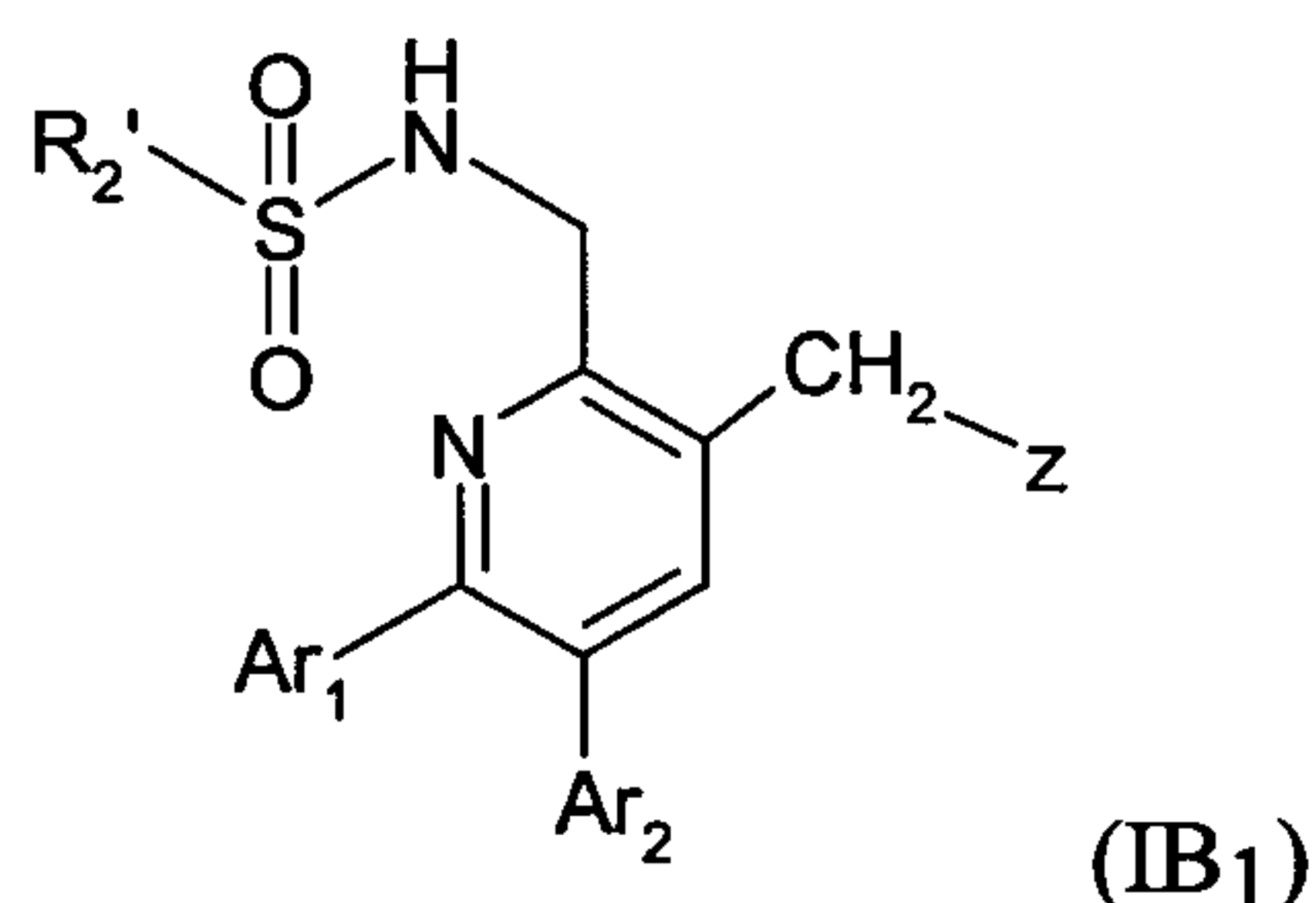
Conformément à l'invention, on traite un composé de formule générale (II) dans laquelle Z, Ar₁ et Ar₂ sont tels que définis pour (I) :



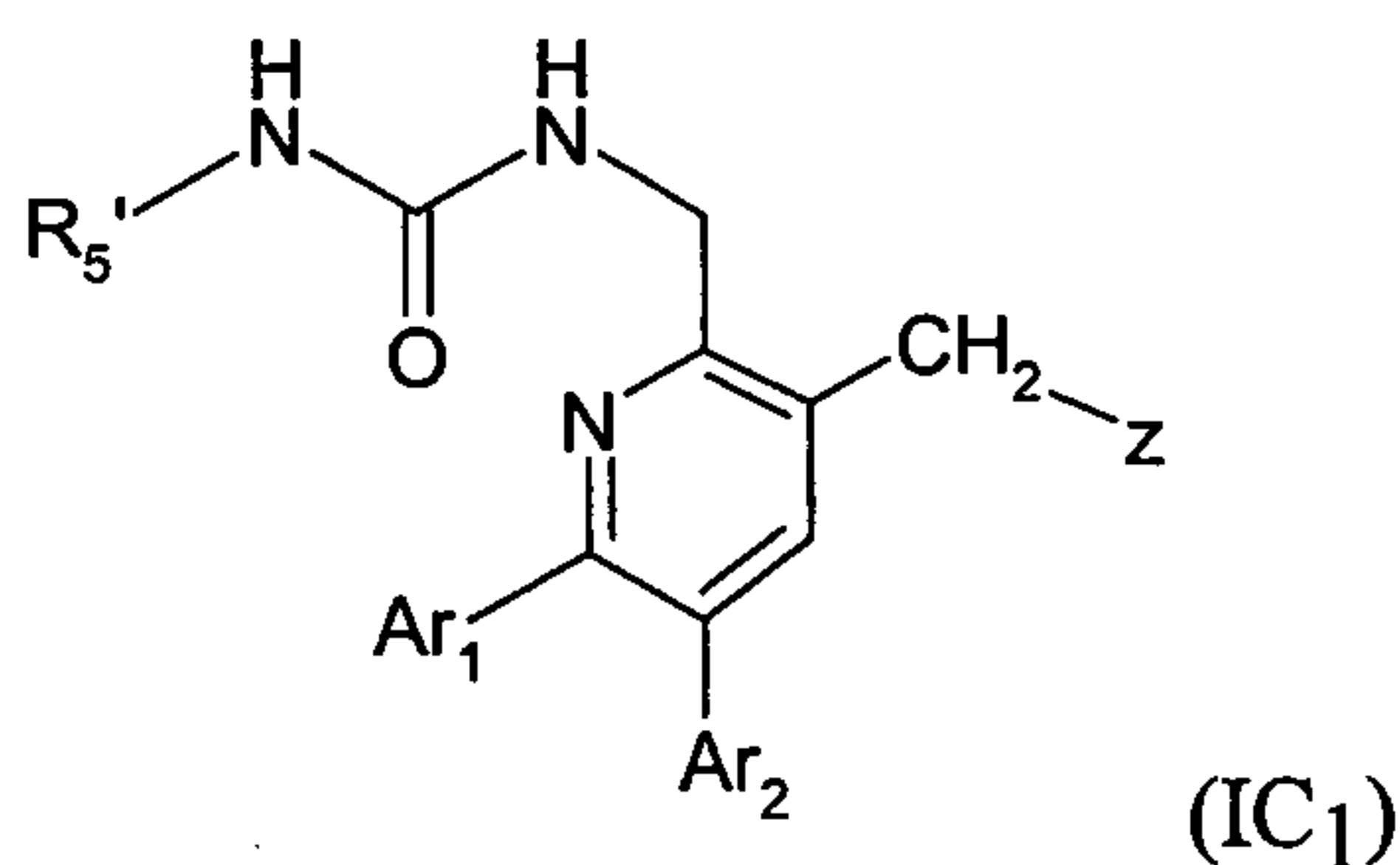
- soit par un acide (III) de formule générale $R_2'CO_2H$ dans laquelle R_2' est défini en (I) ou par un dérivé activé dudit acide pour accéder à un composé de formule générale (IA₁):



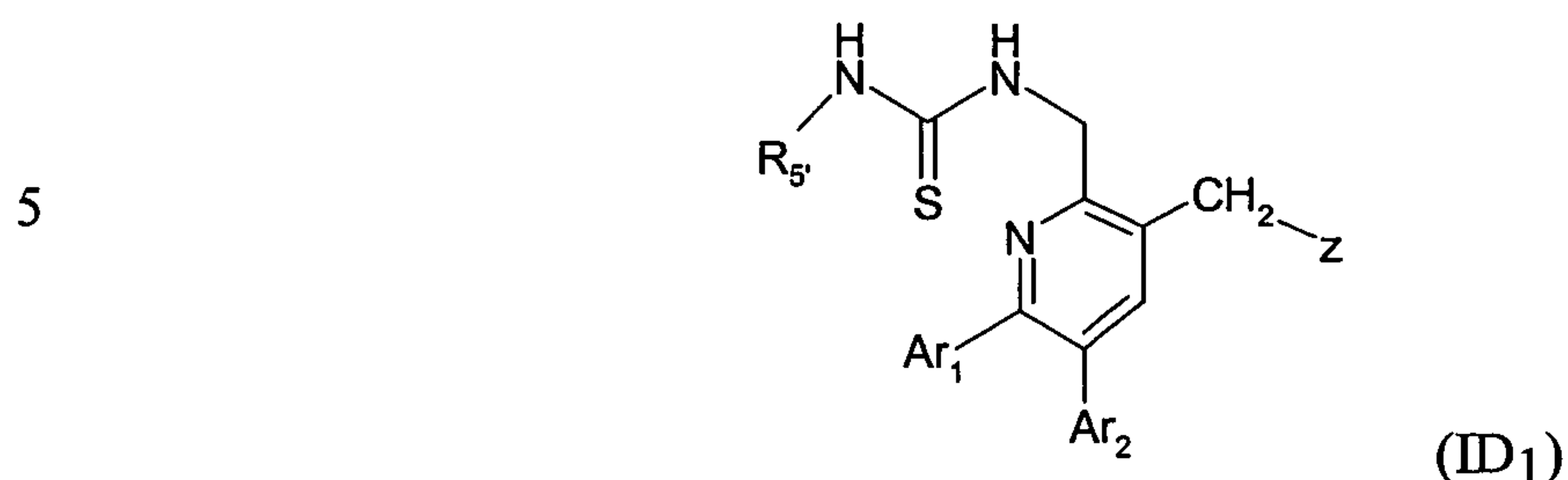
- 15
- soit par un halogénure de sulfonyle (IV) de formule générale $R_2'SO_2Hal$ dans laquelle R_2' est tel que défini en (I) et Hal représente un halogène, préférentiellement le chlore, pour accéder à un composé de formule générale (IB₁):
- 20



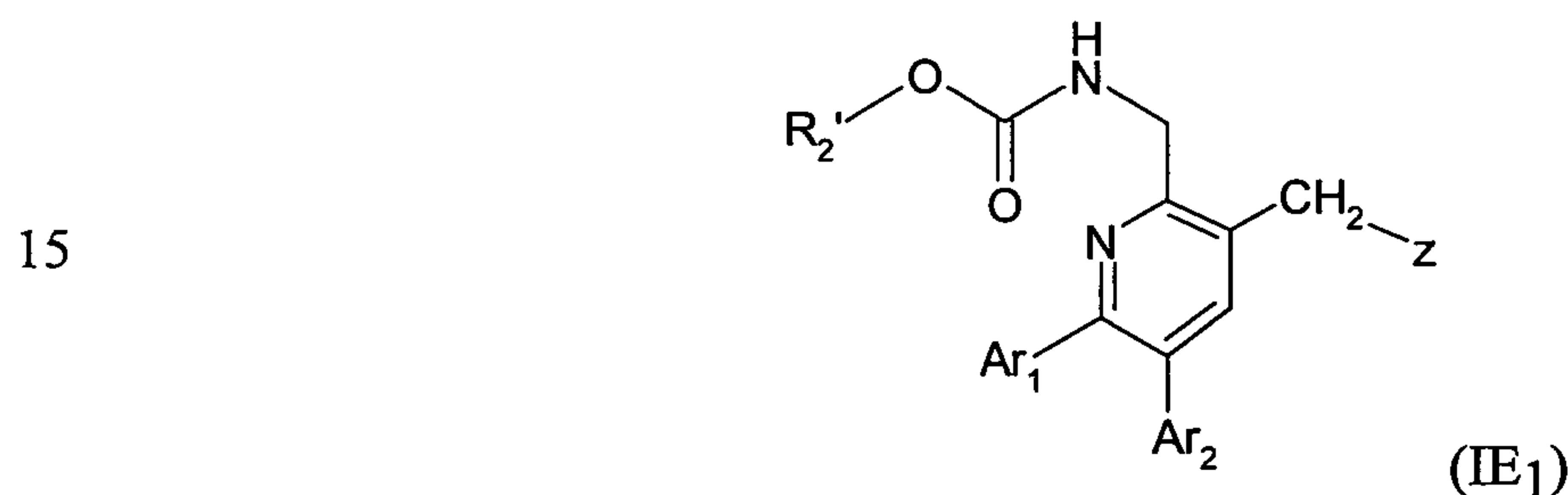
- soit par un isocyanate (V) de formule générale $R_5'-N=C=O$ dans laquelle R_5' est tel que défini en (I) pour accéder à un composé de formule générale (IC₁) dans lequel R_3' correspond à un atome d'hydrogène :
- 30



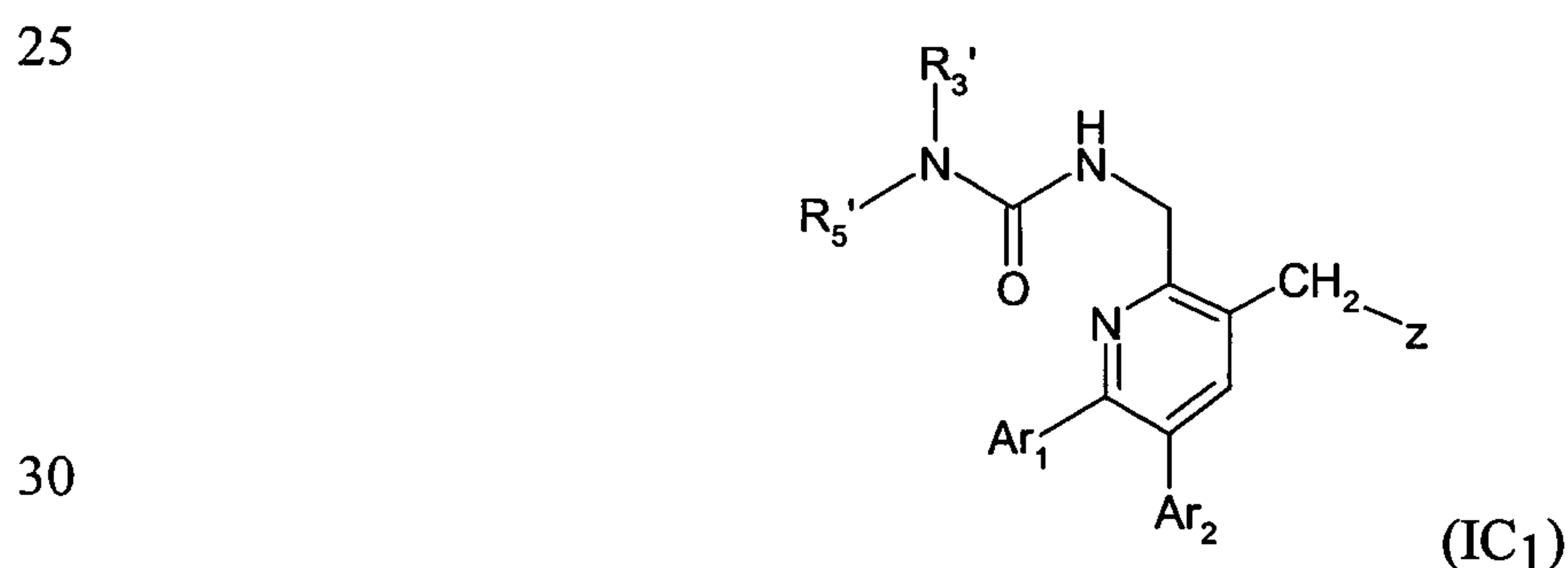
- soit par un isothiocyanate (Vbis) de formule générale $R_5'-N=C=S$ dans laquelle R_5' est tel que défini en (I) pour accéder à un composé de formule générale (ID₁) :



- 10 - soit par un halogénure d'aryloxycarbonyle (VI) de formule générale Hal COOR₂' dans laquelle R₂' est tel que défini en (I) et Hal représente un halogène, pour accéder à un composé de formule générale (IE₁) :



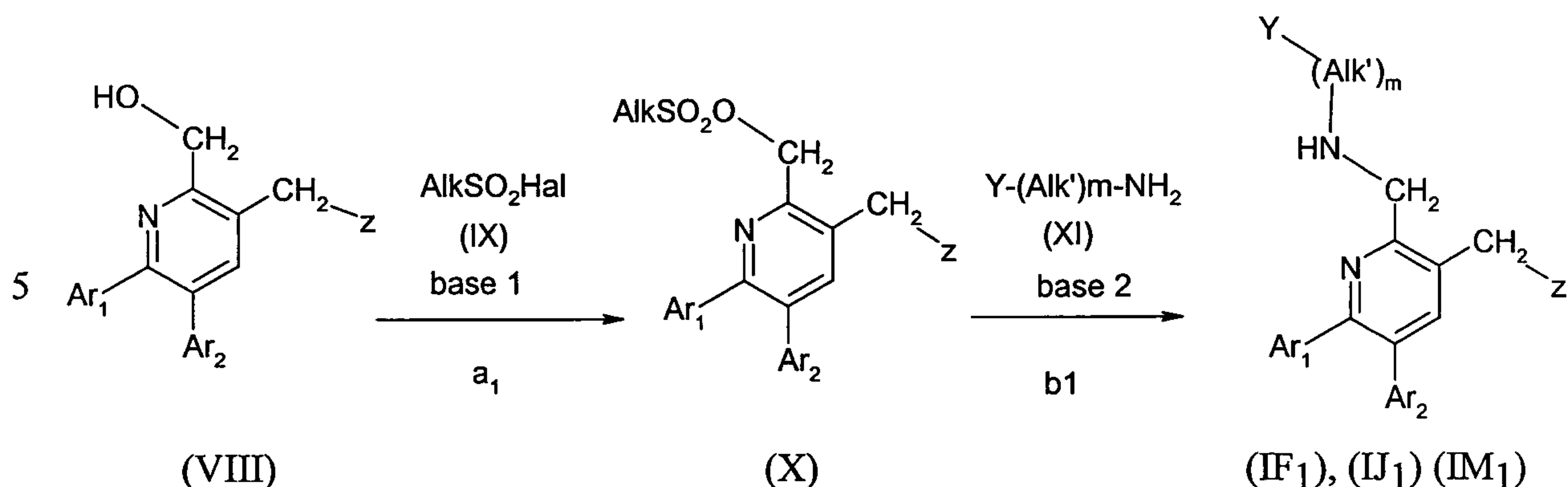
- 20 Alternativement, selon l'invention, un composé (IE₁) comme défini ci-dessus peut être considéré comme intermédiaire pour accéder à d'autres composés (I) selon l'invention. Notamment, (IE₁) est traité par une amine (VII) de formule générale R₃'R₅'NH dans laquelle R₃' et R₅' sont tels que définis en (I) lorsqu'on doit préparer un composé de formule générale (IC₁) :



Conformément à l'invention, les composés de formule générale (IF₁), (IJ₁) ou (IM₁) sont préparés selon le schéma réactionnel suivant :

35

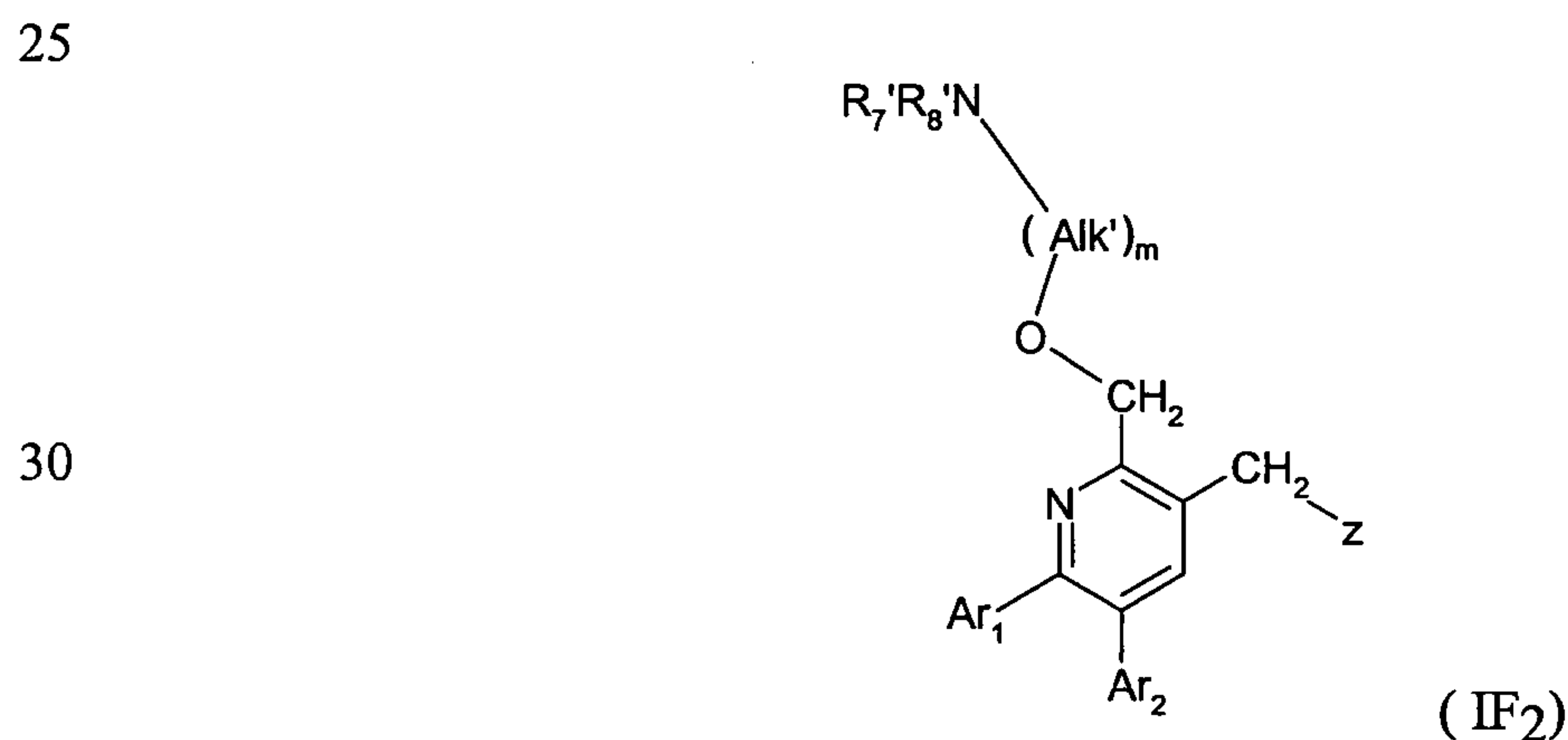
SCHEMA 1



10 A l'étape a_1 , un alcool de formule générale (VIII) est traité par un halogénure de sulfonyle (IX) de formule générale $\text{Alk-SO}_2\text{-Hal}$ dans laquelle Alk représente un radical alkyle, de préférence méthyle, et Hal un halogène, de préférence le chlore, comme par exemple le chlorure de méthane sulfonyle en présence d'une base, de préférence la triéthylamine, pour conduire à un composé de formule générale (X).

