

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication : **2 903 984**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national : **06 06752**

⑤① Int Cl⁸ : C 07 D 235/02 (2006.01), C 07 D 409/06, 333/20,
A 61 K 31/4184, A 61 P 3/10, 35/00, 7/00, 25/00

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 24.07.06.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 25.01.08 Bulletin 08/04.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : GENFIT Société anonyme — FR.

⑦② Inventeur(s) : BOUEY EDITH, MASSON CHRISTO-
PHE et BERTRAND KARINE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET BECKER ET ASSOCIES.

⑤④ DERIVES D'IMIDAZOLONES SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS.

⑤⑦ La présente invention concerne des dérivés d'imida-
zolones poly-substitués, les compositions pharmaceutiques
les comprenant ainsi que leurs applications thérapeutiques
dans les domaines de la santé humaine et animale. La pré-
sente invention a également trait à un procédé de prépara-
tion de ces dérivés.

FR 2 903 984 - A1



DERIVES D'IMIDAZOLONES SUBSTITUEES, PREPARATION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne des dérivés d'imidazolones poly-substitués, les compositions pharmaceutiques les comprenant ainsi que leurs applications
5 thérapeutiques dans les domaines de la santé humaine et animale. La présente invention a également trait à un procédé de préparation de ces dérivés.

De manière inattendue, les inventeurs ont découvert une famille de molécules originales ayant un mécanisme d'action « multimodal ». Les composés
10 selon l'invention présentent ainsi des propriétés activatrices des PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor), notamment PPAR α , et des propriétés antagonistes du récepteur AT1 de l'angiotensine II. Les molécules décrites dans l'invention sont donc d'un intérêt particulier pour traiter les pathologies liées à des désordres lipidiques et glucidiques et/ou à l'hypertension.

15

Les composés selon l'invention, par leurs propriétés agonistes des PPAR, présentent un intérêt particulier pour le traitement des pathologies liées aux dérèglements du métabolisme lipidique et/ou glucidique, telles que le diabète, l'obésité, les dyslipidémies ou l'inflammation, ainsi que pour permettre la
20 diminution du risque cardiovasculaire global. Les PPAR (α , γ et δ) sont en effet connus comme étant impliqués dans ce type de pathologies (Kota BP *et al.*, 2005) : des ligands de ces récepteurs, par exemple les fibrates ou les thiazolidinediones, sont donc commercialisés pour traiter de telles pathologies (Lefebvre P *et al.*, 2006) et de nombreux modulateurs des PPAR, agonistes ou antagonistes,
25 sélectifs ou non, sont actuellement en développement avancé pour le traitement de ces pathologies. La famille des PPARs comprend trois membres distincts, désignés α , γ et δ (encore appelé β), chacun codé par un gène différent. Ces récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs nucléaires et des facteurs de transcription qui sont activés par la liaison de certains acides gras et/ou de
30 leurs métabolites lipidiques.

De plus, les composés selon l'invention se lient au récepteur AT1 de l'angiotensine II. L'angiotensine II, octapeptide produit par le Système Rénine-

Angiotensine (SRA), est un agent vasoconstricteur puissant. L'angiotensine II est issue du clivage de l'angiotensine I par l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (ACE ou Angiotensin Converting Enzyme). L'angiotensine II produit ses effets en stimulant des récepteurs spécifiques appelés AT1 et AT2 (de Gasparo M *et al.*,
5 2000). Le récepteur AT1 a une répartition ubiquitaire et est impliqué dans les actions physiologiques principales de l'angiotensine II : l'activation du récepteur AT1 stimule la vasoconstriction, la croissance et la prolifération cellulaire via l'activation de différentes tyrosine kinases.

10 La présente invention concerne ainsi de nouveaux composés dont le mécanisme d'action « multimodal » PPAR/AT1 permet une avancée thérapeutique majeure. Le diabète, l'obésité, les dyslipidémies (taux plasmatiques de cholestérol LDL (pour lipoprotéines de basse densité ou « low density lipoproteins ») et de triglycérides élevés, cholestérol HDL faible (pour lipoprotéines de densité élevée
15 ou « high density lipoproteins »), etc.) et l'hypertension font en effet partie des facteurs de risque cardiovasculaire clairement identifiés (Mensah M, 2004), qui prédisposent un individu à développer une pathologie cardiovasculaire.

La prévalence de ces facteurs de risque est en nette progression : la prévalence des dyslipidémies, dont le traitement repose principalement sur les
20 statines, fibrates et autres réducteurs de triglycérides, atteignait 43,6% de la population en 2004 dans les principaux pays développés et celle de l'hypertension 30,1% (Fox-Tucker J, 2005). L'hypertension, caractérisée par une tension artérielle élevée (supérieure à 140/90 mm Hg), est traitée actuellement par 6 types de molécules : les diurétiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de
25 conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs calciques, les vasodilatateurs ou les alpha-bloquants.

Ces facteurs de risque s'additionnent aux facteurs de risque liés au mode de vie tels que le tabagisme, l'inactivité physique et les régimes alimentaires déséquilibrés. Un effet synergique existe entre ces différents facteurs : la
30 présence concomitante de plusieurs d'entre eux conduit à une aggravation dramatique du risque cardiovasculaire et il convient alors de parler de risque global (« *global risk* ») pour les maladies cardiovasculaires.

Selon l'International Atherosclerosis Society (International Atherosclerosis Society, 2003), les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans les pays industrialisés et deviennent de plus en plus fréquentes dans les pays en voie de développement. Ces maladies sont notamment les

5 maladies coronariennes, l'ischémie cérébrale et les maladies artérielles périphériques.

Ces données justifient donc l'adoption de mesures énergiques pour réduire significativement la morbidité et la mortalité cardiovasculaires et la nécessité de

10 trouver des traitements efficaces, complémentaires d'une modification de l'hygiène de vie, agissant sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et sur leurs conséquences devient une urgence mondiale.

Les stratégies thérapeutiques actuelles consistent d'un côté à associer

15 plusieurs médicaments afin de réduire les différents facteurs de risque individuellement (Morphy R and Rankovic Z, 2005), ce qui peut parfois engendrer des réactions secondaires graves (par exemple, l'administration simultanée de fibrates et de statines augmente le risque de myopathie (Denke MA, 2003)), et d'un autre côté à développer des médicaments dont le mécanisme d'action

20 « multimodal » présente des avantages liés à l'administration d'un seul principe actif, en terme de compliance, de tolérance, de pharmacocinétique et de pharmacodynamie. De tels produits permettraient de diminuer le risque de maladie cardiovasculaire et de traiter chaque dysfonctionnement et ses conséquences pris indépendamment (dyslipidémies, diabète, etc.).

25

La combinaison de molécules agonistes des PPAR et d'antagonistes du récepteur à l'angiotensine II a fait l'objet de différentes publications. Une étude clinique récente a ainsi montré que la combinaison du fénofibrate et du candésartan améliore la fonction endothéliale et réduit les marqueurs de

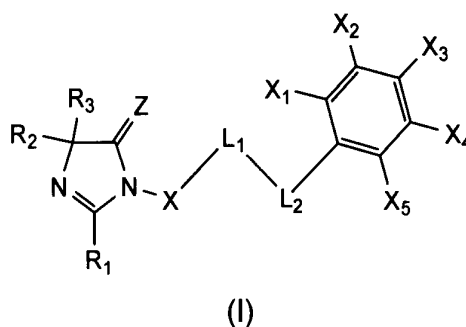
30 l'inflammation de façon supérieure à la monothérapie chez les patients hypertendus hypertriglycéridémiques (Koh KK *et al.*, 2006). Le fénofibrate semble également prévenir le développement de l'hypertension induite par l'angiotensine II chez la souris (Vera T *et al.*, 2005). La demande de brevet WO2004017896

décrit la combinaison d'un agoniste de PPAR α/γ et d'un antagoniste du récepteur AT1 de l'angiotensine utilisable dans le traitement du diabète, du syndrome métabolique, etc.

- 5 Benson *et al.* (Benson SC *et al.*, 2004) mentionne ainsi les avantages de molécules antagonistes du récepteur à l'angiotensine II et agonistes du récepteur PPAR γ pour le traitement du syndrome métabolique. Il a été récemment montré que des antagonistes de l'angiotensine II activaient sélectivement le récepteur PPAR γ (Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec
10 M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, 2004, Kurtz TW, 2005). Cet effet est spécifique de PPAR γ , aucune activation de PPAR α et PPAR δ n'a été montrée. Les thiazolidinediones (agonistes de PPAR γ) semblent également réguler le signal de l'angiotensine II à de multiples niveaux, en réduisant significativement l'expression du récepteur AT1 et en réprimant la transduction du signal à travers
15 ce récepteur pour supprimer le remodelage vasculaire, la formation de la lésion athérosclérotique et le stress oxydatif (Kintscher U *et al.*, 2004). Les demandes de brevets WO2004060399 et WO2004014308 décrivent des composés présentant un caractère agoniste des PPAR et antagoniste du récepteur de l'angiotensine II, présentant un intérêt pour la perte de poids et le traitement des maladies
20 cardiovasculaires et des syndromes de résistance à l'insuline.

- Les molécules décrites dans l'invention, par leur action agoniste PPAR/antagoniste AT1, sont donc d'un intérêt particulier pour traiter les pathologies liées à des désordres lipidiques et glucidiques et/ou à l'hypertension
25 telles que les complications associées au syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires (asthme, etc.), l'insulino-résistance, les pathologies neurodégénératives, les cancers, etc., ainsi que pour permettre la diminution du risque cardiovasculaire global. Les composés selon l'invention
30 présentent notamment un intérêt pour traiter les dyslipidémies et/ou l'hypertension (notamment l'hypertension associée ou non aux dyslipidémies et/ou l'hypertension associée ou non au diabète).

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne des dérivés d'imidazolones poly-substitués de formule générale (I) :



5 dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkyloxy, alkylthio, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou un hétérocycle ;

10 R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle,
ou R2 et R3 peuvent ensemble former avec le carbone auquel ils sont liés un cycle ou un hétérocycle ;

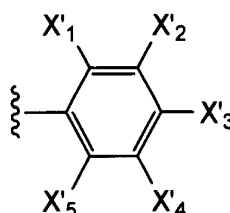
15

Z représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

X représente un groupe alkyle dont la chaîne principale comporte 1 à 6 atomes de carbone ou X représente un groupe alkényle ou alkynyle dont la chaîne principale
20 comporte 2 à 6 atomes de carbone ;

L1 représente :

- (i) une liaison covalente, ou
- (ii) un hétérocycle, ou
- 25 (iii) un groupe de formule (II) telle que définie ci-après :



(II)

X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5, identiques ou différents, représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe NO₂, nitrile, alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, -OR₄, -SR₄, -NR₄R₅, -SOR₆, -SO₂R₆, un
 5 hétérocycle, l'un des X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 étant L2 ;

L2 représente :

- (i) une liaison covalente, ou
- (ii) un groupement carbonyle (CO), ou
- 10 (iii) un atome d'oxygène ou de soufre, ou
- (iv) un groupement méthylène (CH₂) ;

L1 et L2 ne pouvant pas représenter simultanément une liaison covalente si X comporte 1 seul atome de carbone ;

15 X1, X2, X3, X4 et X5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe NO₂, nitrile, alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, -OR₄, -SR₄, -NR₄R₅, -SOR₆, -SO₂R₆, un hétérocycle ou un groupe de type -Y-E,
 l'un au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 étant un groupe de type -Y-E ;

20

R4 et R5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, un hétérocycle, ou

R4 et R5 peuvent ensemble former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un
 25 hétérocycle ;

R6, substitué ou non, représente indépendamment un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle ;

30 Y représente un groupement méthylène substitué ou non, un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium, un groupe SO, SO₂, SeO, SeO₂ ou NR dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle ;

E représente une chaîne alkyle, cycloalkyle, alkényle ou alkynyle, comprenant ou non un ou plusieurs groupements Y1 et substituée par un ou plusieurs groupements W,

5

Y1 représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe de type NR, R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, en particulier un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

10

W représente:

- (i) un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR_4 , thioester -COSR_4 , amide $\text{-CONR}_4\text{R}_5$, thioamide $\text{-CSNR}_4\text{R}_5$, nitrile -CN , ou
- 15 (ii) un groupement acylsulfonamide $\text{-CONHSO}_2\text{R}_6$, ou
- (iii) un tétrazole, ou
- (iv) un isoxazole, ou
- (v) un acide sulfonique $\text{-SO}_3\text{H}$, ou
- (vi) un dérivé de type $\text{-SO}_3\text{R}_4$ ou $\text{-SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, ou
- 20 (vii) une hydrazide $\text{-CONHNR}_4\text{R}_5$,

R₄, R₅ et R₆ étant tels que définis précédemment ;

leurs stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, mélanges racémiques, isomères géométriques, tautomères, sels, hydrates,

25 solvates, formes solides ainsi que leurs mélanges.

Dans le cadre de la présente invention, le terme « alkyle » désigne un radical hydrocarboné saturé, linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non, ayant de 1 à 24, de préférence 1 à 10, atomes de carbone. On peut citer, par exemple,

30 le radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tert-butyle, sec-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle ou cyclohexyle.

Le terme « alkényle » désigne un radical hydrocarboné insaturé (comprenant au moins une double liaison), linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non, ayant de 2 à 24, de préférence 2 à 10 atomes de carbone. On peut citer, par exemple, le radical éthényle, 1-propényle, 2-propényle, 1-butényle, 2-butényle, 5 1-pentényle, 2-pentényle, 3-méthyl-3-butényle.

Le terme « alkynyle » désigne un radical hydrocarboné insaturé (comprenant au moins une triple liaison), linéaire, ramifié ou cyclique, substitué ou non, ayant de 2 à 24, de préférence 2 à 10 atomes de carbone. On peut citer, par 10 exemple, le radical éthynyle, 1-propynyle, 2-propynyle, 1-butynyle, 2-butynyle, 1-pentynyle ou 2-pentynyle.

Le terme « alkyloxy » fait référence à une chaîne alkyle liée à la molécule par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène (liaison éther). Le terme « alkyle » 15 répond à la définition précédemment énoncée. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthoxy, éthoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, sec-butoxy ou hexyloxy.

Le terme « alkylthio » fait référence à une chaîne alkyle liée à la molécule 20 par l'intermédiaire d'un atome de soufre (liaison thioéther). Le terme « alkyle » répond à la définition précédemment énoncée. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux méthylthio, éthylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, sec-butylthio ou hexylthio.

25 Le terme « aryle » désigne un radical hydrocarboné aromatique, substitué ou non, ayant de préférence 6 à 14 atomes de carbone. Il pourra en particulier être substitué par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio ou une fonction nitro (NO_2). De préférence, les radicaux aryles selon la présente invention sont choisis parmi le phényle, le naphthyle (par 30 exemple 1-naphthyle ou 2-naphthyle), le biphényle (par exemple, 2-, 3- ou 4-biphényle), l'anthryle ou le fluorényle. Les groupes phényles, substitués ou non, sont tout particulièrement préférés.

Le terme « hétéroaryle » désigne un radical hydrocarboné aromatique comportant un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène, substitué ou non, ayant de préférence 6 à 14 atomes de carbone. Il peut en particulier être substitué par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle (tel que défini ci-dessus), hydroxyle, thiol, alkyloxy (tel que défini ci-dessus), alkylthio (tel que défini ci-dessus) ou une fonction nitro (NO₂). A titre d'exemple, on peut citer les groupements pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidyle, pyrazyle, triazinyle, pyrrolyle, pyrazolyle, imidazolyle, (1,2,3,- et (1,2,4)-triazolyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, tétrazolyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, thiazolyle, isoxazolyle ou oxazolyle, etc.

Le terme « arylalkyle » désigne un radical du type alkyle substitué par un groupement aryle. Les termes « alkyle » et « aryle » répondent aux définitions précédemment énoncées. Les groupes phénéthyles éventuellement substitués sont tout particulièrement préférés.

Le terme « hétérocycle » désigne un radical mono- ou poly-cyclique, saturé, insaturé ou aromatique, substitué ou non, comprenant un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'azote, le soufre et l'oxygène. Ils peuvent être substitués avantageusement par au moins un groupement alkyle, alkényle, aryle, alkyloxy ou alkylthio tels que définis précédemment ou par un atome d'halogène. Les radicaux pyridyle, furyle, thiényle, isoxazolyle, oxadiazolyle, oxazolyle, benzimidazole, indolyle, benzofuranyle, morpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, 2-oxo-pipéridin-1-yle ou 2-oxo-pyrrolidin-1-yle sont particulièrement préférés.

Le terme « cycloalkyle » désigne plus particulièrement un cycle hydrocarboné, substitué ou non, saturé ou insaturé, ayant généralement de 3 à 24, de préférence 3 à 10, atomes de carbone. Les cycloalkyles incluent notamment les groupes cyclohexyle, cyclopentyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cycloheptyle ou norbornyle..

Par le terme « cycle », on entend plus particulièrement un cycle hydrocarboné, substitué ou non, présentant éventuellement au moins un

hétéroatome (tel que notamment un atome d'azote, de soufre ou d'oxygène), saturé, insaturé ou aromatique. Les cycles incluent notamment les groupes cycloalkyle, aryle ou hétérocycle tels que définis ci-dessus.

- 5 Par le terme « halogène », on désigne les atomes de chlore, brome, fluor et iode.

Les atomes de soufre peuvent, dans le cadre de la présente invention, être oxydés ou non.

10

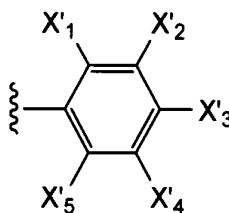
Les radicaux ainsi définis peuvent être substitués, en particulier par au moins un atome d'halogène, un radical alkyle, cycloalkyle, aryle, hydroxyle, thiol, alkyloxy, alkylthio, hydroxyle, hétérocycle ou une fonction nitro (NO₂). Ainsi, le groupe alkyle peut être un radical perhalogénoalkyle, en particulier perfluoroalkyle, tel que -CF₃.

15

X représente un groupe alkyle dont la chaîne principale comporte 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone ou X représente un groupe alkényle ou alkynyle dont la chaîne principale comporte 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone.

20

Un aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-après :

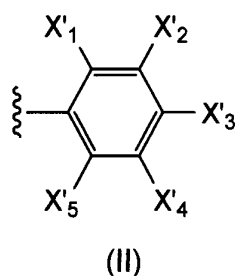


25

(II)

dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

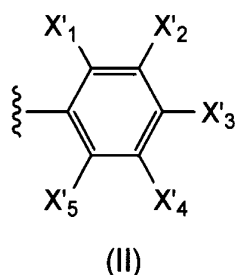
De manière préférentielle, les composés de formule (I) présentent un groupe L1 de formule (II) telle que définie ci-après :



dans laquelle X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment, et X'3 représente le groupement L2.

5

De manière préférentielle, les composés de formule (I) présentent un groupe L1 de formule (II) telle que définie ci-après :



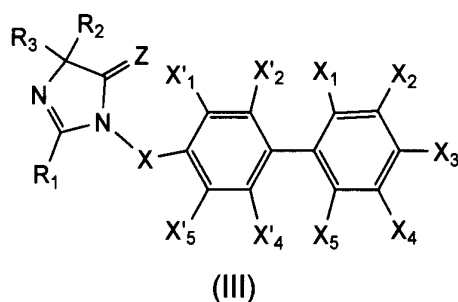
10 dans laquelle X'1, X'2, X'4 et X'5 représentent un atome d'hydrogène et X'3 représente le groupement L2.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L2 représente une liaison covalente.

15 Un aspect préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L2 représente une liaison covalente et L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant.

Encore plus préférentiellement, L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente une liaison covalente située en position para par rapport à X. Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (III):

20

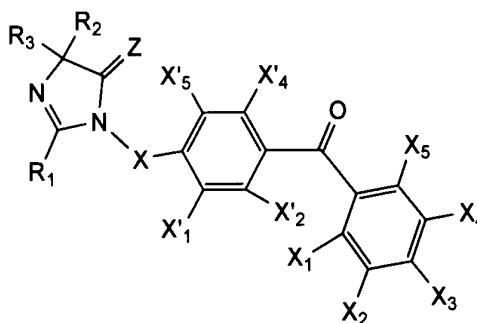


dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule générale
5 (I) dans laquelle L2 représente un groupement carbonyle (CO).

Selon un aspect préféré, l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un groupement carbonyle (CO).

Encore plus préférentiellement, L1 représente un groupe de formule (II)
10 telle que définie ci-avant et L2 représente un groupement carbonyle (CO) situé en position para par rapport à X. Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (IV) :

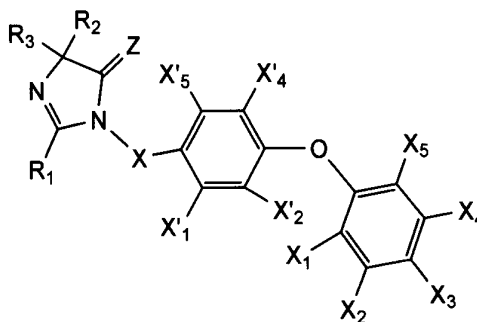


(IV)

15 dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

Un autre aspect préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L2 représente un atome d'oxygène. Plus
20 préférentiellement, l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un atome d'oxygène.

Encore plus préférentiellement, L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un atome d'oxygène situé en position
25 para par rapport à X. Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (V):



(V)

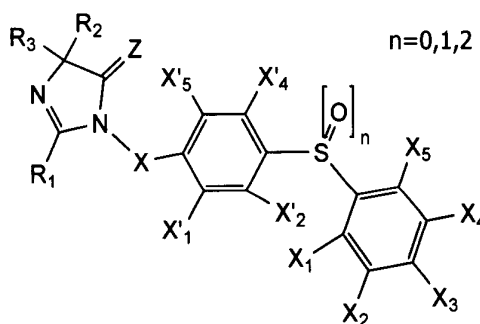
dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

5

Un autre aspect préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L2 représente un atome de soufre. Plus préférentiellement, l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et

10 L2 représente un atome de soufre (oxydé ou non).

Encore plus préférentiellement, L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un atome de soufre (oxydé ou non) situé en position para par rapport à X. Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (VI) :



(VI)

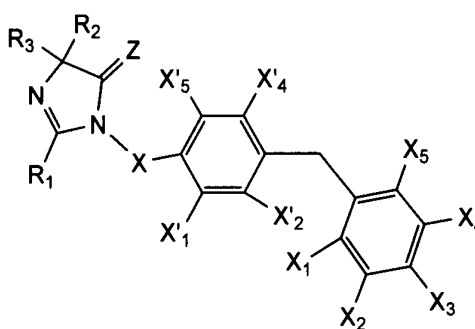
dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

15

20 Un autre aspect préféré de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L2 représente un groupement méthylène. Plus préférentiellement, l'invention concerne les composés de formule générale (I)

dans laquelle L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un groupement méthylène.

- Encore plus préférentiellement, L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-avant et L2 représente un groupement méthylène situé en position para par rapport à X. Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (VII) :



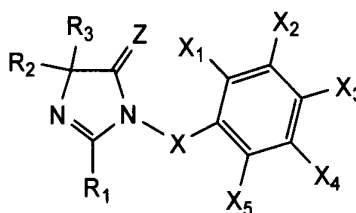
(VII)

- 10 dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4, X5, X'1, X'2, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

- Un autre aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente une liaison covalente et L2 est tel que défini ci-avant.

- Préférentiellement, l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 et L2 représentent simultanément une liaison covalente et dans laquelle X comporte plus d'un atome de carbone.

- 20 Ainsi, l'invention concerne les composés de formule générale (VIII) :



(VIII)

dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment et dans laquelle X est tel que défini précédemment et comporte plus d'un atome de carbone.

- 5 Un autre aspect particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I) dans laquelle L1 représente un hétérocycle et L2 est tel que défini ci-avant.

10 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle R1 représente un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, ou un hétérocycle, préférentiellement un groupe alkyle.

15 Plus préférentiellement, R1 représente un groupe alkyle, substitué ou non, comportant dans sa chaîne principale préférentiellement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone. R1 peut être substitué par un groupement aryle ou cycloalkyle, comportant éventuellement un hétéroatome.

20 R1 peut par exemple représenter un groupement butyle, isobutyle, éthyle, méthyle, cyclopropyle ou méthyle substitué par un groupement phényle ou par un groupement thiophényle. Encore plus préférentiellement, R1 représente un groupement butyle.

25 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un groupe alkyle comportant préférentiellement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle, ou dans laquelle R2 et R3 forment avec le carbone auquel ils sont liés un cycle, de préférence un cycle comportant 3 à 8 atomes de carbone. Le cycle formé par R2, R3 et le carbone auquel ils sont liés peut ainsi comporter 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 atomes de carbone.

30 Plus préférentiellement, R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un groupe méthyle ou un groupe phényle, ou R2 et R3 forment avec le carbone auquel ils sont liés un cycle comportant 5 ou 6 atomes de carbone.

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle Z représente un atome d'oxygène.

5

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle X représente un groupe alkyle dont la chaîne principale comporte 1 ou 2 atomes de carbone, préférentiellement non substitué.

10

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle X1, X2, X3, X4 et X5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupe de type -Y-E tel que défini ci-avant, l'un au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 étant un groupe de type -Y-E.

15

Au sens de la présente invention, la position du ou des groupement(s) Y-E peut être en ortho (X1 et/ou X5 = Y-E), méta (X2 et/ou X4 = Y-E) et/ou para (X3 = Y-E) du cycle aromatique auquel il est attaché, par rapport au groupement L2.

20

Préférentiellement, un seul des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 représente un groupe de type -Y-E. Encore plus préférentiellement, X2 ou X4 représente le groupement Y-E (le groupement Y-E est alors en position méta du cycle aromatique auquel il est attaché), X1, X3, X5 et X4 ou X2, respectivement, représentant éventuellement un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène.

25

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle au moins 3 des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 représentent un atome d'hydrogène.

30

Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle l'un

au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 représente un atome d'halogène, de préférence le brome.

5 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle Y représente un atome d'oxygène.

10 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle E représente une chaîne principale alkyle, ramifiée ou non, comportant de préférence 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 atomes de carbone, substituée par un ou plusieurs groupements W tel que défini ci-avant, préférentiellement par un seul groupement W.

15 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle le groupement W représente un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR₄, thioester -COSR₄, amide -CONR₄R₅, thioamide -CSNR₄R₅, nitrile -CN, acylsulfonamide -CONHSO₂R₆, hydrazide -CONHNR₄R₅, ou
20 tétrazole;
R₄, R₅ et R₆ étant tels que définis précédemment.

Préférentiellement, W représente un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR₄, nitrile -CN ou tétrazole.

25 Un objet particulier de l'invention concerne les composés de formule générale (I), avantageusement (III), (IV), (V), (VI), (VII) ou (VIII), dans laquelle le groupement Y-E représente -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-(CH₂)₃-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CN, -O-CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -O-(CH₂)₆-C(CH₃)₂-COOH.