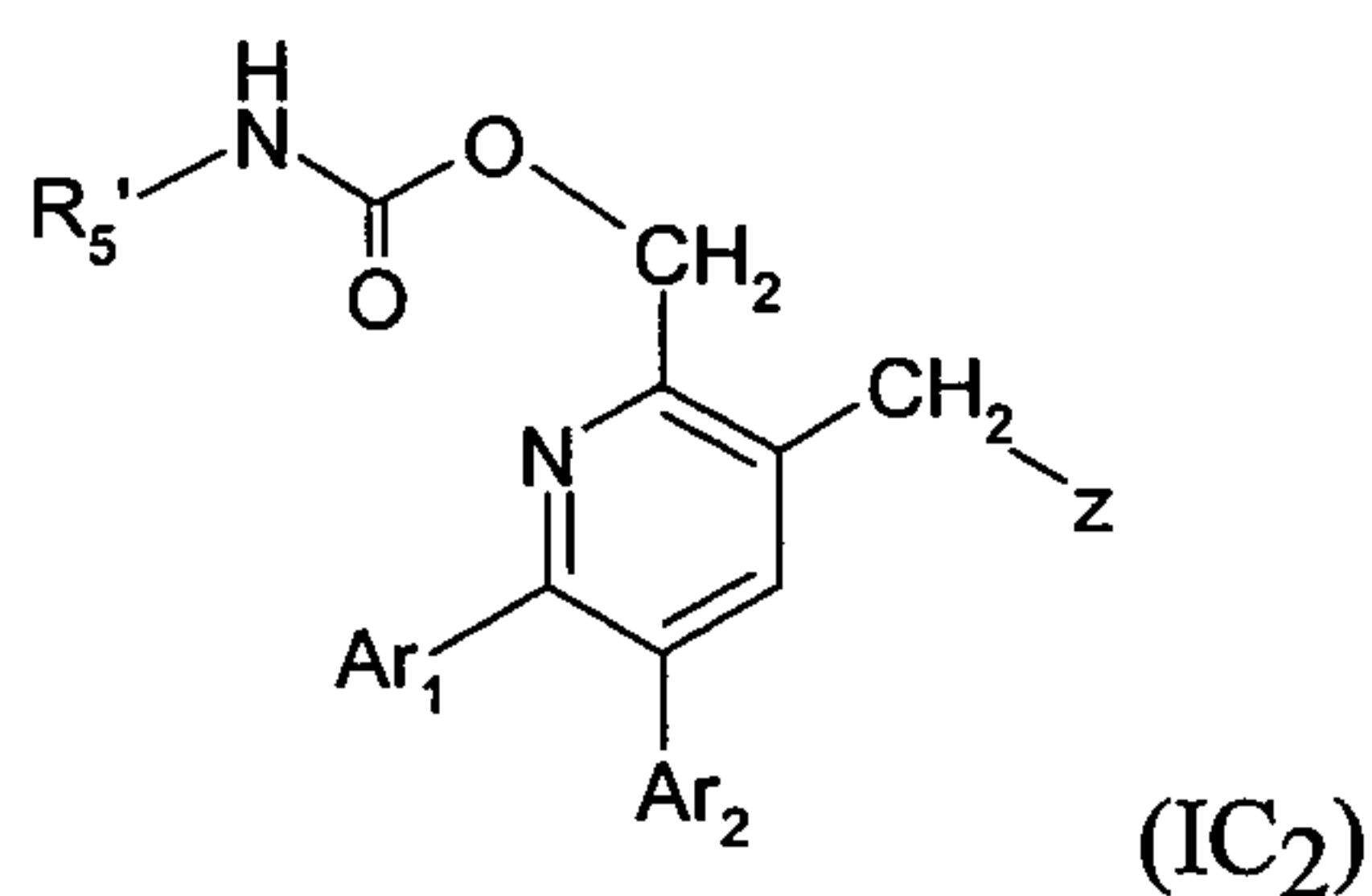
15 Ce composé (X) comportant un groupe partant est traité par une amine primaire (XI) de formule générale $\text{Y-(Alk')}_m\text{-NH}_2$ dans laquelle Y, Alk' et m correspondent aux définitions données pour les formules (IF₁), (IJ₁) ou (IM₁), en présence d'une base comme par exemple le carbonate de potassium.

20 Conformément à l'invention, le composé de formule générale (X) donne également accès à un composé de formule générale (IF₂) lorsqu'on le traite par un alcool (XII) de formule générale $\text{R}_7'\text{R}_8'\text{N-(Alk')}_m\text{-OH}$ dans laquelle R_7' et R_8' , Alk' et m sont tels que définis dans (I), en présence d'une base comme le tertibutylate de potassium dans un solvant aprotique comme le dioxanne à température élevée :



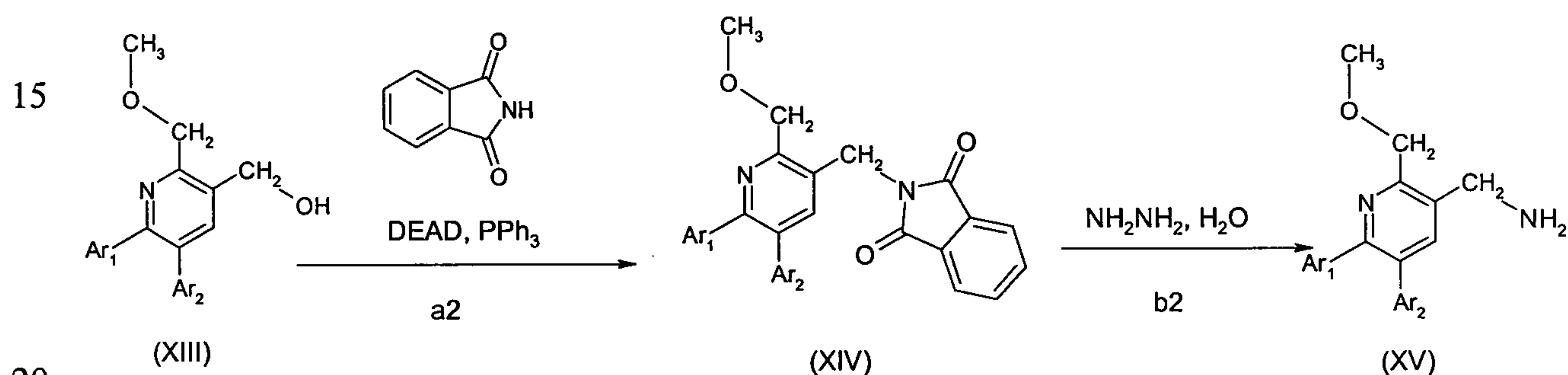
35 Selon l'invention, lorsqu'on traite un composé de formule générale (VIII) par un isocyanate (V) de formule générale $\text{R}_5'\text{-N=C=O}$ dans laquelle R_5' est défini pour (I), on accède à un carbamate de formule générale (IC₂) :

5



10 Lorsque Z = -N(R₃)XR₄ ou -N(R₃)COOR₅ avec X = -CO, -SO₂, -CONR₆ ou -CSNR₆ avec R₃, R₄, R₅ et R₆ tels que définis en (I), on accède au composé de formule générale (VIII) selon le schéma réactionnel ci-après :

SCHEMA 2



20

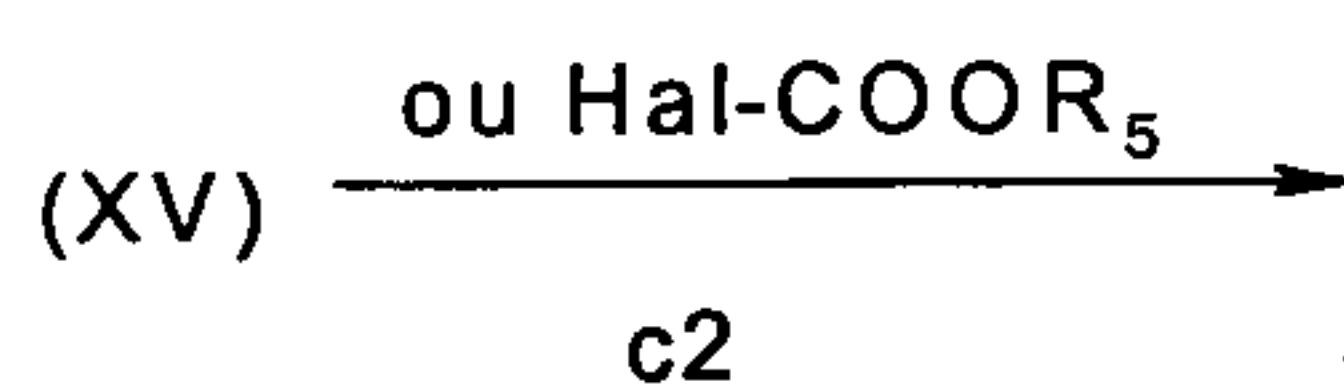
dérivé activé de
R₄-CO₂H

ou R₄-SO₂Cl

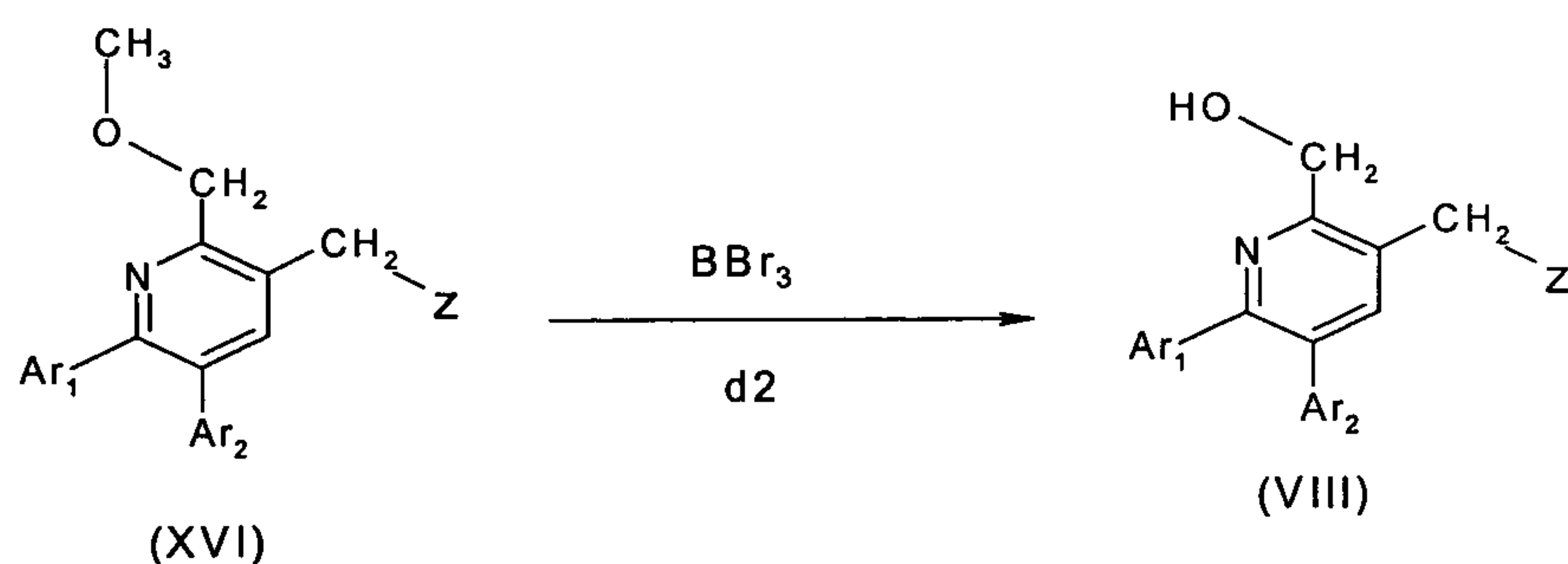
25

ou R₄-N=C=O

ou R₄-N=C=S



30



35

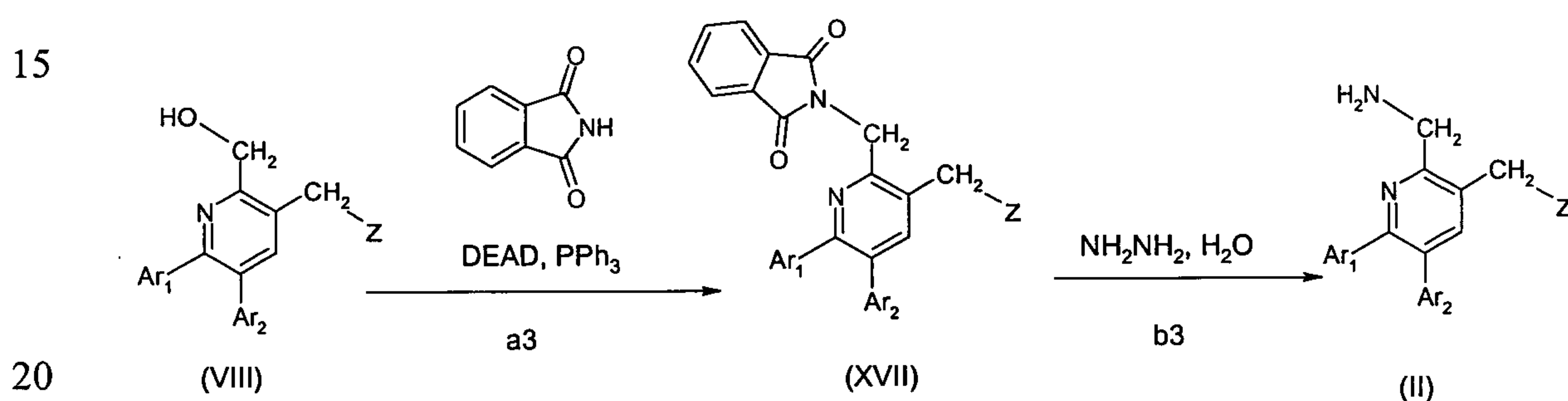
A l'étape a₂, le composé de formule générale (XIII) portant un groupe hydroxyle est engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence de phthalimide, de DEAD et de triphénylphosphine pour donner un composé de formule générale (XIV) qui, traité au cours de l'étape b₂ par l'hydrate d'hydrazine dans le méthanol à reflux conduit à un amine de formule générale (XV).

Cette amine de formule (XV) est un intermédiaire clé, et permet d'accéder au cours de l'étape c₂ aux différentes variations de Z selon les procédés décrits dans la demande de brevet WO2006/042955 A1. Notamment, l'amine de formule (XV) est mise en réaction avec l'un des réactifs suivants : R₄-CO₂H, R₄SO₂Cl, R₄-N=C=O, R₄-N=C=S, Hal-
5 COOR₅.

Les composés de formule générale (XVI) ainsi obtenus sont traités au cours de l'étape d₂ par un agent désalkylant comme par exemple le tribromure de bore ou l'acide bromhydrique pour donner le composé de formule générale (VIII).

10 Les composés de formule générale (II) sont obtenus à partir du composé de formule générale (VIII) selon le schéma réactionnel suivant :

SCHEMA 3



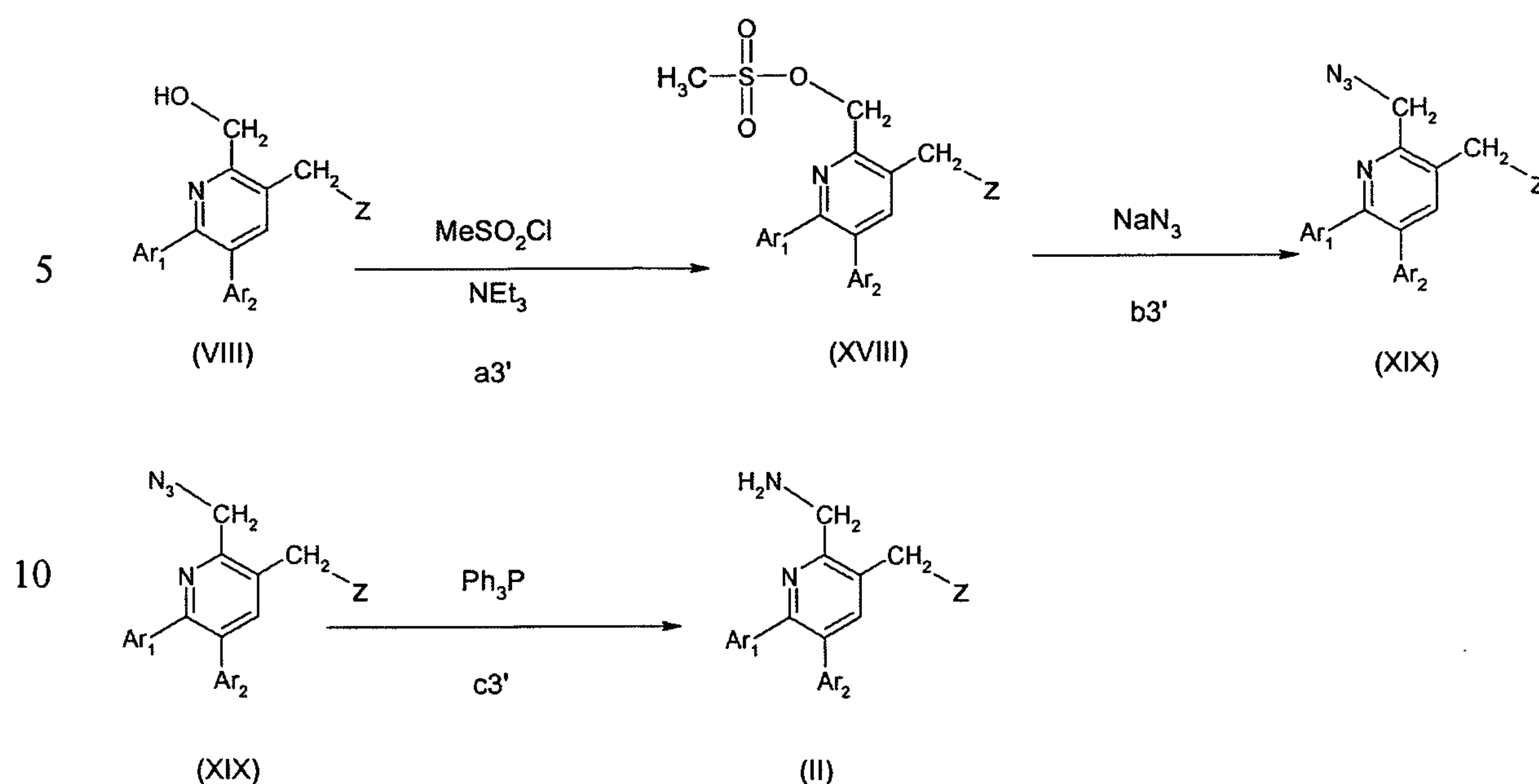
A l'étape a₃, le composé de formule générale (VIII) est engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence de phthalimide, de DEAD et de PPh₃ pour conduire à un intermédiaire (XVII) qui après traitement à l'hydrate d'hydrazine au cours d'une étape b₃ conduit au composé de formule générale (II).
25

Alternativement, les composés de formule (II) peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule générale (VIII) selon le schéma réactionnel suivant.

SCHEMA 3'

30

35



15

A l'étape a3', on introduit un groupe partant sur la fonction alcool, par exemple un alkyle sulfonate comme le méthanesulfonate. Les composés de formule générale (XVIII) ainsi obtenus peuvent être engagés dans une réaction de substitution en présence d'azoture de sodium pour conduire aux azides de formule générale (XIX). Ces derniers peuvent être réduits en présence, par exemple, de triphényle phosphine pour conduire aux amines de

20

formule générale (II).

La préparation du composé de formule générale (XIII) est décrite dans la demande de brevet WO2006/042955 A1.