30 De manière encore plus préférentielle, l'invention a pour objet les composés de formule générale (I) dans laquelle au moins l'une des conditions suivantes, de préférence toutes les conditions, est remplie :

R1 représente un groupe alkyle, substitué ou non, comportant préférentiellement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone ; et/ou

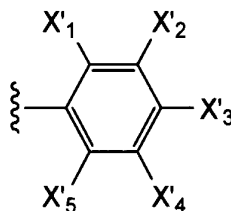
- 5 R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un groupe alkyle, comportant préférentiellement 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone ou un groupe arylalkyle, ou R2 et R3 forment avec le carbone auquel ils sont liés un cycle comportant 3 à 8 atomes de carbone ; et/ou

- 10 Z représente un atome d'oxygène ; et/ou

X représente un groupe alkyle, dont la chaîne principale comporte 1 ou 2 atomes de carbone ; et/ou

- 15 L1 représente :

- (i) une liaison covalente, ou
- (ii) un groupe de formule (II) telle que définie ci-après :



(II)

- 20 X'1, X'2, X'4 et X'5, représentant un atome d'hydrogène ;
X'3 représentant L2 ; et/ou

L2 représente :

- (i) une liaison covalente, ou
- 25 (ii) un groupement carbonyle (CO), ou
- (iii) un atome d'oxygène ou de soufre ; ou
- (iv) un groupement méthylène (CH₂) ;

L1 et L2 ne pouvant pas représenter simultanément une liaison covalente si X comporte 1 seul atome de carbone ; et/ou

X1, X2, X3, X4 et X5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe de type -Y-E, l'un au moins, préférentiellement un seul, des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 étant un groupe de type -Y-E ; et/ou

5

Y représente un atome d'oxygène ; et/ou

E représente une chaîne principale alkyle, ramifiée ou non, comportant de préférence 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 atomes de carbone, substituée par un ou plusieurs groupements W; et/ou

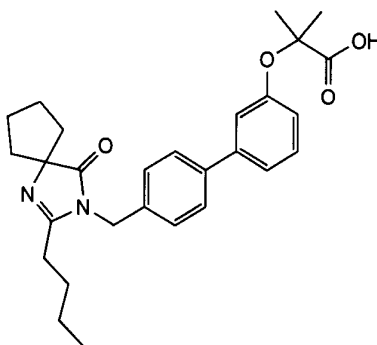
10

W représente un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR⁴, nitrile -CN ou tétrazole ;

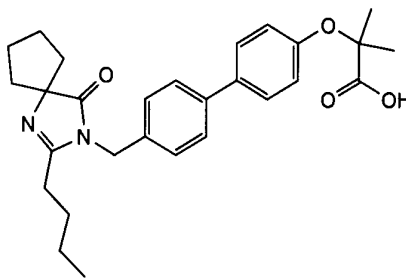
15 leurs stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, mélanges racémiques, isomères géométriques, tautomères, sels, hydrates, solvates, formes solides ainsi que leurs mélanges.

20 Selon un mode particulier de l'invention, les composés préférés sont indiqués ci-dessous :

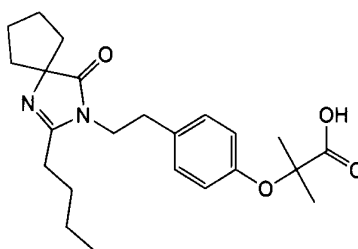
Composé 1 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



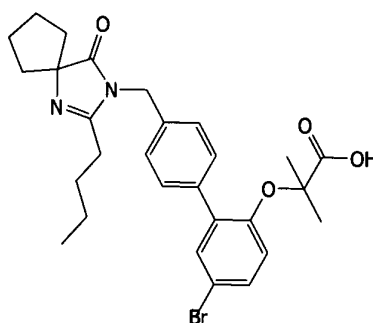
25 Composé 2 : 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



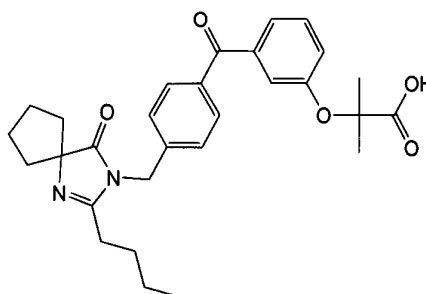
Composé 3 : 2-butyl-1-[2-(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



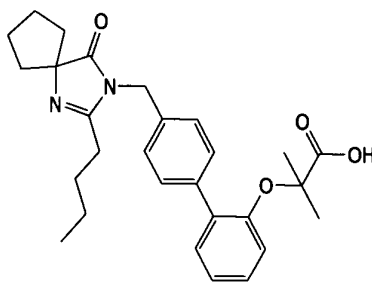
5 Composé 4 : 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



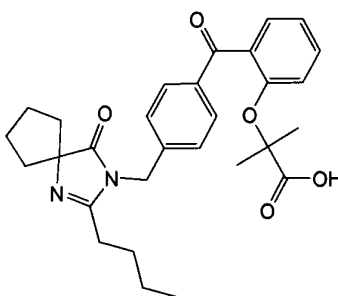
Composé 5 : 2-butyl-1-[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Composé 6 : 2-butyl-1-[(2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

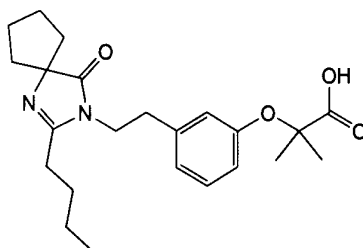


Composé 7 : 2-butyl-1-[[4-[(2-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

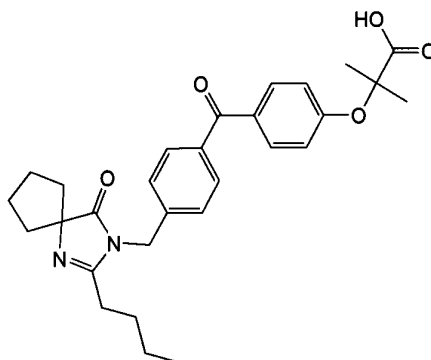


5

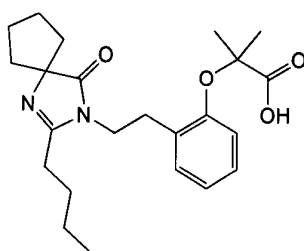
Composé 8 : 2-butyl-1-[2-(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



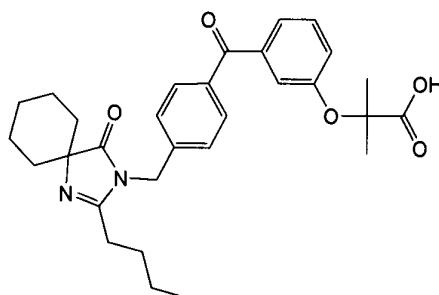
Composé 9 : 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Composé 10 : 2-butyl-1-[2-(2-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

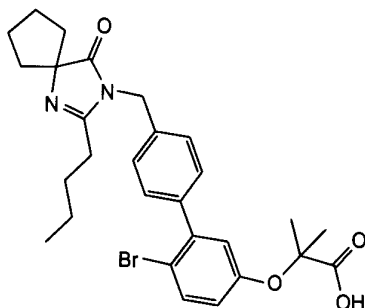


Composé 11 : 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]-phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

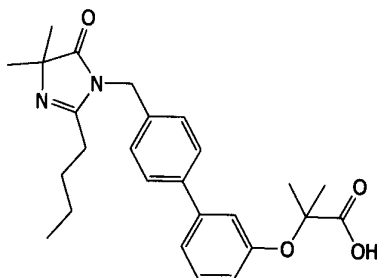


5

Composé 12 : 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy) biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

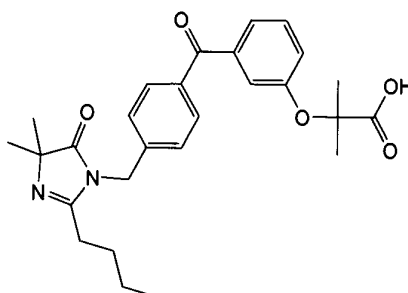


10 Composé 13 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one

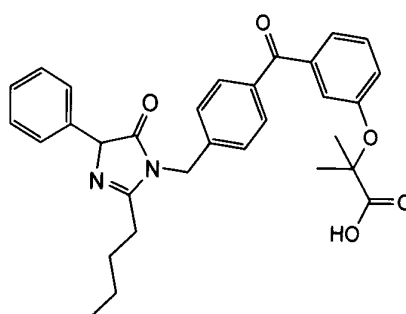


Composé 14 : 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-

15 5(4H)-one

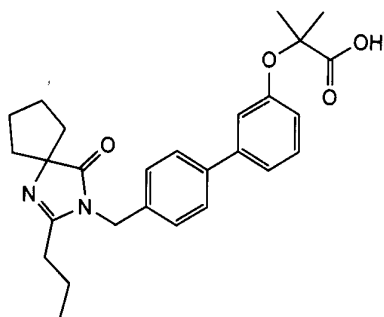


Composé 15 : 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



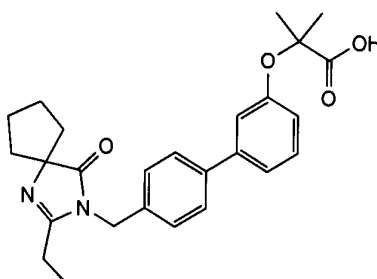
5

Composé 16 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

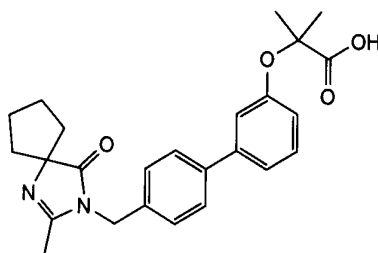


Composé 17 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

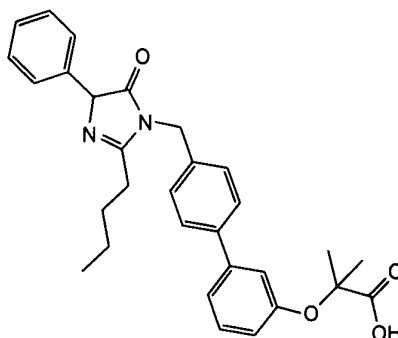
10



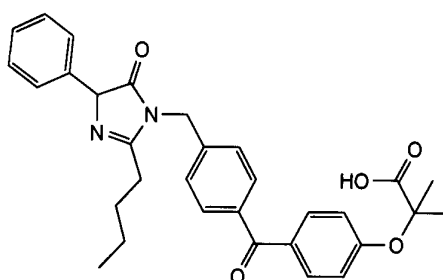
Composé 18 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



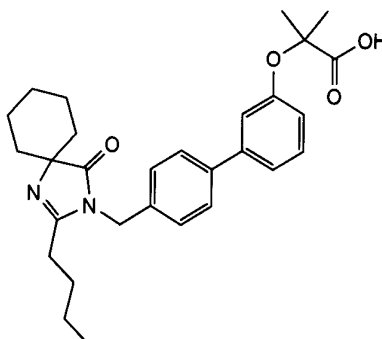
Composé 19 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



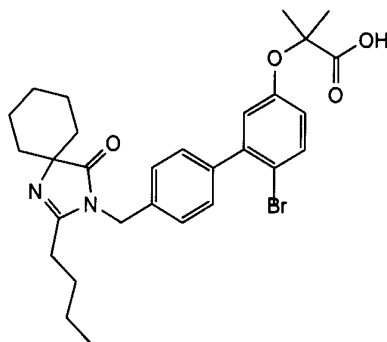
5 Composé 20 : 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



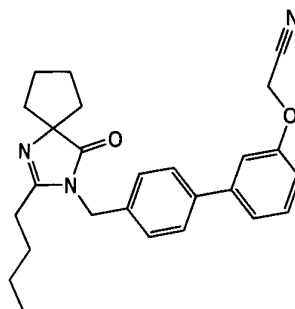
10 Composé 21 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



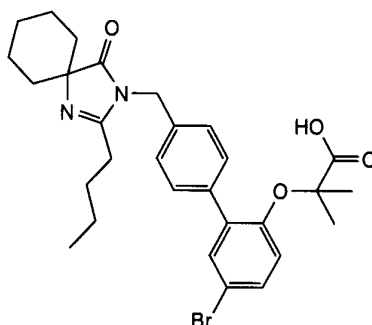
Composé 22 : 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



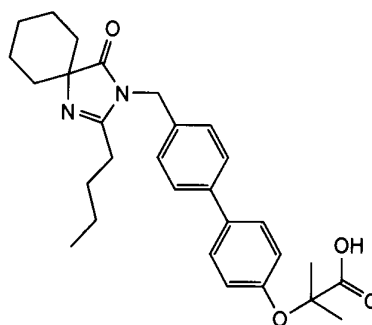
Composé 23 : 2-butyl-1-[(3'-(cyanométhoxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5 Composé 24 : 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy) biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

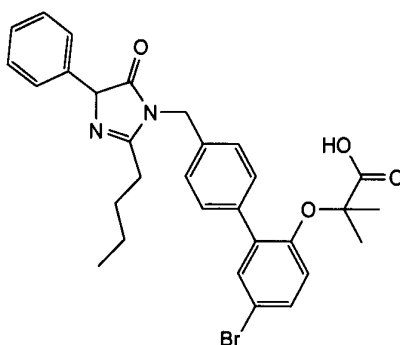


Composé 25 : 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

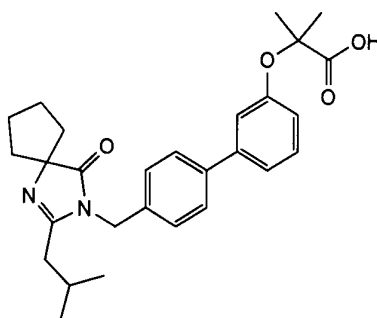


10

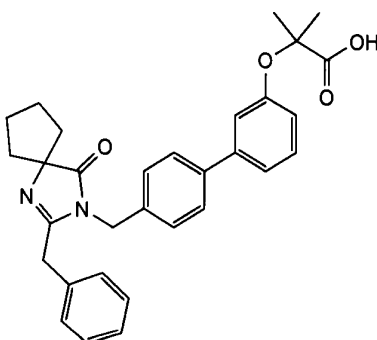
Composé 26 : 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



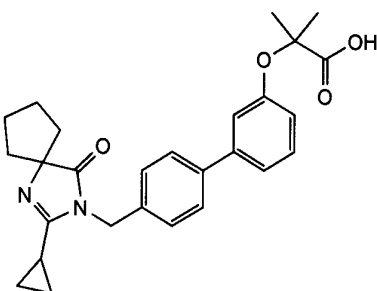
Composé 27 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(2-méthyl)propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



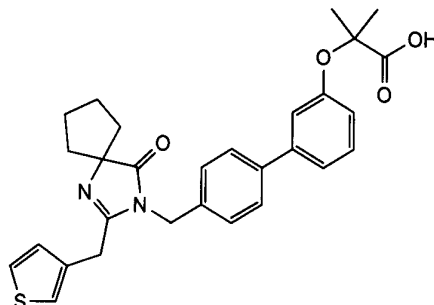
5 Composé 28 : 2-benzyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



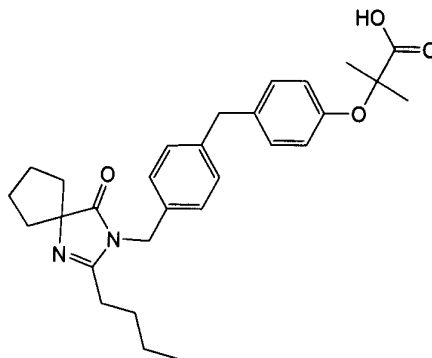
Composé 29 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



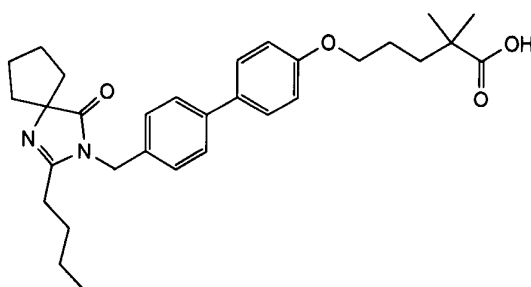
Composé 30 : 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(thiophène-2-yl)méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



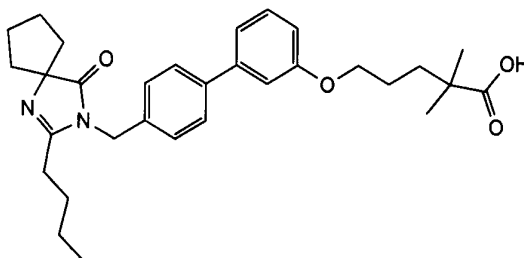
5 Composé 31 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



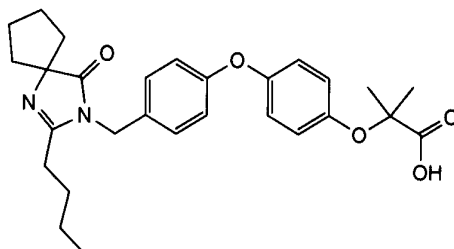
10 Composé 32 : 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



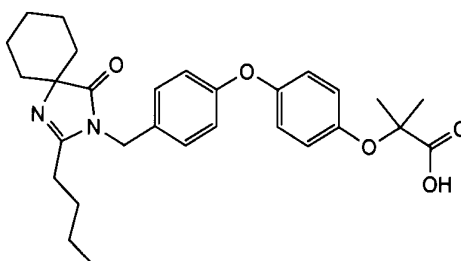
Composé 33 : 2-butyl-1-[(3'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



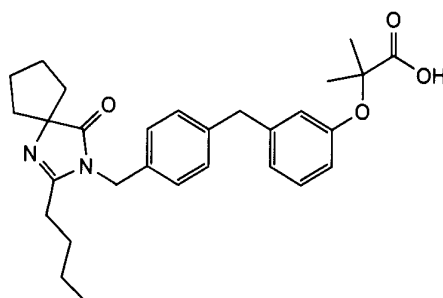
Composé 34 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



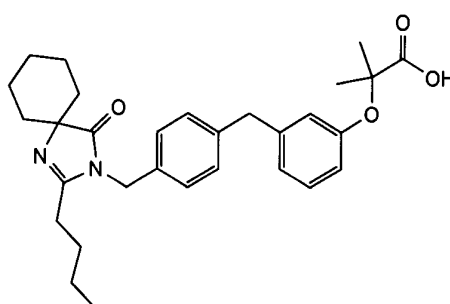
5 Composé 35 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



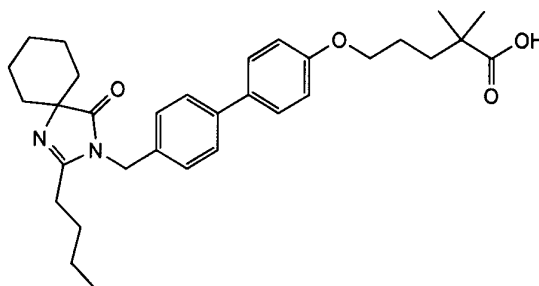
Composé 36 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



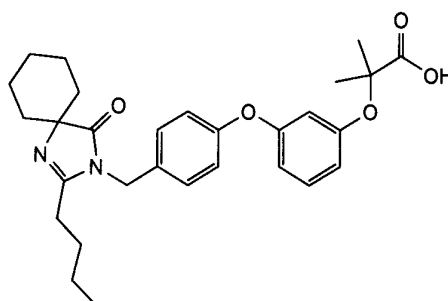
Composé 37 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



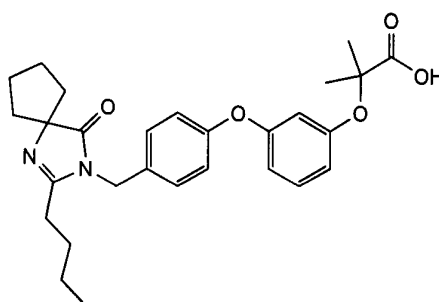
Composé 38 : 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



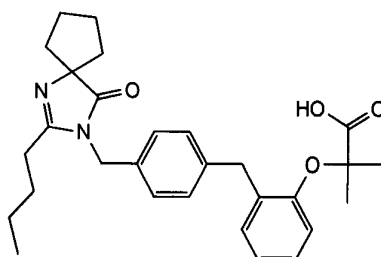
Composé 39 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



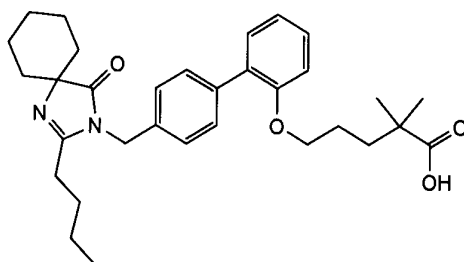
Composé 40 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



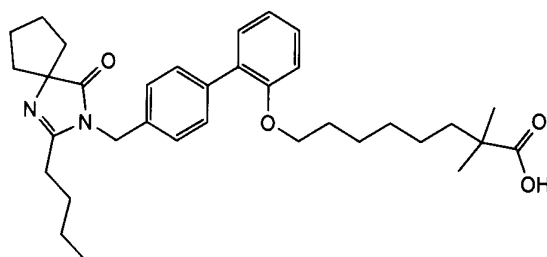
Composé 41 : 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



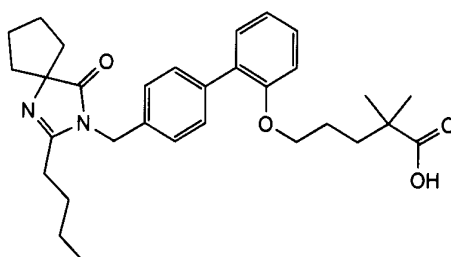
Composé 42 : 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



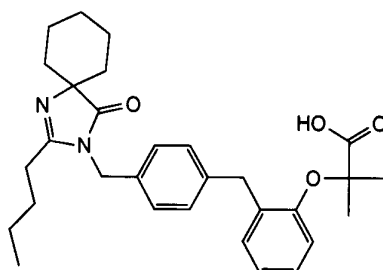
Composé 43 : 2-butyl-1-[(2'-((7-carboxy-7,7-diméthylheptan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)-méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



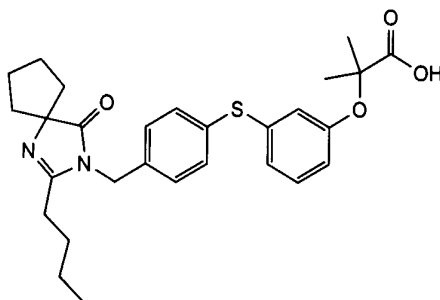
Composé 44 : 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



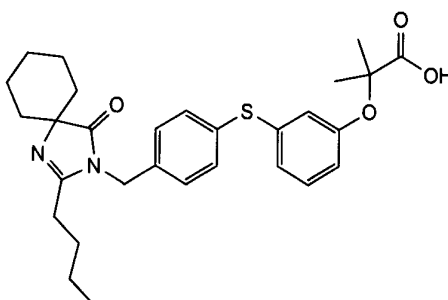
10 Composé 45 : 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15 Composé 46 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

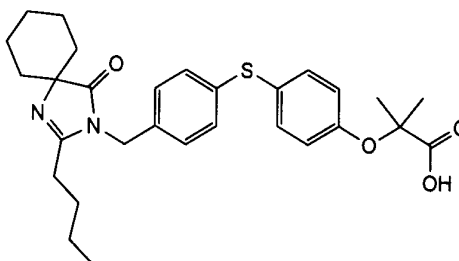


Composé 47 : 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

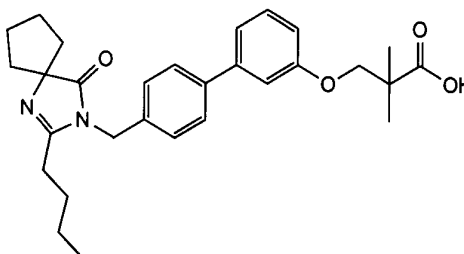


5

Composé 48 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

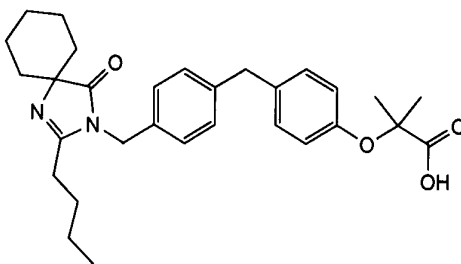


10 Composé 49 : 2-butyl-1-[(3'-((2-carboxy-2,2-diméthyléthyl-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

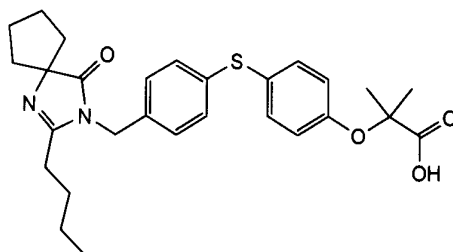


Composé 50 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-

15 5(4H)-one



Composé 51 : 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

De manière encore plus préférée, les composés selon l'invention sont :

- Composé 1 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 10 • Composé 12 : 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- Composé 21 : 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]- 4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- Composé 24 : 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one.
- 15

Les composés de la présente invention comprennent leurs stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, leurs mélanges racémiques, leurs isomères géométriques, leurs tautomères, leurs sels, leurs hydrates, leurs solvates, leurs formes solides ainsi que leurs mélanges.

20

Les composés selon l'invention peuvent contenir un ou plusieurs centres asymétriques. La présente invention inclut les stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, ainsi que les mélanges racémiques.

La présente invention inclut également les isomères géométriques des composés selon l'invention.

Quand un mélange énantiomériquement pur (ou enrichi) est souhaité, il peut être obtenu soit par purification du produit final ou d'intermédiaires chiraux, soit par synthèse asymétrique suivant des méthodes connues de l'homme du métier (utilisant par exemple des réactifs et catalyseurs chiraux). Certains composés selon l'invention peuvent avoir différentes formes tautomères stables et toutes ces formes ainsi que leurs mélanges sont inclus dans l'invention.

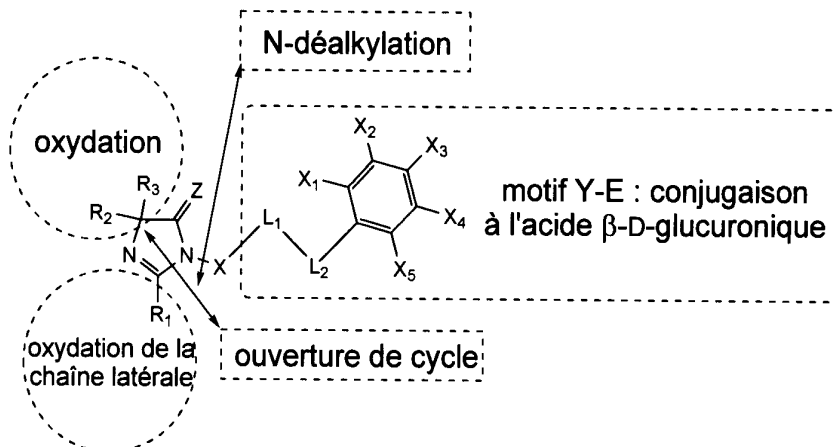
La présente invention concerne également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés selon l'invention. D'une manière générale, ce terme désigne les sels peu ou non toxiques obtenus à partir de bases ou d'acides, organiques ou inorganiques. Ces sels peuvent être obtenus lors de l'étape de purification finale du composé selon l'invention ou par incorporation du sel sur le composé déjà purifié.

Certains composés selon l'invention et leurs sels pourraient être stables sous plusieurs formes solides. La présente invention inclut toutes les formes solides des composés selon l'invention ce qui inclut les formes amorphes, polymorphes, mono- et poly-cristallines.

Les composés selon l'invention peuvent exister sous forme libre ou sous forme solvatée, par exemple avec des solvants pharmaceutiquement acceptables tels que l'eau (hydrates) ou l'éthanol.

La présente invention inclut également les prodrogues des composés selon l'invention qui, après administration chez un sujet, se transforment en composés tels que décrits dans l'invention ou en leurs métabolites qui présentent des activités thérapeutiques comparables aux composés selon l'invention. Préférentiellement, les métabolites attendus sont des métabolites issus de l'oxydation des composés conduisant à des composés mono- ou poly-hydroxylés ou des métabolites résultant de l'oxydation de ces métabolites hydroxylés (dérivés cétoniques, hydroxy-cétoniques ou carboxyliques). Des métabolites attendus sont

aussi ceux issus de glucuronidations ou encore des métabolites résultant de l'ouverture du cycle imidazolone ou dérivés ou encore des métabolites issus de la N-déalkylation comme le montre le schéma A ci-après :



5

schéma A

Les composés selon l'invention marqués par un ou des isotopes sont également inclus dans l'invention : ces composés sont structurellement identiques mais diffèrent par le fait qu'au moins un atome de la structure est remplacé par un isotope (radioactif ou non). Des exemples d'isotopes pouvant être inclus dans la structure des composés selon l'invention peuvent être choisis parmi l'hydrogène, le carbone, l'azote, l'oxygène, le soufre tels que ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S respectivement. Les isotopes radioactifs ^3H et ^{14}C sont particulièrement préférés car faciles à préparer et à détecter dans le cadre d'études de biodisponibilité *in vivo* des substances. Les isotopes lourds (tels que ^2H) sont particulièrement préférés car ils sont utilisés comme standards internes dans des études analytiques.