Selon l'invention, lorsqu'on traite un composé de formule générale (XX) dans laquelle Ar₁, Ar₂ et Z sont tels que définis pour (I) au moyen d'un agent alkylant (XXI) de

25

formule générale N-phthalimide-(Alk')_m-Hal dans laquelle Alk' et m sont tels que définis pour (I) et Hal représente un groupe partant comme par exemple un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base telle que par exemple le carbonate de potassium, le carbonate de césium ou le carbonate d'argent, dans un solvant comme par

30

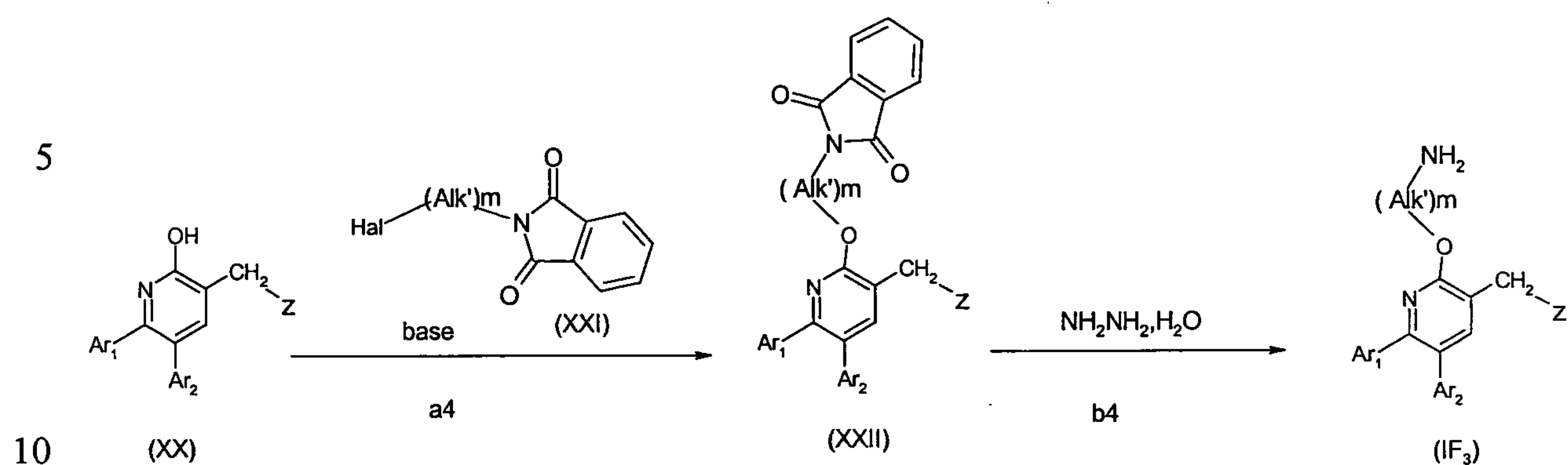
exemple le toluène, ou le chloroforme, à la température du reflux de ces solvants, on accède au composé de formule générale (XXII). Dans cette réaction, l'agent alkylant (XXI) engagé peut porter un groupement protecteur de fonction amine autre que le groupe phthalimido comme par exemple le groupe BOC.

Selon l'étape b₄ du schéma réactionnel 4, lorsqu'un composé (XXII) est traité par

35

l'hydrate d'hydrazine à reflux du méthanol on obtient un composé de formule générale (IF₃) pour lequel les groupes R₇' et R₈' sont tous les deux des atomes d'hydrogène :

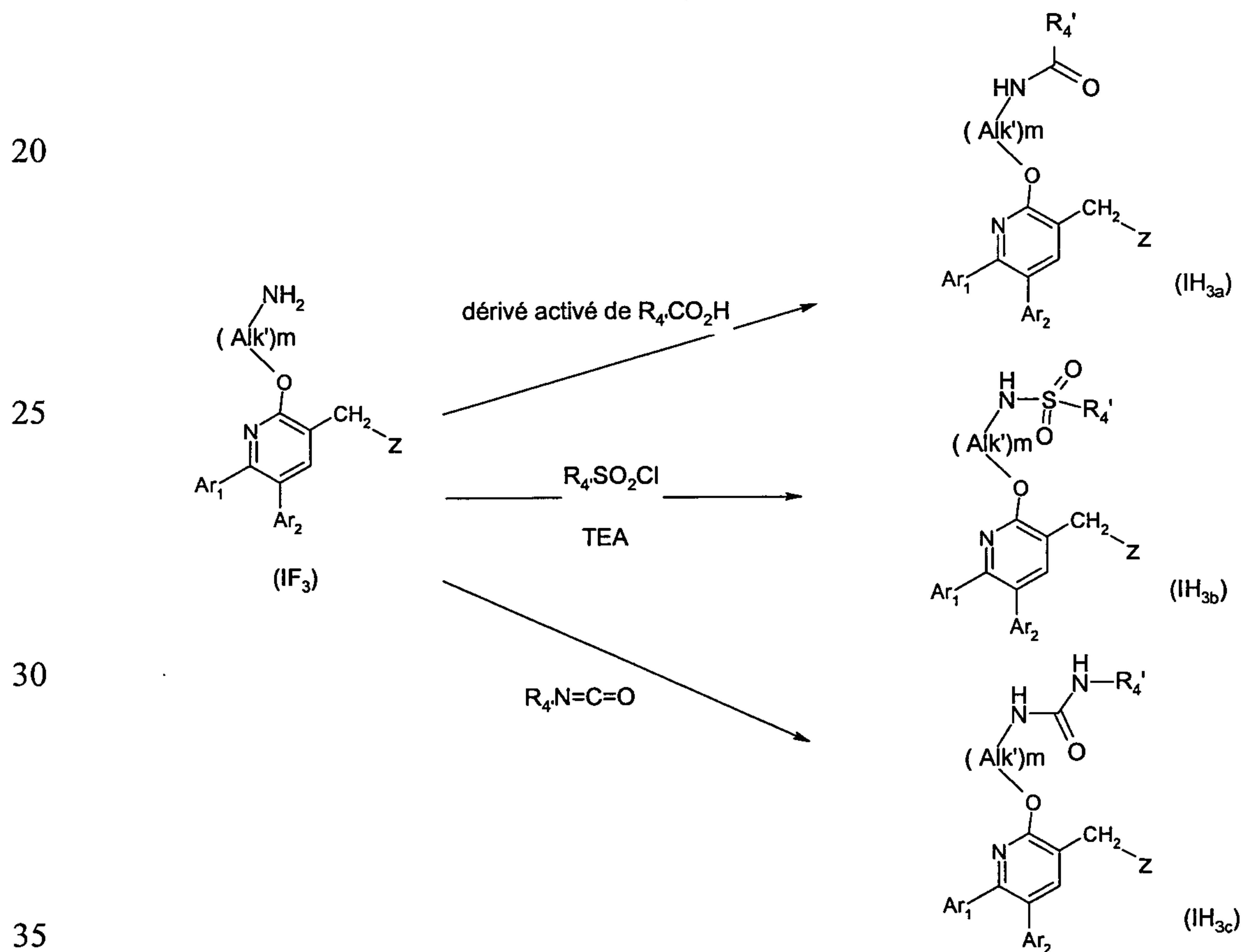
SCHEMA 4



Un tel composé IF₃, en plus d'être un composé (I) selon l'invention, est aussi un intermédiaire permettant l'accès par exemple à différents composés de formule générale (IH₃) :

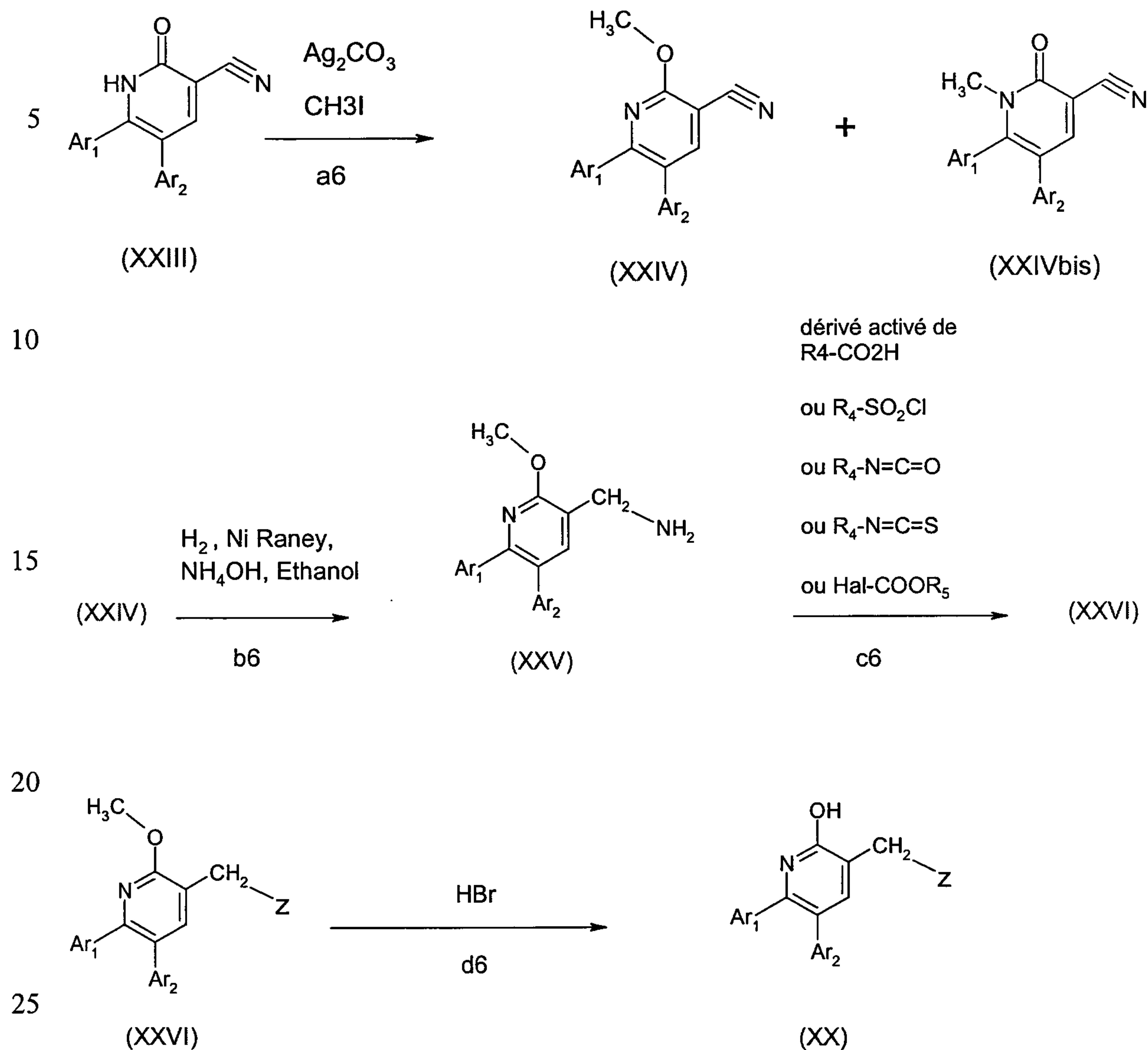
15

SCHEMA 5



Le schéma 6 ci-dessous illustre la méthode de préparation pour les composés de formule générale (XX) :

SCHEMA 6



A l'étape a₆, la pyridone (XXIII) est O-alkylée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base comme le carbonate d'argent pour donner la pyridine de formule générale (XXIV).

30 La réaction fournit également la N-méthyl pyridone de formule générale (XXIVbis) qui est séparée du composé désiré de formule générale (XXIV) par des méthodes chromatographiques ou par recristallisation.

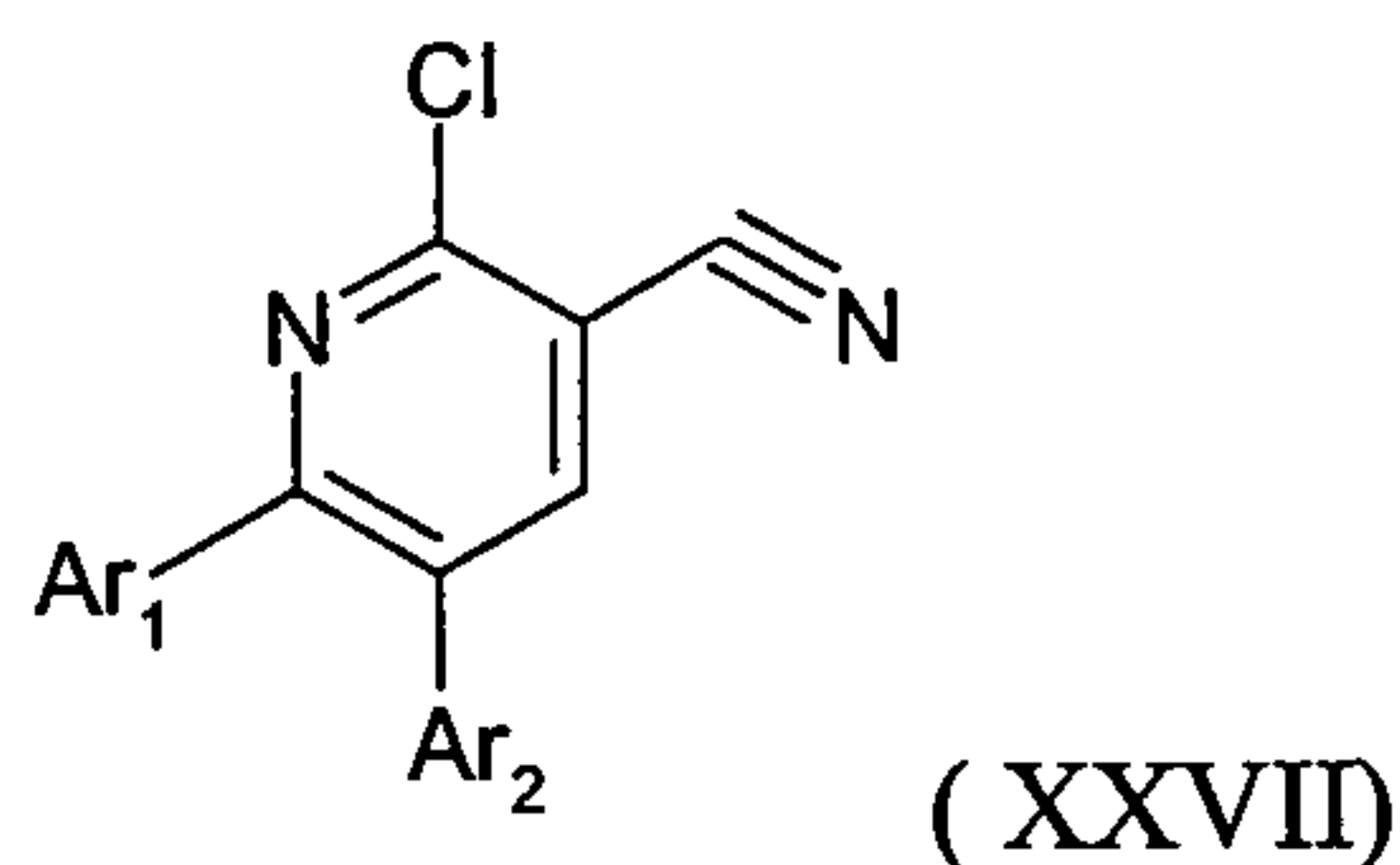
35 A l'étape b₆, la fonction nitrile présente sur le composé de formule générale (XXIV) est réduite en fonction amine primaire pour conduire à un composé de formule générale (XXV). Cette réduction est effectuée par exemple soit par hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney et d'ammoniaque soit au moyen du complexe borane-diméthylsulfure.

L'amine de formule générale (XXV), intermédiaire-clé, permet d'accéder au cours de l'étape c6 aux différentes variations de Z définies pour (I) selon les procédés décrits dans la demande de brevet WO2006/042955 A1. En accord avec le schéma 6, on accède notamment aux composés de formule (XXVI) dans lesquels Z correspond à -NH-SO₂-R₄, -NH-COR₄,
 5 -NH-CO-NHR₄ ou -NH-CS-NHR₄.

10 Finalement, à l'étape d₆, on traite les composés de formule générale (XXVI) obtenus dans l'étape précédente par un agent désalkylant pour conduire aux composés de formule générale (XX). Divers types d'agents désalkylants sont utilisables ; par exemples, l'acide bromhydrique ou le tribomure de bore.

La demande de brevet WO2003/082191 décrit la préparation qui permet d'arriver aux composés de formule générale (XXIII) ainsi qu'aux composés chlorés de formule générale (XXVII) :

15



20

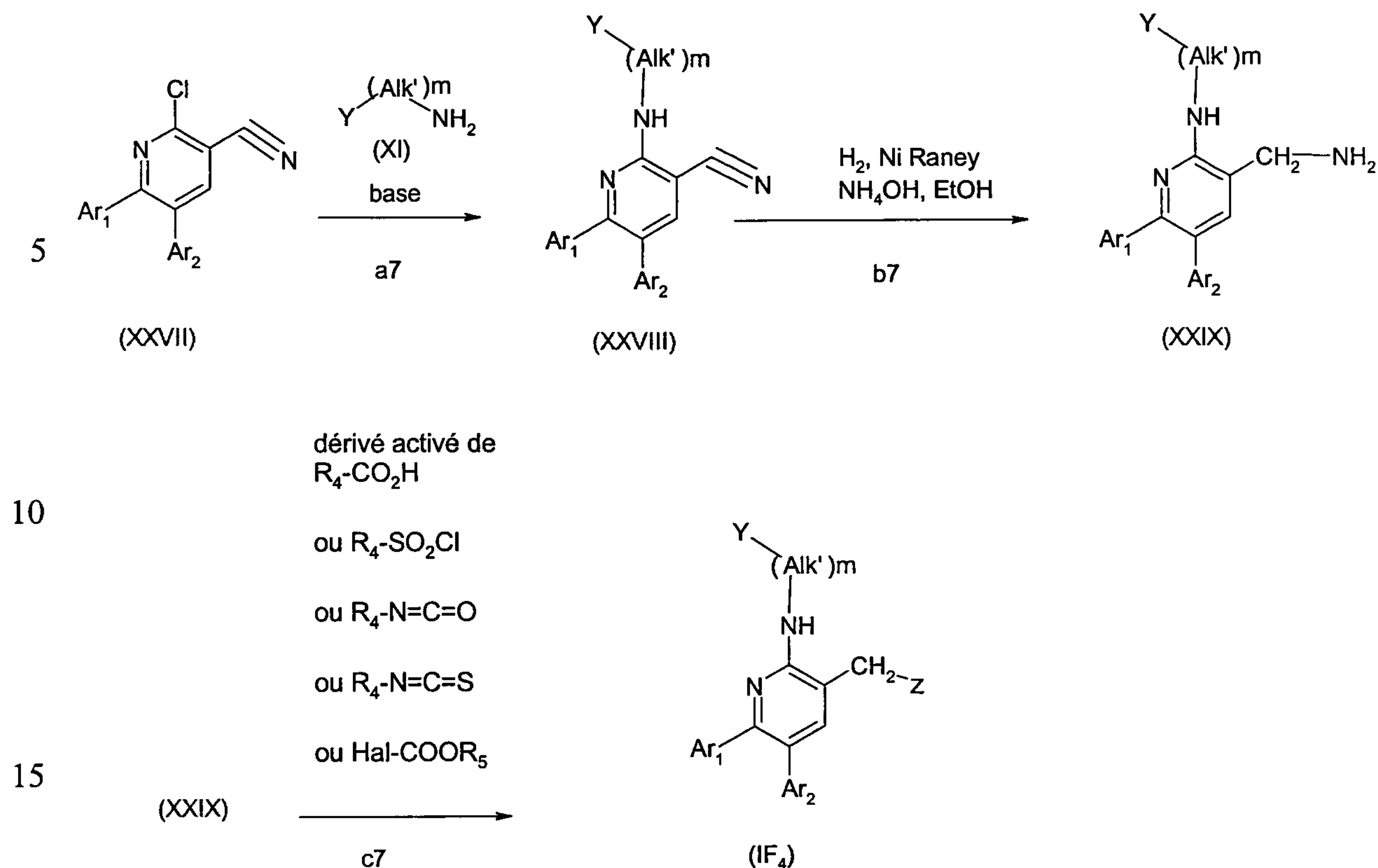
Ce composé de formule générale (XXVII) est très utile pour préparer les composés de formule générale (IF₄) selon le schéma 7 ci-après.

25 Pour les composés (IF₄), Y correspond à -NR₇'R₈'-, Q correspond à NH, Alk' correspond à un groupe (C₁-C₅)alkyle linéaire ou ramifié, k est égale à zéro, et m est égale à 1.