La présente invention a aussi pour objet les composés tels que décrits ci-avant, à titre de médicaments.

La présente invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que décrit ci-dessus, éventuellement en association avec un autre actif thérapeutique et/ou cosmétique. Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le traitement de

pathologies liées à des désordres lipidiques et glucidiques et/ou à l'hypertension telles que les complications associées au syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires (asthme, etc.), l'insulino-résistance, les

5 pathologies neurodégénératives, les cancers, etc., et/ou pour permettre la diminution du risque cardiovasculaire global. La composition pharmaceutique selon l'invention est préférentiellement utilisée pour traiter les dyslipidémies et/ou l'hypertension (notamment l'hypertension associée ou non aux dyslipidémies et/ou l'hypertension associée ou non au diabète).

10

Un autre objet de l'invention réside dans l'utilisation d'au moins un composé tel que décrit ci-avant pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées au traitement de diverses pathologies, notamment liées à des troubles du métabolisme et/ou à l'hypertension parmi lesquelles on peut citer les

15 complications associées au syndrome métabolique, le diabète, les dyslipidémies, l'athérosclérose, les maladies cardiovasculaires, l'obésité, l'hypertension, les maladies inflammatoires (notamment l'asthme, etc.), l'insulino-résistance, les pathologies neurodégénératives, les cancers, etc., ainsi que pour permettre la diminution du risque cardiovasculaire global.

20

Plus généralement, l'invention a pour objet l'utilisation d'au moins un composé tel que décrit ci-avant pour la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à traiter les facteurs de risques pour les maladies cardiovasculaires liés aux dérèglements du métabolisme des lipides et/ou à

25 l'hypertension et destinées à diminuer ainsi le risque global.

A titre d'exemple (et de manière non limitative), les molécules selon l'invention pourront de manière avantageuse être administrées en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques et/ou cosmétiques, commercialisés ou en développement,

30 tels que :

- des anti-diabétiques : les insulinosécréteurs (sulfonylurées (glibenclamide, glimépiride, gliclazide, etc.) et glinides (répaglinide, natéglinide, etc.)), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les agonistes PPAR γ (thiazolidinediones

- telles que rosiglitazone, pioglitazone), les agonistes mixtes PPAR α /PPAR γ (tesaglitazar, muraglitazar), les pan-PPAR (composés activant simultanément les 3 isoformes PPAR), des biguanides (metformine), les inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase IV (MK-431, vildagliptin), les
- 5 agonistes du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (exenatide), etc.
- l'insuline
 - des molécules hypolipémiantes et/ou hypocholestérolémiantes : les fibrates (fenofibrate, gemfibrozil), les inhibiteurs de la HMG CoA réductase ou hydroxylméthylglutaryl Coenzyme A reductase (les statines telles que
 - 10 atorvastatine, simvastatine, fluvastatine), les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (ezetimibe, phytostérols), les inhibiteurs de la CETP ou Cholesteryl Ester Transfer Protein (torcetrapib), les inhibiteurs de l'ACAT ou Acyl-Coenzyme A cholesterol acylTransferase (Avasimibe, Eflucimibe), les inhibiteurs MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein), les agents
 - 15 séquestrants des acides biliaires (cholestyramine), la vitamine E, les acides gras poly-insaturés, les acides gras oméga 3, les dérivés de type acide nicotinique (niacine), etc.
 - des agents anti-hypertenseurs et les agents hypotenseurs : les inhibiteurs ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) (captopril, enalapril, ramipril ou
 - 20 quinapril), les antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (losartan, valsartan, telmisartan, eposartan, irbesartan, etc.), les bêta-bloquants (atenolol, metoprolol, labetalol, propranolol), les diurétiques thiazidiques et non thiazidiques (furosemide, indapamide, hydrochlorthiazide, anti-
 - 25 aldosterone), les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques (nifedipine, felodipine ou amlodipine, diltiazem ou verapamil), etc.
 - des agents anti-plaquettaires : Aspirine, Ticlopidine, Dipyridamol, Clopidogrel, flurbiprofen, etc.
 - des agents anti-obésité : Sibutramine, les inhibiteurs de lipases (orlistat), les agonistes et antagonistes PPAR δ , les antagonistes du récepteur
 - 30 cannabinoïde CB1 (notamment rimonabant), etc.
 - des agents anti-inflammatoires : par exemple, les corticoïdes (prednisone, betamethasone, dexamethasone, prednisolone, méthylprednisolone, hydrocortisone, etc.), les AINS ou Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

- dérivés de l'indole (indométhacine, sulindac), les AINS du groupe des arylcarboxyliques (acide tiaprofénique, diclofénac, etodolac, flurbiprofène, ibuprofène, kétoprofène, naproxène, nabumétone, alminoprofène), les AINS dérivés de l'oxicam (méloxicam, piroxicam, tenoxicam), les AINS du groupe des fénamates, les inhibiteurs sélectifs de la COX2 (celecoxib, rofecoxib), etc.
- 5 - des agents anti-oxydants : par exemple le probucol, etc.
- des agents utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque : les diurétiques thiazidiques ou non thiazidiques (furosemide, indapamide, hydrochlorthiazide, anti-aldostérone), les inhibiteurs de l'ACE (captopril, 10 enalapril, ramipril ou quinapril), les digitaliques (digoxine, digitoxine), les bêta bloquants (atenolol, metoprolol, labétalol, propranolol), les inhibiteurs de Phosphodiésterases (enoximone, milrinone), etc.
- des agents utilisés pour le traitement de l'insuffisance coronaire : les bêta- 15 bloquants (atenolol, metoprolol, labétalol, propranolol), les bloquants des canaux calciques (nifédipine, félodipine ou amlodipine, bepridil, diltiazem ou verapamil), les agents donneurs de NO (trinitrine, isosorbide dinitrate, molsidomine), l'Amiodarone, etc.
- des anticancéreux : les agents cytotoxiques (agents interagissant avec 20 l'ADN, agents alkylants, cisplatine et dérivés), les agents cytostatiques (les analogues GnRH (hormone de libération des Gonadotropines ou « Gonadotropin-Releasing Hormone »), les analogues de la somatostatine, les progestatifs, les anti-oestrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase, etc.), les modulateurs de la réponse immunitaire (interférons, IL2, etc.), etc.
- 25 - des anti-asthmatiques tels que des bronchodilatateurs (notamment agonistes des récepteurs bêta 2), des corticoïdes, le cromoglycate, les antagonistes du récepteur aux leucotriènes (notamment montelukast), etc.
- des corticoïdes utilisés dans le traitement des pathologies de la peau telles que le psoriasis et les dermatites
- 30 - des vasodilatateurs et/ou des agents anti-ischémiques (notamment buflomédil, extrait de Ginkgo Biloba, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribédil), etc.

L'invention concerne également une méthode de traitement des pathologies liées au métabolisme des lipides et/ou à l'hypertension comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une quantité efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant. Au sens
5 de l'invention le terme «une quantité efficace» se réfère à une quantité du composé suffisante pour produire le résultat biologique désiré. Au sens de la présente invention le terme «sujet» signifie un mammifère et plus particulièrement un humain.

10 Le terme «traitement» désigne le traitement curatif, symptomatique ou préventif. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés chez des sujets (comme les mammifères, en particulier humains) atteints d'une maladie déclarée. Les composés de la présente invention peuvent aussi être utilisés pour retarder ou ralentir la progression ou prévenir une progression plus en avant de la
15 maladie, améliorant ainsi la condition des sujets. Les composés de la présente invention peuvent enfin être administrés aux sujets non malades, mais qui pourraient développer normalement la maladie ou qui ont un risque important de développer la maladie.

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou
25 plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia,
30 les liposomes, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspensions injectables, gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de

formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés
5 de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être par exemple administrés de manière systémique, par voie orale, parentérale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions
10 liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie, du mode
15 d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 1 µg et 2 g par administration, préférentiellement de 0,1 mg à 1 g par administration. Les administrations peuvent être quotidiennes ou répétées plusieurs fois par jour. D'autre part, les compositions selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

20

L'invention a également pour objet des procédés de préparation des composés dérivés d'imidazolones poly-substitués selon l'invention.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du
25 commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation des composés selon l'invention tels que décrits ci-avant comprenant:

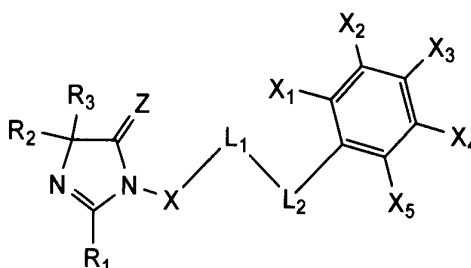
- 30 (i) une étape de condensation d'un dérivé halogéné ou d'un dérivé portant un groupe partant de type sulfonate, préférentiellement mésyle ou tosylo, sur un hétérocycle de type imidazolone mono- ou polysubstitué

- ou une étape de cyclisation d'un aminoamide convenablement substitué avec un ortho-ester, et éventuellement, avant et/ou après l'étape (i),
- (ii) une ou plusieurs étapes d'insertion et/ou de transformation de groupements fonctionnels.

5

Obtention des composés de formule (I)

Préférentiellement, les composés de formule générale (I) sont obtenus par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse (A) d'un intermédiaire de formule générale (Ia) :



10

(Ia)

- dans laquelle R₁, R₂, R₃, Z, X, L₁, L₂, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont tels que définis précédemment, avec l'un au moins des groupes X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentant un groupe de type -Y-E', le groupe E' étant par définition un groupe
- 15 qui par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse permet de générer le groupe E.

Cette stratégie est préférentiellement appliquée si E contient au moins une fonction acide carboxylique. E' est dans ce cas un groupe comprenant une fonction chimique pouvant être transformée en dérivé carboxylique par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse.

20

Des exemples de fonctions chimiques hydrolysables en acide carboxylique sont les dérivés d'acides (esters, thioesters, orthoesters, etc.) et les fonctions nitrile, tétrazole, 1,3-oxazol-2-yle, 1,3-oxazolin-2-yle, etc.

- 25 Les réactions d'hydrolyse peuvent être avantageusement réalisées en présence d'un acide organique (ex : acide trifluoroacétique) ou inorganique (ex : acide chlorhydrique) ou en présence d'une base (ex : hydroxyde de sodium) dans l'eau ou un mélange de solvants contenant de l'eau (eau/méthanol, eau/éthanol, eau/THF (tétrahydrofuranne), eau/dioxanne, etc.). Elles sont menées à des

températures comprises entre -10°C et 120°C, préférentiellement entre 20°C et la température de reflux du solvant utilisé.

Des exemples de fonctions chimiques dont la thermolyse génère une
5 fonction acide sont les esters d'alkyles tertiaires, de préférence les esters
tertiobutyliques.

Les réactions de thermolyse sont préférentiellement réalisées en l'absence
de solvant (mélange en fusion) ou dans un solvant inerte tel que le
dichlorométhane, le chloroforme, le toluène, le tétrahydrofurane ou le dioxanne.
10 L'ajout de quantités catalytiques d'acides forts tels que l'acide
paratoluènesulfonique est en général nécessaire à la thermolyse. Ces réactions
sont menées préférentiellement à chaud, avantageusement à la température
d'ébullition du solvant.

15 Des exemples de fonctions chimiques dont l'hydrogénolyse génère une
fonction acide sont les esters d'arylalkyle, de préférence les esters benzyliques.

Les réactions d'hydrogénolyse sont réalisées en présence d'un catalyseur
métallique (Pd/C, Pt, etc.) dans un solvant adapté tel que le méthanol, l'éthanol, le
tétrahydrofurane (THF), l'acide acétique, l'acétate d'éthyle, etc. Elles sont
20 réalisées à des températures comprises entre 0°C et 60°C, préférentiellement à
température ambiante, sous une pression d'hydrogène comprise entre 1 et 6 bars.
Une alternative consiste à libérer l'hydrogène *in situ* grâce au formiate
d'ammonium.

25 De manière préférentielle, E' contient la ou les fonctions acides sous forme
protégée. Il appartient à l'homme de l'art de choisir les groupes protecteurs les
plus appropriés en fonction de la nature des différents substituants.

Selon un mode préféré de l'invention, les composés (Ia) correspondent à la
forme estérifiée des composés (I).

30 Selon la nature de la ou des fonctions esters contenues dans le groupe E',
différentes méthodes sont applicables pour régénérer l'acide E :

- (i) hydrolyse basique : cette méthodologie est applicable aux esters
d'alkyle tels que les esters de méthyle et d'éthyle;

- (ii) hydrolyse acide : cette méthodologie est applicable aux esters d'alkyle tels que les esters de tert-butyle;
- (iii) hydrogénolyse : cette méthodologie est applicable aux esters de type benzylique et analogues.

5

Si E contient au moins une fonction tétrazole, E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en tétrazole, par exemple une fonction nitrile.

- 10 Si E contient au moins une fonction amide, E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en amide, par exemple une fonction acide carboxylique.

- 15 Si E contient au moins une fonction acylsulfonamide, E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en acylsulfonamide, par exemple une fonction acide carboxylique.

- 20 Si E contient au moins une fonction hydrazide, E' est dans ce cas un groupe contenant une fonction chimique pouvant être transformée en hydrazide, par exemple une fonction acide carboxylique.

- 25 Les composés de formule générale (I) selon l'invention dans laquelle Z représente un atome de soufre peuvent être obtenus à partir de composés de formule générale (Ia) selon l'invention dans laquelle Z représente un atome d'oxygène par réaction avec des agents classiques connus de l'homme du métier comme par exemple le réactif de Lawesson.

Obtention des composés de formule (Ia)

- 30 Les composés de formule (Ia) dans laquelle R1, R2, R3, Z, X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, avec l'un au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 représentant un groupe de type -Y-E', le groupe E' étant par définition un groupe qui par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse

permet de générer le groupe E peuvent également être obtenus selon le procédé suivant (schéma 1) :

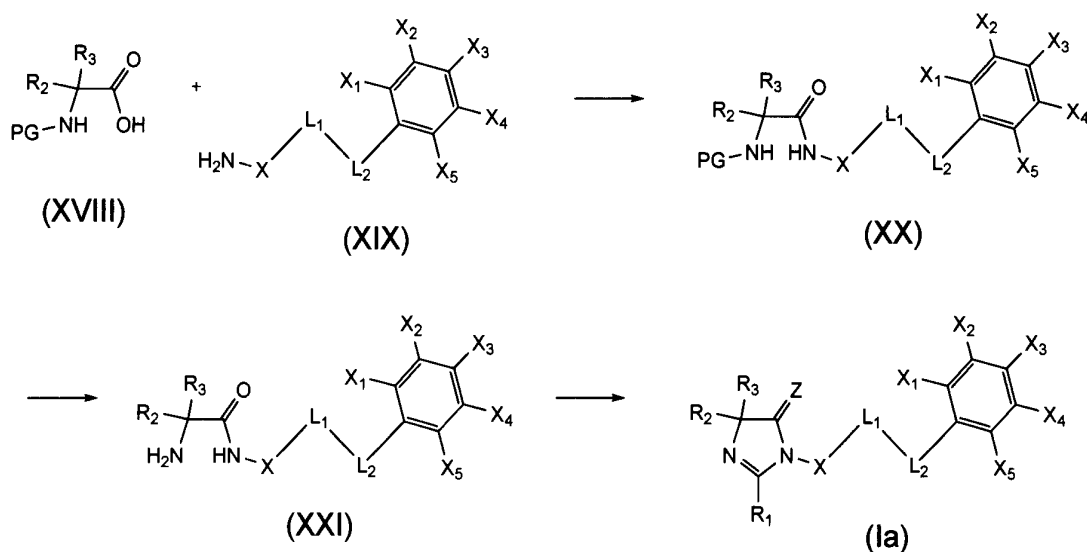


schéma 1

5

- (a) réaction d'un acide aminé de formule (XVIII) dans laquelle PG représente un groupement protecteur tel que BOC (tert-butyloxycarbonyl) ou Cbz (benzyloxycarbonyl) avec un composé de formule (XIX) en présence d'agents de couplages ou d'activateurs connus de l'homme du métier pour obtenir un composé de formule (XX)
- (b) déprotection du composé de formule (XX) dans des conditions connues de l'homme du métier pour obtenir un composé de formule (XXI)
- (c) réaction d'un composé de formule (XXI) avec un ortho ester de formule R₁C(OR₉)₃ dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment et R₉ représente une chaîne alkyle courte (C1-C4).

15

Les composés de formule (Ia) dans laquelle R₁, R₂, R₃, Z, X, L₁, L₂, X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ sont tels que définis précédemment avec l'un au moins des groupes X₁, X₂, X₃, X₄ et X₅ représentant un groupe de type Y-E', le groupe E' étant par définition un groupe qui par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse permet de générer le groupe E peuvent être obtenus préférentiellement et avantageusement selon le procédé suivant (voir schéma 2) de condensation entre un dérivé hétérocyclique de formule générale (IX), dans laquelle R₁, R₂, R₃ et Z sont tels que définis précédemment, et un dérivé de formule générale (X)

20

dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, W représentant un groupement carboxyle ou un dérivé, de type ester -COOR₄, thioester -COSR₄, amide -CONR₄R₅, thioamide -CSNR₄R₅ ou un groupement acylsulfonamide -CONHSO₂R₆ et LG représentant un groupe réactif choisi par exemple parmi les halogènes (iode, brome, chlore) ou un groupement partant tel que mésyle ou tosyl en présence d'éventuels activateurs connus de l'homme du métier.

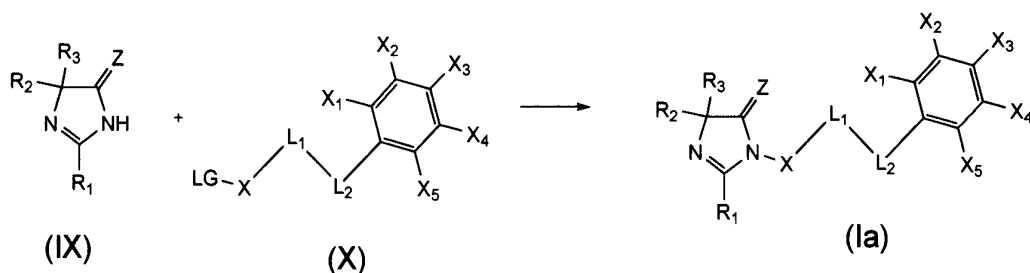


schéma 2

10

La réaction de condensation peut être réalisée par de multiples voies, connues de l'homme du métier. Une voie préférée consiste à travailler dans un solvant comme le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. De telles réactions sont réalisées en présence de bases comme l'hydruire de sodium ou les carbonates (comme le carbonate de potassium ou de sodium). Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -25°C et 250°C, préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

20 Obtention des composés de formule (IX)

Les composés de formule générale (IX) dans laquelle R₁, R₂, R₃ sont tels que définis précédemment et Z représente un atome d'oxygène sont préparés à partir d'un ester d'acide aminé de formule générale (XI) et d'un imidate de formule générale (XII) dans lesquelles R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment et R₀ représente un groupement alkyle, de préférence méthyle ou éthyle, selon une procédure décrite par (Bernhart C *et al.*, 1993) (schéma 3).

25

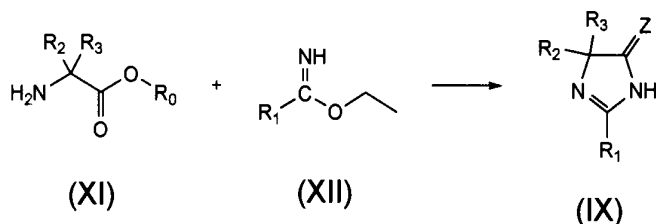


schéma 3

Les composés de formule générale (XI) sont des composés connus,
 5 commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme
 du métier comme par exemple à partir de composés de formule (XI) dans laquelle
 R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment et R₀ représente un atome
 d'hydrogène selon la méthode d'estérification de Fischer (Tsang JW *et al.*, 1984).
 Ces composés peuvent également être obtenus optiquement purs en utilisant des
 10 méthodes de synthèse asymétrique ou des méthodes de purification chirale
 connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (XII) sont préparés à partir d'un nitrile
 de formule (XIII) dans l'éthanol en présence d'acide tel que l'acide chlorhydrique,
 15 R₁ étant tel que défini précédemment (Bernhart C *et al.*, 1993, Black SL *et al.*,
 2003, McElwain S and Nelson J, 1942) (schéma 4).

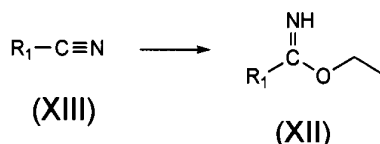


schéma 4

20

Les composés de formule générale (XIII) sont des composés connus,
 commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme
 du métier.

25 Selon un autre procédé, les composés de formule générale (IX) dans
 laquelle R₁, R₂, R₃ sont tels que définis précédemment et Z représente un atome
 d'oxygène sont préparés à partir d'un aminoamide de formule générale (XIV) et
 d'un orthoester d'alkyle de formule générale (XV) dans lesquelles R₁, R₂ et R₃

sont tels que définis précédemment et R'0 représente une chaîne alkyle courte (C1-C4), en milieu acide selon une procédure connue de l'homme du métier (Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J and Vignal M, 1993) (schéma 5).

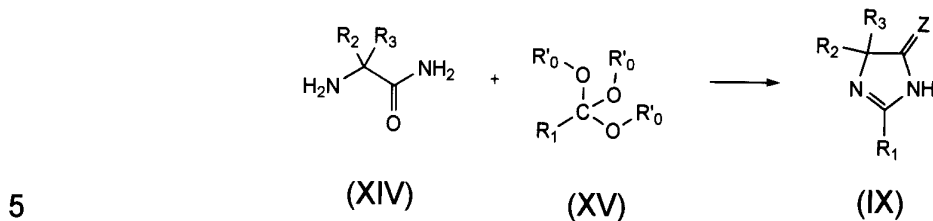


schéma 5

Les composés de formule générale (XIV) et (XV) dans lesquelles R'0, R1, R2 et R3 sont tels que définis précédemment sont des composés connus, commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Selon un troisième procédé, les composés de formule générale (IX) dans laquelle R1, R2, R3 sont tels que définis précédemment et Z représente un atome d'oxygène sont préparés par réaction d'un halogénure d'acide de formule générale (XVI) dans laquelle R1 est tel que défini précédemment et Hal représente un halogène, préférentiellement un atome de chlore, sur un aminoamide de formule générale (XIV) dans laquelle R2 et R3 sont tels que définis précédemment (schéma 6).

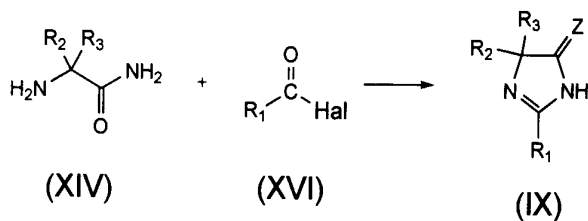


schéma 6

Les composés de formule générale (XIV) et (XVI) dans lesquelles R1, R2 et R3 sont tels que définis précédemment sont des composés connus, commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Obtention des composés de formule (X)

Les composés de formule générale (X) dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, l'un au moins des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 étant un groupe de type Y-E', et dans laquelle LG représente un

5 groupement partant tel qu'un halogène, avantageusement un atome de brome ou un atome de chlore, ou un sulfonate, avantageusement un mésylate ou un tosylate, sont préparés dans des conditions classiques connues de l'homme du

10 métier (schéma 7), à partir de composés de formule générale (XVII) dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, l'un au moins des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 étant un groupe de type Y-E'. Dans le cas

particulier où X représente un groupement méthylène et L1 représente un hétérocycle ou un cycle tel que défini précédemment, la synthèse de composés de

15 formule générale (X) dans laquelle LG représente un atome d'halogène, de préférence un atome de brome, peut être avantageusement réalisée par

halogénéation radicalaire dans des conditions connues de l'homme du métier.

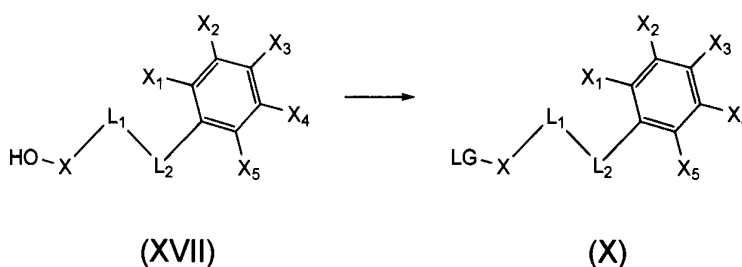


schéma 7

20

Les composés de formule générale (XVII) dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, l'un au moins des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 étant un groupe de type Y-E', sont obtenus par réaction d'un

25 composé de formule LG-E' avec un composé de formule (XVIIa) dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, l'un au moins des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 étant un groupe de type Y-H, Y représentant un atome d'oxygène ou de soufre (schéma 8). E' est par définition un

groupe qui par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse permet de générer le groupe E et LG représente un groupe réactif choisi par exemple parmi les

halogènes (iode, brome, chlore) ou un groupement partant en présence d'éventuels activateurs connus de l'homme du métier, tel que mésyle, tosylo.

La réaction de condensation du groupe LG-E' peut être réalisée par de multiples voies connues de l'homme du métier. Une voie préférée consiste à travailler dans un solvant comme le dichlorométhane, le chloroforme, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide. De telles réactions sont réalisées en présence de bases comme l'hydru de sodium ou les carbonates (comme le carbonate de potassium, de sodium). Ces réactions peuvent être réalisées à des températures comprises entre -25 et 250°C, préférentiellement entre -10°C et le point d'ébullition du solvant envisagé.

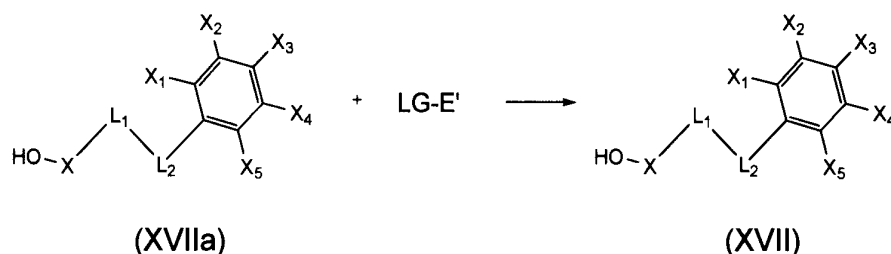


schéma 8

Les composés de formule (XVIIa) dans laquelle X, L1, L2, X1, X2, X3, X4 et X5 sont tels que définis précédemment, l'un au moins des groupements X1, X2, X3, X4 ou X5 étant un groupe de type Y-H dans lequel Y représente un atome d'oxygène ou de soufre, sont des composés connus, commerciaux ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme du métier.