SCHEMA 7

30

35



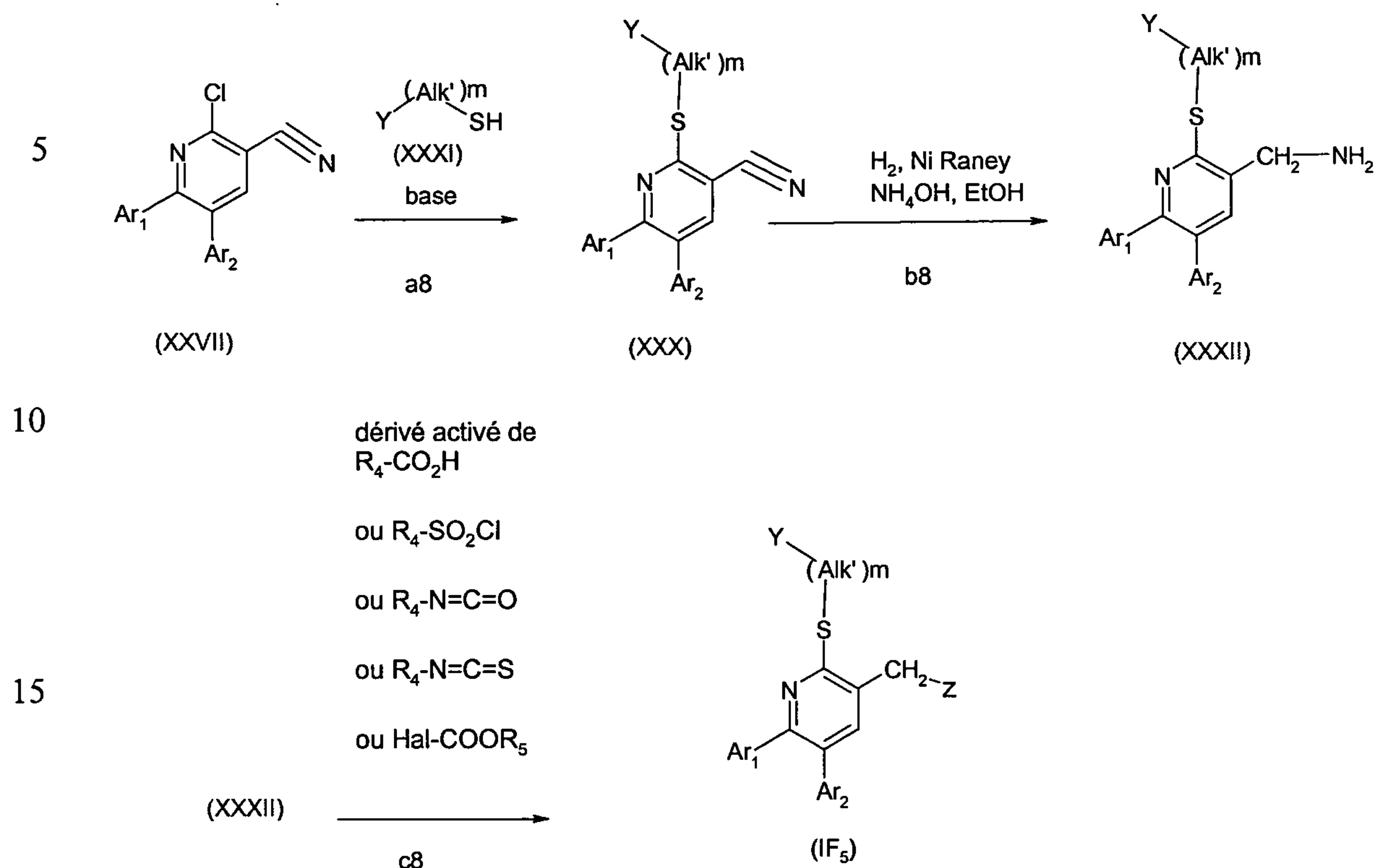
A l'étape a7, lorsqu'on traite le dérivé chloré de formule générale (XXVII) par un excès d'amine primaire $Y-(Alk')_m-NH_2$ de formule générale (XI) pour laquelle Alk' , Y et m correspondent aux définitions pour (IF), à température élevée dans un solvant adéquat comme le toluène, le composé de formule générale (XXVIII) est obtenu.

A l'étape b7, la fonction nitrile portée par le composé de formule générale (XXVIII) est réduite en fonction amine primaire par hydrogénation catalytique en présence de Nickel de Raney et d'ammoniaque pour conduire à des composés de formule générale (XXIX). Ce dernier est le précurseur direct des composés de formule générale (IF₄) dont les différentes variations de Z sont obtenues au cours de l'étape c7 selon les procédés décrits dans la demande de brevet WO2006/042955 A1.

De la même manière, les composés chlorés de formule générale (XXVII) permettent de préparer les composés de formule générale (IF₅), selon le Schéma 8.

Pour les composés (IF₅), Y correspond à $-NR_7'R_8'$, Q correspond à S , Alk' correspond à un groupe (C_1-C_5) alkyle linéaire ou ramifié, k est égale à zéro, m est égale à 1.

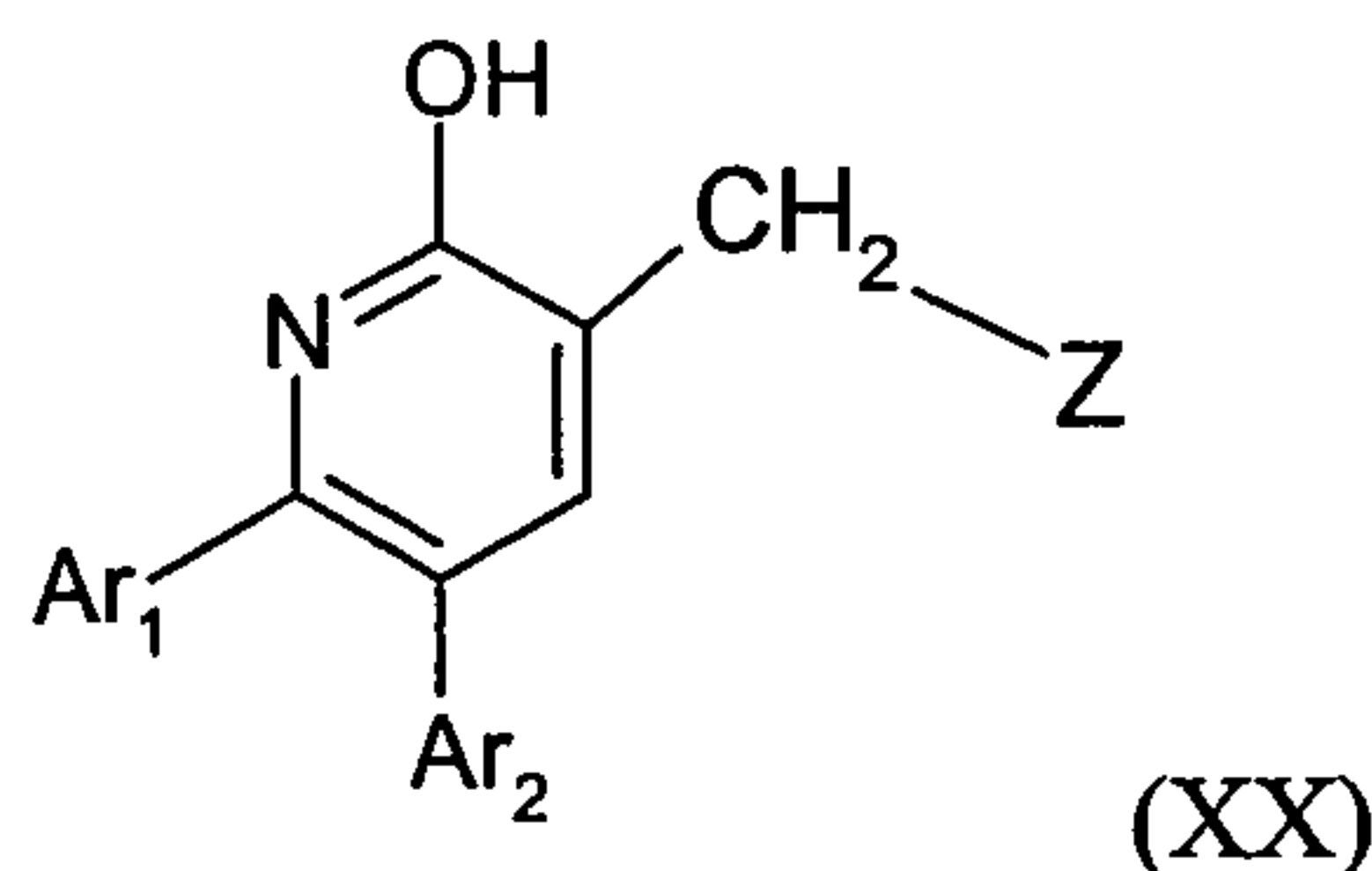
SCHEMA 8



A l'étape ag, le composé de formule générale (XXVII) réagit avec un thiol (XXXI) de formule générale Y-(Alk')_m-SH pour laquelle Alk', Y et m correspondent aux définitions données pour (IF), en présence d'une base adéquate comme le carbonate de potassium ou de césium dans un solvant comme le toluène à température élevée pour donner les composés de formule générale (XXII).

L'étape bg est effectuée dans des conditions similaires à celles de l'étape b7 du Schéma 7. Les composés intermédiaires de formules (XX) et (XXV) sont nouveaux et sont utilisés pour la préparation des composés de formule (I).

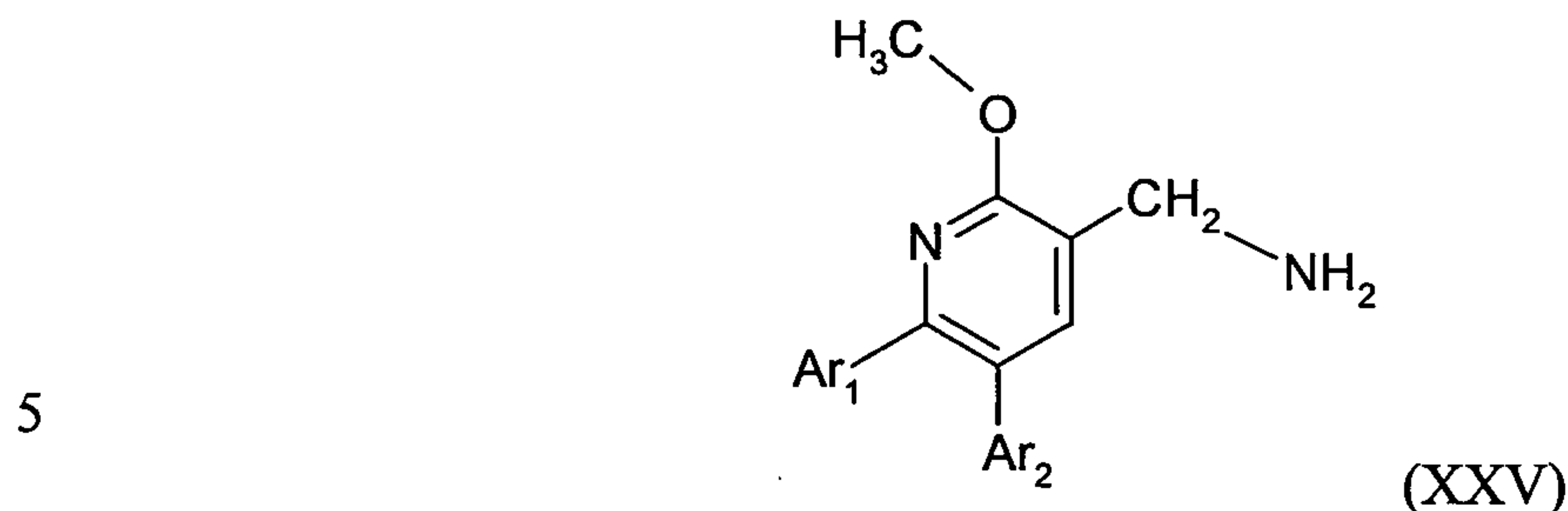
La présente invention a également pour objet les composés de formule (XX) :



dans laquelle Z, Ar₁ et Ar₂ sont tel que définis pour les composés de formule (I).

De préférence, pour les composés de formule (XX), Z correspond à -NH-SO₂-R₄, -NH-COR₄, -NH-CO-NHR₄ ou -NH-CS-NHR₄.

La présente invention a également pour objet les composés de formule (XXV) :



dans laquelle Ar₁ et Ar₂ sont tel que définis pour les composés de formule (I).

10 De préférence, pour les composés de formules (XX) et (XXV), Ar₁ et Ar₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants choisis chacun indépendamment parmi un atome de chlore, de brome, un groupe méthoxy ou méthylthio. Plus préférentiellement, Ar₁ représente un phényle substitué par un atome de chlore ou de brome, et Ar₂ représente un
15 phényle substitué par au moins 2 atomes d'halogène; les deux atomes d'halogène identiques ou différents étant choisis parmi le chlore ou le brome.

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

20 Dans les préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

AcOEt : Acétate d'éthyle

BH₃/DMS : complexe Borane-diméthylsulfure

BOC : t-butyloxycarbonyl

CCM : chromatographie couche mince

25 DCM : dichlorométhane

DEAD : diéthylazodicarboxylate

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

MeOH : méthanol

Ni Raney : Nickel de Raney[®]

30 pyBOP : hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yloxytris(pyrrolidino) phosphonium

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

TEA : triéthylamine

TFA : acide trifluoroacétique

35 THF : tétrahydrofurane

Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés à 250 MHz dans le DMSO-d₆. Pour l'interprétation des spectres, on utilise les abréviations suivantes :

s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, qui : quintuplet, m : massif, sl : singulet large, dd : doublet de doublet.

Les composés selon l'invention sont analysés par couplage HPLC-UV-MS (chromatographie liquide haute performance – détection UV et détection masse) ou bien UPLC-UV-MS (chromatographie liquide ultra performance – détection UV et détection masse). On mesure le pic moléculaire (MH⁺) et le temps de rétention (tr) en minutes (mn). Pour l'HPLC, l'appareil utilisé est composé d'une chaîne chromatographique Agilent HP1100 équipé d'un détecteur à barrette de diodes Agilent et d'un spectromètre de masse qui est soit:- un spectromètre de masse simple quadripôle ZQ Waters,

- un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro-Micro Waters.

Pour l'UPLC, l'appareil utilisé est composé d'une chaîne UPLC Waters Acquity équipé d'un détecteur à barrette de diodes Waters et d'un spectromètre de masse SQD Waters.

Les conditions analytiques sont les suivantes :

Conditions A (HPLC) :

On utilise une colonne Symmetry Waters[®] C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à température ambiante, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

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

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 10 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 5 minutes.

La détection UV est effectuée à 220 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique, dit electrospray (ESI) positif, à pression atmosphérique sur un spectromètre de masse simple quadripôle ZQ Waters.

Conditions B (HPLC) :

On utilise une colonne Symmetry Waters[®] C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à température ambiante, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

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

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 20 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 10 minutes.

La détection UV est effectuée à 220 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique, dit electrospray (ESI) positif, à pression atmosphérique sur un spectromètre de masse simple quadripôle ZQ Waters.

Conditions C (HPLC) :

5 On utilise une colonne Symmetry Waters® C18, commercialisée par Waters, de 2,1 x 50 mm, 3,5 µm, à température ambiante, débit 0,4 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

- solvant A : acétate d'ammonium 10 mM (pH environ 7)

- solvant B : acétonitrile.

10 Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 90 % en 10 minutes avec un plateau à 90 % de B pendant 5 minutes.

La détection UV est effectuée à 220 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique, dit electrospray (ESI) positif, à pression atmosphérique sur un spectromètre de masse triple quadripôle Quattro-Micro Waters.

15 **Conditions D (UPLC) :**

On utilise une colonne Acquity BEH C18, de 2,1 x 50mm ; 1,7 µm, à la température de 40°C, débit 1 ml/minute.

L'éluant est composé comme suit :

20 -solvant A : 0,005 % de TFA dans l'eau à environ pH 3,1 / acétonitrile (97 / 3)

-solvant B : 0,035% de TFA dans l'acétonitrile.

Gradient : Le pourcentage de solvant B varie de 0 à 95 % en 2,3 minutes avec un plateau à 95% de B pendant 0,6 minutes.

25 La détection UV est effectuée à 220 nm et la détection de masse en mode ionisation chimique, dit electrospray (ESI) positif, à pression atmosphérique sur un spectromètre de masse SQD Waters.

Conditions de spectrométrie de masse :

30 L'enregistrement des spectres de masse est effectué en mode electrospray (ESI) positif, afin d'observer les ions issus de la protonation de composés analysés (MH⁺), ou de la formation d'adduits avec d'autres cations tels que Na⁺, K⁺, etc.

Sauf indication contraire, les conditions A sont les conditions utilisées pour LC/MS.

EXEMPLES

35 Exemple 1 (Composé 4 du Tableau I.).

N-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(propylsulfonyl) amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

A) 2-{{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(methoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-dione

On place 10,0 g de [6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(methoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthanol obtenu selon un mode opératoire similaire à celui décrit dans la demande WO2006/042955A1 (préparation 4, étapes A à F), 3,57 g de phthalimide et 5,95 g de triphénylphosphine en solution dans 250 ml de THF.

A -10°C, et au goutte à goutte, on ajoute 4,23 g de DEAD puis on agite ensuite 5 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est dilué par 250 ml d'éther. La phase organique est lavée par 200 ml de solution Tampon PH=2, par 200 ml d'une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10%, par 200 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl, puis par 200 ml d'eau distillée. On sèche sur Na₂SO₄, on filtre puis on concentre sous pression réduite.

Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur silice en éluant avec un mélange DCM/Méthanol de 0 à 1% en 1 heure.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 12,0 g du produit attendu pur en CCM.

B) 1-[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(methoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthanamine

On place 12,0 g du composé obtenu à l'étape précédente et 1,0 ml d'hydrate d'hydrazine en solution dans 100 ml de méthanol puis on porte à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est amené à sec puis repris par 500 ml de DCM et 500 ml d'eau distillée. La phase organique est extraite par 100 ml d'acide chlorhydrique aqueux 10%, et cette phase acide est lavée par 250 ml de DCM.

La phase aqueuse est basifiée par 250 ml de solution aqueuse de soude à 10% puis extraite par 250 ml de DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 6,0 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 450,8 ; tr = 7,24 mn ;

C) N-{{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(methoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 2,0 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,79 g de 4-trifluorométhyl benzoyle chlorure et 2,12 ml de triéthylamine en solution dans 50 ml de DCM.

Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante puis lavé par 150 ml d'eau distillée.

La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 2,0 g de produit attendu.

D) LC/MS : $MH^+ = 622,8$; $tr = 12,12$ mn N- $\{[6-(4\text{-bromophényl})-5-(2,4\text{-dichlorophényl})-2-(\text{hydroxyméthyl})\text{pyridin-3-yl}]méthyl\}$ -4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 3,5 g du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 100 ml de DCM puis, à -30°C , on ajoute lentement 5,6 ml de tribromure de bore. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures puis est lavé par 200 ml d'eau distillée, est séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite.

Afin d'éliminer des traces de produit bromé pouvant se former au cours de la réaction, le résidu brut est traité de la manière suivante ; le résidu est redissout dans 200 ml d'un mélange v/v 50/50 dioxanne/eau et la solution est additionnée de 3,5 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures, filtré et concentré sous pression réduite.

Puis, le résidu d'évaporation est repris par 200 ml de DCM. Cette solution est lavée par 200 ml d'eau distillée, est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 2,3 g de produit attendu.

E) LC/MS : $MH^+ = 608,8$; $tr = 18,34$ mn N- $\{[6-(4\text{-bromophényl})-5-(2,4\text{-dichlorophényl})-2-[(1,3\text{-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl})méthyl]\text{pyridin-3-yl}]méthyl\}$ -4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 2,3 g du composé obtenu à l'étape précédente, 0,61 g de phthalimide et 1,2 g de triphénylphosphine en solution dans 95 ml de THF.

A -10°C , et au goutte à goutte, on ajoute 0,72 g de DEAD puis on agite ensuite 5 heures à température ambiante.

Le milieu réactionnel est dilué par 100 ml d'éther. La phase organique est lavée par 100 ml de solution Tampon $\text{PH}=2$, par 100 ml d'une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10%, par 100 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl , puis par 100 ml d'eau distillée. On sèche sur Na_2SO_4 , on filtre puis on concentre sous pression réduite.

Le produit brut ainsi obtenu est purifié sur silice en éluant avec un mélange DCM/Méthanol de 0 à 1% en 1 heure.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 2,2 g du produit attendu.

F) LC/MS : $MH^+ = 737,8$; $tr = 12,34$ mn N- $\{[2-(\text{aminométhyl})-6-(4\text{-bromophényl})-5-(2,4\text{-dichlorophényl})\text{pyridin-3-yl}]méthyl\}$ -4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 2,0 g du composé obtenu à l'étape précédente et 0,3 ml d'hydrate d'hydrazine en solution dans 50 ml de méthanol puis on porte à reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est amené à sec puis repris par 200 ml de DCM et 200 ml d'eau distillée. La phase organique est extraite par 50 ml d'acide chlorhydrique aqueux 10% et cette phase acide est lavée par 100 ml de DCM. La phase aqueuse est basifiée par 100 ml de solution aqueuse de soude à 10% puis extraite par 100 ml de DCM. La phase organique est séchée sur

Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 1,6 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 607,9 ; tr= 8,26 mn

5 G) N-{{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{[(propylsulfonyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 0,3 g du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 11 ml de DCM puis on ajoute à cette solution 0,24 ml de triéthylamine et 0,04 ml de chlorure de n-propanesulfonyle. L'ensemble est agité 1 heure à température ambiante puis on dilue par 50 ml de DCM. La phase organique est lavée par 100 ml d'eau distillée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit brut. Le brut est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH en 1h 30 mn.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 0,25 g du produit attendu sous forme base.

Le produit purifié est salifié sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard (dissolution de la base dans un solvant de type dichlorométhane, ajout d'éther chlorhydrique 2M, évaporation à sec, reprise du résidu d'évaporation par un solvant de type dichlorométhane, solution versée sur de l'éther éthylique, filtration du produit précipité, séchage). On obtient 0,22 g du chlorhydrate attendu.

LC/MS : MH⁺ = 714,0 ; tr= 12,02 mn

Exemple 2 (Composé 1 du tableau I).

25 N-{{[6-(4-bromophényl)-2-[(butyrylamino)méthyl]-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

A) N-{{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

On place 18,0 g du 1-[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthanamine obtenu à l'étape B) de l'exemple 1 en solution dans 200 ml de DCM suivi de 8,38 g d'acide 4-(trifluorométhylthio) benzoïque. 19,1 ml de triéthylamine et 19,63 g de PyBOP.

Le milieu est agité 3 heures à température ambiante puis est lavé successivement par 200 ml d'HCl 10%, par 200 ml d'une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10%, puis par 200 ml d'eau distillée.

La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit brut. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 1% MeOH en 1h.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 18,0 g de produit attendu.

LC/MS (Conditions C) : $MH^+ = 654,8$; $tr = 12,12$ mn

5 B) *N*-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

On place 2,0 g du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 100 ml de DCM puis, à $-30^{\circ}C$, on ajoute lentement 3,05 ml de tribromure de bore. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures puis est lavé par 150 ml d'eau distillée, est séché sur Na_2SO_4 , filtré et concentré sous pression réduite.