Des voies de synthèses sont préférées pour l'obtention de composés de formule (X) :

- elles comprennent notamment la mise en oeuvre de la réaction de Suzuki (Zou Y *et al.*, 2004) pour les composés de formule générale (X) dans laquelle L2 représente une liaison covalente et L1 représente un groupe de formule (II) dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment
- elles comprennent notamment la mise en oeuvre de réactions de substitution nucléophile aromatique (Sawyer JS *et al.*, 1998) pour les composés de formule (X) dans laquelle L2 représente un atome d'oxygène

ou un atome de soufre et L1 représente un groupe de formule (II) dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

- elles comprennent notamment la mise en oeuvre de la réaction de Friedel-Crafts pour l'obtention de composés de formule (X) dans laquelle L2
- 5 représente un groupement carbonyle et L1 représente un groupe de formule (II) dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

- Des voies de synthèses préférées comprennent notamment la mise en
- 10 oeuvre de réaction de réduction sélective de composés de formule (X) dans laquelle L2 représente un groupement carbonyle et L1 représente un groupe de formule (II) dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment pour l'obtention de composés de formule (X) dans laquelle L2
- 15 représente un groupement méthylène et L1 représente un groupe de formule (II) dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis précédemment.

LEGENDES DES FIGURES

Abréviations :

- Cpd = composés
- 5 - Ctrl = contrôle
- Ang. II = angiotensine II
- P = pression artérielle
- mpk = mg /kg/jour

10

Figure 1 : Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices des composés selon l'invention sur les PPAR

- Figure 1a: Les composés selon l'invention sont testés à 10 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α , γ , δ
- 15 - Figure 1b: Les composés selon l'invention sont testés à des doses comprises entre 0,01 et 100 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α et Gal4-PPAR γ .

Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre la luminescence induite par le composé et la luminescence induite par le contrôle, est mesuré pour chaque

20 condition. Il est ensuite normalisé par rapport à une référence interne et les résultats sont exprimés en pourcentages : plus le pourcentage d'activation est élevé, plus le composé a un caractère activateur de PPAR.

Figure 2 : Evaluation *in vitro* de la liaison des composés selon l'invention au récepteur AT1 humain de l'angiotensine II

- 25 - Figure 2a : Les composés selon l'invention sont testés à 3 μ M sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II.

Les résultats présentés, exprimés en pourcentage, reflètent la liaison spécifique des composés selon l'invention sur le récepteur AT1 humain de l'angiotensine II.

30 La liaison spécifique correspond à la différence entre la liaison totale et la liaison non-spécifique déterminée en présence d'un excès de ligand de référence non marqué (saralazine). Le déplacement de la molécule radiomarquée est mesurée pour chaque dose de composé selon l'invention puis normalisé par rapport à une

référence interne et les résultats sont exprimés en pourcentage. Plus le pourcentage mesuré est élevé, plus l'affinité du composé pour le récepteur AT1 est forte.

- Figure 2b : Les composés selon l'invention sont testés à des doses comprises entre 0,001 et 10 μ M sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II.

Les résultats présentés reflètent pour chaque dose de composé selon l'invention testé le déplacement de la molécule de référence radiomarquée exprimé en pourcentage. Plus le pourcentage est faible, plus l'affinité pour le récepteur AT1 est forte.

10

Figures 3a et 3b : Evaluation ex vivo de l'effet antagoniste des composés selon l'invention sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II

- Figure 3a : Activité agoniste des composés selon l'invention à 0,3, 3 et 30 μ M.
- Figure 3b : Activité antagoniste des composés selon l'invention à 0,3, 3 et 30 μ M.

Les résultats présentés, exprimés en pourcentage, montrent les effets des composés 1 et 21 selon l'invention testés comme agoniste ou comme antagoniste du récepteur AT1 humain de l'angiotensine II sur aorte thoracique de lapin. Le paramètre mesuré est le changement maximal de la tension induite par chaque concentration de composé. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la réponse contrôle à l'angiotensine II.

Figures 4a, 4b, 4c et 4d : Evaluation in vivo des propriétés hypolipémiantes des composés selon l'invention

- Figure 4a : Taux de cholestérol plasmatique après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 100 mpk
- Figure 4b : Taux de triglycérides plasmatiques après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 100 mpk
- Figure 4c : Taux de cholestérol plasmatique après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)
- Figure 4d : Taux de triglycérides plasmatiques après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)

Les composés sont administrés à différentes doses (25, 50, 100 et 200 mpk) pendant 7 jours chez la souris hypercholestérolémique E2/E2.

Les taux mesurés sont comparés à ceux obtenus avec des animaux contrôles (non traités par les composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet hypolipémiant des composés selon l'invention.

Figures 5a, 5b, 5c et 5d : Evaluation *in vivo* de la régulation de l'expression de gènes par les composés selon l'invention

- 10 - Figure 5a : Expression de l'ACO dans le tissu hépatique, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)
- Figure 5b : Expression de PDK4 dans le tissu hépatique, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)
- 15 - Figure 5c : Expression de l'Apo CIII dans le tissu hépatique, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)
- Figure 5d : Expression de PEPCCK dans le tissu adipeux épидидymal, chez la souris E2/E2, après 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (25, 50, 100 et 200 mpk)
- 20

Les niveaux d'expression de chaque gène sont déterminés puis normalisés par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4.

Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, est ensuite calculé. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

Figures 6a et 6b : Evaluation *in vivo* des propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention chez le rat

- 30 - Figure 6a : Mesure de la pression artérielle (P) chez le rat Wistar sous perfusion d'angiotensine II et traité avec le composé 1 (1, 3, 10 et 30 mpk) en intra-veineuse.

Les résultats, exprimés en mm de Hg, expriment la pression artérielle mesurée après administration des composés selon l'invention à la dose indiquée.

- 5 - Figure 6b : Mesure de la différence de pression artérielle (ΔP) chez le rat Wistar sous administrations répétées d'angiotensine II (à 50, 100 et 200 ng/kg) et traité avec le composé 1 (20 mpk) en intra-veineuse.

Les résultats, exprimés en mm de Hg, expriment la différence de pression artérielle mesurée entre la pression basale et la pression mesurée après administration intra-veineuse d'angiotensine II (hypertension transitoire) et après administration intra-veineuse des composés selon l'invention à 20 mpk.

Figures 7, 8 et 9 : Evaluation *in vivo* des propriétés cardio-protectrices des composés selon l'invention

- 15 - Figure 7 : Taux de triglycérides plasmatiques après 14 jours de traitement avec le composé 1, administré à 150 mpk.

Les taux mesurés sont comparés à ceux obtenus avec des animaux contrôles (non traités par les composés selon l'invention) : la différence mesurée témoigne de l'effet hypolipémiant des composés selon l'invention.

- 20 - Figure 8a : Mesure de la pression artérielle (P) chez le rat SHR traité pendant 14 jours avec le composé 1 (150 mpk), avant administrations répétées d'angiotensine II (50 ng/kg)

Les résultats, exprimés en mm de Hg, expriment la pression artérielle mesurée après 14 jours de traitement.

- 25 - Figure 8b : Mesure de la différence de pression artérielle (ΔP) chez le rat SHR traité pendant 14 jours avec le composé 1 (150 mpk), après 3 administrations intra-veineuses successives d'angiotensine II (50 ng/kg)

Les résultats, exprimés en mm de Hg, expriment la différence de pression artérielle mesurée entre la pression basale et la pression mesurée après administration d'angiotensine II (hypertension transitoire).

- 30 - Figure 9a : Expression de l'ACO dans le tissu hépatique, chez le rat SHR, après 14 jours de traitement avec le composé 1, administré à 150 mpk

- Figure 9b : Expression de PDK4 dans le tissu hépatique, chez le rat SHR, après 14 jours de traitement avec le composé 1, administré à 150 mpk
Les niveaux d'expression de chaque gène sont déterminés puis normalisés par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4.

5 Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, est ensuite calculé. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe
10 expérimental.

D'autres avantages et aspects de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

15

ANALYSES STATISTIQUES

Les études statistiques des différents tests pharmacologiques ont été réalisées par une Analyse de la Variance univariée à un facteur (ANOVA). Les résultats
20 sont exprimés par rapport au groupe contrôle selon la valeur du paramètre p : $p < 0,05$ (noté *) ; $p < 0,01$ (noté **) ; $p < 0,001$ (noté ***).

EXEMPLES

25

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Dans ces exemples, différentes analyses sont réalisées pour l'identification des composés.

Les points de fusion (F) sont donnés en degrés Celsius et, sauf indication
30 contraire, ils sont mesurés sans recristallisation du composé.

La pureté des produits est vérifiée par chromatographie sur couche mince (CCM) et/ou par HPLC (chromatographie liquide haute performance).

Les spectres infra-rouge (IR) sont réalisés sur support inerte (cristal de Germanium).

Les spectres de masse sont réalisés par ESI-MS (Electrospray Ionisation – mass spectroscopy) ou MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight).

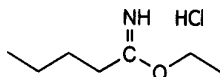
Les spectres RMN sont enregistrés à 200 ou 300 MHz dans un solvant deutéré qui est précisé pour chaque analyse : DMSO- d_6 ou $CDCl_3$. Pour l'interprétation des spectres, sont utilisées les abréviations suivantes : s pour singulet, d pour doublet, dd pour doublet dédoublé, ddd pour doublet dédoublé dédoublé, t pour triplet, td pour triplet dédoublé, q pour quadruplet, quint pour quintuplet, sext pour sextuplet, m pour multiplet ou massif .

EXEMPLE 1. Procédure générale de préparation des imidates.

Méthode 1A : Le nitrile choisi (1eq) est ajouté à 0°C à une solution d'éthanol anhydre saturé en acide chlorhydrique gazeux. Le mélange réactionnel est placé sous agitation à 0°C pendant 96 h. Le milieu est ensuite dilué dans l'éther diéthylique anhydre et placé à -80°C. L'imidate d'éthyle précipite sous forme de chlorhydrate. Le précipité est filtré et lavé à l'éther diéthylique à -20°C. Les cristaux sont séchés sous vide en présence de P_2O_5 .

Méthode 1B : Le nitrile choisi (1eq) est ajouté à 0°C à une solution d'éthanol anhydre saturé en acide chlorhydrique gazeux (6,3eq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est concentré à sec sous pression réduite puis séché sous vide poussé.

Exemple 1.1. chlorhydrate de pentanimidate d'éthyle



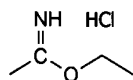
Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1A) à partir du valéronitrile.

Rendement : 76%

IR : $\nu_{\text{C}=\text{N}}$: 1650 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23-1,35 (m, 5H) ; 1,56 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,62 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,42 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 11,17 (sl, 1H) ; 12,11 (sl, 1H).

Exemple 1.2. chlorhydrate d'acétimide d'éthyle



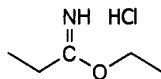
Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1A) à partir de l'acétonitrile.

Rendement : 27%

F : 112-114°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,15 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,38 (s, 3H) ; 4,42 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 11,10 (sl, 1H) ; 12,12 (sl, 1H).

Exemple 1.3. chlorhydrate de propanimide d'éthyle

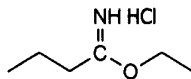


Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1A) à partir du propionitrile.

Rendement : 29%

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,18 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,27 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 2,62 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 11,20 (sl, 1H) ; 12,02 (sl, 1H).

Exemple 1.4. chlorhydrate de butanimide d'éthyle



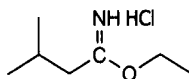
Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1A) à partir du butyronitrile.

Rendement : 31%

F : 74-79°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,27 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,62 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,60 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,42 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 11,19 (sl, 1H) ; 12,11 (sl, 1H).

5 **Exemple 1.5. chlorhydrate de 3-méthylbutanimide d'éthyle**

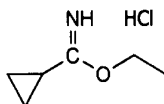


Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1B) à partir du 3-méthylbutyronitrile.

Rendement : 99%

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,92 (d, 6H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,18 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 2,04 (m, 1H) ; 2,51 (d, 2H, $J=5\text{Hz}$) ; 4,42 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 11,42 (sl, 2H).

Exemple 1.6. chlorhydrate de cyclopropylcarboximide d'éthyle



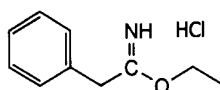
15 Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1B) à partir du cyclopropanecarbonitrile.

Rendement : 83%

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,10-1,21 (m, 4H) ; 1,23 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 2,22 (m, 1H) ; 4,39 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 11,10 (sl, 1H) ; 12,18 (sl, 1H).

20

Exemple 1.7. chlorhydrate de 2-phénylacétimide d'éthyle

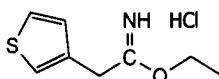


Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1B) à partir du 2-phénylacétonitrile.

25 Rendement : 96%

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,30 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,02 (s, 2H) ; 4,40 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,24-7,42 (m, 5H) ; 11,82 (sl, 2H).

Exemple 1.8. chlorhydrate du 2-(thiophène-3-yl)acétimide d'éthyle



30

Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite (méthode 1B) à partir du 2-(thiophène-3-yl)acétonitrile.

Rendement : 99%

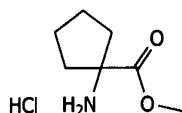
RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,26 (t, 3H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,02 (s, 2H) ; 4,42 (q, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ;
 5 7,12 (dd, 1H, $J=4\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$) ; 7,20-7,50 (m, 2H) ; 7,52 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$) ; 7,59 (q, 1H, $J=3\text{Hz}$, $J=1\text{Hz}$).

EXEMPLE 2. Procédure générale de préparation des esters d'acides aminés

10

L'acide aminocarboxylique (1eq) est ajouté à 0°C à l'alcool choisi (méthanol ou éthanol) puis ce mélange est saturé en acide chlorhydrique gazeux de manière anhydre. Le chlorure de thionyle est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 12 h. Après disparition des matières
 15 premières, le milieu réactionnel est porté à sec sous vide. Le résidu obtenu après évaporation des solvants est repris par l'éther diéthylique. La poudre obtenue est filtrée et lavée à l'éther diéthylique.

Exemple 2.1. chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle



20

Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite à partir de la cycloleucine et de méthanol.

Rendement : 91%

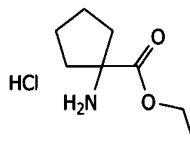
Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,5

25

F : 157-159°C

IR : ν_{CO} : 1742 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,68-1,84 (m, 6H) ; 2,04 (m, 2H) ; 3,71 (s, 3H).

Exemple 2.2. chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate d'éthyle

Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite à partir de la cycloleucine et d'éthanol.

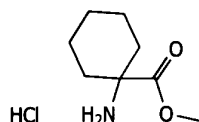
5 Rendement : 82%

Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,5

IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,22 (t, 3H, 7 Hz) ; 1,70-2,13 (m, 8H) ; 4,17 (q, 2H, 7Hz) ; 8,83 (s, 3H).

10

Exemple 2.3. chlorhydrate de 1-aminocyclohexanecarboxylate de méthyle

Obtenu sous forme de poudre blanche selon la procédure générale précédemment décrite à partir de l'acide 1-aminocyclohexane carboxylique et de méthanol.

15

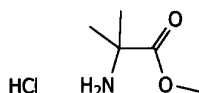
Rendement : 69%

Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,5

F : 210°C

IR : ν_{CO} : 1741 cm^{-1}

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) : 1,38-1,97 (m, 10H) ; 3,73 (s, 3H) ; 8,82 (sl, 3H).

Exemple 2.4. chlorhydrate de 1-aminoisobutyrate de méthyle

Obtenu sous forme d'huile visqueuse selon la procédure générale précédemment décrite à partir de l'acide 1-aminoisobutyrique et de méthanol.

25

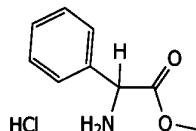
Rendement : 81%

Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,5

IR : ν_{CO} : 1746 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,70 (s, 6H) ; 3,80 (s, 3H).

Exemple 2.5. chlorhydrate de DL-2-phénylglycinate de méthyle



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir de DL-2-phénylglycine et de méthanol.

Rendement : 67%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,5

F : 207-209°C

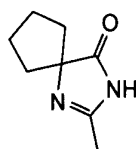
- 10 IR : ν_{CO} : 1742 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 3,69 (s, 3H) ; 5,23 (s, 1H) ; 7,43-7,55 (m, 5H) ; 9,17 (s, 3H).

EXEMPLE 3. Procédure générale de préparation des imidazolones

- 15 Les chlorhydrates de l'imidate et l'ester d'acide amino sont neutralisés par lavage préalable avec une solution de carbonate de sodium et extraction au dichlorométhane. Les phases organiques sont séparément séchées sur sulfate de magnésium et portées à sec. L'ester (1eq) est dissous dans le xylène et l'acide acétique (0,06eq) avant d'ajouter l'imidate (1eq). Le mélange réactionnel est porté
- 20 à reflux pendant 6h. Le milieu est porté à sec et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Exemple 3.1. 2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 25 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du chlorhydrate d'acétimidate d'éthyle (exemple 1.2). Le produit est purifié par

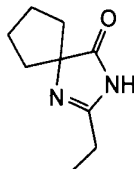
chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2 puis 97/3 puis 96/4). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune.

Rendement : 20%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60-2,15 (m, 8H) ; 2,16 (s, 3H).

5

Exemple 3.2. 2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du chlorhydrate de propanimide d'éthyle (exemple 1.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2 puis 95/5 puis 90/10). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

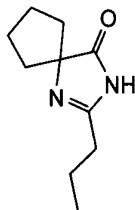
10

Rendement : 20%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,34 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,75-2,04 (m, 8H) ; 2,50 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$).

15

Exemple 3.3. 2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



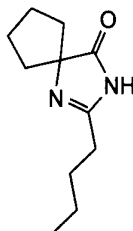
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du chlorhydrate de butanimide d'éthyle (exemple 1.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2 puis 97/3 puis 96/4). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

20

Rendement : 32%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,05 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,75 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,80-2,02 (m, 8H) ; 2,49 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$).

25

Exemple 3.4. 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

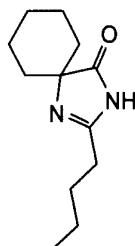
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du
 5 chlorhydrate de pentanimidate d'éthyle (exemple 1.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

Rendement : 88%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,25

10 IR : ν_{CO} : 1725 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,4 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,66 (quint, 2H, J=7,9Hz) ; 1,80-1,94 (m, 8H) ; 2,46 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 9,38 (s, 1H).

Exemple 3.5. 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclohexanecarboxylate de méthyle (exemple 2.3) et du chlorhydrate de pentanimidate d'éthyle (exemple 1.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5) et
 20 obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 49%

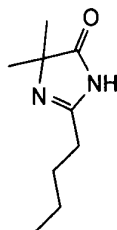
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,25

F : 123-125°C

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,39 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,40-1,73 (m, 12H) ; 2,48 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 9,32 (s, 1H).

Exemple 3.6. 2-butyl-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminoisobutyrate de méthyle (exemple 2.4) et du chlorhydrate de pentanimidate d'éthyle (exemple 1.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

10

Rendement : 28%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,25

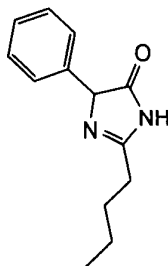
IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,94 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,32 (s, 6H) ; 1,39 (quint, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ;

15

1,65 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 2,46 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 9,64 (s, 1H).

Exemple 3.7. 2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de DL-2-phénylglycinate de méthyle (exemple 2.5) et du chlorhydrate de pentanimidate d'éthyle (exemple 1.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

20

Rendement : 5 %

25

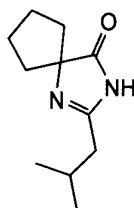
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,25

F : 211-220°C

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 0,92 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,65 (quint, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 2,57 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 5,13 (s, 1H) ; 7,20-7,70 (m, 5H) ; 8,66 (s, 1H).

Exemple 3.8. 2-isobutyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

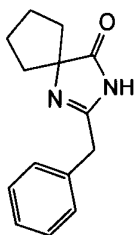


Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du chlorhydrate de 3-méthylbutanimidate d'éthyle (exemple 1.5). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2 puis 97/3 puis 96/4). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune.

Rendement : 39%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,32 (d, 6H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,61 (m, 2H) ; 1,71-1,96 (m, 8H) ; 2,10 (m, 1H).

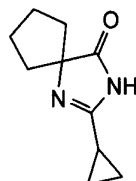
Exemple 3.9. 2-benzyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du chlorhydrate de 2-phénylacétimide d'éthyle (exemple 1.7). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 99/1 puis 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune.

Rendement : 28%

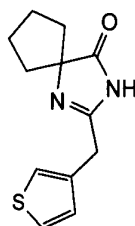
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,74-2,07 (m, 8H) ; 3,75 (s, 2H) ; 7,22-7,41 (m, 5H).

Exemple 3.10. 2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du
 5 chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du
 chlorhydrate du cyclopropylcarboximide d'éthyle (exemple 1.6). Le produit est
 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol
 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

Rendement : 31%

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,95 (m, 4H) ; 1,50-1,84 (m, 8H) ; 2,12 (m, 1H).

Exemple 3.11. 2-(thiophèn-3-yl)-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du
 chlorhydrate de 1-aminocyclopentanecarboxylate de méthyle (exemple 2.1) et du
 chlorhydrate de 2-(thiophèn-3-yl)acétimide d'éthyle (exemple 1.8). Le produit est
 purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol
 99/1 puis 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune.

20 Rendement : 21%

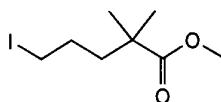
RMN ^1H (CDCl $_3$) : 1,78-2,05 (m, 8H) ; 3,85 (s, 2H) ; 7,02 (dd, 1H, J=4Hz, J=1Hz) ;
 7,20 (d, 1H, J= 1Hz) ; 7,38 (q, 1H, J=3Hz, J=1Hz).

EXEMPLE 4. Procédure générale de préparation des iodures d'esters d'alkyle

Les iodures d'esters d'alkyle sont obtenus par réaction du 2-méthylpropanoate de méthyle et du diiodure d'alkyle choisi en présence de butyllithium et de diisopropylamine selon le procédé décrit ci-après :

Sous atmosphère inerte, la N,N-diisopropylamine (1,1eq) est dissoute dans le tétrahydrofurane (10eq). La solution est refroidie à 0°C avant d'ajouter goutte à goutte le n-butyllithium (1,1eq). La solution est ensuite refroidie à -70°C avant d'ajouter l'acide 2-méthylpropanoïque (1eq). La solution est maintenue sous agitation à -70°C pendant 15 minutes. Le dérivé diiodé choisi (2eq) est additionné goutte à goutte à -70°C puis le mélange réactionnel est ramené progressivement à température ambiante et laissé sous agitation pendant 20 heures. La solution est ensuite hydrolysée par addition de HCl 2N jusqu'à pH acide. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Exemple 4.1. 2,2-diméthyl-5-iodo-pentanoate de méthyle



20

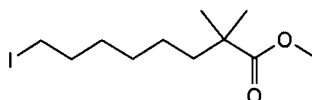
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du 2-méthylpropanoate de méthyle et du 1,3-diiodopropane. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune pâle.

25 Rendement : 79%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2) : 0,32

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20 (s, 6H) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,78 (m, 2H) ; 3,15 (t, 2H, J=7Hz) ; 3,69 (s, 2H).

30 Exemple 4.2. 2,2-diméthyl-8-iodo-octanoate de méthyle



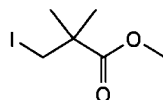
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du 2-méthylpropanoate de méthyle et du 1,6-diiodohexane. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane). Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore.

5 Rendement : 82%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2) : 0,43

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,15 (s, 6H) ; 1,10-1,60 (m, 8H) ; 1,8 (m, 2H) ; 3,19 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H).

10 **Exemple 4.3. 2,2-diméthyl-3-iodo-propanoate de méthyle**



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite à partir du 2-méthylpropanoate et du diiodométhane. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane puis cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le

15 produit est obtenu sous forme d'huile orange.

Rendement : 51%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,35 (s, 6H) ; 3,35 (s, 2H) ; 3,72 (s, 3H).

20 **EXEMPLE 5. Procédure générale de préparation des bromures de phénéthyle**

Les bromures de phénéthyle sont obtenus en 2 étapes à partir du 2-(hydroxyphényl)éthanol choisi : la fonction phénol est alkylée puis la fonction

25 hydroxyle portée sur la chaîne alkyle est substituée par un brome.

Substitution de la fonction phénol.

Le phénol (1eq) et le dérivé bromé (1eq) choisis sont solubilisés dans l'acétonitrile avant d'ajouter le carbonate de potassium en suspension. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le milieu est ensuite ramené à

30 température ambiante, acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur

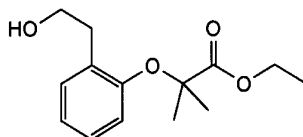
sulfate de magnésium et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation

Le produit obtenu précédemment (1eq) et la triphénylphosphine (1,2eq) sont dissous dans du dichlorométhane. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter le brome (1,2eq). Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et laissé sous agitation pendant 5 heures. Après évaporation des solvants, le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10 Exemple 5.1. 2-(2-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

5.1.1 2-(2-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite à partir du 2-(2-hydroxyéthyl)phénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

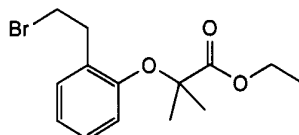
Rendement : 68 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

20 IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,65 (s, 6H) ; 2,93 (t, 2H, $J=6,2\text{Hz}$) ; 3,85 (t, 2H, $J=6,2\text{Hz}$) ; 4,21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,68 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$) ; 6,93 (t, 1H, $J=6,4\text{Hz}$) ; 7,05-7,19 (m, 2H).

25 5.1.2 2-(2-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de bromation précédemment décrite à partir du 2-(2-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.1.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 33 %

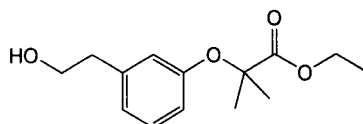
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,40

5 IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,22 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,65 (s, 6H) ; 3,19 (t, 2H, J=7,9Hz) ; 3,62 (t, 2H, J=7,9Hz) ; 4,22 (q, 2H, J=7Hz) ; 6,66 (d, 1H, J=8,2Hz) ; 6,92 (t, 1H, J=7,3Hz) ; 7,15 (m, 2H).

10 Exemple 5.2. 2-(3-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

5.2.1 2-(3-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite à partir du 3-(2-hydroxyéthyl)phénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

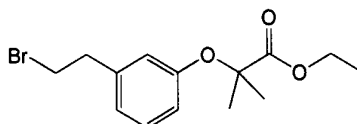
Rendement : 71 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4) : 0,45

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1}

20 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,22 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,75 (t, 2H, J=6,7Hz) ; 3,81 (t, 2H, J=6,7Hz) ; 4,24 (q, 2H, J=7Hz) ; 6,65 (d, 1H, J=8,2Hz) ; 6,71 (s, 1H) ; 6,81 (d, 1H, J=7,6Hz) ; 7,13 (t, 1H, J=7,9Hz).

5.2.2 2-(3-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



25

Obtenu selon la procédure générale de bromation précédemment décrite à partir du 2-(3-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.2.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le

30 produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 29 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2) : 0,3

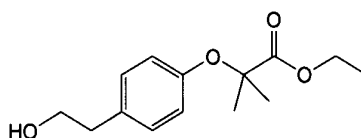
IR : ν_{CO} : 1734 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,63 (s, 6H) ; 3,10 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,53 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 4,24 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 6,72 (m, 2H) ; 6,83 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,18 (t, 1H, $J=7,6\text{Hz}$).

Exemple 5.3. 2-(4-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

5.3.1 2-(4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

10



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite à partir du 4-(2-hydroxyéthyl)phénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 70/30). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

15

Rendement : 97 %

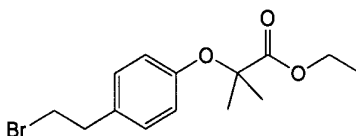
Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,2

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,59 (s, 6H) ; 2,8 (t, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 3,81 (m, 2H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,80 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,1 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

20

5.3.2 2-(4-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de bromation précédemment décrite à partir du 2-(4-(2-hydroxyéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.3.1).