10 Afin d'éliminer des traces de produit bromé pouvant se former au cours de la réaction, le résidu brut est traité de la manière suivante :

Le résidu est redissout dans 150 ml d'un mélange v/v 50/50 dioxanne/eau et la solution est additionnée de 2,0 g de carbonate de potassium. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 5 heures, filtré et concentré sous pression réduite.

15 Le résidu d'évaporation est repris par 150 ml de DCM. Cette solution est lavée par 150 ml d'eau distillée, est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner 1,7 g de produit attendu.

LC/MS (Conditions B) : $MH^+ = 640,8$; $tr = 19,15$ mn

20 C) *N*-({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)méthyl]pyridin-3-yl}méthyl)-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

4,0 g de *N*-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide obtenus à l'étape précédente sont traités en suivant le mode opératoire employé à l'étape E) de l'Exemple 1 en respectant les quantités suivantes : 1,08 g de phthalimide, 1,68 g de triphénylphosphine et 1,20 g de DEAD, le tout dans 100 ml de THF.

25 On obtient 3,0 g de produit brut attendu..

LC/MS : $MH^+ = 769,9$; $tr = 12,69$ mn

30 D) *N*-{[2-(aminométhyl)-6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

3,0 g *N*-({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)méthyl]pyridin-3-yl}méthyl)-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide obtenus à l'étape précédente sont traités en suivant le mode opératoire employé à l'étape F) de l'exemple 1 en respectant les quantités suivantes : 0,2 ml d'hydrazine monohydrate dans 100 ml de méthanol.

35 On obtient finalement 2,0 g de produit attendu.

LC/MS : $MH^+ = 639,9$; $tr = 8,56$ mn

E) *N*-{[6-(4-bromophényl)-2-[(butyrylamino)méthyl]-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

On place 0,25 g de composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 10 ml de DCM. A cette solution, on ajoute 0,041 g de chlorure de butyryle et 0,12 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, dilué par 50 ml de DCM puis lavé par 50 ml d'eau distillée suivis de 50 ml d'HCl 10%, 50 ml d'une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10%, puis à nouveau 50 ml d'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit brut.

Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH en 1h 30 mn. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner le produit attendu sous forme base. Le produit purifié est salifié sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard.

On obtient 0,14 g du chlorhydrate attendu.

LC/MS : MH⁺ = 709,9 ; tr= 12,35 mn

Exemple 3 (Composé 8 du Tableau I)

N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(propylcarbamoyl) amino)méthyl}pyridin-3-yl)méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

On place 0,25 g de composé obtenu à l'étape D) de l'exemple 2 en solution dans 10 ml de DCM. A cette solution, on ajoute 0,033 g de n-propyle isocyanate et 0,11 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, dilué par 50 ml de DCM puis lavé par 50 ml d'eau distillée, séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite pour donner le produit brut. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH en 1h 30 mn. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner le produit attendu sous forme base.

Le produit purifié est salifié sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard. On obtient 0,175 g du chlorhydrate attendu.

LC/MS (Conditions B) : MH⁺ = 725,0 ; tr= 19,73 mn

Exemple 4 (Composé 11 du Tableau I)

Propyl ({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-[(4-[(trifluorométhyl)thio]benzoyl)amino)méthyl]pyridin-2-yl)méthyl}carbamate

On place 0,25 g de composé obtenu à l'étape D) de l'exemple 2 en solution dans 10 ml de DCM. A cette solution, on ajoute 0,047 g de n-propyle chloroformate et 0,11 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, dilué par 50 ml de DCM puis lavé par 50 ml d'eau distillée, séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite pour donner le produit brut. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH en 1h 30 mn.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 0,16 g de produit attendu.

LC/MS : $MH^+ = 726,0$; $tr = 12,78$ mn

5 Exemple 5 (Composé n°3 du Tableau I)

N-({6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(glycoloylamino)méthyl]pyridin-3-yl)méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide

On place 0,250 g de N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-
10 {[(méthoxy acétyl)amino]méthyl}pyridin-3-yl)méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]
benzamide obtenu en utilisant un mode opératoire similaire à celui de l'étape E) de
l'exemple 2 en solution dans 30 ml de DCM. Sous atmosphère d'azote et à -30°C, on
ajoute lentement 1,33 ml de tribromure de bore puis on agite le milieu réactionnel
pendant 12 h à température ambiante puis on ajoute 100 ml d'eau distillée et 100 ml
de DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous
15 pression réduite pour donner le produit brut. Ce dernier est redissout dans 20 ml d'un
mélange 50/50(v/v) dioxanne/eau auquel on ajoute 0.200 g de carbonate de potassium.
Cette suspension est portée à reflux sous agitation pendant 5 heures. Cette dernière
opération permet de transformer en alcool attendu les traces de produit bromé qui
peuvent se former au cours de la réaction de déméthylation avec BBr₃.

20 Après retour à température ambiante, le milieu est filtré puis le filtrat est amené à
sec, et repris par 150 ml de DCM.

La phase organique est lavée par 100 ml d'eau distillée, séchée sur Na₂SO₄,
filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu brut ainsi obtenu est purifié par
25 chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 6% MeOH
en 1h. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour
donner

0,200 g de produit attendu.

LC/MS : $MH^+ = 698,0$; $tr = 11,21$ mn

30 Exemple 6 (Composé 13 du Tableau I)

**N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[(2-hydroxyéthyl)(méthyl)
amino] méthyl}pyridin-3-yl)méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide**

A) [6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[4-(trifluorométhyl)benzoyl]
amino}méthyl)pyridin-2-yl)méthylméthanesulfonate

35 On place en solution dans 50 ml de DCM 1,0 g de N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-
dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl)méthyl}-4-(trifluorométhyl)
benzamide obtenu en utilisant un mode opératoire similaire à celui de l'étape B) de
l'exemple 2. A cette solution, on ajoute 0,43 ml de triéthylamine puis, à 0°C, 0,2 g de

chlorure de méthanesulfonyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante, dilué par 50 ml de DCM puis lavé par 50 ml d'eau distillée, séché sur Na₂SO₄, filtré et concentré sous pression réduite pour donner 1,0 g de produit attendu.

5

B) *N*-{[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(2-hydroxyéthyl)(méthyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 0,40 g du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 20 ml de DCM. A cette solution, on ajoute 0,048 g de 2-(méthylamino)éthanol et 160 µl de triéthylamine. Le mélange est agité à température ambiante puis additionné de 50 ml d'eau distillée et 50 ml de DCM. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu.

Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 3% MeOH. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner le produit attendu sous forme de base libre. Celle-ci est salifiée sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard.

On obtient 0,18g du chlorhydrate attendu.

LC/MS : MH⁺ = 665,9 ; tr = 8,35 mn.

20 Exemple 7 (Composé 17 du Tableau I)

N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-{{(2-fluorobenzyl)carbamoyl}amino}méthyl}pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide

A) 1-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(methoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthyl}-3-(2-fluorobenzyl)urée

25 On place 1,0 g de 1-[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(méthoxyméthyl)pyridin-3-yl]méthanamine obtenu selon un mode opératoire similaire à celui de l'étape B) de l'exemple 1 en solution dans 20 ml de DCM auxquels on ajoute 0.41 g de 2 fluorobenzyl isocyanate. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis lavée par 100 ml d'eau distillée. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu sous forme brute. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH.

30 Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner 1,1 g de produit attendu.

35 LCMS : MH⁺ = 557,9 ; tr = 10,78 mn

B) 1-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-(hydroxyméthyl)pyridin-3-yl)méthyl}-3-(2-fluorobenzyl)urée

5 1,1 g du composé obtenu à l'étape précédente est traité selon le mode opératoire employé à l'étape D) de l'exemple 1 en utilisant 3,94 ml de tribromure de bore.

Après traitement et purification par chromatographie sur silice (élution avec un mélange DCM/MeOH de 0 à 3% MeOH) et évaporation à sec, on obtient 0,9 g de l'alcool attendu.

LCMS : MH⁺ = 543,9 ; tr = 10,17 mn

10

C) [6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({(2-fluorobenzyl)carbamoyl}amino)méthyl)pyridin-2-yl)méthyl méthanesulfonate

15 0,5 g du composé obtenu à l'étape précédente est traité selon le mode opératoire employé à l'étape A) de l'exemple 6 en utilisant 0,105 g de chlorure de méthane sulfonyl, 0,15 ml de triéthylamine en solution dans 30 ml de DCM. Après traitement et évaporation, on obtient 0,57 g de produit attendu.

D) 1-{{2-(azidométhyl)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl)méthyl}-3-(2-fluorobenzyl)urée

20 On place 0,57 g du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 2 ml de DMF et on y ajoute 0,178 g d'azoture de sodium. Le mélange est agité 12 heures à température ambiante puis dilué avec 100 ml d'eau distillée et 100 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée par 100 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydrogénocarbonate de sodium, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée à sec pour
25 donner 0,45 g de produit attendu.

LCMS : MH⁺ = 569,0 ; tr = 11,35 mn

E) 1-{{2-(aminométhyl)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl)méthyl}-3-(2-fluorobenzyl)urée

30 0,45 g du composé obtenu à l'étape précédente est placé en solution dans 10 ml de THF sous atmosphère d'azote sec. 0,207 g de triphénylphosphine est ajouté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. Puis, 1 ml d'eau est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant 12 heures supplémentaires. Après évaporation du solvant, le résidu est repris par 75 ml d'eau distillée et 75 ml de DCM.
35 La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu.

Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 7% MeOH. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour conduire à 0,15 g de produit attendu.

LCMS (Conditions C) : $MH^+ = 543,0$; $tr = 9,24$ mn

5

F) *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[(2-fluorobenzyl)carbamoyl]amino}méthyl)pyridin-2-yl]méthyl}-2-méthoxyacétamide

0,15 g de l'amine obtenue à l'étape précédente est acylée au moyen de chlorure de méthoxyacétyle selon le mode opératoire employé à l'étape E) de l'exemple 2.

10

Pour ce faire, on utilise 0,033 g de chlorure d'acide et 88 µl de triéthylamine en solution dans 20 ml de DCM. Après traitement et évaporation des solvants, on récupère 0,1 g de produit attendu.

15

G) *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[(2-fluorobenzyl)carbamoyl]amino}méthyl)pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide

0,1 g du composé obtenu à l'étape précédente est traité selon le mode opératoire employé à l'exemple 5 en utilisant 0,18 ml de tribromure de bore. Après traitement, le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 6% MeOH.

20

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées à sec. La base libre est salifiée sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard pour donner 0,025 g du produit attendu.

LC/MS: $MH^+ = 601,0$; $tr = 9,70$ mn

25

Exemple 8 (Composé 18 du Tableau I)

N-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

30

A) *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(méthoxyacétyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

0,35 g de *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(méthoxyacétyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide est préparé à partir de 0,40 g de *N*-{[2-(aminométhyl)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide et de 0,084 g de chlorure de méthoxyacétyle en utilisant un mode opératoire similaire à celui de l'étape E) de l'exemple 2.

35

B) **N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl}méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide**

0, 35 g du composé obtenu à l'étape précédente est placé en solution dans 50 ml de DCM. Sous atmosphère d'azote et à -30°C, on ajoute lentement 0,6 ml de tribromure de bore puis on agite le milieu réactionnel pendant 12 heures à température ambiante. 100 ml d'eau distillée et 100 ml de DCM sont ajoutés. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu.

Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 5% MeOH. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées à sec. La base libre ainsi purifiée est salifiée sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard pour donner 0,12 g du produit attendu.

LC/MS (Conditions D) : MH⁺ = 622,0 ; tr = 1,94 mn

15

Exemple 9 (Composé 12 du Tableau I)

N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{2-(diméthylamino)éthyl}amino}méthyl}pyridin-3-yl}méthyl}-4-((trifluorométhyl)thio)benzamide

On place 0,61 g de N,N diméthyléthylène diamine et 0,288 g de K₂CO₃ dans 20 ml d'acétonitrile. Le mélange est porté à reflux puis on y ajoute 0,5 g de {6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-[(4-((trifluorométhyl)thio)benzoyl)amino]méthyl} pyridin-2-yl}méthyl méthanesulfonate obtenu selon un mode opératoire similaire à celui de l'étape A) de l'exemple 6. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à reflux puis concentré à sec sous pression réduite. Le résidu d'évaporation est repris par 150 ml de DCM et 150 ml d'eau distillée. La phase organique est séchée sur est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit sous forme brute. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 4% MeOH.

Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner le produit attendu sous forme base. Le produit purifié est salifié sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard. On obtient 0,030 g du chlorhydrate attendu.

LC/MS : MH⁺ = 711,0 ; tr=7,58 mn

Exemple 10 (Composé 20 du Tableau II)

N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{2-(diméthylamino)éthoxy}méthyl}pyridin-3-yl}méthyl}-4-((trifluorométhyl)thio)benzamide

On place 0,10 g de N,N diméthyl éthanolamine et 0,11 g de *tert*-butoxide de potassium dans 19 ml de dioxanne et on agite le mélange pendant 20 minutes à température ambiante.

5 0,6 g de {6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-[(4-[(trifluorométhyl)thio]benzoyl}amino)méthyl]pyridin-2-yl}méthyl méthanesulfonate obtenu selon un mode opératoire similaire à celui de l'étape A) de l'exemple 6 est mis en solution dans 4 ml de dioxanne puis ajouté au milieu réactionnel. L'agitation du milieu réactionnel est poursuivie pendant 12 heures à température ambiante puis on évapore à sec et le résidu d'évaporation est repris par 150 ml de DCM et 150 ml d'eau distillée.

10 La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit.

Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 3% MeOH en 1h 30 mn.

15 Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner le produit attendu sous forme base.

Le produit purifié est salifié sous forme de chlorhydrate selon la méthode standard. On obtient 0,170 g du chlorhydrate attendu.

LC/MS : MH⁺ = 711,9 ; tr = 8,73 mn

20 Exemple 11 (Composé n° 21 du Tableau II)

[6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-({[4-(trifluorométhyl)benzoyl]amino}méthyl)pyridin-2-yl]méthyl propylcarbamate

25 On place 0,300 g du composé obtenu à l'étape D) de l'exemple 1 en solution dans 10 ml de DCM et on y ajoute 0,046 g de n-propylisocyanate. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis additionné de 100 ml d'eau distillée et 100 ml de DCM. La phase organique est lavée par 100 ml d'eau distillée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,400 g de produit brut. Ce dernier est purifié par chromatographie sur silice en éluant par un gradient DCM/MeOH de 0 à 2% MeOH en 1h 30 mn.

30 Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et amenées à sec pour donner

0,15 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 693,8 ; tr = 12,06 mn

35 Exemple 12 (Composé 26 du tableau III)

N-{{[2-(2-aminoéthoxy)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

A) 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxynicotinonitrile

On place 12,6 g de 6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile obtenu selon un mode opératoire similaire à celui de la demande WO/2003 082191 A1 (étape B de l'exemple 1) en solution dans 48 ml de chloroforme. On ajoute 37,5 g de carbonate d'argent puis 21 ml d'iodure de méthyle et on chauffe à reflux et à l'abri de la lumière pendant 12 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est lavé à l'eau, séché sur Na₂SO₄, filtré et amené à sec pour donner le produit brut.

Le produit attendu est séparé du 6-(4-chloro-phényl)-5-(2,4-dichloro-phényl)-1-méthyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridine-3-carbonitrile par chromatographie sur silice en éluant au DCM//MeOH de 0 à 1 % en 1 heure. Les fractions de produit purifié sont réunies et concentrées à sec. On obtient 4,33 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 388,8 ; tr=12,28 mn

B) 1-[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxypyridin-3-yl]méthanamine

8,7 g du composé obtenu à l'étape précédente sont dissous dans 200 ml d'éthanol absolu. A cette solution, on ajoute 40 ml d'ammoniaque aqueux à 20%, 49 ml d'eau distillée et 4 spatules de Nickel de Raney. Après la mise en contact avec l'hydrogène, le milieu agité vigoureusement jusqu'à absorption du volume de gaz théorique.

Le Nickel est alors éliminé par filtration. Le solide est rincé à l'éthanol absolu et le filtrat est concentré sous pression réduite pour donner 8,54 g de produit brut.

LC/MS : MH⁺ = 392,9 ; tr = 7,53 mn

C) *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-méthoxypyridin-3-yl]méthyl} - 4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 4,04 g du produit obtenu à l'étape précédente en solution dans 68 ml de DCM puis on y ajoute 2,39 g d'acide 4-trifluorométhyl benzoïque, 5,06 ml de triéthylamine et 12,32 g de pyBOP. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est lavé par 100 ml d'eau distillée, séché sur Na₂SO₄, filtré puis évaporé à sec. Le résidu brut ainsi obtenu est purifié une première fois sur silice en éluant au DCM pur pendant 1 heure. Les fractions de purification sont réunies et amenées à sec pour donner 5,0 g de produit purifié.

Une fraction aliquote de 0,5g de ce produit a été purifiée une seconde fois en flash chromatographie sur cartouche de phase inverse C18 en éluant avec un mélange méthanol/eau de 75/25 à 85/15 en 1 heure et 30 minutes. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,281 g du produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 564,8 ; tr = 12,62 mn ;

D) *N*-{[6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-hydroxypyridin-3-yl]méthyl} - 4-(trifluorométhyl)benzamide

4,5 g du produit purifié une seule fois à l'étape précédente sont dissous dans 21 ml d'acide acétique. 21 ml d'acide bromhydrique sont ajoutés et le milieu réactionnel est porté à reflux 15 minutes. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est versé sur 75 ml de soude aqueuse à 10% à 0°C.

5 La phase aqueuse est extraite par 150 ml d'AcOEt. La phase organique ainsi obtenue est lavée par 100 ml d'eau distillée, 100 ml d'une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite.

On obtient 3,81 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 550,8 ; tr = 10,69 mn

10 E) N-({6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)éthoxy]pyridin-3-yl)méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 1 g de composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 36 ml de toluène. A cette solution, on ajoute 2,0 g de carbonate d'argent suivis de 2,32 g de N-(2-bromoéthylphthalimide). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 48 heures puis, après retour à température ambiante, le carbonate d'argent est éliminé par filtration. Le filtrat est lavé par 150 ml d'eau distillée, séché sur Na₂SO₄ filtré puis concentré sous pression réduite pour donner 1,31 g de produit attendu.

LC/MS : MH⁺ = 723,9 ; tr = 12,81 mn

F) N-{{2-(2-aminoéthoxy)-6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl)méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

20 On place 0,74 g de composé obtenu dans l'étape précédente en solution dans 6,5 ml de méthanol et on ajoute 0,06 ml d'hydrazine monohydrate puis on porte à reflux pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est amené à sec. Le résidu est repris par 250 ml d'eau et 250 ml de DCM. La phase organique est extraite par 250 ml d'HCl 10%. La phase aqueuse acide est relavée par 100 ml de DCM puis basifiée à la soude diluée et extraite par 100 ml de DCM.

25 La phase organique est lavée par 100 ml de solution aqueuse saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄ filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,527 g de produit brut attendu.

30 Une fraction aliquote de 0,230 g de ce produit a été purifiée en flash chromatographie sur cartouche de phase inverse C18 en éluant avec un mélange méthanol/eau de 60/40 à 90/10 en 1 heure et 30 minutes. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,069 g du produit attendu purifié.

LC/MS : MH⁺ = 594,0 ; tr = 8,55 mn

35

Exemple 13 (Composé n° 22 du Tableau III)

N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{2-[(méthylsulfonyl)amino]éthoxy}pyridin-3-yl)méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide

On place 0,4 g du composé obtenu à l'étape F) de l'exemple 12 en solution dans 13 ml de DCM. A cette solution, on ajoute 0,1 ml de triéthylamine et 0,06 ml de chlorure de méthanesulfonyle et on agite l'ensemble 2 heures à température ambiante.

5 Le milieu réactionnel est dilué à 100 ml de DCM puis lavé par 100 ml d'eau distillée.

La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,411 g de produit brut. Ce dernier est purifié en flash chromatographie sur cartouche de phase inverse C18 en éluant avec un mélange méthanol/eau de 75/25 à 85/15 en 1 heure.

10 Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,275 g du produit attendu purifié.

LC/MS: MH⁺ = 671,8 ; tr = 11,83 mn

Exemple 14 (Composé n° 27 du Tableau III)

15 **N-[[6-(4-chlorophényl)-2-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthoxy}-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)benzamide**

20 On place 0,300 g du composé obtenu au F) de l'exemple 12 en solution dans 13 ml de DCM. A cette solution, on ajoute successivement 0,053 g d'acide cyclopropane carboxylique, 0,25 ml de triéthylamine et 0,318 g de PyBOP. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures puis additionné de 100 ml d'eau distillée et 100 ml de DCM. La phase organique est lavée par 100 ml d'eau distillée, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée sous pression réduite pour donner 0,500 g de produit brut.

25 Ce dernier est purifié en flash chromatographie sur cartouche de phase inverse C18 en éluant avec un gradient de solvant méthanol/eau de 60/40 à 80/20 en 1 heure puis un plateau à 80/20 pendant 1 heure supplémentaire. Les fractions contenant le produit purifié sont réunies et concentrées sous pression réduite pour donner 0,231 g du produit attendu purifié.