25

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 88 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5) : 0,30

30

IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,60 (s, 6H) ; 3,10 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,53 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 4,24 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 6,80 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,08 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

5 EXEMPLE 6. Procédure générale de préparation des bromures de biphénylméthyle

Les bromures de biphénylméthyle sont obtenus en plusieurs étapes selon deux méthodes :

10

Méthode 6A : à partir du bromophénol choisi, dont la fonction phénol est alkylée. La O-alkylation est suivie d'une réaction de Suzuki. Le méthyle aromatique subit finalement une bromation radicalaire.

Substitution du bromophénol

15 Le bromophénol (1eq) et le dérivé halogéné (3eq) choisis sont solubilisés dans l'acétonitrile avant d'ajouter le carbonate de potassium (3eq) en suspension. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le milieu est ensuite ramené à température ambiante puis acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
20 groupées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Réaction de Suzuki

Le dérivé palladié Tétrakis(triphénylphosphine)palladium ($\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$) (0,01eq) et le produit O-alkylé obtenu précédemment (1eq) sont chauffés à 120°C en
25 présence de bromure de tétrabutylammonium (3,7eq) jusqu'à l'apparition d'une coloration marron. Une solution de carbonate de potassium (2N) (1eq) et l'acide boronique choisi (1,15eq) sont alors ajoutés. Le mélange réactionnel est maintenu à 120°C sous agitation pendant 30 minutes. La température est ensuite réduite à 60°C puis de l'éther diéthylique est ajouté avec précaution. Le mélange est
30 maintenu sous une vigoureuse agitation pendant quelques minutes puis est ramené à température ambiante. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est lavée plusieurs fois à l'éther. Les phases organiques sont groupées,

séchées sur sulfate de magnésium et portées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

- La N-bromosuccinimide (1,2eq), le peroxyde de benzoyle (0,08eq) et le dérivé
- 5 biphénylméthyle (1eq) obtenu précédemment sont dissous dans du chloroforme. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous une source lumineuse (500 W). Le milieu prend une coloration marron après 15 minutes d'agitation à reflux puis se décolore progressivement. Le milieu est ramené à température ambiante et lavé par l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases
- 10 organiques sont groupées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Les analyses du produit purifié peuvent montrer la présence d'une partie de dérivé portant également un atome de brome sur le cycle aromatique.

15

Méthode 6B : à partir du bromophénol choisi. La réaction de Suzuki est suivie d'une O-alkylation. Le méthyle aromatique subit finalement une bromation radicalaire.

Réaction de Suzuki

- 20 L'acide boronique (1,25eq) et le bromophénol (1eq) choisi sont mis en solution dans le 1,2-diméthoxyéthane (100eq) sous azote avant d'ajouter le dérivé palladié tétrakis(triphénylphosphine)palladium ($\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$) (0,034eq). Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. De l'eau est ajoutée et le milieu est extrait 3 fois par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
- 25 groupées, séchées sur sulfate de sodium et portées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Substitution du phénol

- Le phénylphénol obtenu (1eq) est mis en solution dans le diméthylformamide. Le dérivé bromé choisi (4eq) est ajouté à 80°C avant d'ajouter le carbonate de
- 30 potassium (3eq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 80°C pendant 12 heures avant d'ajouter à nouveau du dérivé bromé (4eq) et du carbonate de potassium (4eq). Le chauffage est maintenu pendant 20 heures. Le diméthylformamide est évaporé sous vide. Le résidu est dissous dans l'acétate

d'éthyle et lavé à l'eau. La phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

- 5 Le dérivé biphenylméthyle précédemment obtenu (1eq) est dissous dans le tétrachlorure de carbone (80eq) avant d'ajouter la N-bromosuccinimide (1,2eq) et le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) (0,015eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 15 min avant d'ajouter (0,016 eq) d'AIBN. Le mélange est maintenu sous agitation à reflux pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est
- 10 ramené à température ambiante. Le solide formé est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par le dichlorométhane et lavé par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et évaporées sous vide. Après évaporation des solvants, le résidu
- 15 est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode 6C : à partir de l'acide hydroxyphénylboronique choisi. La réaction de Suzuki est suivie d'une O-alkylation. Le méthyle aromatique subit finalement une bromation radicalaire.

20

Réaction de Suzuki

- Le bromotoluène (1eq) est dissous dans le dioxanne (30eq) avant d'ajouter successivement l'acide hydroxyphénylboronique (1,1eq), le dérivé palladié tétrakis(triphenylphosphine)palladium ($\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$) (0,03eq) et le carbonate de
- 25 potassium (3eq). Le milieu réactionnel est chauffé à 100°C pendant 16 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Substitution du phénol

- 30 Le 4'-méthylbiphénol précédemment obtenu (1eq) est mis en solution dans le diméthylformamide avant d'ajouter le carbonate de potassium (4eq). La suspension est chauffée à 80°C. Le dérivé halogéné est ensuite ajouté goutte à

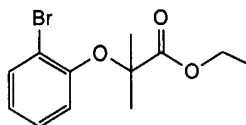
goutte et le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 80°C pendant 48 heures. Le carbonate de potassium est filtré et le diméthylformamide est évaporé sous vide. Le résidu est repris par l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase aqueuse est séchée sur sulfate
 5 de sodium, filtrée et évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

Le dérivé biphénylméthyle précédemment obtenu (1eq) est dissous dans le tétrachlorure de carbone (80eq) avant d'ajouter la N-bromosuccinimide (0,95eq) et
 10 le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) (0,5eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante. Le solide formé est filtré et le filtrat est évaporé à sec. Le résidu est repris par le dichlorométhane et lavé par une solution aqueuse saturée en thiosulfate de sodium puis par une solution aqueuse saturée en chlorure de
 15 sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Exemple 6.1. 2-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((5-bromo-4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

6.1.1 2-(2-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite
 25 (Méthode 6A) à partir du 2-bromophénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

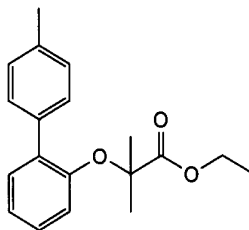
Rendement : 47 %

30 R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,55

IR : ν_{CO} : 1734 cm⁻¹

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,63 (s, 6H) ; 4,26 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,84-6,89 (m, 2H) ; 7,17 (td, 1H, $J=6,7\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$) ; 7,54 (dd, 1H, $J=6,7\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$).

6.1.2 2-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



5

Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-(2-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.1.1) et de l'acide 4-tolylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/dichlorométhane 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une

10

huile incolore.

Rendement : 58 %

R_f (cyclohexane/dichlorométhane 7/3) : 0,30

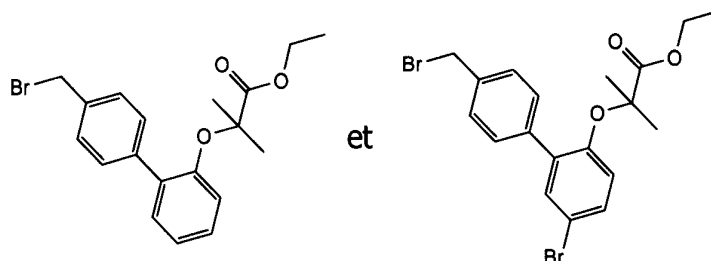
IR : ν_{CO} : 1735 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,44 (s, 6H) ; 2,41 (s, 3H) ; 4,25 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 6,89 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,08 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,23 (m, 3H) ; 7,35 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$,) ; 7,49 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15

6.1.3 2-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((5-bromo-4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

20



Obtenus selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.1.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore (mélange des deux composés).

25

Rendement global : 61 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,70

IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

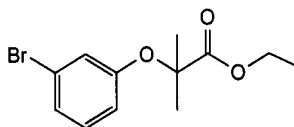
RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique): 1,26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,65 (s, 6H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,56 (s, 2H) ; 6,87 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,08 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,15-7,25 (m, 2H) ; 7,33 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,55 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$).

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique): 1,29 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,65 (s, 6H) ; 4,29 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,57 (s, 2H) ; 6,78 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,9\text{Hz}$) ; 6,88 (d, 1H, $J=2,9\text{Hz}$) ; 7,17 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,33 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$).

Exemple 6.2. 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((6-bromo-4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

15

6.2.1 2-(3-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 3-bromophénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

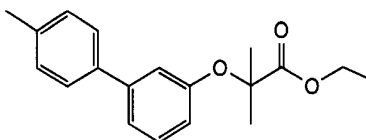
Rendement : 85 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,50

IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,61 (s, 6H) ; 4,25 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 6,77 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$) ; 7,03 (s, 1H) ; 7,08 (m, 2H).

6.2.2 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



30

Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-(3-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2.1) et de l'acide 4-tolylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/dichlorométhane 8/2 puis toluène/cyclohexane 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

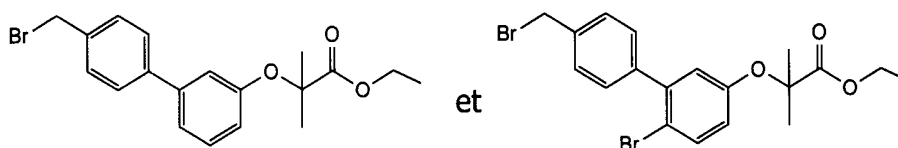
Rendement : 41 %

R_f (cyclohexane/dichlorométhane 7/3) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1733 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,66 (s, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 4,27 (q, 2H, J=7,3Hz) ; 6,81 (m, 1H) ; 7,13 (m, 1H) ; 7,22-7,33 (m, 4H) ; 7,48 (d, 2H, J=8,2Hz).

6.2.3 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle
et 2-((6-bromo-4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenus selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétone 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore (mélange des deux composés).

Rendement global : 57 %

R_f (cyclohexane/acétone 97/3) : 0,25

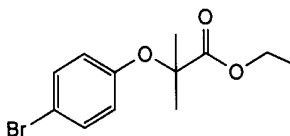
IR : ν_{CO} : 1732 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) (dérivé non bromé sur l'aromatique): 1,26 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,66 (s, 6H) ; 4,27 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,56 (s, 2H) ; 6,81-6,86 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=2,6Hz) ; 7,12 (t, 1H, J=1,7Hz) ; 7,21-7,26 (td, 1H, J=6,5Hz, J=1,4Hz) ; 7,30-7,35 (m, 1H) ; 7,46 (d, 2H, J=8,5Hz) ; 7,55 (d, 2H, J=8,2Hz).

RMN ¹H (CDCl₃) (dérivé bromé sur l'aromatique): 1,29 (t, 3H, J=7Hz); 1,62 (s, 6H); 4,21-4,30 (m, 4H) ; 6,67-6,73 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,9Hz); 6,86 (d, 1H, J=2,9Hz) ; 7,10-7,14 (d, 1H, J=7Hz) ; 7,26-7,32 (d, 2H, J=8,5Hz); 7,48-7,53 (d, 2H, J=8,8Hz).

Exemple 6.3. 2-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle

6.3.1 2-(4-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



5

Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 4-bromophénol et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile

10 incolore.

Rendement : 60 %

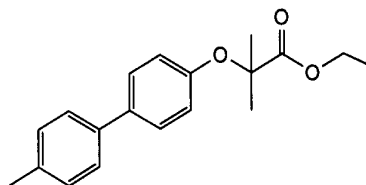
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,55

IR : ν_{CO} : 1734 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,24 (t, 3H, J=7,1Hz) ; 1,58 (s, 6H) ; 4,19-4,26 (q, 2H, J=7,5Hz)

15 ; 6,73 (d, 2H, J=9,1Hz) ; 7,33 (d, 2H, J=9,1Hz).

6.3.2 2-((4'-méthylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-(4-bromophényloxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.3.1) et de l'acide 4-tolylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/dichlorométhane 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

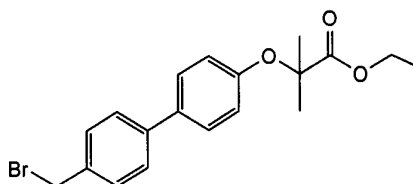
Rendement : 61 %

25 R_f (cyclohexane/dichlorométhane 6/4) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1722 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,27 (t, 3H, J=7,1Hz) ; 1,67 (s, 6H) ; 2,41 (s, 3H) ; 4,25-4,32 (q, 2H, J=7,1Hz) ; 6,93-6,96 (d, 2H, J=8,7Hz) ; 7,24-7,26 (d, 2H, J=7,7Hz) ; 7,45-7,49 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,48-7,53 (d, 2H, J=8,2Hz).

6.3.3 2-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-((4'-méthylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.3.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 58%

10 Rf (cyclohexane/dichlorométhane 6/4) : 0,35

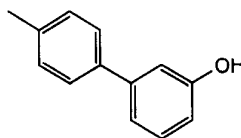
IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,66 (s, 6H) ; 4,26-4,33 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,56 (s, 2H) ; 6,93-6,96 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$) ; 7,24-7,26 (d, 2H, $J=7,7\text{Hz}$) ; 7,45-7,49 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,48-7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15

Exemple 6.4. 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle

6.4.1 4'-méthylbiphényl-3-ol



20

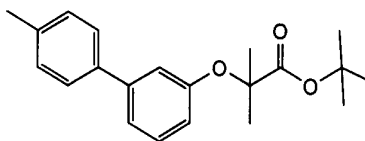
Obtenu selon la méthode de condensation de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6B) à partir du 3-bromophénol et de l'acide 4-tolylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile marron.

25 Rendement : 77 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,30

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H) ; 6,82 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,08 (s, 1H) ; 7,18 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,27 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,31 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

6.4.2 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle



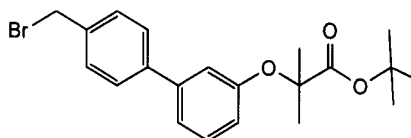
Obtenu selon la réaction d'alkylation précédemment décrite (Méthode 6B) à partir du 4'-méthylbiphényl-3-ol (exemple 6.4.1) et de 2-bromoisobutyrate de tert-butyle.

- 5 Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 99/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 40 %

- 10 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,51 (s, 9H) ; 1,66 (s, 6H) ; 2,44 (s, 3H) ; 6,88 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,17 (s, 1H) ; 7,21-7,38 (m, 4H) ; 7,52 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

6.4.3 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle



- 15 Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6B) à partir du 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4.2). Après lavage, le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore et utilisé sans autre purification.

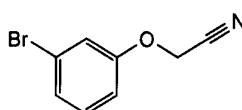
Rendement : 90 %

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,45 (s, 9H) ; 1,62 (s, 6H) ; 4,56 (s, 2H) ; 6,88 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,14 (s, 1H) ; 7,21-7,26 (d, 1H, $J=6,5\text{Hz}$) ; 7,30-7,35 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$) ; 7,48 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,56 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Exemple 6.5. 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)acétonitrile

25

6.5.1 2-(3-bromophénoxy)acétonitrile



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 3-bromophénol et du 2-chloroacétonitrile. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/dichlorométhane 5/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

5 Rendement : 93 %

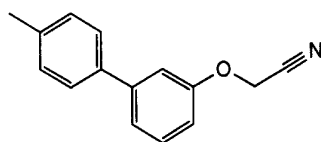
Rf (dichlorométhane/acétate d'éthyle 98/2) : 0,70

IR : ν_{CC} : 1589 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,76 (s, 2H) ; 6,92-6,95 (m, 1H) ; 7,16 (s, 1H) ; 7,22-7,24 (m, 2H).

10

6.5.2 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)acétonitrile



Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-(3-bromophényloxy)acétonitrile (exemple 6.5.1) et de l'acide 4-tolylboronique.

15 Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

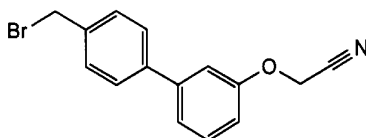
Rendement : 70 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,50

20 IR : ν_{CC} : 1588 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,43 (s, 3H) ; 4,83 (s, 2H) ; 6,90-7,00 (m, 1H) ; 7,17 (d, 1H, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,24-7,36 (m, 3H) ; 7,40-7,45 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

6.5.3 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)acétonitrile



25

Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6A) à partir du 2-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)acétonitrile (exemple 6.5.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 16 %

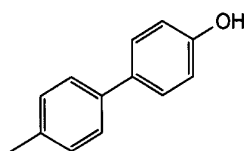
Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,80

IR : ν_{CC} : 1588 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,57 (s, 2H) ; 4,85 (s, 2H) ; 6,98-7,03 (ddd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$, $J=0,9\text{Hz}$) ; 7,15-7,21 (dd, 1H, $J=9,1\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,30-7,36 (dd, 1H, $J=6,4\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$) ; 7,42-7,47 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,47-7,52 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,55-7,60 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Exemple 6.6. 5-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle

6.6.1 4'-méthylbiphényl-4-ol



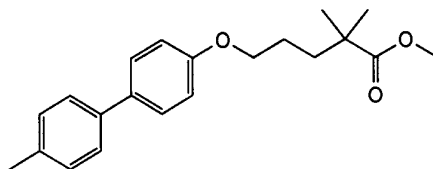
Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4-bromotoluène et de l'acide 4-hydroxyphénylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune pâle.

Rendement : 49 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,37

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H) ; 4,83 (s, 1H) ; 6,94 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,30 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,50 (t, 4H, $J=8\text{Hz}$)

6.6.2 2,2-diméthyl-5-((4'-méthylbiphényl-4-yl)oxy)pentanoate de méthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4'-méthylbiphényl-4-ol (exemple 6.6.1) et du 2,2-diméthyl-5-iodo-pentanoate de méthyle (exemple 4.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

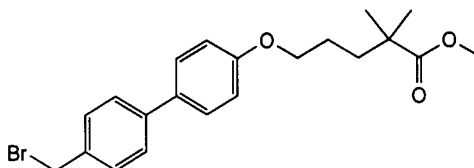
Rendement : 82 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,56

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,30 (s, 6H) ; 1,79 (m, 4H) ; 2,43 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 4,02 (t, 2H, J=6Hz) ; 6,99 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,29 (t, 2H, J=8Hz) ; 7,50 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,55 (d, 2H, J=8Hz).

5

6.6.3 5-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle



Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 2,2-diméthyl-5-((4'-méthylbiphényl-4-yl)oxy)pentanoate de méthyle (exemple 6.6.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 61 %

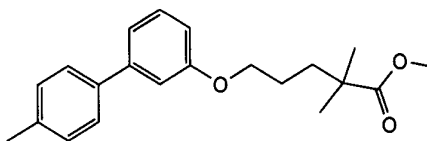
15 R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,25 (s, 6H) ; 1,76 (m, 4H) ; 3,70 (s, 3H) ; 4,00 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,56 (s, 2H) ; 6,98 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,46 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,53 (t, 4H, J=8Hz).

Exemple 6.7. 5-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle

20

6.7.1 2,2-diméthyl-5-(4'-méthyl-biphényl-3-yloxy)pentanoate de méthyle



Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4'-méthylbiphényl-3-ol (exemple 6.4.1) et du 2,2-diméthyl-5-iodo-pentanoate de méthyle (exemple 4.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

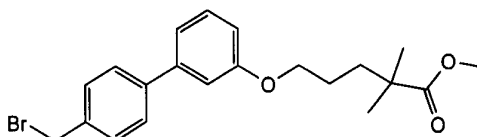
25

Rendement : 82 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,57

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,30 (s, 6H) ; 1,72 (m, 4H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,68 (s, 3H) ; 3,99 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 6,85 (dd, 1H, $J=8,5\text{Hz}$; $J=2\text{Hz}$) ; 7,10 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 7,20-7,38 (m, 4H) ; 7,49 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

5 6.7.2 5-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle



Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 2,2-diméthyl-5-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)pentanoate de méthyle (exemple 6.7.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 99/1 puis 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore.

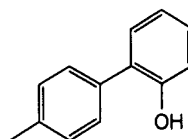
Rendement : 50 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,44

15 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (s, 6H) ; 1,40-1,55 (m, 2H) ; 1,65-1,80 (m, 2H) ; 3,65 (s, 3H) ; 4,00 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,53 (s, 2H) ; 6,88 (dd, 1H, $J=8,5\text{Hz}$; $J=2\text{Hz}$) ; 7,10 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 7,20-7,38 (m, 4H) ; 7,49 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

20 **Exemple 6.8. 5-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle**

6.8.1 4'-méthylbiphényl-2-ol



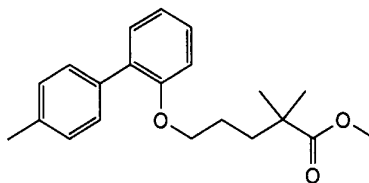
Obtenu selon la réaction de Suzuki précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4-bromotoluène et de l'acide 2-hydroxyphénylboronique. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile.

Rendement : 86 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,55

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,40 (s, 3H) ; 5,25 (s, 1H) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,18-7,50 (m, 6H).

6.8.2 2,2-diméthyl-5-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)pentanoate de méthyle



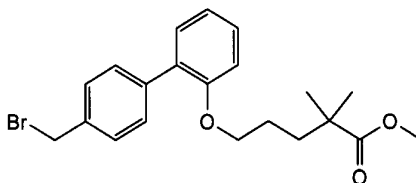
Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4'-méthylbiphényl-2-ol (exemple 6.8.1) et du 2,2-diméthyl-5-iodo-pentanoate de méthyle (exemple 4.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 69 %

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,55

10 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 (s, 6H) ; 1,63 (m, 4H) ; 2,40 (s, 3H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,92 (t, 2H, J=6Hz) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,15-7,38 (m, 4H) ; 7,45 (d, 2H, J=8Hz).

6.8.3 5-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle



15

Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 2,2-diméthyl-5-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)pentanoate de méthyle (exemple 6.8.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 100/0 à 96/4). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

20

Rendement : 49 %

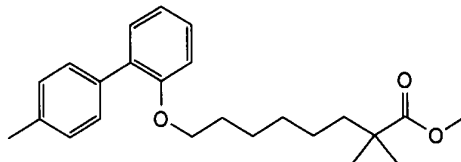
Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,45

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15 (s, 6H) ; 1,62 (m, 4H) ; 3,60 (s, 3H) ; 3,95 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,54 (s, 2H) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,20-7,45 (m, 4H) ; 7,55 (m, 2H).

25

Exemple 6.9. 8-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2,2-diméthyl-octanoate de méthyle

6.9.1 2,2-diméthyl-8-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)octanoate de méthyle



5 Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4'-méthylbiphényl-2-ol (exemple 6.8.1) et du 2,2-diméthyl-8-iodo-octanoate de méthyle (exemple 4.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

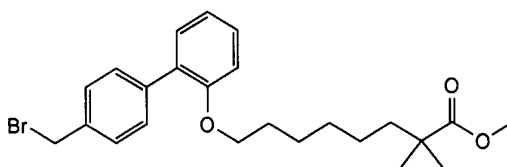
10 Rendement : 85 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,55

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,15 (s, 6H) ; 1,20-1,30 (m, 2H) ; 1,42-1,55 (m, 6H) ; 1,70 (t, 2H, J=7Hz) ; 2,39 (s, 3H) ; 3,65 (s, 3H) ; 3,95 (t, 2H, J=6Hz) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,15-7,38 (m, 4H) ; 7,44 (d, 2H, J=8Hz).

15

6.9.2 8-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2,2-diméthyl-octanoate de méthyle



20 Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 2,2-diméthyl-8-((4'-méthylbiphényl-2-yl)oxy)octanoate de méthyle (exemple 6.9.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 96/4). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

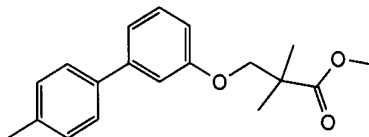
Rendement : 48 %

25 R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,15 (s, 6H) ; 1,18-1,59 (m, 8H) ; 1,70 (quint, 2H, J=7Hz) ; 3,64 (s, 3H) ; 3,95 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,55 (s, 2H) ; 6,99 (m, 2H) ; 7,15-7,38 (m, 4H) ; 7,44 (d, 2H, J=8Hz).

Exemple 6.10. 3-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2,2-diméthyl-propanoate de méthyle

6.10.1 2,2-diméthyl-3-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)propanoate de méthyle



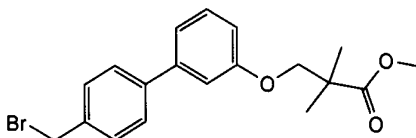
5 Obtenu selon la procédure générale de substitution précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 4'-méthylbiphényl-3-ol (exemple 6.4.1) et du 2,2-diméthyl-3-iodo-propanoate de méthyle (exemple 4.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

10 Rendement : 70 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,50

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,20 (s, 6H) ; 2,38 (s, 3H) ; 3,53 (s, 3H) ; 3,95 (s, 2H) ; 6,95 (m, 2H) ; 7,10-7,50 (m, 6H).

15 6.10.2 3-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2,2-diméthyl-propanoate de méthyle



20 Obtenu selon la réaction de bromation précédemment décrite (Méthode 6C) à partir du 2,2-diméthyl-3-((4'-méthylbiphényl-3-yl)oxy)propanoate de méthyle (exemple 6.10.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaunâtre.

Rendement : 74 %

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,46

25 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,15 (s, 6H) ; 3,55 (s, 3H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,58 (s, 2H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,20-7,50 (m, 6H).

EXEMPLE 7. Procédure générale de préparation des bromures de benzoylbenzyle

Les bromures de benzoylbenzyle sont obtenus en 3 ou 4 étapes à partir du
5 toluène et du chlorure de méthoxybenzoyle choisi. L'acylation de Friedel-Crafts est suivie de la déméthylation de la fonction méthoxy, puis d'une O-alkylation. Le méthyle aromatique subit finalement une bromation radicalaire.

Acylation de Friedel-Crafts

Le chlorure d'aluminium (1,1eq) est ajouté au toluène (10eq) à 0°C. Le chlorure
10 d'acide choisi (1eq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est ramené à température ambiante et laissé sous agitation pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est hydrolysé lentement par ajout d'eau puis extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de magnésium et portées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de
15 silice.

Déméthylation

Le dérivé méthoxy (1eq) précédemment obtenu est dissous dans le chloroforme. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter goutte à goutte le tribromure de bore (2eq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à
20 température ambiante pendant 24-48 heures. Le milieu est ensuite repris par l'eau et extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium et portées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

O-alkylation du phénol

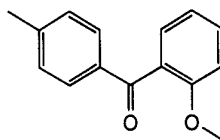
25 Le phénol (1eq) obtenu précédemment et le dérivé bromé (2eq) choisis sont solubilisés dans l'acétonitrile avant d'ajouter le carbonate de potassium (3 eq) en suspension. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12 heures. Le milieu est ensuite ramené à température ambiante, acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 1N puis extrait par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques
30 sont groupées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

La N-bromosuccinimide (1,2eq), le peroxyde de benzoyle (0,08eq) et le dérivé phényltolylméthanone (1eq) obtenu précédemment sont dissous dans du chloroforme. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous une source lumineuse (500 W). Le milieu prend une coloration marron après 15 minutes d'agitation à
 5 reflux puis se décolore progressivement. Le milieu est ramené à température ambiante et lavé par l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10 **Exemple 7.1. (2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone**

7.1.1 (2-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone



15 Obtenu selon la réaction de Friedel-Crafts précédemment décrite à partir du toluène et du chlorure de 2-méthoxybenzoyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 28%

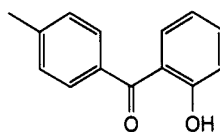
20 Rf (cyclohexane/dichlorométhane 9/1) : 0,32

IR : ν_{CO} : 1661 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,50 (s, 3H) ; 3,75 (s, 3H) ; 6,97-7,09 (m, 2H) ; 7,22-7,26 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,32-7,38 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}$, $J=1,4\text{Hz}$) ; 7,42-7,52 (td, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, $J=1,4\text{Hz}$) ; 7,71-7,78 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

25

7.1.2 (2-hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone



Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite à partir de la (2-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.1.1). Le produit est purifié par

chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Egalement obtenu en sous-produit au cours de la réaction de Friedel-Crafts précédemment décrite (exemple 6.1.1).

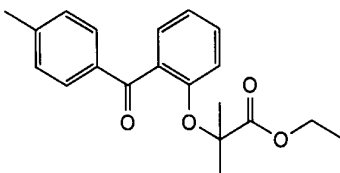
5 Rendement : 30%

Rf (cyclohexane/dichlorométhane 9/1) : 0,32

IR : ν_{CO} : 1627 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,52 (s, 3H) ; 6,85-6,93 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,05-7,11 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,22-7,35 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,45-7,52 (t, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,55-7,69 (d, 10 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 12,09 (s, 1H).

7.1.3 (2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone



15 Obtenu selon la méthode de O-alkylation précédemment décrite à partir de la (2-hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.1.2) et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

20 Rendement : 40%

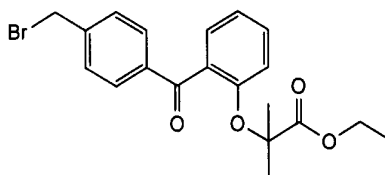
Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,35

F : 40-45°C

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1} ; 1659 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,24 (t, 3H, $J=7,3\text{ Hz}$) ; 1,36 (s, 6H) ; 2,42 (s, 3H) ; 4,21 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,77 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,07 (t, 1H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,23 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 25 7,33-7,43 (m, 2H) ; 7,73 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

7.1.4 2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)-(4-(bromométhyl)phényl)méthanone



Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite à partir de la (2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.1.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 60%

10 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,70

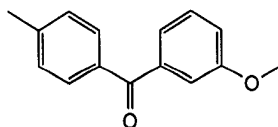
IR : ν_{CO} : 1734 cm^{-1} ; 1663 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,24 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,33 (s, 6H) ; 4,21 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,52 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,09 (t, 1H, $J=7\text{Hz}$) ; 7,39 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,44-7,48 (m, 3H) ; 7,80 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15

Exemple 7.2. (3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone

7.2.1 (3-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone



20

Obtenu selon la réaction de Friedel-Crafts précédemment décrite à partir du toluène et du chlorure de 3-méthoxybenzoyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

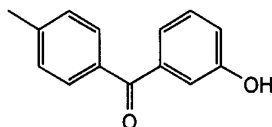
25 Rendement : 72%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,32

IR : ν_{CO} : 1657 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,45 (s, 3H) ; 3,86 (s, 3H) ; 7,13 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,27-7,30 (d, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,32-7,41 (m, 3H) ; 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

7.2.2 (3-hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone



Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite à partir de la
 5 (3-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.2.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre orange.

Rendement : 60%

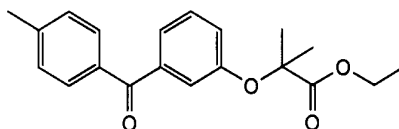
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,20

10 F: 113-115°C

IR : ν_{CO} : 1638 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,42 (s, 3H) ; 7,12 (m, 1H) ; 7,22-7,31 (m, 4H) ; 7,40 (m, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,72 (d, 2H, J=8,2Hz).

15 7.2.3 (3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone



Obtenu selon la méthode de O-alkylation précédemment décrite à partir de la (3-
 20 hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.2.2) et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

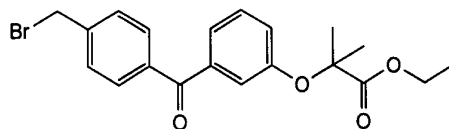
Rendement : 87%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,35

25 IR : ν_{CO} : 1737 cm^{-1} ; 1657 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,24 (t, 3H, J=6,9Hz) ; 1,62 (s, 6H) ; 2,43 (s, 3H) ; 4,22 (q, 2H, J=7,3Hz) ; 7,07 (d, 1H, J=7Hz) ; 7,25-7,42 (m, 5H) ; 7,70 (d, 2H, J=8,2Hz).

7.2.4 (3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone



Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite à partir de la (3-
 5 ((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone (exemple
 7.2.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant
 cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile
 incolore.

Rendement : 16%

10 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,30

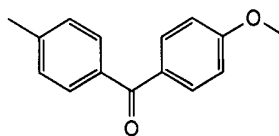
IR : ν_{CO} : 1735 cm^{-1} ; 1660 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,24 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,63 (s, 6H) ; 4,22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,54 (s,
 2H) ; 7,07-7,11 (ddd, 1H, $J=7,9\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$) ; 7,26 (d, 1H, $J=1,5\text{Hz}$) ;
 7,36 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,44 (dd, 1H, $J=7,9\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$) ; 7,51 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ;

15 7,77 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Exemple 7.3. (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone

20 7.3.1 (4-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone



Obtenu selon la réaction de Friedel-Crafts précédemment décrite à partir du
 toluène et du chlorure de 4-méthoxybenzoyl. Le produit est purifié par
 chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le
 25 produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 75%

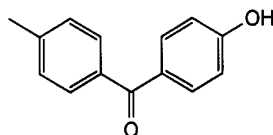
Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,32

F : 77-79°C

IR : ν_{CO} : 1644 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,46 (s, 3H) ; 3,90 (s, 3H) ; 6,97 (d, 2H, $J=9,1\text{Hz}$) ; 7,29 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,70 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,83 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$).

7.3.2 (4-hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone



5

Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite à partir de la (4-méthoxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.3.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

10 Rendement : 86%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,17

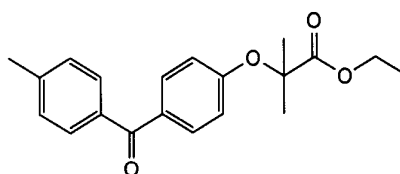
F : 148-150°C

IR : νCO : 1642 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,46 (s, 3H) ; 6,66 (s, 1H) ; 6,93 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,29 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,70 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,78 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

15

7.3.3 (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone



20 Obtenu selon la méthode de O-alkylation précédemment décrite à partir de la (4-hydroxyphényl)(p-tolyl)méthanone (exemple 7.3.2) et du 2-bromoisobutyrate d'éthyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 Rendement : 79%

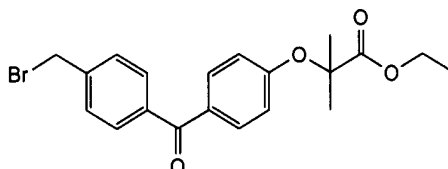
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,28

F : 82-84°C

IR : νCO : 1737 cm^{-1} ; 1648 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,68 (s, 6H) ; 2,45 (s, 3H) ; 4,25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,87 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,69 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,75 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$).

- 5 7.3.4 (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)-phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone



- Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite à partir de la (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(p-tolyl)méthanone (exemple
10 7.3.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 63%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,25

- 15 IR : ν_{CO} : 1734 cm^{-1} ; 1653 cm^{-1}

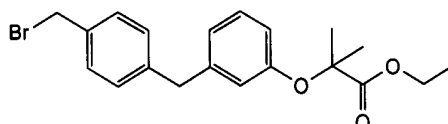
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,19 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,38 (s, 6H) ; 4,20 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,83 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,45 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,61-7,70 (m, 4H).

- 20 **EXEMPLE 8. Procédure générale de préparation des bromures de (phénylméthyl)benzyle**

Les bromures de (phénylméthyl)benzyle sont synthétisés en 1 étape par réduction de la (bromométhyl)(phényl)méthanone correspondante.

- Le bromure de benzoylbenzyle précédemment obtenu (EXEMPLE 6) (1eq) est
25 dissous dans l'acide trifluoroacétique (30eq) avant d'ajouter goutte à goutte le triéthylsilane (2,6eq) à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 50°C pendant 1 heure. Après refroidissement et ajout d'eau, la phase organique est extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et portées à sec. Le produit est purifié par
30 chromatographie sur gel de silice.

Exemple 8.1. 2-[3-[(4-bromométhyl)benzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



5 Obtenu selon la méthode de réduction précédemment décrite à partir de la 3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)-(4-(bromométhyl)phényl)-méthanone (exemple 7.2.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

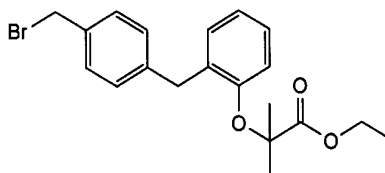
10 Rendement : 84%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,35

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,19 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,13 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,48 (s, 2H) ; 6,62 (m, 2H) ; 6,80 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,01-7,21 (m, 3H) ; 7,30 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15

Exemple 8.2. 2-[2-[(4-bromométhyl)benzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



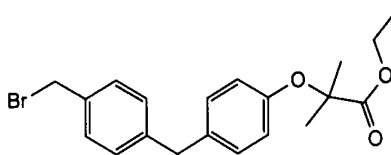
20 Obtenu selon la méthode de réduction précédemment décrite à partir de la 2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)-(4-(bromométhyl)phényl)-méthanone (exemple 7.1.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 10/0 à 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

Rendement : 49%

25 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,34

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,22 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,49 (s, 6H) ; 3,98 (s, 2H) ; 4,22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,50 (s, 2H) ; 6,62 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,90 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,00-7,31 (m, 6H).

Exemple 8.3. 2-[4-[(4-bromométhyl)benzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle



Obtenu selon la méthode de réduction précédemment décrite à partir de la (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)-phényl)(4-(bromométhyl)phényl)-méthanone (exemple 7.3.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile jaune.

Rendement : 49%

10 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,35

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,21 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,58 (s, 6H) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,21 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,50 (s, 2H) ; 6,78 (d, 2H, J=8Hz) ; 6,90-7,40 (m, 6H).

15 **EXEMPLE 9. Procédure générale de préparation des bromures de phényloxybenzyle et des bromures de phénylthiobenzyle**

Méthode 9A : les bromures de phényloxybenzyle sont synthétisés en 4 étapes à partir du méthylphénol et de l'iodoanisole choisis. La fonction phénol est
20 déméthylée puis alkylée. La O-alkylation est suivie d'une bromation radicalaire du méthyle aromatique.

Ethérification

Sous atmosphère inerte, l'iodoanisole choisi (1eq) est dissous dans le dioxanne avant d'ajouter successivement le méthylphénol choisi (1,4eq), l'iodure de cuivre
25 (I) (0,11eq), le chlorhydrate de N,N-diméthylglycine (0,32eq) et le carbonate de césium (2,1eq). Le mélange réactionnel est placé sous agitation à 110°C pendant 24 heures. Après refroidissement, le mélange est repris par l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de soude (2N) puis par une solution saline saturée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec.
30 Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Déméthylation

Sous atmosphère inerte, le dérivé méthoxyéther (1eq) précédemment obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter goutte à goutte une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane (2eq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 0°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 3 heures. Le milieu est ensuite repris par l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de soude 2N. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH1 et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de sodium et portées à sec.

O-alkylation du phénol

Le phénol (1eq) obtenu précédemment est dissous dans le diméthylformamide avant d'ajouter le carbonate de potassium (4eq). La suspension est chauffée à 80°C puis le dérivé bromé (4eq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 20 heures. Le carbonate de potassium est filtré et le diméthylformamide est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saline saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

Le produit d'alkylation obtenu précédemment (1eq) est dissous dans le tétrachlorure de carbone avant d'ajouter la N-bromosuccinimide (0,95eq), le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (0,5eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré et porté à sec. Le résidu est repris par le dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis par une solution saline saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Méthode 9B : les bromures de phénylthiobenzyle sont synthétisés en 4 étapes à partir du méthylthiophénol et de l'iodoanisolé choisis. La fonction phénol est déméthylée puis alkylée. La O-alkylation est suivie d'une bromation radicalaire du méthyle aromatique.

Thioéthérification

Sous atmosphère inerte, l'iodoanisole choisi (1eq) est dissous dans le dioxanne avant d'ajouter successivement le méthylthiophénol choisi (1,4eq), l'iodure de cuivre (I) (0,11eq), le chlorhydrate de N,N-diméthylglycine (0,32eq) et le carbonate de césium (2,1eq). Le mélange réactionnel est placé sous agitation à 110°C pendant 48 heures. Après refroidissement, le mélange est repris par l'eau et l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution de soude (2N) puis par une solution saline saturée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.

10 Déméthylation

Sous atmosphère inerte, le dérivé méthoxythioéther (1eq) précédemment obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter goutte à goutte une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane (2eq). Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation à 0°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu est ensuite repris par l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de soude 2N. La phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH1 et extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de sodium et portées à sec.

20 O-alkylation du phénol

Le phénol (1eq) obtenu précédemment est dissous dans le diméthylformamide avant d'ajouter le carbonate de potassium (4eq). La suspension est chauffée à 80°C puis le dérivé bromé (4eq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 20 heures. Le carbonate de potassium est filtré et le diméthylformamide est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saline saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

Bromation du méthyle

30 Le produit d'alkylation obtenu précédemment (1eq) est dissous dans le tétrachlorure de carbone avant d'ajouter la N-bromosuccinimide (0,95eq), le 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile (0,5eq). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 1 heure. Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré et porté à

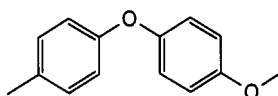
sec. Le résidu est repris par le dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium puis par une solution saline saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et portée à sec. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice.

5

Exemple 9.1. 2-[4-((4-bromométhylphényl)oxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle

9.1.1 1-méthoxy-4-(p-tolyloxy)benzène

10



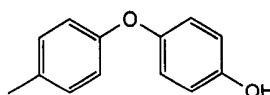
Obtenu selon la méthode d'éthérification précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 4-méthylphénol et du 4-iodoanisole. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

15 Rendement : 85%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,55

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,33 (s, 3H) ; 3,80 (s, 3H) ; 6,79-67,02 (m, 6H) ; 7,10 (d, 2H, J=8,2Hz).

20 9.1.2 4-(p-tolyloxy)phénol



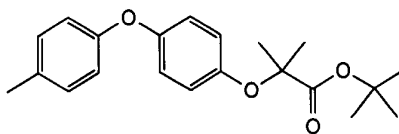
Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 1-méthoxy-4-(p-tolyloxy)benzène (exemple 9.1.1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide beige.

25 Rendement : 95%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,32

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,30 (s, 3H) ; 4,86 (s, 1H) ; 6,72-6,95 (m, 6H) ; 7,10 (d, 2H, J=8,2Hz).

9.1.3 2-méthyl-2-((4-(p-tolyloxy)phényloxy)propanoate de tert-butyle



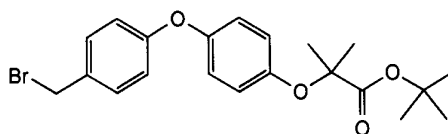
Obtenu selon la méthode d'alkylation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 4-(p-tolyloxy)phénol (exemple 9.1.2) et du 2-bromoisobutyrate de tert-butyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

Rendement : 71%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,65

10 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,46 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H) ; 6,81-6,95 (m, 6H) ; 7,11 (d, 2H, J=8,2Hz).

9.1.4 2-[4-((4-bromométhyl)phényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle



15

Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 2-méthyl-2-(4-(p-tolyloxy)phényloxy)propanoate de tert-butyle (exemple 9.1.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20

Rendement : 67%

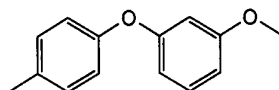
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,47 (s, 9H) ; 1,58 (s, 6H) ; 4,50 (s, 2H) ; 6,81-6,98 (m, 6H) ; 7,32 (d, 2H, J=8,2Hz).

25

Exemple 9.2. 2-[3-((4-bromométhyl)phényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle

9.2.1 1-méthoxy-3-(p-tolyloxy)benzène



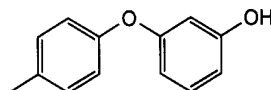
Obtenu selon la méthode d'éthérification précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 4-méthylphénol et du 3-iodoanisole. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 93%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,55

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,33 (s, 3H) ; 3,76 (s, 3H) ; 6,42-6,70 (m, 3H) ; 6,92 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,08-7,25 (m, 3H).

9.2.2 3-(p-tolyloxy)phénol



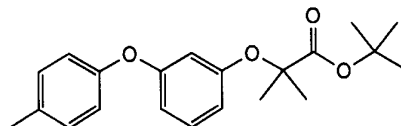
Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 1-méthoxy-3-(p-tolyloxy)benzène (exemple 9.2.1). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

Rendement : 98%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,32

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,32 (s, 3H) ; 5,19 (s, 1H) ; 6,45 (s, 1H) ; 6,55 (d, 2H, J=8Hz) ; 6,92 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,05-7,20 (m, 3H).

9.2.3 2-méthyl-2-(3-(p-tolyloxy)phényloxy)propanoate de tert-butyle



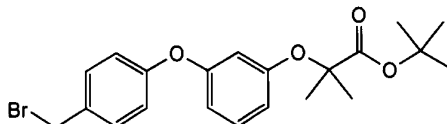
Obtenu selon la méthode d'alkylation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 3-(p-tolyloxy)phénol (exemple 9.2.2) et du 2-bromoisobutyrate de tert-butyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 63%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,65

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,41 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H) ; 6,45-6,65 (m, 3H) ; 6,90 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,08-7,20 (m, 3H).

5 9.2.4 2-[3-((4-bromométhyl)phényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle



Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite (Méthode 9A) à partir du 2-méthyl-2-(3-(p-tolyloxy)phényloxy)propanoate de tert-butyle (exemple 9.2.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile orange.

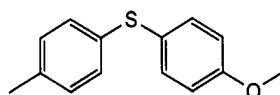
Rendement : 66%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,45

15 RMN ^1H (CDCl_3) : 1,42 (s, 9H) ; 1,57 (s, 6H) ; 4,50 (s, 2H) ; 6,45-6,70 (m, 3H) ; 6,95 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,05-7,25 (m, 1H) ; 7,35 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

Exemple 9.3. 2-[4-((4-bromométhyl)phénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle

20 9.3.1 1-méthoxy-4-(p-tolylthio)benzène



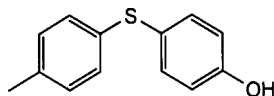
Obtenu selon la méthode de thioéthérification précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 4-méthylbenzénethiol et du 4-iodoanisole. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 75%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,45

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 2,28 (s, 3H) ; 3,82 (s, 3H) ; 6,85 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,04 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,12 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,37 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

9.3.2 4-(p-tolylthio)phénol



Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 1-méthoxy-4-(p-tolylthio)benzène (exemple 9.2.1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide beige.

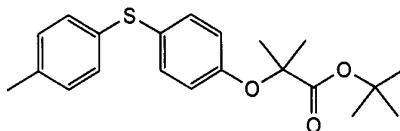
Rendement : 69%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,34

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,30 (s, 3H) ; 5,64 (s, 1H) ; 6,81 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,01-7,21 (m, 4H) ; 7,30 (d, 2H, J=8,2Hz).

10

9.3.3 2-méthyl-2-(4-p-(tolylthio)phényloxy)propanoate de tert-butyle



Obtenu selon la méthode d'alkylation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 4-(p-tolylthio)phénol (exemple 9.1.2) et du 2-bromoisobutyrate de tert-butyle.

Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

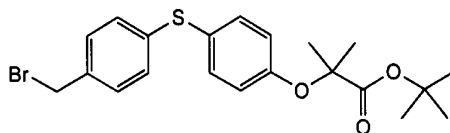
Rendement : 86%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5) : 0,65

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,42 (s, 9H) ; 1,59 (s, 6H) ; 2,30 (s, 3H) ; 6,80 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,08 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,15 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,28 (d, 2H, J=8,2Hz).

20

9.3.4 2-[4-((4-bromométhyl)phénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle



25

Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 2-méthyl-2-(4-p-(tolylthio)phényloxy)propanoate de tert-butyle (exemple 9.3.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile orange.

Rendement : 36%

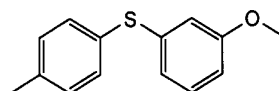
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,45

5 RMN ¹H (CDCl₃) : 1,45 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,83 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,25 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,35 (d, 2H, J=8,2Hz).

Exemple 9.4. 2-[3-((4-bromométhyl)phénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle

10

9.4.1 1-méthoxy-3-(p-tolylthio)benzène



Obtenu selon la méthode de thioéthérification précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 4-méthylbenzénethiol et du 3-iodoanisole. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'huile.

15

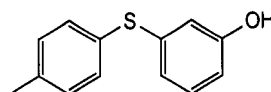
Rendement : 33%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,36 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 6,65-6,95 (m, 3H) ; 7,02-7,25 (m, 3H) ; 7,30 (d, 2H, J=8Hz).

20

9.4.2 3-(p-tolylthio)phénol



Obtenu selon la méthode de déméthylation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 1-méthoxy-3-(p-tolylthio)benzène (exemple 9.4.1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

25

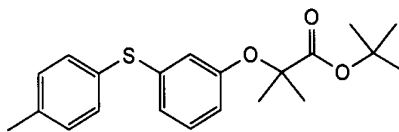
Rendement : 72%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,34

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,35 (s, 3H) ; 4,90 (s, 1H) ; 6,61 (d, 1H, J=8Hz) ; 6,65 (s, 1H) ; 6,81 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7,02-7,23 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H, J=8Hz).

30

9.4.3 2-méthyl-2-(3-(p-tolyloxy)phénylthio)propanoate de tert-butyle



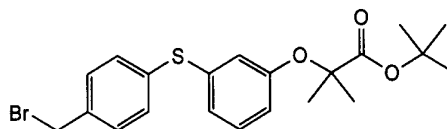
Obtenu selon la méthode d'alkylation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 3-(p-tolyloxy)phénol (exemple 9.4.2) et du 2-bromoisobutyrate de tert-butyle. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 74%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,68

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,39 (s, 9H) ; 1,51 (s, 6H) ; 2,35 (s, 3H) ; 6,68 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 6,76 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 6,83 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 7,05-7,19 (m, 3H) ; 7,29 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

9.4.4 2-[3-((4-bromométhyl)phénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle



Obtenu selon la méthode de bromation précédemment décrite (Méthode 9B) à partir du 2-méthyl-2-(3-(p-tolylthio)phényloxy)propanoate de tert-butyle (exemple 9.4.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 64%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,48

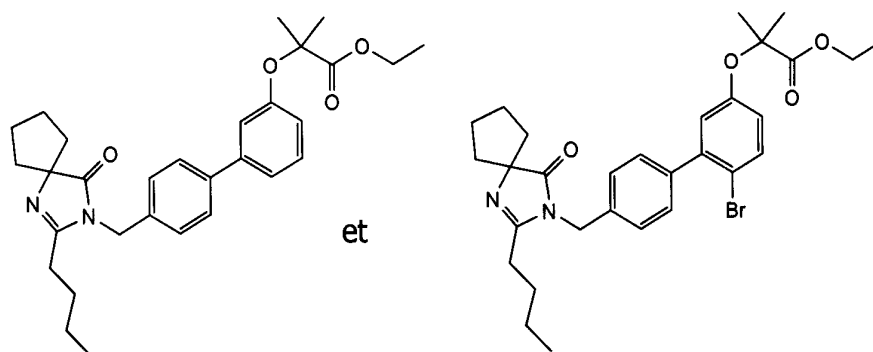
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,40 (s, 9H) ; 1,53 (s, 6H) ; 4,45 (s, 2H) ; 6,68 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 6,76 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 6,83 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 7,05-7,19 (m, 3H) ; 7,29 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

EXEMPLE 10. Procédure générale de substitutions des imidazolones

- Méthode 10A** : l'imidazolone choisie (1eq) est dissoute dans l'acétonitrile anhydre avant d'ajouter le carbonate de potassium (2eq). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le dérivé bromé (1,1eq) est ajouté et le mélange réactionnel est chauffé à 90°C pendant 12 heures. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante puis acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 1N et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont groupées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.
- 5
- Méthode 10B** : l'imidazolone (1eq) et le dérivé bromé (1,5eq) choisis sont mis en solution dans le N,N-diméthylformamide avant d'ajouter le carbonate de potassium (2eq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu est repris dans un mélange acétate d'éthyle/eau. La phase organique est séparée et lavée avec de l'eau saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice.
- 10
- 15

Exemple 10.1. 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one et 1-[(6'-bromo-3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy) biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

20



Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du

mélange 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((6-bromo-4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2 puis cyclohexane/acétone 85/15). Le produit est

5 obtenu sous forme d'une huile incolore (mélange de 2 composés).

Rendement : 69%

R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,34

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1} ; 1633 cm^{-1}

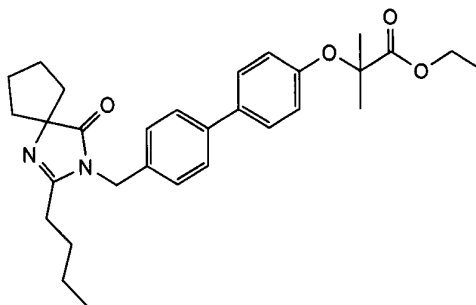
RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique): 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7,3\text{ Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,57 (quint, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,64 (s, 6H) ; 1,82-2,05 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 4,26 (q, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,82 (ddd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,3\text{Hz}$, $J=1,2\text{Hz}$) ; 7,09 (t, 1H, $J=2,1\text{Hz}$) ; 7,19-7,23 (m, 3H) ; 7,31 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,52 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

10

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique) : 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7,3\text{ Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,57 (quint, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,64 (s, 6H) ; 1,82-2,05 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 4,26 (q, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,70 (dd, 1H, $J=8,8\text{Hz}$, $J=2,9\text{Hz}$) ; 7,09 (t, 1H, $J=2,1\text{Hz}$) ; 7,19-7,23 (m, 2H) ; 7,36 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=7\text{Hz}$).

15

20 **Exemple 10.2. 2-butyl-1-[(4'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one**



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

25

cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 6/4). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 35%

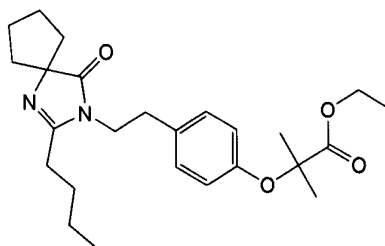
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 5/5) : 0,70

5 IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,27 (t, 3H, $J=6,9\text{Hz}$) ; 1,25-1,40 (m, 2H) ; 1,52-1,65 (m, 2H) ; 1,64 (s, 6H) ; 1,75-1,90 (m, 2H) ; 1,90-2,10 (m, 6H) ; 2,34 (t, 2H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 4,22-4,29 (q, 2H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 4,71 (s, 2H) ; 6,91 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,20 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,45 (d, 2H, $J=8,9\text{Hz}$) ; 7,51 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

10

Exemple 10.3. 2-butyl-1-[2-(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-(4-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20 Rendement : 9%

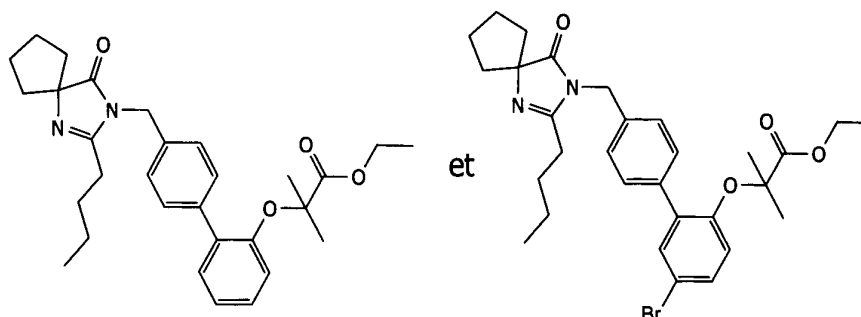
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1} ; 1629 cm^{-1}

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,91 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,27 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,34 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,45-1,64 (m, 2H) ; 1,59 (s, 6H) ; 1,65-1,83 (m, 2H) ; 1,83-2,00 (m, 6H) ; 2,07 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 2,83 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 3,63 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,25 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,78 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,00 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Exemple 10.4. 2-butyl-1-[(2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-

spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one et 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et de 2-((5-bromo-4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore (mélange de 2 composés).