LC/MS: MH⁺ = 661,9 ; tr = 12,09 mn

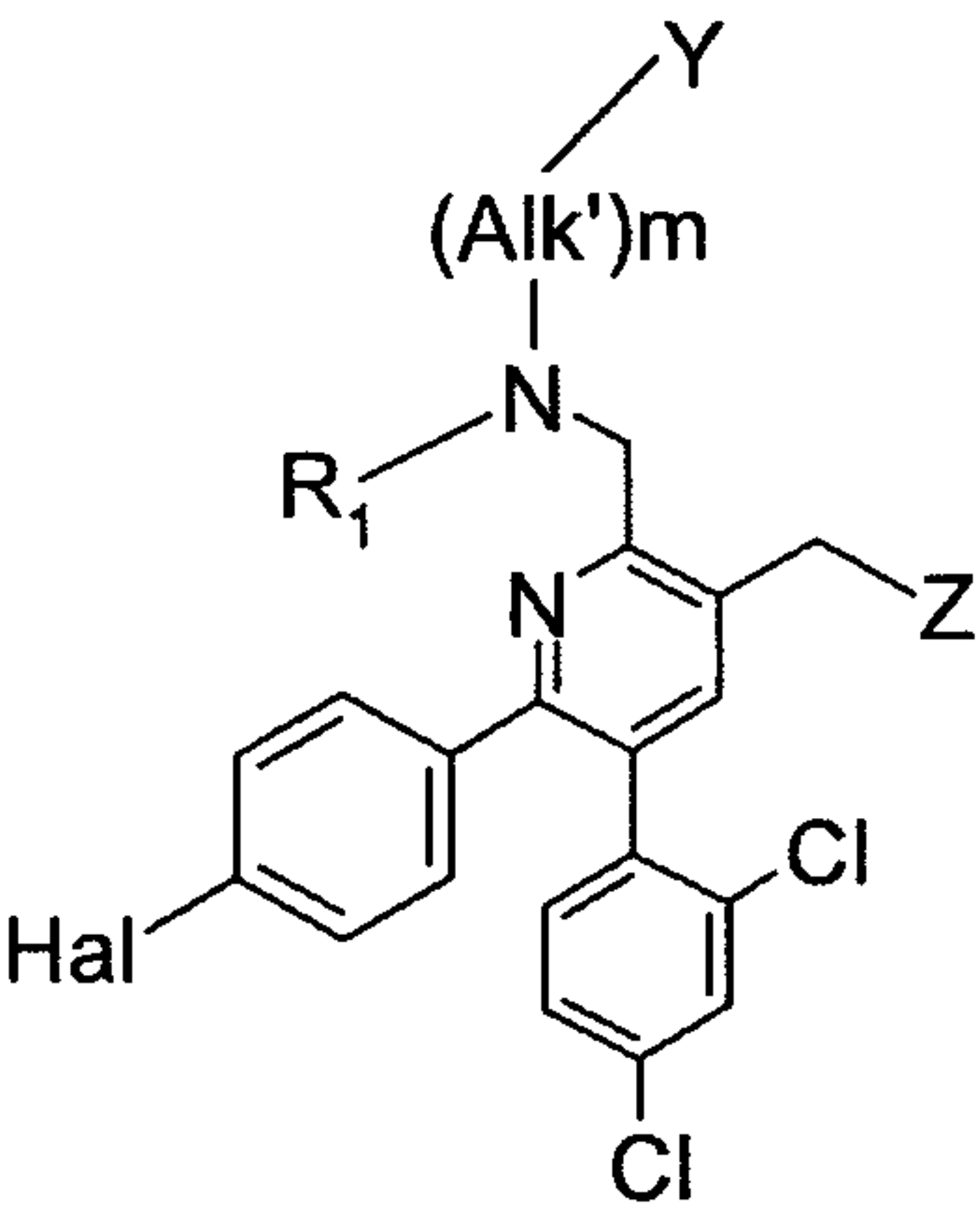
30 Les tableaux ci-après I, II et III indiquent les caractéristiques des composés préparés ci-avant ainsi que de composés préparés à partir de modes de préparation similaires.

Ainsi, les tableaux qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de composés selon l'invention.

35 Dans les tableaux ci-après, nC₃H₇ et iC₃H₇ représentent respectivement un groupe propyle et isopropyle.

TABLEAU I

5



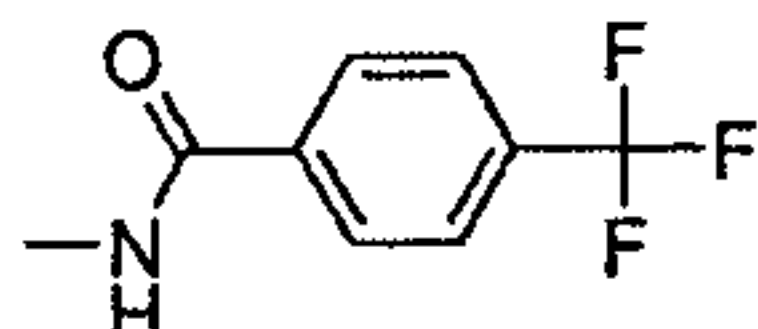
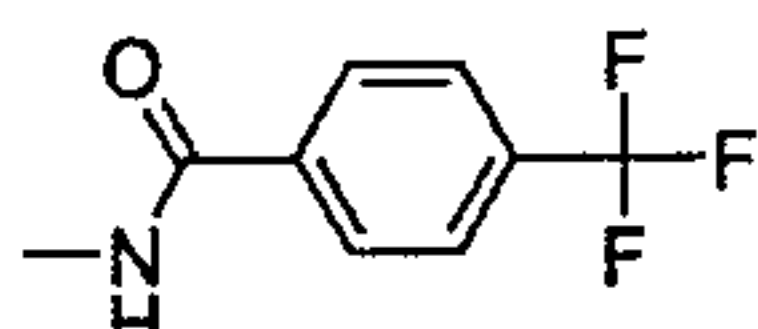
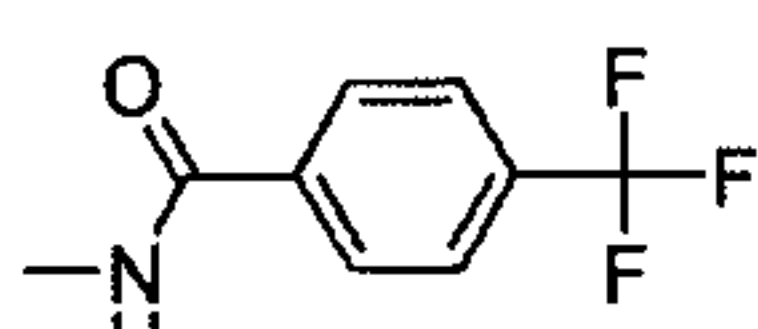
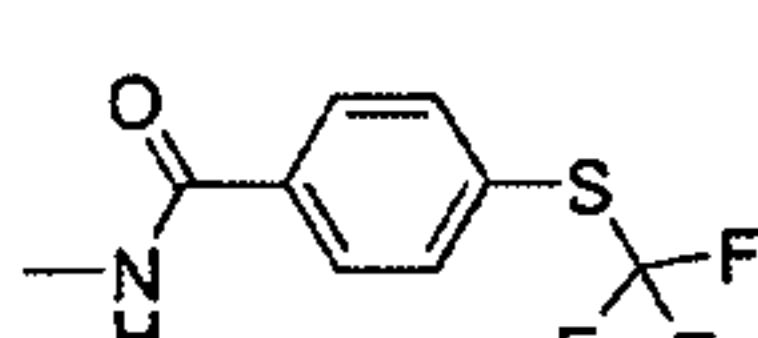
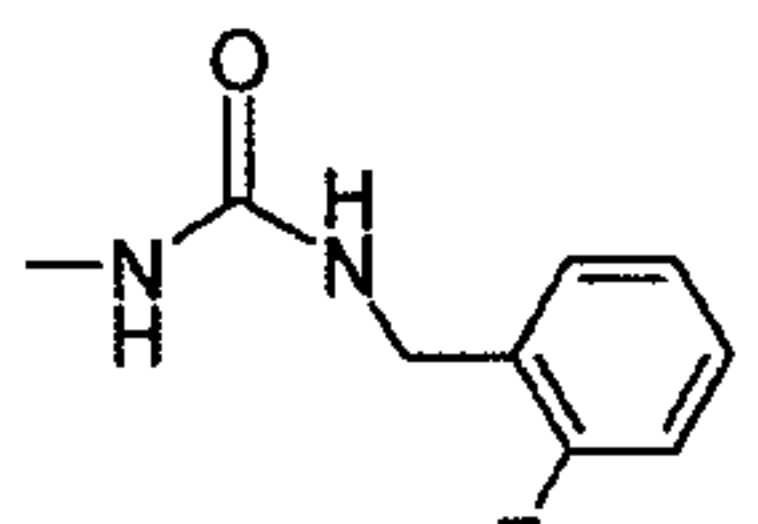
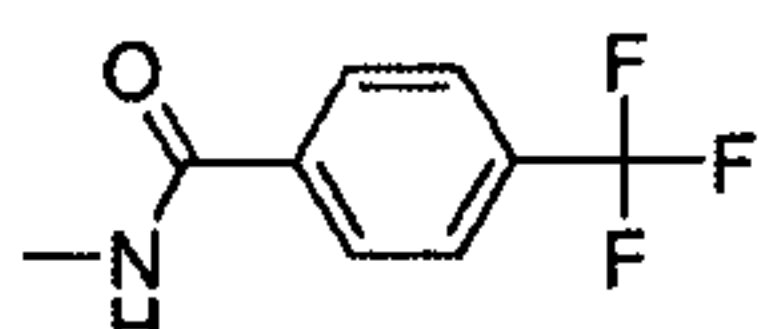
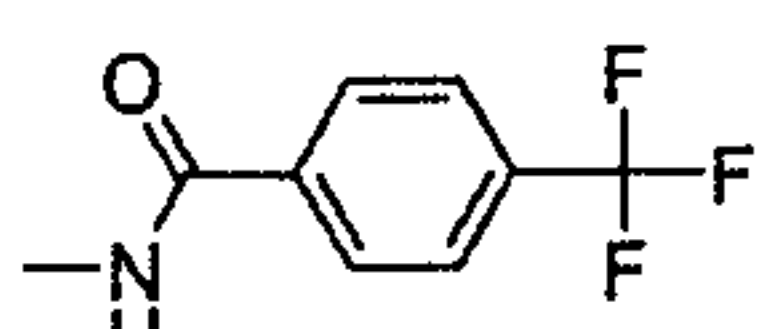
10

Composés N°	Sel	Mode de préparation selon	(Alk) m	Y	Z	R ₁	Hal	tr (mn)	MH ⁺	conditions LCMS
1	HCl	Ex 2	m = 0	-CO-nC ₃ H ₇		H	Br	12,35	709,9	A
2	HCl	Ex 2	m = 0	-CO-CH ₂ .OCH ₃		H	Br	12,03	711,9	A
3	HCl	Ex 5	m = 0	-CO-CH ₂ OH		H	Br	11,21	698,0	A
4	HCl	Ex 1	m = 0	-SO ₂ -nC ₃ H ₇		H	Br	12,02	714,0	A

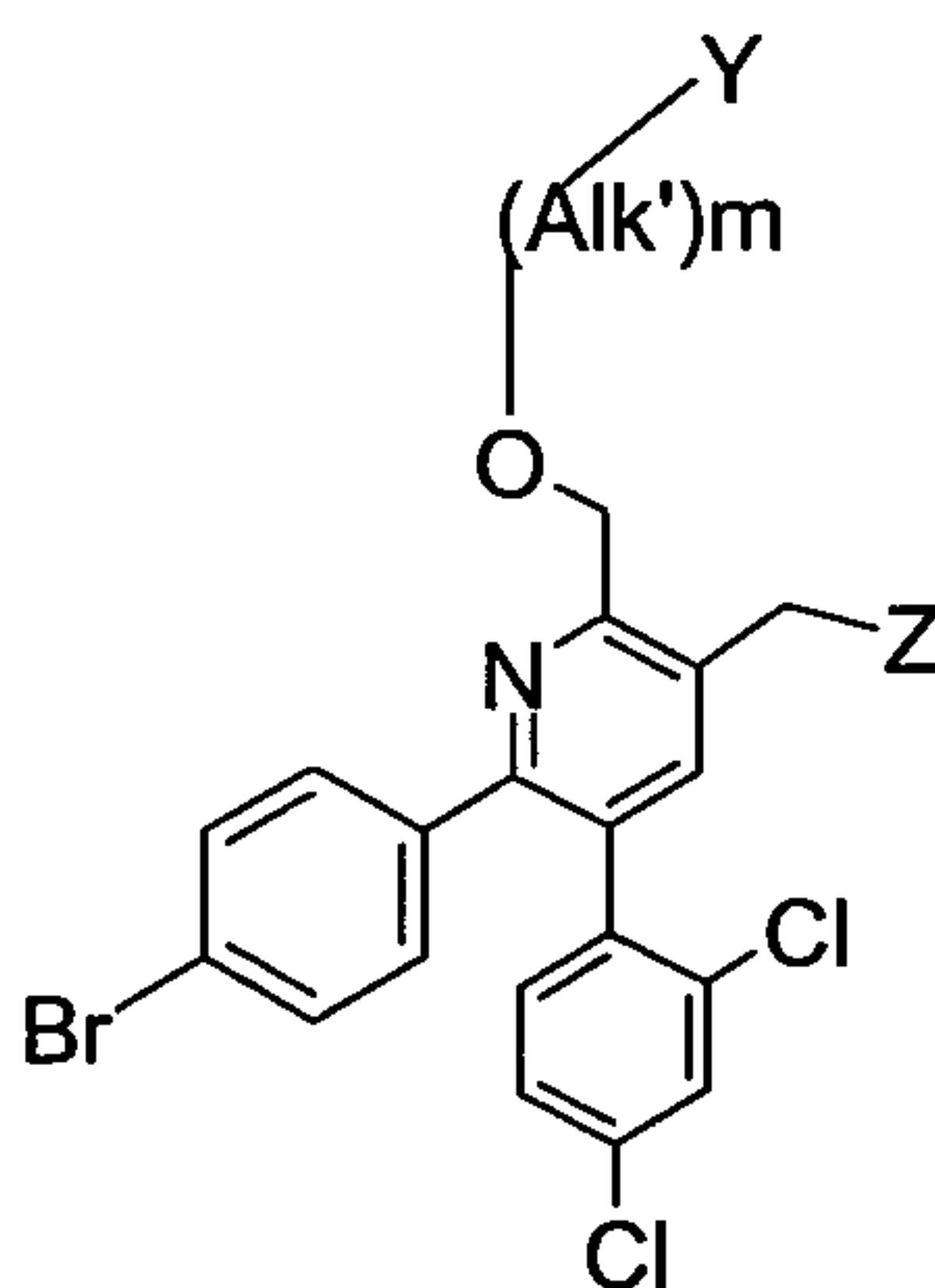
35

5	HCl	Ex 1	m = 0			H	Br	12,65	815,9	A
---	-----	------	-------	--	--	---	----	-------	-------	---

5	6	HCl	Ex 1	m = 0			H	Br	20,84	829,9	B
	7	/	Ex 1	m = 0	-SO ₂ -CH ₃		H	Br	19,25	717,9	B
	8	HCl	Ex 3	m = 0	-CO-NH-nC ₃ H ₇		H	Br	19,73	725,0	B
	9	/	Ex 3	m = 0	-CO-NH-C ₆ H ₅		H	Br	20,57	759,0	B
	10	/	Ex 3	m = 0	-CS-NH-nC ₃ H ₇		H	Br	19,9	708,9	B
25	11	/	Ex 4	m = 0	-CO-O-nC ₃ H ₇		H	Br	12,78	726,0	A
30	12	HCl	Ex 9	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂		H	Br	7,58	711,0	A

5	13	HCl	Ex 6	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-OH		CH ₃	Br	8,35	665,9	A
10	14	HCl	Ex 6	m = 1 et Alk' = (CH ₂)	-CO-NH ₂		CH ₃	Br	8,36	678,9	A
15	15	HCl	Ex 6	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-SO ₂ -CH ₃		CH ₃	Br	8,71	727,9	A
20	16	HCl	Ex 5	m=0	-CO-CH ₂ OH		H	Cl	11,08	653,9	A
25	17	HCl	Ex 7	m=0	-CO-CH ₂ OH		H	Cl	9,70	601,0	A
30	18	HCl	Ex 8	m=0	-CO-CH ₂ OH		H	Cl	1,94	622,0	D
	19	HCl	Ex 8	m=0	-CO-(CH ₂) ₂ -OH		H	Cl	1,86	636,0	D

5



10

15

20

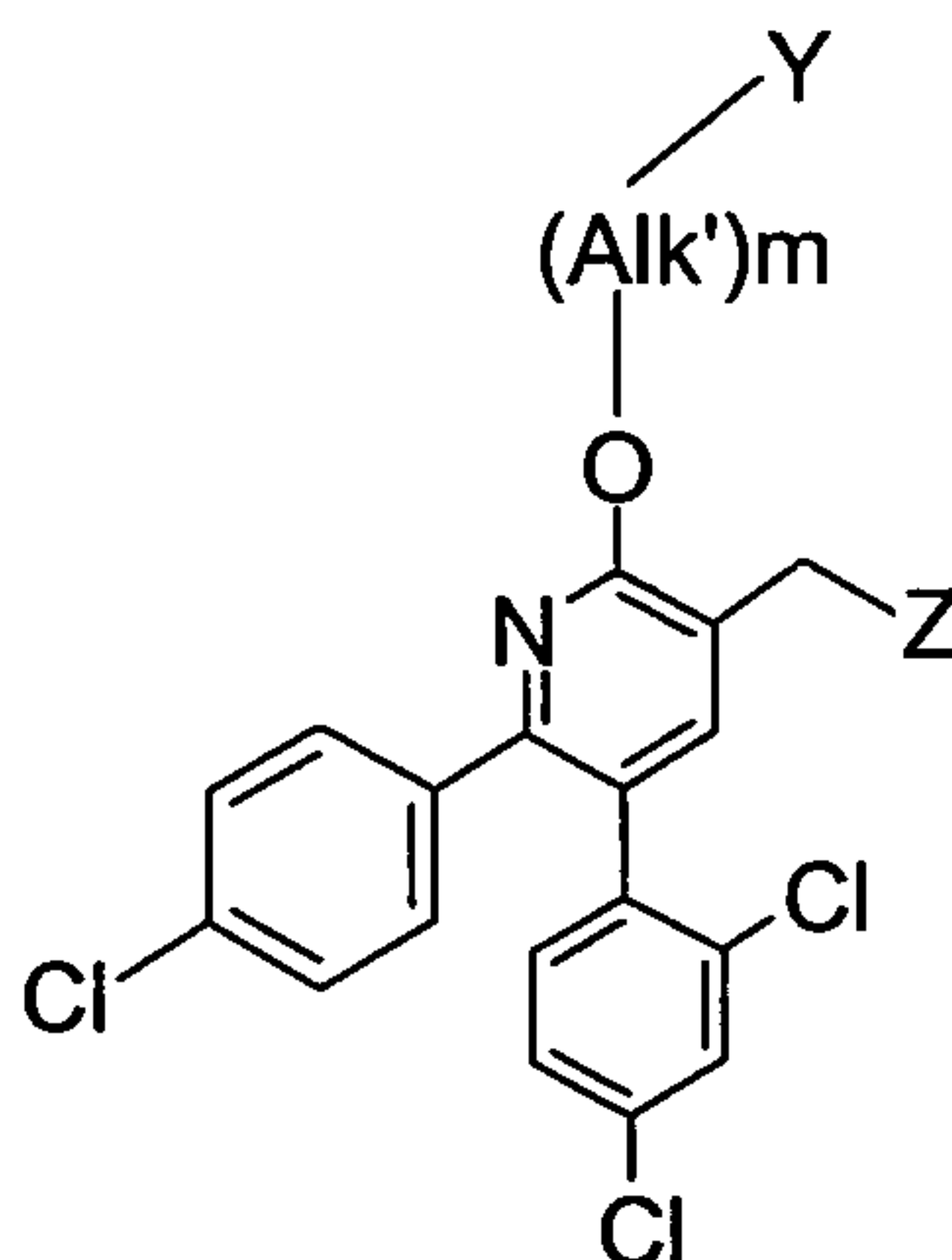
25

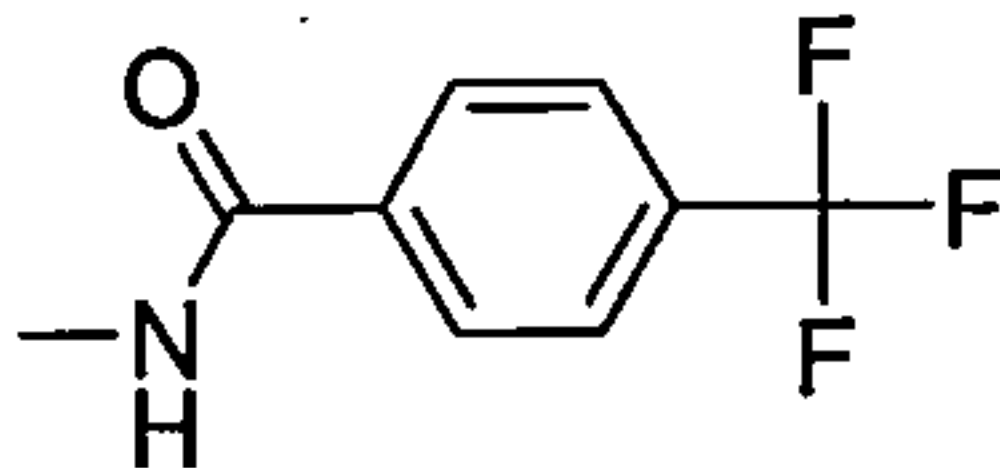
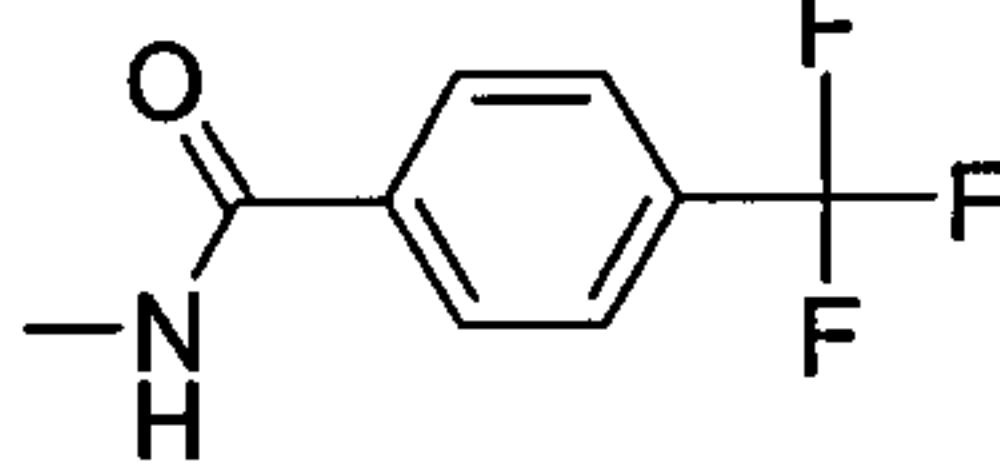
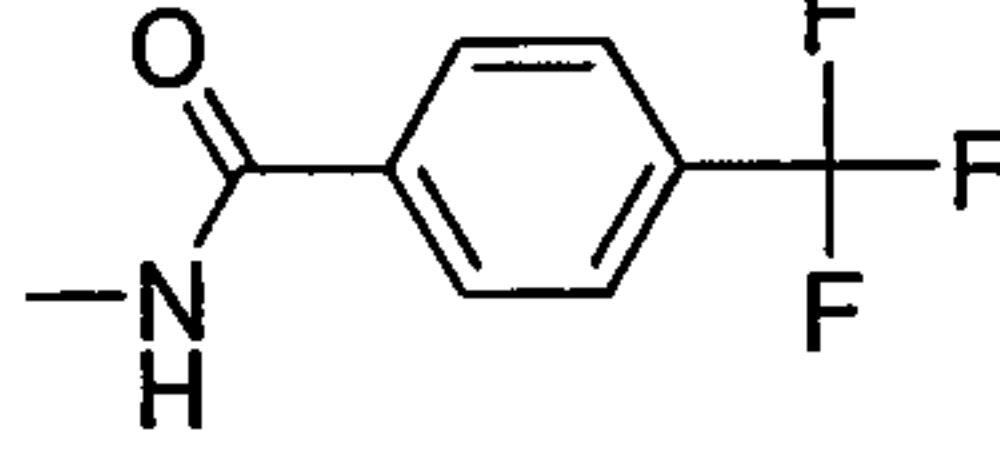
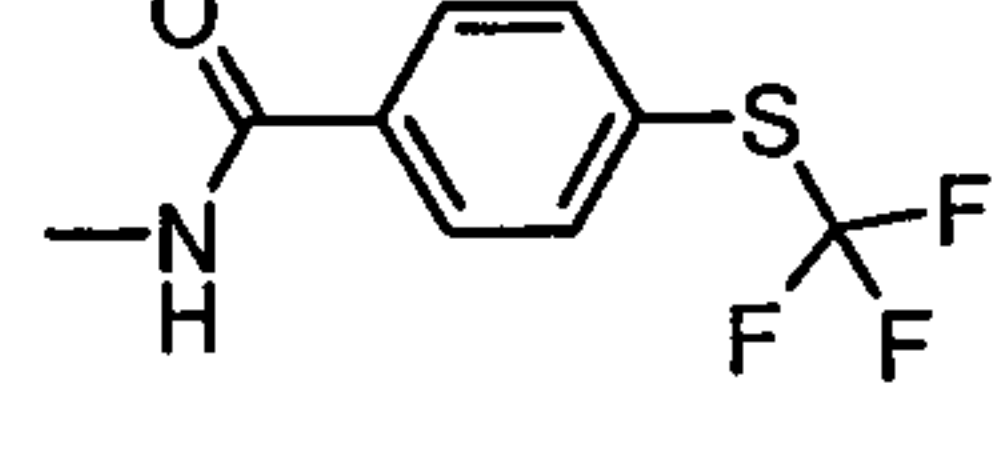
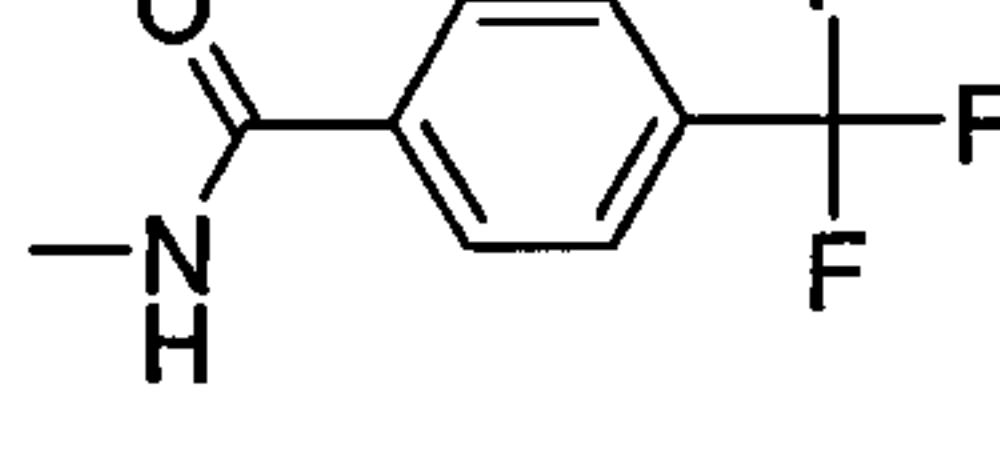
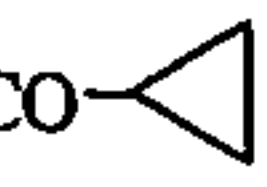
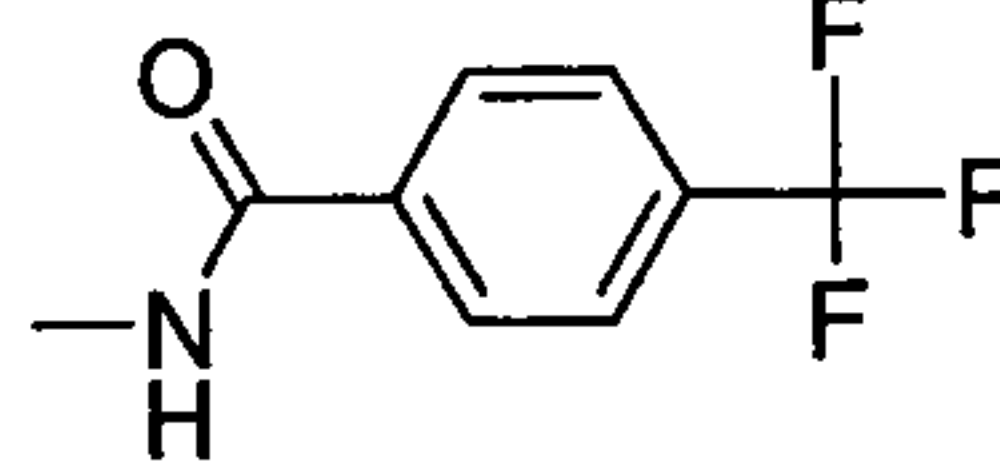
Composés No	Sel	Mode de préparation selon	m et Alk'	Y	Z	tr (mn)	MH+	conditions LCMS
20	HCl	Ex 10	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-N(CH ₃) ₂		8,73	711,9	A
21	/	Ex 11	m = 0	-CO-NH- nC ₃ H ₇		12,06	693,8	A

TABLEAU III

30

35



	Composés N°	Sel	Mode de préparation selon	m et Alk'	Y	Z	tr (mn)	MH+	conditions LCMS
5									
10	22	/	Ex 13	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		11,83	671,8	A
15	23	/	Ex 13	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₃	-NH-SO ₂ -CH ₃		11,88	686,0	A
20	24	/	Ex 13	m = 1 et Alk' = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -iC ₃ H ₇		20,03	700,0	B
25	25	/	Ex 13	m = 1 et Alk = (CH ₂) ₂	-NH-SO ₂ -CH ₃		12,19	703,8	A
30	26	/	Ex 12	m = 1 et Alk = (CH ₂) ₂	-NH ₂		8,55	594,0	A
35	27	/	Ex 14	m = 1 et Alk = (CH ₂) ₂	-NH-CO- 		12,09	661,9	A

Les analyses effectuées par RMN pour les composés 3, 13 à 19 sont données ci-après :

Composé 3

5 RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : s : 2H ; 4,64 : d : 2H ; 4,70 : d : 2H ; 7,25 : d : 2H ; 7,34 : d : 1H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,51 : d : 2H ; 7,66 : d : 1H ; 7,71 : s : 1H ; 7,84 : d : 2H ; 8,01 : d : 2H ; 8,41 : t : 1H ; 9,30 : t : 1H.

Composé 13

10 RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,00 - 3,14 : m : 3H ; 3,29 - 3,54 : m : 2H ; 3,76 - 3,96 : m : 2H ; 4,62 : d : 2H ; 4,74 - 5,09 : m : 2H ; 5,37 : sl : 1H ; 7,28 7,41 : m : 3H ; 7,46 - 7,61 : m : 3H ; 7,71 : d : 1H ; 7,86 : d : 2H ; 7,90 : s : 1H ; 8,12 : d : 2H ; 9,53 : t : 1H ; 9,69 : sl : 1H.

Composé 14

15 RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,05 : s : 3H ; 3,94 - 4,29 : m : 2H ; 4,62 : d : 2H ; 4,80 - 5,08 : m : 2H ; 7,29 : d : 2H ; 7,35 : d : 1H ; 7,46-7,58 : m : 3H ; 7,71 : d : 1H ; 7,77 : s : 1H ; 7,86 : d : 2H ; 7,90 : s : 1H ; 8,04 : s : 1H ; 8,11 : d : 2H ; 9,52 : t : 1H ; 9,74 : sl : 1H.

Composé 15

20 RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,05 : s : 3H ; 3,11 : s : 3H ; 3,81 - 3,93 : m : 4H ; 4,63 : d : 2H ; 4,88 - 5,14 : m : 2H ; 7,30- 7,40 : m : 3H ; 7,45 - 7,59 : m : 3H ; 7,70 : d : 1H ; 7,85 : s : 1H ; 7,89 : d : 2H ; 8,14 : d : 2H ; 9,57 : t : 1H ; 10,28 : sl : 1H.

25

30

35

Composé 16

RMN¹H : DMSO-d₆ (: 250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : s : 2H ; 4,65 : d : 2H ; 4,71 : d : 2H ; 7,26 - 7,42 : m : 5H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,67 : d : 1H ; 7,71 : s : 1H ; 7,84 : d : 2H ; 8,01 : d : 2H ; 8,41 : t : 1H ; 9,30 : t : 1H.

5

Composé 17

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,90 : s : 2H ; 4,21 - 4,31 : m : 2H ; 4,35 - 4,43 : m : 2H ; 4,60 : d : 2H ; 6,58 : sl : 1H ; 6,68 : sl : 1H ; 6,98 - 7,18 : m : 2H ; 7,33 : s : 7H ; 7,50 : dd : 1H ; 7,58 : s : 1H ; 7,70 : d : 1H ; 8,38 : t : 1H.

10

Composé 18

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 3,91 : d : 2H ; 4,66 : d : 2H ; 4,71 : d : 2H ; 5,66 : t : 1H ; 7,26 - 7,43 : m : 5H ; 7,47 : dd : 1H ; 7,67 : d : 1H ; 7,70 : s : 1H ; 7,88 : d : 2H ; 8,09 : d : 2H ; 8,42 : t : 1H ; 9,34 : t : 1H.

15

Composé 19

RMN¹H : DMSO-d₆ (250 MHz) δ (ppm) : 2,36 : t : 2H ; 3,66 : t : 2H ; 3,72 - 3,85 : m : 2H ; 4,65 : t : 2H ; 7,27 - 7,42 : m : 5H ; 7,44 : dd : 1H ; 7,64 - 7,71 : m : 2H ; 7,88 : d : 2H ; 8,10 : d : 2H ; 8,42 : t : 1H ; 9,35 : t : 1H.

20

Les composés de formule (I) possèdent une très bonne affinité *in vitro* (IC₅₀ ≤ 5.10⁻⁷M) pour les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁, dans les conditions expérimentales décrites par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Letters, 1994, 350, 240-244).

25

La nature antagoniste des composés de formule (I) a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrits dans M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 13973-13980, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 278, 871-878 et M. Bouaboula et al., J. Biol. Chem., 1997, 272, 22330-22339.

30

L'interaction d'un composé selon l'invention avec les récepteurs CB₁ présents dans le cerveau est déterminée chez la souris avec le test de binding ex vivo du [3H]-CP55940 après une injection intraveineuse ou une administration orale comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., FEBS Letters, 1994, 350, 240-244 et M. Rinaldi-Carmona et al., Life Sciences, 1995, 56, 1941-1947, M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 310, 905-914.

35

L'interaction d'un composé selon l'invention avec les récepteurs CB₁ présents à la périphérie est déterminée chez la souris avec le test de réversion de l'effet inhibiteur

du CP55940 sur le transit gastrointestinal après une administration orale comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2004, 310, 905-914.

Les composés de formule (I) sont compatibles avec leur utilisation en tant que médicament.

5 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 Ainsi les composés selon l'invention peuvent être utilisés chez l'homme ou chez l'animal (notamment chez les mammifères incluant de façon non limitative les chiens, les chats, les chevaux, les bovins, les moutons) dans le traitement ou la prévention de maladies impliquant les récepteurs aux cannabinoïdes CB₁.

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

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

30 Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des troubles mnésiques, des troubles cognitifs, en particulier dans le traitement des démences séniles, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans le traitement des troubles de l'attention ou de la vigilance.

35 De plus, les composés de formule (I) peuvent être utiles comme neuroprotecteurs, dans le traitement de l'ischémie, des traumatismes crâniens et le traitement des maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques : incluant la chorée, la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette.

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

Les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés comme médicaments dans la médecine humaine ou vétérinaire dans la prévention et le traitement des troubles de l'appétit, de l'appétence (pour les sucres, carbohydrates, drogues, alcools ou toute substance appétissante) et/ou des conduites alimentaires, notamment pour le traitement de l'obésité ou de la boulimie ainsi que pour le traitement du diabète de type II ou diabète non insulino-dépendant et pour le traitement des dyslipidémies, du syndrome métabolique. Ainsi les composés de formule (I) selon l'invention sont utiles dans le traitement de l'obésité et des risques associés à l'obésité, notamment les risques cardio-vasculaires.

De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés en tant que médicaments dans le traitement et la prévention des troubles gastro-intestinaux, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des vomissements, des troubles vésicaux et urinaires, des maladies du foie d'origine alcoolique ou non telles que la cirrhose chronique, la fibrose, la stéatose hépatique, la stéato-hépatite ; ainsi que des troubles d'origine endocrinienne, des troubles cardio-vasculaires, de l'hypotension, de l'athérosclérose, du choc hémorragique, du choc septique, de l'asthme, de la bronchite chronique, des maladies pulmonaires chroniques obstructives, du syndrome de Raynaud, du glaucome, des troubles de la fertilité, de l'accouchement prématuré, de l'interruption de grossesse, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, en particulier autoimmunes et neuroinflammatoires tel que l'arthrite rhumatoïde, l'arthrite réactionnelle, les maladies entraînant une démyélinisation, la sclérose en plaque, des maladies infectieuses et virales telles que les encéphalites, des accidents vasculaires cérébraux ainsi qu'en tant que médicaments pour la chimiothérapie anticancéreuse, pour le traitement du syndrome de Guillain-Barré et pour le traitement des maladies des os et de l'ostéoporose. De plus, les composés de formule (I) selon l'invention peuvent être utilisés pour leurs effets protecteurs contre la cardiotoxicité induite par les médicaments.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) sont tout particulièrement utiles pour la préparation de médicaments utiles pour la prévention et le traitement des désordres psychiatriques, en particulier la schizophrénie, les troubles de l'attention et de la vigilance, les troubles du déficit de l'attention et de l'hyperactivité (TDAH) chez les enfants hyperkinétiques; pour la prévention et le traitement des déficits mnésiques et des troubles cognitifs ; de la dépendance et du sevrage à une substance, en particulier la dépendance alcoolique, la dépendance nicotinique, le sevrage alcoolique et le sevrage tabagique ; des maladies neurodégénératives aiguës ou chroniques.

Plus particulièrement, les composés de formule (I) selon la présente invention sont utiles dans la préparation de médicaments utiles dans le traitement et la

5 prévention des troubles de l'appétit, les troubles de l'appétence, des troubles du métabolisme, l'obésité, le diabète de type II, le syndrome métabolique, la dyslipidémie, des troubles gastro-intestinaux, des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, des troubles psychotiques, de la dépendance alcoolique, de la dépendance nicotinique.

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

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

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

Les compositions pharmaceutiques selon la présente invention peuvent contenir à côté d'un composé de formule (I) un (ou plusieurs) autre principe actif utile dans le traitement des troubles et maladies indiquées ci-dessus.

20 Ainsi, la présente invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon la présente invention associé à un (ou plusieurs) principe actif choisi parmi l'une des classes thérapeutiques suivantes :

- 25 - un autre antagoniste ou modulateurs allosteriques des récepteurs CB₁ aux cannabinoïdes ;
- un modulateur des récepteurs CB₂ aux cannabinoïdes ;
- un antagoniste des récepteurs AT₁ de l'angiotensine II ;
- un inhibiteur de l'enzyme de conversion ;
- un antagoniste calcique ;
- 30 - un diurétique ;
- un bêta-bloquant ;
- un antihyperlipémiant ou un antihypercholestérolémiant ;
- un antidiabétique ;
- un autre agent anti-obésité ou agissant sur les troubles du métabolisme ;
- 35 - un agoniste nicotinique, un agoniste nicotinique partiel ;
- un antidépresseur, un antipsychotique, un anxiolytique ;
- un anticancéreux ou un agent antiprolifératif ;
- un antagoniste des opioïdes ;

ainsi que :

- un agent améliorant la mémoire ;
- un agent utile dans le traitement de l'alcoolisme ou des symptômes de sevrage ;
- un agent utile pour traiter l'ostéoporose ;
- 5 - un anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien ;
- un anti-infectieux ;
- un analgésique ;
- un antiasthmatique.

Selon un autre aspect de l'invention, le composé de formule (I), un de ses sels
10 pharmaceutiquement acceptables ou un de leurs solvats et l'autre principe actif associé peuvent être administrés de manière simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

On entend par « utilisation simultanée » l'administration des composés de la composition selon l'invention compris dans une seule et même forme pharmaceutique.

On entend par « utilisation séparée » l'administration, en même temps, des deux
15 composés de la composition selon l'invention chacun compris dans une forme pharmaceutique distincte.

On entend par « utilisation étalée dans le temps » l'administration successive, du premier composé de la composition de l'invention, compris dans une forme pharmaceutique, puis du deuxième composé de la composition selon l'invention, compris
20 dans une forme pharmaceutique distincte. Dans ce cas, le laps de temps écoulé entre l'administration du premier composé de la composition selon l'invention et l'administration du deuxième composé de la même composition selon l'invention n'excède généralement pas 24 heures.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration
25 orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel 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
30 orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration
35 rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

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

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

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration, à un
15 patient, d'une dose efficace d'un composé selon l'invention.