Rendement global : 48%

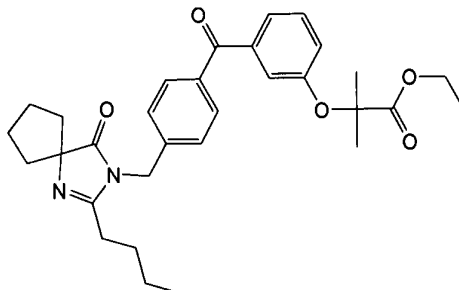
R_f (dichlorométhane/acétate d'éthyle 9/1) : 0,30

15 IR : ν_{CO} : 1737 cm^{-1} ; 1633 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique) : 0,85 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,40 (s, 6H) ; 1,57 (quint, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,81-2,03 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 4,23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,87 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,07 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,15-7,21 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,20-7,26 (dd, 1H, $J=7,9\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,29-7,34 (dd, 1H, $J=7,6\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,52 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

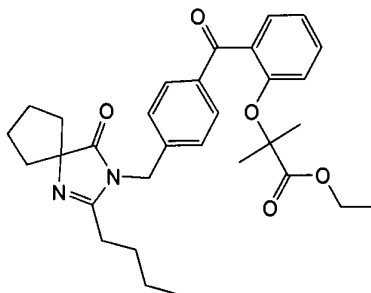
20 RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique): 0,90 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,30-1,43 (m, 2H) ; 1,40 (s, 6H) ; 1,60-1,72 (quint, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,81-2,03 (m, 8H) ; 2,43 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 4,23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,88 (s, 2H) ; 6,95 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,07 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,38 (dd, 1H, $J=8,8\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,45 (d, 1H, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,57 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Exemple 10.5. 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du (3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2).
- 10 Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.
- Rendement : 14%
- Rf (dichlorométhane/acétate d'éthyle 8/2) : 0,30
- IR : ν_{CO} : 1729 cm^{-1} ; 1659 cm^{-1}
- RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,34 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,50-1,68 (quint, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,63 (s, 6H) ; 1,70-2,05 (m, 8H) ; 2,32 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,77 (s, 2H) ; 7,08 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,25-7,42 (m, 5H) ; 7,78 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

Exemple 10.6. 2-butyl-1-[[4-[(2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du (2-((1-

éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-

(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

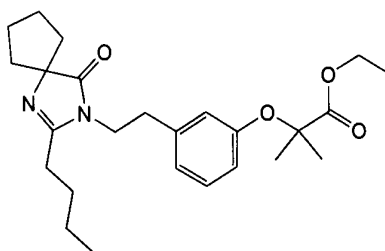
5 Rendement : 81%

R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1729 cm^{-1} ; 1653 cm^{-1} ; 1633 cm^{-1}

10 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,23 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,28-1,40 (m, 2H) ; 1,31 (s, 6H) ; 1,58 (quint, 2H, J=7,6Hz) ; 1,80-2,01 (m, 8H) ; 2,27 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 4,20 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,75 (d, 1H, J=8,2Hz) ; 7,08 (t, 1H, J=7,3Hz) ; 7,21 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,37 (td, 1H, J=8,7Hz, J=1,7Hz) ; 7,44 (dd, 1H, J=7,3Hz J=1,7Hz) ; 7,81 (d, 2H, J=8,2Hz).

15 **Exemple 10.7. 2-butyl-1-[2-(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one**



20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-(3-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/5 puis dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 18%

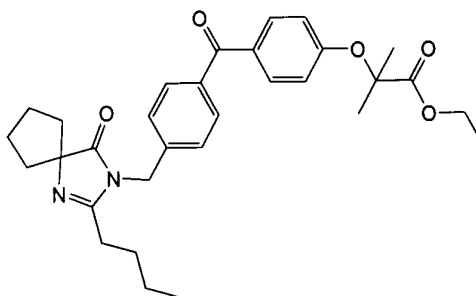
25 R_f (dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/5) : 0,45

IR : ν_{CO} : 1726 cm^{-1} ; 1630 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,91 (t, 3H, J=7,3 Hz) ; 1,26 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,25-1,39 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,50-1,61 (m, 8H) ; 1,65-1,85 (m, 2H) ; 1,85-2,02 (m, 6H) ; 2,08 (t, 2H,

J=7,3Hz) ; 2,82 (t, 2H, J=7,3Hz) ; 3,64 (t, 2H, J=7Hz) ; 4,24 (q, 2H, J=7Hz) ; 6,67-6,69 (d, 1H, J=6,4Hz) ; 6,69 (s, 1H) ; 6,75 (d, 1H, J=7,6Hz) ; 7,16 (t, 1H, J=7,6Hz)

Exemple 10.8. 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 79%

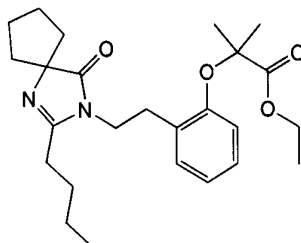
R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1729 cm⁻¹ ; 1653 cm⁻¹ ; 1633 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,23 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,23-1,40 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,50-1,66 (quint, 2H, J=7,6Hz) ; 1,67 (s, 6H) ; 1,75-2,06 (m, 8H) ; 2,32 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 4,23 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,76 (s, 2H) ; 6,85 (d, 2H, J=9Hz) ; 7,25 (d,

2H, J=8,2Hz) ; 7,75 (d, 4H, J=7,2Hz).

Exemple 10.9. 2-butyl-1-[2-(2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-(2-(2-bromoéthyl)phénoxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 5.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

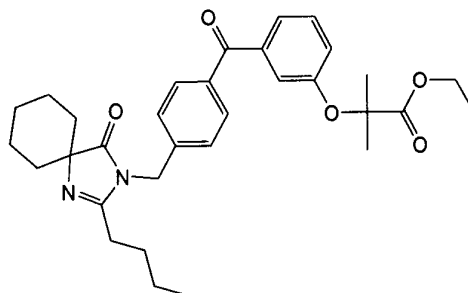
10 Rendement : 20%

R_f (dichlorométhane/méthanol 97/3) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1} ; 1624 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,91 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,35 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,58 (quint, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 1,67 (s, 6H) ; 1,73-1,94 (m, 8H) ; 2,21 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,91 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 3,69 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 6,64 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 6,87 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,03 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,4\text{Hz}$) ; 7,11 (td, 1H, $J=8,5\text{Hz}$, $J=1,7\text{Hz}$).

Exemple 10.10. 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du (3-((1-

éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

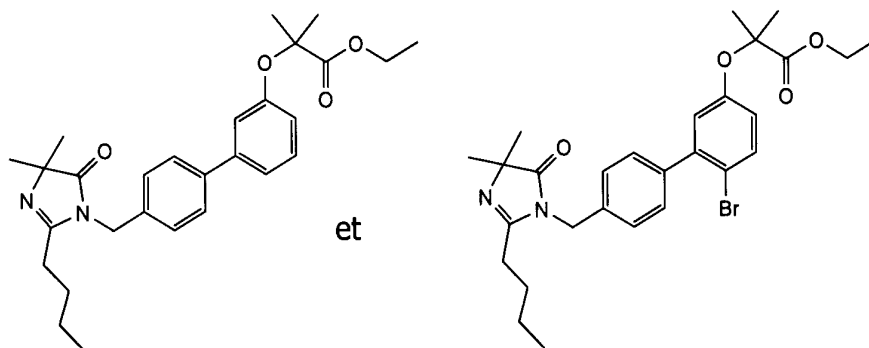
5 Rendement : 78%

Rf (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1728 cm^{-1} ; 1660 cm^{-1} ; 1636 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,24 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,36 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,52-1,80 (m, 12H) ; 1,62 (s, 6H) ; 2,33 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,22 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,75 (s, 2H) ; 7,08 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,24-7,28 (m, 3H) ; 7,33-7,40 (m, 2H) ; 7,78 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

Exemple 10.11. 2-butyl-4,4-diméthyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-1H-imidazol-5(4H)-one et 1-[(6'-bromo-3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.6) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((6-bromo-4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre (mélange de 2 composés).

Rendement : 57%

Rf (dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/5) : 0,60

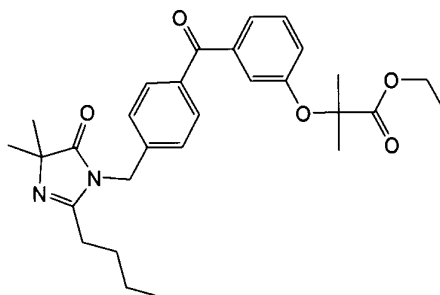
IR : ν_{CO} : 1728 cm^{-1} ; 1635 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,35 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,39 (s, 6H) ; 1,61-1,68 (m, 2H) ; 1,64 (s, 6H) ; 2,34 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,26 (q, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 4,71 (s, 2H) ; 6,82 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,19-7,37 (m, 4H) ; 7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,35 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,39 (s, 6H) ; 1,61-1,68 (m, 2H) ; 1,64 (s, 6H) ; 2,34 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,26 (q, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,70 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,8\text{Hz}$) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,19-7,37 (m, 3H) ; 7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

10

Exemple 10.12. 2-butyl-4,4-diméthyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-1H-imidazol-5(4H)-one



15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.6) et du (3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20

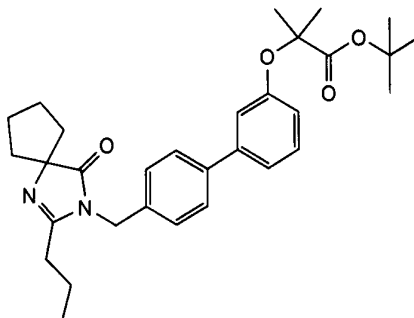
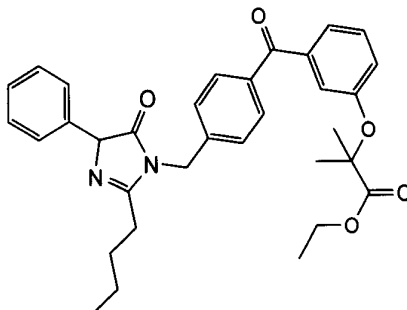
Rendement : 34%

R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,25

IR : ν_{CO} : 1731 cm^{-1} ; 1686 cm^{-1} ; 1636 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,80 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,16 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,25 (sext, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,31 (s, 6H) ; 1,51-1,61 (m, 2H) ; 1,54 (s, 6H) ; 2,26 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,14 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,70 (s, 2H) ; 7,01 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=2,1\text{Hz}$) ; 7,20-7,33 (m, 5H) ; 7,71 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

25



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.3) et du 2-

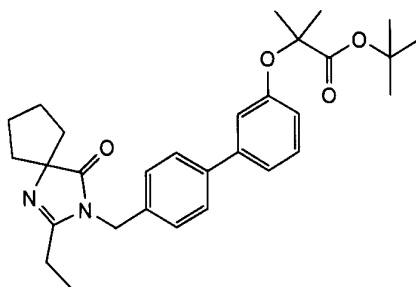
((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 à 1/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile visqueuse jaune.

5 Rendement : 38%

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,62 (s, 6H) ; 1,68 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,92-2,10 (m, 6H) ; 2,32 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,85 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 7,12 (s, 1H) ; 7,18-7,25 (m, 3H) ; 7,32 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

10

Exemple 10.15. 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.2) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 à 1/1). Le produit est obtenu sous forme d'une

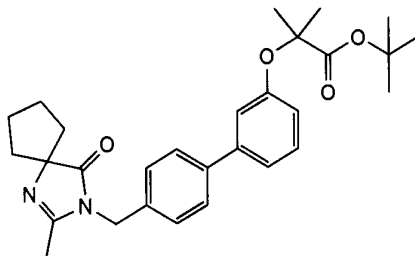
20 huile visqueuse jaune.

Rendement : 70%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,62 (s, 6H) ; 1,85 (m, 2H) ; 1,94-2,08 (m, 6H) ; 2,39 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,83 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,15-7,25 (m, 3H) ; 7,30 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,52 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

25

Exemple 10.16. 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



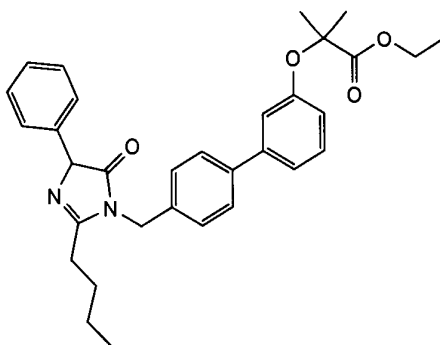
- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.1) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant gradient cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 à 20/80). Le produit est obtenu sous forme
- 10 d'une huile visqueuse jaune.

Rendement : 30%

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,45 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,90-2,08 (m, 6H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,83 (dd, 1H, J=8,2Hz, J=2Hz) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,19 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,23 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,30 (t, 1H, J=7,9Hz) ; 7,52 (d, 2H, J=8Hz).

15

Exemple 10.17. 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.7) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((6-bromo-4'-bromométhyl-biphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2). Le

produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

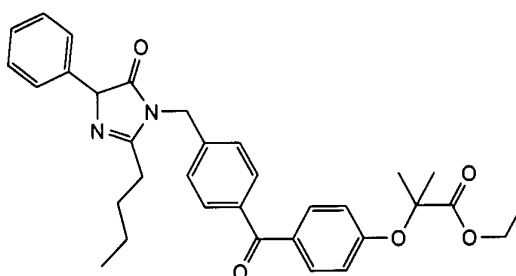
Rendement : 52%

5 Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1} ; 1642 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,82 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,10-1,22 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,40-1,51 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,64 (s, 6H) ; 2,34 (m, 2H) ; 3,33-3,52 (m, 2H) ; 4,26 (q, 2H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 5,32 (s, 1H) ; 6,77-6,81 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,15-7,45 (m, 9H) ; 7,75 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Exemple 10.18. 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.7) et du (4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)(4-

(bromométhyl)phényl)méthanone (exemple 7.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20

Rendement : 17%

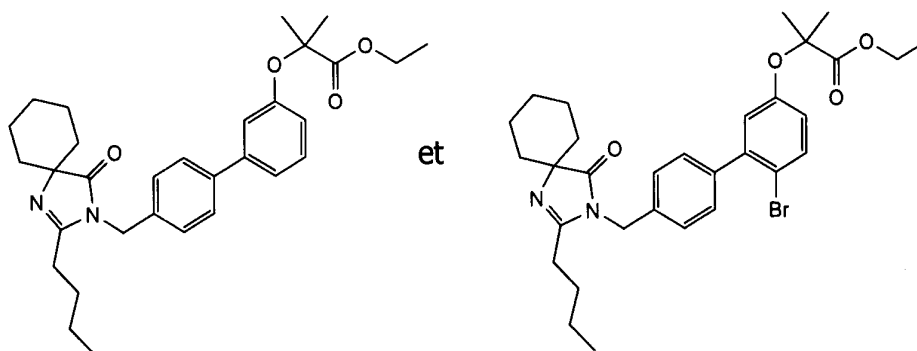
Rf (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,25

IR : ν_{CO} : 1735 cm^{-1} ; 1647 cm^{-1} ; 1599 cm^{-1}

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,82 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,17 (sext, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,23 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,43 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,66 (s, 6H) ; 2,27-2,33 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,33-3,53 (m, 2H) ; 4,23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 5,33 (s, 1H) ; 6,83 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,25-7,41 (m, 5H) ; 7,60 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,70 (d, 4H, $J=8,8\text{Hz}$).

Exemple 10.19. 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one et 1-[(6'-bromo-3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

5



Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et 2-((6-bromo-4'-bromométhyl-biphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre (mélange de 2 composés).

15 Rendement : 83%

R_f (dichlorométhane/acétate d'éthyle 5/5) : 0,60

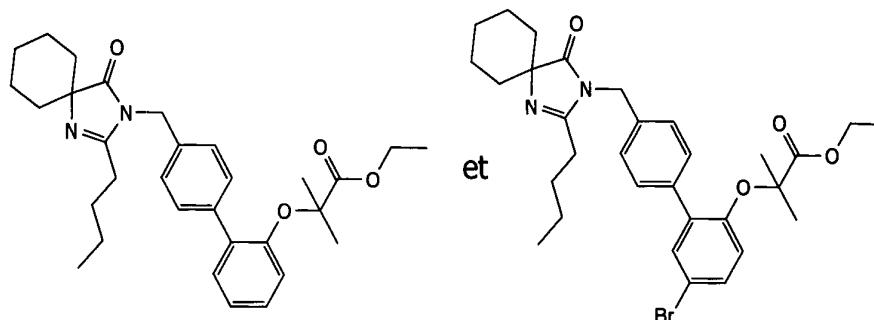
IR : ν_{CO} : 1727 cm⁻¹ ; 1634 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) (dérivé non bromé sur l'aromatique) : 0,87 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,25 (t, 3H, J=7,3 Hz) ; 1,26-1,38 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,42-1,88 (m, 12H) ; 1,64 (s, 6H) ; 2,33-2,40 (t, 2H, J=8,2Hz) ; 4,25 (q, 2H, J=6,7Hz) ; 4,71 (s, 2H) ; 6,81 (ddd, 1H, J=9,1Hz, J=2,9Hz, J=1,5Hz) ; 7,08 (t, 1H, J=2,1Hz) ; 7,17-7,24 (m, 3H) ; 7,31 (t, 1H, J=7,9Hz) ; 7,52 (d, 2H, J=8,2Hz).

20 RMN ¹H (CDCl₃) (dérivé bromé sur l'aromatique) : 0,87 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,24 (t, 3H, J=7,3 Hz) ; 1,26-1,38 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,42-1,88 (m, 12H) ; 1,62 (s, 6H) ; 2,33-2,40 (t, 2H, J=8,2Hz) ; 4,25 (q, 2H, J=6,7Hz) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,68-6,72 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=2,9Hz) ; 7,09 (t, 1H, J=2,1Hz) ; 7,17-7,24 (m, 2H) ; 7,36 (d, 1H, J=8,5Hz) ; 7,50 (d, 2H, J=7Hz).

Exemple 10.20. 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one et 2-butyl-1-[(2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

5



Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et de 2-((5-bromo-4'-bromométhyl-biphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore (mélange des 2 composés).

Rendement global : 48%

15 Rf (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,25

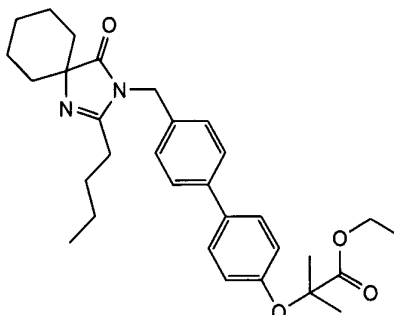
IR : ν_{CO} : 1728 cm^{-1} ; 1635 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,28 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,34 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,42 (s, 6H) ; 1,45-1,81 (m, 12H) ; 2,36 (m, 2H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,88 (dd, 1H, $J=8,2\text{ Hz}$, $J=0,9\text{Hz}$) ; 7,07 (td, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=0,9\text{ Hz}$) ; 7,18 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,31 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$) ; 7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

20 RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,28 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,34 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,42 (s, 6H) ; 1,45-1,81 (m, 12H) ; 2,36 (m, 2H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,76 (d, 1H, $J=8,2\text{ Hz}$) ; 7,18 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,22 (m, 1H) ; 7,43 (m, 1H) ; 7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

25

Exemple 10.21. 2-butyl-1-[(4'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-4-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 6/4). Le produit est obtenu sous forme d'une
- 10 huile incolore.

Rendement : 28%

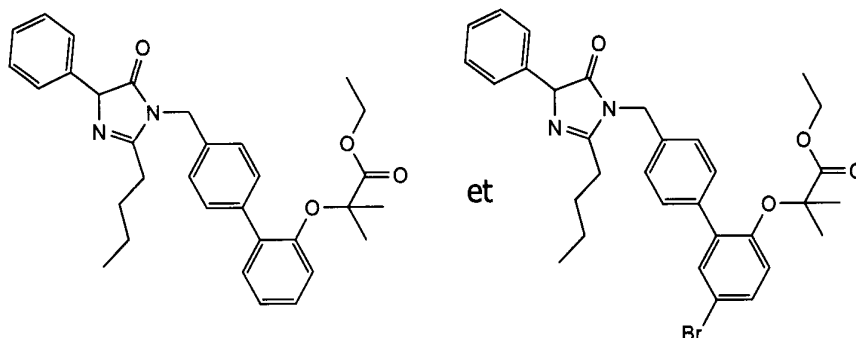
R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,25

IR : ν_{CO} : 1726 cm^{-1} ; 1635 cm^{-1}

- RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,25 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,33 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,46-1,78 (m, 12H) ; 1,62 (s, 6H) ; 2,33 (t, 2H, J=7,3Hz) ; 4,24 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,68 (s, 2H) ; 6,89 (d, 2H, J=8,5Hz) ; 7,18 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,43 (d, 2H, J=8,5Hz) ; 7,49 (d, 2H, J=7,9Hz).
- 15

Exemple 10.22. 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one et 1-[(2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)

5



Obtenus selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10A) à partir de la 2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.7) et du mélange de 2-((4'-bromométhylbiphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle et de 2-((5-bromo-4'-bromométhyl-biphényl-2-yl)oxy)-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 6.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre (mélange des 2 composés).

Rendement global : 48%

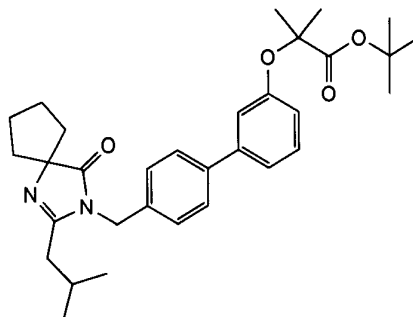
R_f (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,25

IR : ν_{CO} : 1732 cm^{-1} ; 1645 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé non bromé sur l'aromatique) : 0,86 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,20-1,42 (m, 11H) ; 1,42-1,60 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,31 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,3-3,5 (m, 2H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 5,32 (s, 1H) ; 6,90 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,08 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,17-7,45 (m, 9H) ; 7,76 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

RMN ^1H (CDCl_3) (dérivé bromé sur l'aromatique) : 0,98 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,20-1,42 (m, 11H) ; 1,80-1,95 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 2,79 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,3-3,5 (m, 2H) ; 4,22 (q, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 5,32 (s, 1H) ; 6,79 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,17-7,45 (m, 9H) ; 7,82 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

Exemple 10.23. 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(2-méthyl)propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



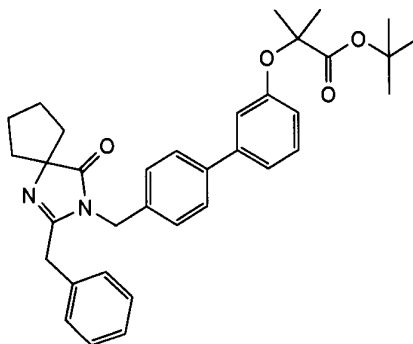
- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-isobutyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.8) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une
- 10 huile jaune.

Rendement : 47%.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,96 (d, 6H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,71 (s, 6H) ; 1,90-2,20 (m, 10H) ; 2,50 (m, 1H) ; 4,89 (s, 2H) ; 7,02 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,21 (s, 1H) ; 7,25 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,42 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,60 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

- 15 HPLC : pureté : 98%.

Exemple 10.24. 2-benzyl-1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



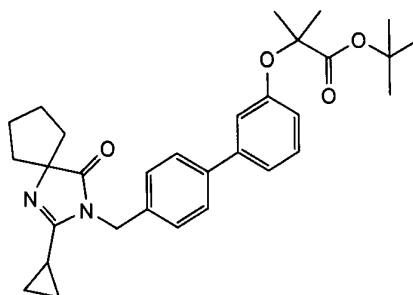
20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-benzyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.9) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant
5 cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 7%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,45 (s, 9H) ; 1,65 (s, 6H) ; 1,90-2,19 (m, 8H) ; 3,72 (s, 2H) ;
4,49 (s, 2H) ; 6,88 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 7,12 (m, 1H) ; 7,21 (m, 2H) ; 7,28-
10 7,40 (m, 2H) ; 7,52 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

Exemple 10.25. 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



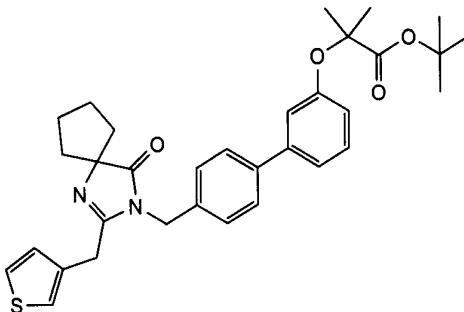
15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.10) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant
20 cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile.

Rendement : 30%

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (m, 2H) ; 0,88 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,52 (m, 1H) ; 1,61
(s, 6H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,88-2,05 (m, 6H) ; 4,85 (s, 2H) ; 6,85 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$,
 $J=2\text{Hz}$) ; 7,11 (s, 1H) ; 7,19 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,22-7,33 (m, 3H) ; 7,53 (d, 2H,
25 $J=8\text{Hz}$).

Exemple 10.26. 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(thiophène-2-yl)méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



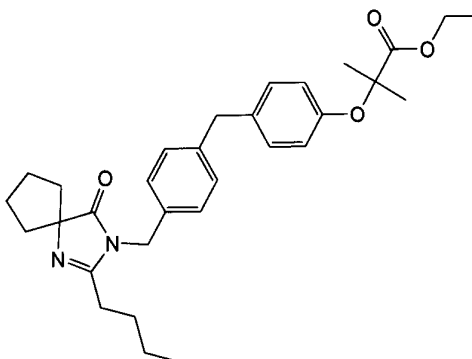
- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-(thiophène-2-yl)-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.11) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 6.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme
- 10 d'une huile.

Rendement : 20%

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,50 (s, 9H) ; 1,68 (s, 6H) ; 1,89-2,20 (m, 8H) ; 3,75 (s, 2H) ; 4,59 (s, 2H) ; 6,90 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 6,99 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$) ; 7,08 (s, 1H) ; 7,12-7,19 (m, 3H) ; 7,22 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$) ; 7,31-7,40 (m, 2H) ; 7,55 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

15

Exemple 10.27. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[4-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.3). Le

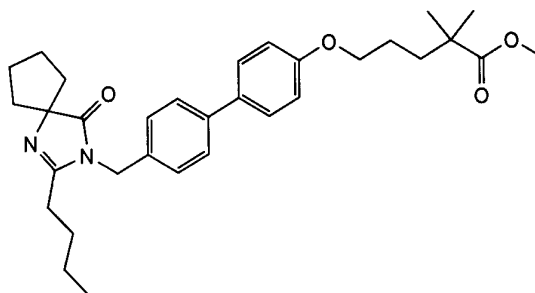
produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 7/3 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile blanche.

Rendement : 30%

5 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,24 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,40-1,55 (m, 6H) ; 1,57 (s, 6H) ; 1,50-2,10 (m, 6H) ; 2,31 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,88 (s, 2H) ; 4,24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,64 (s, 2H) ; 6,75 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,94-7,12 (m, 6H).

10 **Exemple 10.28. 2-butyl-1-[(4'-((4-méthyloxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one**



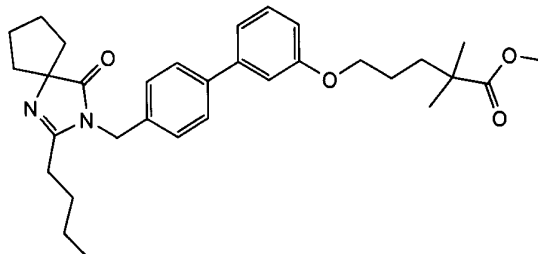
15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 5-(4'-bromométhyl-biphényl-4-yloxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle (exemple 6.6). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3 puis avec un gradient cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 à 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20 Rendement : 45%

Rf (acétate d'éthyle/cyclohexane 6/4) : 0,30

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,24 (s, 6H) ; 1,27 (m, 2H) ; 1,36 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,59 (quint, 2H, $J=8,4\text{Hz}$) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,90-2,10 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,68 (s, 3H) ; 4,00 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,96 (d, 2H, $J=9,2\text{Hz}$) ; 7,21 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,52 (d, 2H, $J=8,4\text{Hz}$).