20

25

30

35

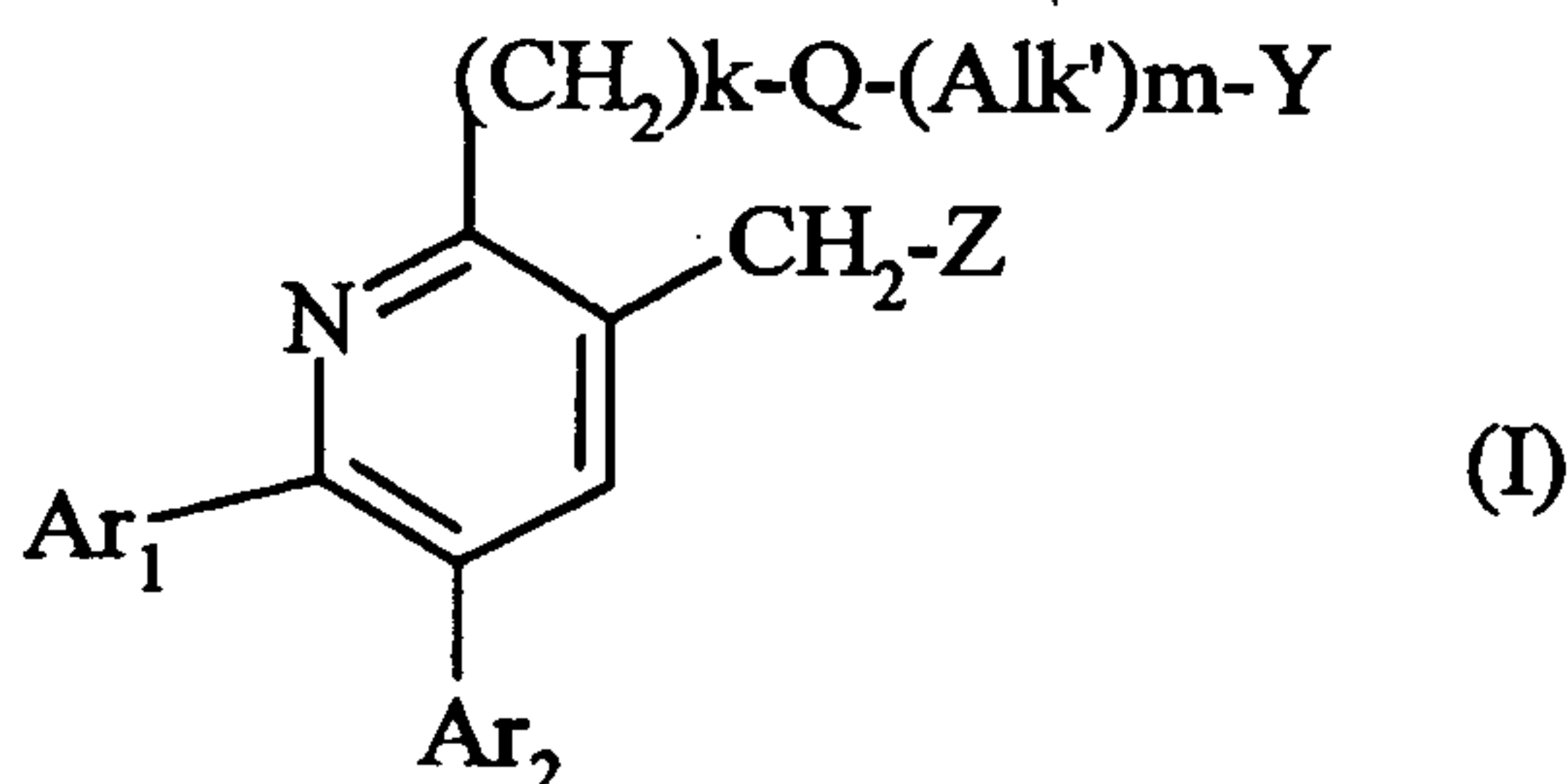
AMENDED CLAIMS

received by the International Bureau on 04 August 2009 (04.08.2009)

1. Composé de formule :

5

10



dans laquelle :

- Q représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un radical -NR₁- dans lequel R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- Z représente un groupe -N(R₃)XR₄, -N(R₃)COOR₅ ou -OCON(R₃)R₅ ;
- X représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆)- ou -CSN(R₆)- ;
- R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₄ représente :
 - . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ;
 - . un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou un groupe oxo ;
 - . un indolyle non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
 - . un tétrahydronaphtalényle ; un naphtalényle ;
 - . un benzothiophényle ou un benzofuryle ;
 - . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
 - . un benzodioxyle ;
 - . un phénoxyméthylène, un 1-phénoxyméthylène, les groupes phényle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou

- différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ; les groupes méthylène ou éthylène étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle ou par un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- . un phénylcyclopropyle, le groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- . un (C₁-C₂)alkylène substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi :
- (i) un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle, identiques ou différents ;
 - (ii) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcanoyle, cyano, nitro, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
 - (iii) un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- . de plus lorsque X représente un groupe -CON(R₆)- ou -CSN(R₆)-, R₄ peut représenter un groupe (C₁-C₆)alkanoyle ou un groupe benzoyle ou benzylcarbonyle, le groupe phényle desdits groupes étant non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- R₅ représente un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;

- R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- ou R₄ et R₆ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe (C₁-C₄)alcanoyle, un groupement NR₇R₈ ou CONR₇R₈, un groupe phényle ; ledit groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy ou trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio ou un groupement OS(O)_nAlk, S(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- R₇ et R₈ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇ et R₈ ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- Ar₁ et Ar₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alcoxy, (C₁-C₆)alkylthio, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, cyano, nitro, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇R₈ ;
- Y représente un groupe -R₁', -OR₅', -N(R₃')X'R₄', -N(R₃')COOR₅', -NR₇R₈', -CON(R₃')R₅', -CSN(R₃')R₅', -C(O)R₂', -C(O)-O-R₂', -SO₂R₂', -SO₂N(R₃')R₅' ou -OCON(R₃')R₅' ;
- R₁' représente un radical -CN ou un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou par un groupe oxo ;
- X' représente un groupe -CO-, -SO₂-, -CON(R₆')- ou -CSN(R₆')- ;
- R₂' représente :
 - . un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy,

- . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
 5 . un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk ou OS(O)_nAlk ;
 10 - R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₄' représente :
 . un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un
 15 groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, un atome d'halogène, un trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou cyano ;
 . un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou
 20 différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano, nitro ou un groupe oxo ;
 . un indolyne non substitué ou substitué par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
 25 . un tétrahydronaphtalényle ; un naphtalényle ;
 . un benzothiophényle ou un benzofuryle ;
 . un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)
 30 alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyl, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
 . un benzodioxyle ;
 35 . un phénoxyméthylène, un 1-phénoxyéthylène, les groupes phényle étant non substitués ou substitués une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyl, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈'; les groupes méthylène ou éthylène étant non

- substitués ou substitués une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ou par un (C₃-C₇)cycloalkyle ;
- 5 . un phénylcyclopropyle, le groupe phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- 10 . un (C₁-C₂)alkylène substitué par un ou deux substituants identiques ou différents choisis parmi :
- (i) un radical carbocyclique non aromatique en C₃-C₁₂ non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 15 (ii) un phényle non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alcanoyle, cyano, nitro, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- 20 (iii) un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, oxygéné, soufré ou azoté, saturé ou insaturé, non substitué ou substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, cyano ou nitro ;
- 25 . de plus lorsque X' représente un groupe -CON(R₆')- ou -CSN(R₆')-, R₄' peut représenter un groupe (C₁-C₆)alkanoyle ou un groupe benzoyle ou benzylcarbonyle, le groupe phényle desdits groupes étant non substitué ou substitué par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcanoyle, phényle, un groupement S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈' ;
- 30 - R₅' représente :
- .un atome d'hydrogène ;
- .un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃;
- 35 . un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
- .un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe

- (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhylthio, S(O)_nAlk, OS(O)_nAlk ou NR₇'R₈',
- 5 - ou R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle, un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un groupement NR₇'R₈', un groupement CONR₇'R₈' ; ledit groupe (C₁-C₄)alkyle étant substitué ou non par un groupe trifluorométhyle ; et ledit groupement phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, OS(O)_nAlk ou S(O)_nAlk ;
- 10 - R₆' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- 15 - ou R₄' et R₆' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un groupe (C₁-C₄)alkyle, un groupe phényle, un atome d'halogène, un hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, (C₁-C₄)alkylthio, un groupe oxo, (C₁-C₄)alcanoyle, NR₇'R₈' ou CONR₇'R₈' ; ledit groupe (C₁-C₄)alkyle étant substitué ou non par un groupe trifluorométhyle ; et ledit groupement phényle étant non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alkylthio, trifluorométhoxy, trifluorométhylthio, OS(O)_nAlk ou S(O)_nAlk ;
- 20 - R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- 25 - Alk représente un groupe (C₁-C₇)alkyle linéaire ou ramifié ;
- 30 - Alk' représente un groupe (C₁-C₅)alkyle linéaire ou ramifié ;
- 35 - n représente 0, 1 ou 2 ;
- k représente 1 ;
- m représente 0 ou 1 ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que les composés (I) correspondent aux composés suivants :
- les composés de formule (IA₁) avec Y représentant un groupe -C(O)R₂' ;
 - les composés de formule (IB₁) avec Y représentant un groupe -SO₂R₂' ;
 - 5 - les composés de formule (IC₁) avec Y représentant un groupe -CON(R₃')R₅' ;
 - les composés de formule (ID₁) avec Y représentant un groupe -CSNR₃'R₅' ;
 - les composés de formule (IE₁) avec Y représentant un groupe -C(O)-O-R₂' ;
 - les composés de formule (IF₁) avec Y représentant un groupe -NR₇'R₈' ;
 - 10 - les composés de formule (IJ₁) dans laquelle Y représente un groupe -OR₅' ;
 - les composés de formule (IM₁) dans laquelle Y représente un groupe -R₁' ;
- dans lesquelles k représente 1, Q représente le radical NR₁, R₁ étant de préférence un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, Alk' représente un groupe linéaire (C₂-C₄)alkyle, et les autres substituants sont tels que définis à la revendication 1 ;
- 15 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
3. Composés selon la revendication 2 caractérisés en ce que R₂', R₃', R₅', R₇' et R₈' ont les définitions suivantes :
- R₂' représente :
 - 20 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄)alcoxy, hydroxyle ou
 - 25 trifluorométhyle, ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio;
 - 30 - un benzyle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
 - 35 - R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₅' représente :
 - un atome d'hydrogène ;
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un

- atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
- 5 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- 10 - R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un groupe (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un trifluorométhyle ;
- 15 - R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;
- 20 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
4. Composés de formule (I) selon l'une ou quelconque des revendications 2 ou 3 caractérisés en ce que les composés correspondent aux composés de formule (IA₁), (IB₁), (IC₁) et (IJ₁) ;
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que les composés (I) correspondent aux composés suivants :
- 30 - les composés de formule (IB₂) avec Y représentant un groupe -SO₂R₂' ;
- les composés de formule (IC₂) avec Y représentant un groupe -CON(R₃')R₅' ;
- les composés de formule (IF₂) avec Y représentant un groupe -NR₇'R₈' ;
- les composés de formule (IJ₂) avec Y représentant un groupe -OR₅' ;
- les composés de formule (IK₂) avec Y représentant un groupe -SO₂N(R₃')R₅' ;
- 35 dans lesquelles k représente 1, Q représente un atome d'oxygène, Alk' représente un groupe linéaire (C₂-C₄)alkyle, et les autres substituants sont tels que définis à la revendication 1 ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.
6. Composés selon la revendication 5 caractérisés en ce que R₂', R₃', R₅', R₇' et R₈' ont les définitions suivantes :
- R₂' représente :

- un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un substituant choisi parmi CF₃, (C₁-C₄)alcoxy ou hydroxy ;
- un groupe carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
- un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- R₃' représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅' représente :
 - un atome d'hydrogène ;
 - un groupe (C₁-C₁₀)alkyle non substitué ou substitué par un groupe CF₃ ;
 - un radical carbocyclique non aromatique en (C₃-C₁₂), non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, hydroxyle, trifluorométhyle ou (C₁-C₄)alcoxy ;
 - un phényle non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylthio ou trifluorométhylthio ;
- R₃' et R₅' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un radical hétérocyclique de 3 à 8 atomes, contenant ou non un deuxième hétéroatome choisi parmi un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, non substitué ou substitué une ou plusieurs fois par des substituants identiques ou différents choisis parmi un atome d'halogène, un trifluorométhyle ou un groupe (C₁-C₄)alkyle non substitué ou substitué par un trifluorométhyle ;
- R₇' et R₈' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou R₇' et R₈' ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, constituent un radical hétérocyclique saturé de 4 à 8 atomes pouvant contenir un autre hétéroatome choisi parmi un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ;

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

7. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisés en ce que Z correspond à un des groupes suivants :
- (Z₁) : -N(R₃)COR₄ ;

- (Z₂) : -N(R₃)SO₂R₄ ;
- et (Z₃) : -N(R₃)CON(R₆)R₄ ;

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

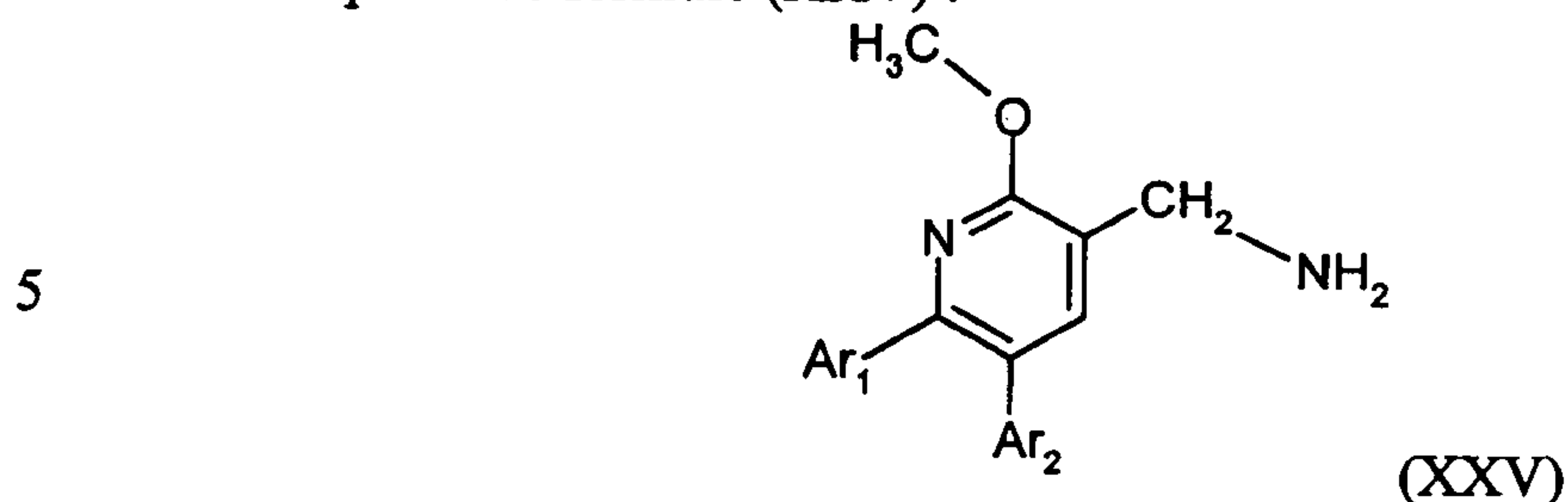
- 5 8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que les composés sont :

- N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide
- N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(2-
10 hydroxyéthyl)(méthyl)amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{{2-{{(2-amino-2-oxoéthyl)(méthyl)amino}méthyl}-6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{méthyl[2-
15 (méthylsulfonyl)éthyl]amino}méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-{{(2-
20 fluorobenzyl)carbamoyl]amino}méthyl}pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(3-hydroxypropanoyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl)benzamide ;
25 à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 8 caractérisés en ce que les composés sont :

- N-{{6-(4-bromophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio]benzamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-[(trifluorométhyl)thio] benzamide ;
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-3-{{(2-fluorobenzyl)carbamoyl] amino}méthyl}pyridin-2-yl]méthyl}-2-hydroxyacétamide ;
35
- N-{{6-(4-chlorophényl)-5-(2,4-dichlorophényl)-2-{{(hydroxyacétyl)amino} méthyl}pyridin-3-yl]méthyl}-4-(trifluorométhyl) benzamide ;
à l'état de bases ou de sels d'addition à un acide.

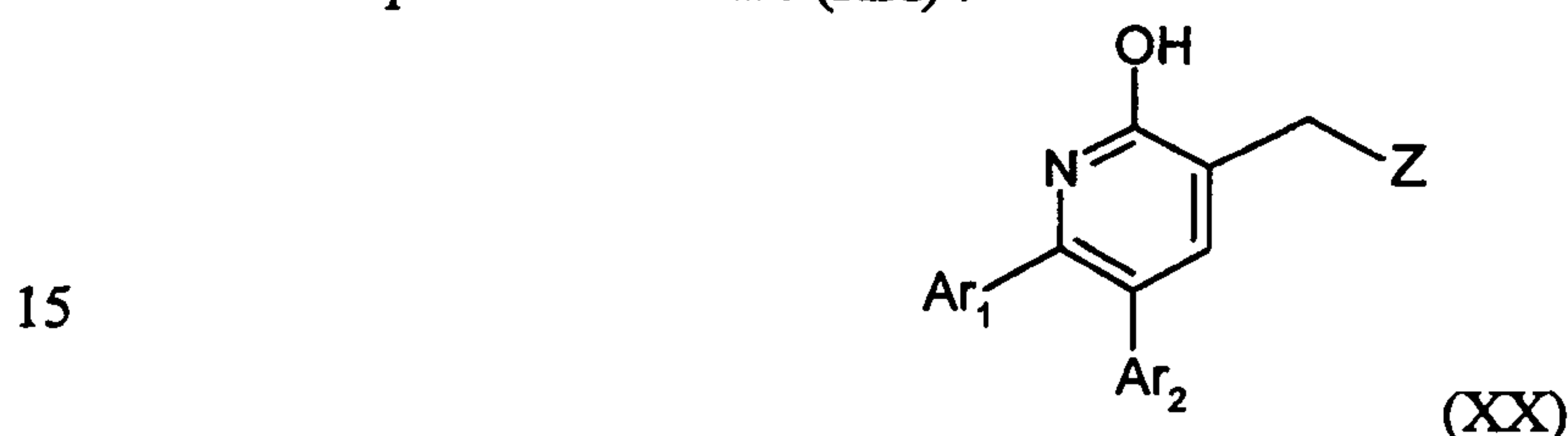
10. Composés de formule (XXV) :



dans laquelle Ar₁ et Ar₂ sont tel que définis pour les composés de formule (I) de la revendication 1.

10

11. Composés de formule (XX) :



dans laquelle Z, Ar₁ et Ar₂ sont tel que définis pour les composés de formule (I) de la revendication 1.

20 12. Composés selon la revendication 11 caractérisés en ce que Z correspond à -NH-SO₂-R₄, -NH-COR₄, -NH-CO-NHR₄ ou -NH-CS-NHR₄.

13. Utilisation de composés de formule (XXV) selon la revendication 10 pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1.

25 14. Utilisation de composés de formule (XX) selon l'une quelconque des revendications 11 et 12 pour la préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1.

15. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

30

16. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

35

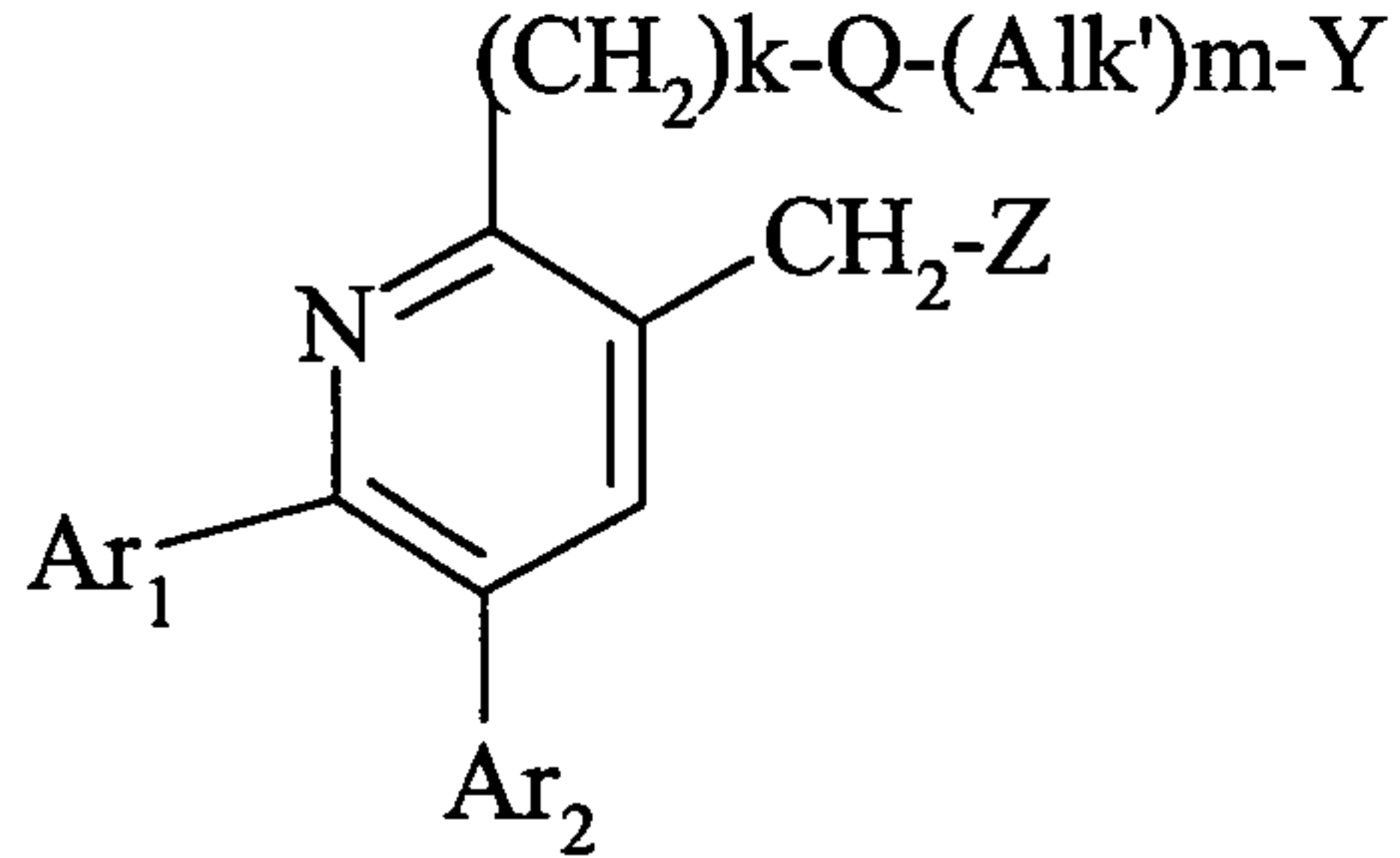
17. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention des désordres psychiatriques, de la dépendance et du sevrage à une substance, des troubles cognitifs, des troubles de l'attention et de la vigilance, des maladies neurodégénératives aiguës et chroniques.

- 5
18. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention des troubles du métabolisme, des troubles de l'appétence, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de la boulimie, du diabète, du syndrome métabolique, de la dyslipidémie.
- 10
19. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention de la douleur, des douleurs neuropathiques, des douleurs aiguës périphériques, des douleurs chroniques d'origine inflammatoire, des douleurs induites par le traitement anticancéreux.
- 15
20. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention des troubles gastro-intestinaux, des vomissements, des troubles diarrhéiques, des ulcères, des maladies du foie.
- 20
21. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention des phénomènes inflammatoires, des maladies du système immunitaire, de l'arthrite rhumatoïde, des maladies entraînant la démyélinisation, de la sclérose en plaque, des maladies des os et de l'ostéoporose.
- 25
22. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement et/ou prévention des maladies et troubles du mouvement, en particulier des dyskinésies ou de la maladie de Parkinson, des démences séniles et de la maladie d'Alzheimer.

25

30

35



(I)