Exemple 10.29. 2-butyl-1-[(3'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



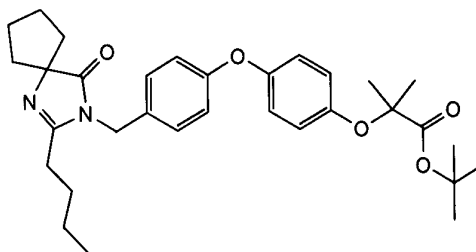
5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 5-(4'-bromométhyl-biphényl-3-yloxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle (exemple 6.7). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile
10 jaune.

Rendement : 40%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,12 (s, 6H) ; 1,20-1,40 (m, 2H) ; 1,45-1,68 (m, 8H) ; 1,75-2,05 (m, 6H) ; 2,32 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,60 (s, 3H) ; 3,90 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,69 (s, 2H) ; 6,96 (m, 2H) ; 7,15 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,20-7,30 (m, 2H) ;
15 7,50 (d, 2H, J=8,4Hz).

Exemple 10.30. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[4-(4-bromométhylphényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple
25 9.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

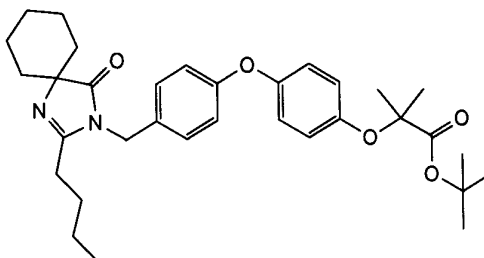
cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile visqueuse blanche.

Rendement : 11%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,33 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,48 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,50-1,65 (m, 2H) ; 1,80 (m, 2H) ; 1,87-2,08 (m, 6H) ; 2,32 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,85-7,00 (m, 6H) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz).

10 **Exemple 10.31. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one**



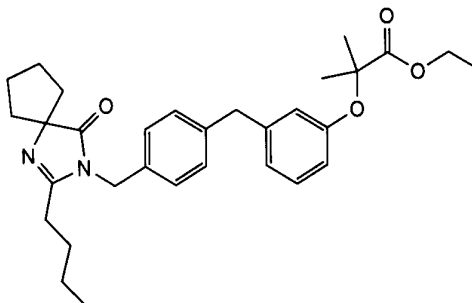
- 15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[4-(4-bromométhylphényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile visqueuse incolore.

Rendement : 18%

- 20 R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,89 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,34 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,40-1,50 (m, 2H) ; 1,48 (s, 9H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,50-1,90 (m, 10H) ; 2,32 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,80-6,98 (m, 6H) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz).

Exemple 10.32. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



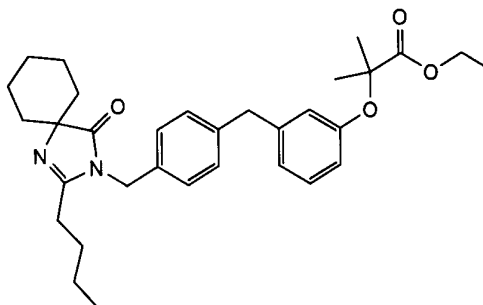
- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[3-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 puis 7/3 et 6/4). Le produit est obtenu sous forme
- 10 d'une huile.

Rendement : 20%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

- RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,20 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,25 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,45-1,70 (m, 2H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,72-2,10 (m, 8H) ; 2,29 (t, 2H, J=8Hz) ;
- 15 3,90 (s, 2H) ; 4,17 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,60-6,70 (m, 2H) ; 6,79 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,02-7,20 (m, 5H).

Exemple 10.33. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



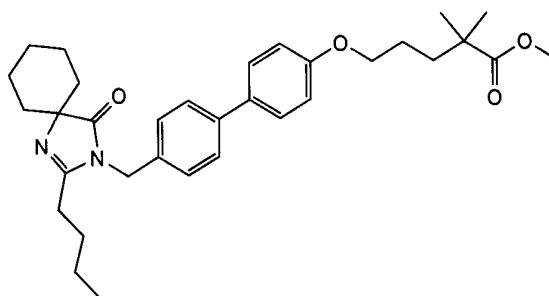
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[3-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution
5 cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2 à 6/4 puis 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile.

Rendement : 16%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,20 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,28 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,48-1,60 (m, 2H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,60-2,05 (m, 10H) ; 2,30 (t, 2H, J=8Hz)
10 ; 3,89 (s, 2H) ; 4,18 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,60-6,70 (m, 2H) ; 6,79 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,00-7,20 (m, 5H).

Exemple 10.34. 2-butyl-1-[(4'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one
15



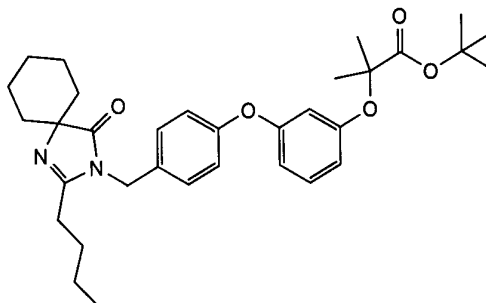
Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 5-(4'-bromométhyl-biphényl-4-yloxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle (exemple 6.6). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant
20 cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 9/1 et 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 16%

Rf (acétate d'éthyle/cyclohexane 6/4) : 0,30
25

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,22 (s, 6H) ; 1,27 (t, 2H, J=7,2 Hz) ; 1,35 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,45-1,63 (m, 4H) ; 1,65-1,88 (m, 10H) ; 2,36 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,67 (s, 3H) ; 3,97 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,69 (s, 2H) ; 6,94 (d, 2H, J=9,2Hz) ; 7,18 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,47 (d, 2H, J=8,8Hz) ; 7,50 (d, 2H, J=8,4Hz).

Exemple 10.35. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[3-(4-bromométhylphényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

10

Rendement : 19%

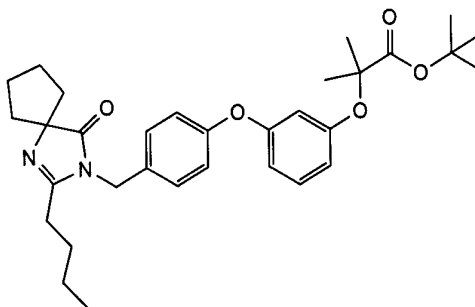
R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,89 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,30-1,85 (m, 14H) ; 1,40 (s, 9H) 1,55 (s, 6H) ; 2,32 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,51 (s, 1H) ; 6,60 (d, 2H, J=8Hz) ; 6,95 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,17 (t, 1H, J=8Hz).

15

Exemple 10.36. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

20



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[3-(4-bromométhylphényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

(4-bromométhylphényloxy)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

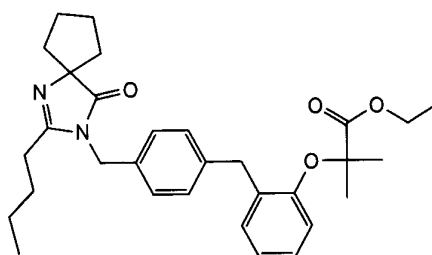
5 Rendement : 51%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,88 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,32 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,42 (s, 9H) ; 1,50-1,68 (m, 2H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,70-2,08 (m, 8H) ; 2,32 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,52 (d, 1H, J=2Hz) ; 6,61 (d, 2H, J=8Hz) ; 6,98 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,13 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,15 (t, 1H, J=8Hz).

10

Exemple 10.37. 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[2-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 10/0 à 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

20

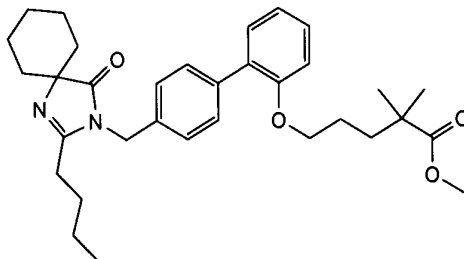
Rendement : 34%

Rf (acétate d'éthyle/cyclohexane 6/4) : 0,45

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,23 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,11-1,38 (m, 2H) ; 1,40-1,52 (m, 2H) ; 1,45 (s, 6H) ; 1,70-2,10 (m, 8H) ; 2,29 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,96 (s, 2H) ; 4,21 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,64 (s, 2H) ; 6,60 (dd, 1H, J=9,2Hz, J=2Hz) ; 6,88 (t, 1H, J=8Hz) ; 7,00-7,30 (m, 6H).

25

Exemple 10.38. 2-butyl-1-[(2'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 5-(4'-bromométhyl-biphényl-2-yloxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle (exemple 6.8). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 9/1 et 8/2). Le produit est obtenu sous

10 forme d'une huile.

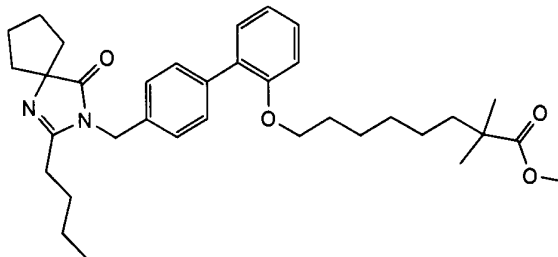
Rendement : 12%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,28

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,14 (s, 6H) ; 1,33 (sext, 2H, J=7,2Hz) ; 1,45- 1,90 (m, 16H) ; 2,36 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,62 (s, 3H) ; 3,93 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,71

15 (s, 2H) ; 6,93 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,02 (t, 1H, J=8Hz) ; 7,17 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,29 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,52 (d, 2H, J=8Hz).

Exemple 10.39. 2-butyl-1-[(2'-((7-méthoxycarbonyl-7,7-diméthylheptan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)-méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 8-(4'-bromométhyl-biphényl-2-yloxy)-2,2-diméthyl-octanoate de méthyle (exemple 6.9).

25 Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaunâtre.

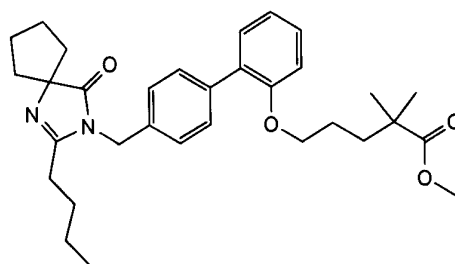
Rendement : 60%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,26

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,16 (s, 6H) ; 1,17-1,43 (m, 8H) ; 1,50 (m, 2H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,71 (m, 2H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,90-2,10 (m, 6H) ; 2,35 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,63 (s, 3H) ; 3,95 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,70 (s, 2H) ; 6,93 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,01 (t, 1H, J=8Hz) ; 7,15 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,30 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,51 (d, 2H, J=8Hz).

10

Exemple 10.40. 2-butyl-1-[(2'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 5-(4'-bromométhyl-biphényl-2-yloxy)-2,2-diméthyl-pentanoate de méthyle (exemple 6.8). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 9/1 et 8/2). Le produit est obtenu sous

20

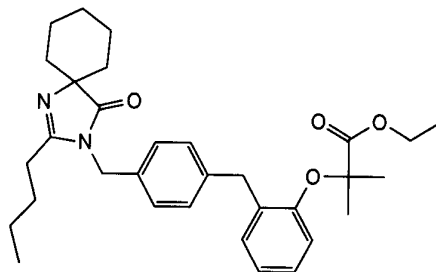
forme d'une huile.

Rendement : 41%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,26

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,14 (s, 6H) ; 1,33 (sext, 2H, J=7,2Hz) ; 1,52- 1,73 (m, 8H) ; 1,90-2,10 (m, 6H) ; 2,35 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,63 (s, 3H) ; 3,93 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,93 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,01 (t, 1H, J=8Hz) ; 7,18 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,29 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,52 (d, 2H, J=8Hz).

Exemple 10.41. 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



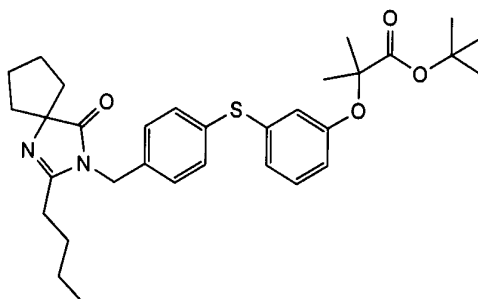
- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[2-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.2). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.
- 10

Rendement : 16%

R_f (acétate d'éthyle/cyclohexane 6/4) : 0,45

- RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,21 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,21-1,40 (m, 2H) ; 1,40-1,60 (m, 4H) ; 1,42 (s, 6H) ; 1,61-1,88 (m, 8H) ; 2,30 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,21 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,61 (d, 1H, J=9Hz) ; 6,89 (t, 1H, J=8Hz) ; 6,99-7,22 (m, 6H).
- 15

Exemple 10.42. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[3-(4-bromométhylphénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple

9.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

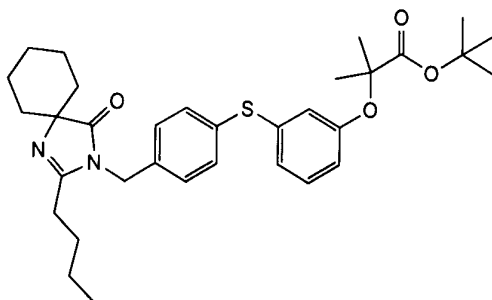
Rendement : 35%

5 Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,20-1,35 (m, 2H) ; 1,40 (s, 9H) ; 1,50-1,80 (m, 2H) ; 1,53 (s, 6H) ; 1,85-2,10 (m, 8H) ; 2,30 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 4,64 (s, 2H) ; 6,73 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 6,84 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 6,92 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,10 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,19 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

10

Exemple 10.43. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[3-(4-bromométhylphénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

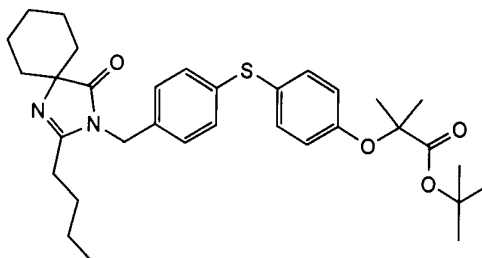
20

Rendement : 21%

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,10-1,45 (m, 2H) ; 1,39 (s, 9H) ; 1,52 (s, 6H) ; 1,55-1,90 (m, 12H) ; 2,31 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,73 (dd, 1H, $J=8\text{Hz}$, $J=2\text{Hz}$) ; 6,82 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 6,93 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,08 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,19 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

Exemple 10.44. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[4-(4-bromométhylphénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile

10

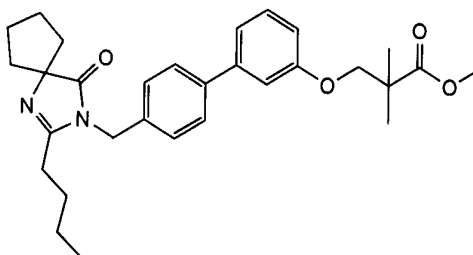
Rendement : 12%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,20-1,38 (m, 2H) ; 1,42 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,50-1,85 (m, 12H) ; 2,29 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,82 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,00 (d, 2H, J=2Hz) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,30 (d, 2H, J=8Hz).

15

Exemple 10.45. 2-butyl-1-[(3'-((2-méthoxycarbonyl-2,2-diméthyléthyl-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 3-(4'-bromométhyl-biphényl-3-yloxy)-2,2-diméthyl-propanoate de méthyle (exemple 6.10). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

25

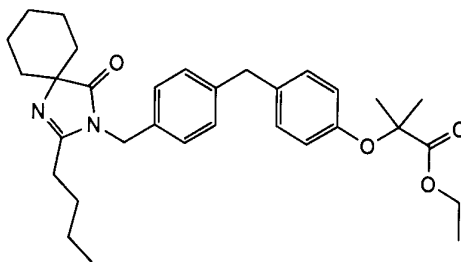
cyclohexane/acétate d'éthyle 98/2 puis 9/1 et 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

Rendement : 34%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,87 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,18 (s, 6H) ; 1,32 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,48-1,70 (m, 2H) ; 1,75-2,10 (m, 8H) ; 2,33 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,57 (s, 3H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,72 (s, 2H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,14 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,21-7,35 (m, 4H) ; 7,44 (d, 2H, J=8,4Hz).

10 **Exemple 10.46. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one**



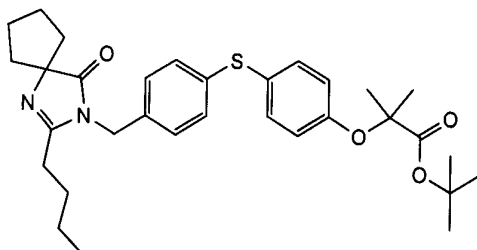
- 15 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.5) et du 2-[4-[4-bromométhylbenzyl]phényloxy]-2-méthylpropanoate d'éthyle (exemple 8.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 puis 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

- 20 Rendement : 60%

R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,25

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,84 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,24 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,30-1,59 (m, 6H) ; 1,57 (s, 6H) ; 1,60-1,90 (m, 8H) ; 2,30 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,88 (s, 2H) ; 4,22 (q, 2H, J=7Hz) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,75 (d, 2H, J=8Hz) ; 6,90-7,15 (m, 6H).

Exemple 10.47. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 10B) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-[4-(4-bromométhylphénylthio)phényloxy]-2-méthylpropanoate de tert-butyle (exemple 9.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 puis 8/2). Le produit est obtenu sous forme d'une
- 10 huile incolore.
- Rendement : 21%
- R_f (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3) : 0,30
- RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,18-1,35 (m, 2H) ; 1,45 (s, 9H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,50-1,85 (m, 10H) ; 2,28 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,82 (d, 2H, J=8Hz) ;
- 15 7,00 (d, 2H, J=2Hz) ; 7,09 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,31 (d, 2H, J=8Hz).

EXEMPLE 11. Composés de formule générale (I) selon l'invention

- 20 Les composés de formule générale (I) selon l'invention peuvent être obtenus selon différentes méthodes :

Méthode 11A : Saponification des esters éthyliques ou méthyliques

- L'esther éthylique ou méthylique (1eq) est dissous dans l'éthanol avant d'ajouter
- 25 une solution de soude 1N (2eq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. L'éthanol est évaporé sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou cristallisé.

Méthode 11B : Hydrolyse acide des esters tert-butyliques.

- L'ester tert-butylique (1eq) est dissous dans le dichlorométhane avant d'ajouter l'acide trifluoroacétique (69 eq). Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est dilué au dichlorométhane, lavé à l'eau puis à l'eau saturée en chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice ou cristallisé.

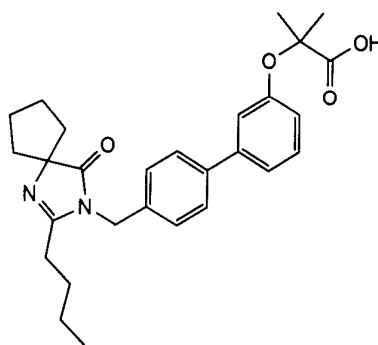
Méthode 11C : Substitution des imidazolones.

- Des composés peuvent être obtenus directement par substitution de l'imidazolone par le dérivé bromé choisi dans l'acétonitrile ou le N,N-diméthylformamide en présence de carbonate de potassium selon l'une des méthodes décrites précédemment (Méthode 10A et Méthode 10B).

Méthode 11D : Réduction du carbonyle.

- Le dérivé carbonylé (1eq) est dissous dans l'acide trifluoroacétique avant d'ajouter goutte à goutte le triéthylsilane (1eq) sous azote. Le mélange réactionnel est agité à 55°C pendant 8 heures. Le milieu est évaporé sous pression réduite et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice.

- Composé 1.** 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1) et par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 8%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

F : 169-171°C

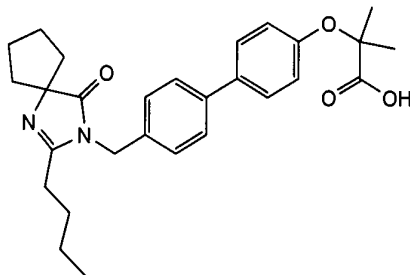
IR : ν_{CO} : 1727 cm^{-1}

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,79 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,25 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,51 (quint, 2H, J=7,3Hz) ; 1,54 (s, 6H) ; 1,65-1,95 (m, 8H) ; 2,34 (t, 2H, J=7,3Hz) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,81 (dd, 1H, J=1,8Hz, J=7,3Hz) ; 7,06 (t, 1H, J=2Hz) ; 7,22-7,26 (m, 3H) ; 7,35 (t, 1H, J=7,9Hz) ; 7,6 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 13,1 (s, 1H),

MS (MALDI-TOF) : 463 (M+H)

10

Composé 2. 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 15 de la 2-butyl-1-[(4'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.2). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche qui est recristallisée dans l'acétonitrile.

Rendement : 30%

20 R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,15

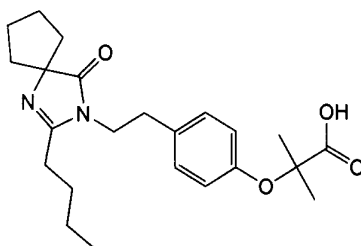
F : 180°C

IR : ν_{CO} : 1735 cm^{-1}

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,79 (t, 3H, J=7,4 Hz) ; 1,20-1,35 (m, 2H) ; 1,45-1,60 (m, 2H) ; 1,54 (s, 6H) ; 1,65-1,75 (m, 2H) ; 1,75-1,95 (m, 6H) ; 2,38 (m, 2H) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,88 (d, 2H, J=8,1Hz) ; 7,22 (d, 2H, J=8,1Hz) ; 7,57 (d, 2H, J=8,1Hz) ; 7,61 (d, 2H, J=8,1Hz) ; 13,11 (s, 1H).

MS (APCI): 463 (M+H)

Composé 3. 2-butyl-1-[2-(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[2-(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.3). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 12%

10 R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

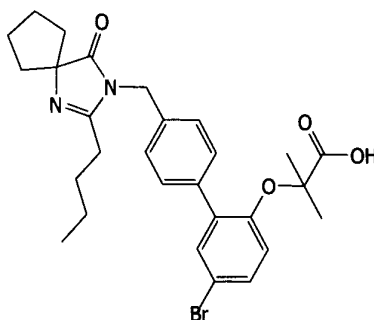
F : 50-53°C

IR : ν_{CO} : 1773 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,47 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,66 (s, 6H) ; 1,88 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,95-2,20 (m, 8H) ; 2,92 (t, 2H, $J=5,8\text{Hz}$) ; 3,77 (t, 2H, $J=5,8\text{Hz}$) ; 6,88 (m, 4H).

MS (ESI) : 402 (M+H)

Composé 4. 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

dichlorométhane/méthanol 9/1) puis par HPLC préparative (gradient d'élution eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 18%

5 Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

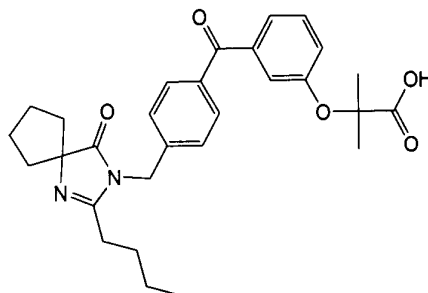
IR : ν_{CO} : 1773 cm^{-1} ; 1730 cm^{-1} ; 1626 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,90 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,30-1,43 (m, 2H) ; 1,39 (s, 6H) ; 1,60-1,72 (quint, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,95-2,25 (m, 8H) ; 2,67 (t, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 4,88 (s, 2H) ; 6,95 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,2 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,38 (dd, 1H, $J=8,8\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$) ;

10 7,45 (d, 1H, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

MS (ESI) : 541-542-543 (M+H)

Composé 5. 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-

diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-

20 imidazol-5(4H)-one (exemple 10.5). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 8%

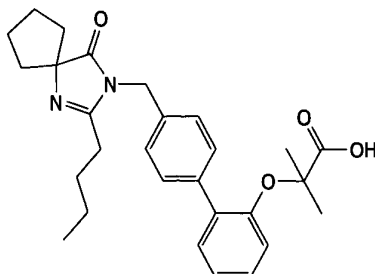
Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

25 IR : ν_{CO} : 1726 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,31 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,50-1,68 (m, 8H) ; 1,75-2,10 (m, 8H) ; 2,36 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,78 (s, 2H) ; 7,12-7,40 (m, 6H) ; 7,75 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

MS (ESI) : 491 (M+H)

Composé 6. 2-butyl-1-[(2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.4). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol

10 9/1) puis par HPLC préparative (gradient d'élution eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 30%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

F : 74-80°C

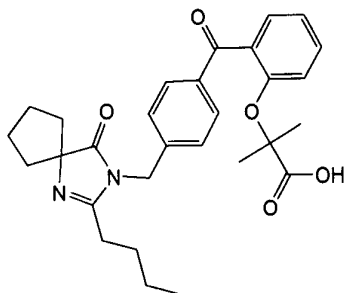
15 IR : ν_{CO} : 1735 et 1627 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,32 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,41 (s, 6H) ; 1,55 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,85-2,10 (m, 8H) ; 2,37 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,74 (s, 2H) ; 7,03 (d, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,11 (t, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,17-7,24 (m, 3H) ; 7,32 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,5 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

20 MS (ESI) : 463 (M+H)

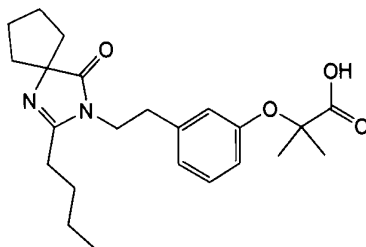
Composé 7. 2-butyl-1-[4-[(2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

25



- Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.6). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.
- Rendement : 43%
- Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,25
- 10 F : 85-90°C
- IR : ν_{CO} : 1727, 1662 et 1633 cm^{-1}
- RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,78 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,12 (s, 6H) ; 1,23 (sext, 2H, 7,6Hz) ; 1,44 (quint, 2H, J=7,9Hz) ; 1,65-1,83 (m, 8H) ; 2,29 (t, 2H, J=7,3Hz) ; 4,76 (s, 2H) ; 6,84 (d, 1H, J=8,5Hz) ; 7,03 (t, 1H, J=7,3Hz) ; 7,26 (d, 2H, J=7,9Hz) ; 7,36 (d, 1H, J=8,5Hz) ; 7,42 (t, 1H, J=7,3Hz) ; 7,70 (d, 2H, J=8,2Hz).
- 15 MS (ESI) : 491 (M+H)

- 20 **Composé 8.** 2-butyl-1-[2-(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[2-(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.7). Le produit est purifié par

chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 38%

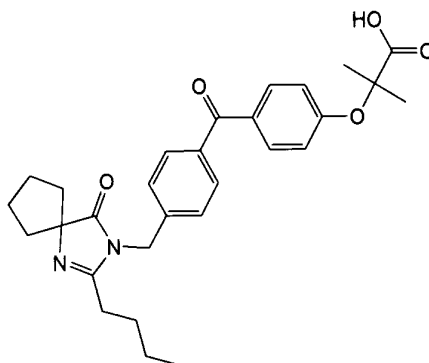
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

5 IR : ν CO (ester) : 1732 cm⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,88 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,20-1,40 (sext, 2H, J=7,3Hz) ; 1,49-1,66 (quint, 2H, J=7,6Hz) ; 1,66 (s, 6H) ; 1,90-2,15 (m, 6H) ; 2,16-2,30 (m, 4H) ; 2,96 (t, 2H, J=5,8Hz) ; 3,95 (t, 2H, J=5,8Hz) ; 6,47 (s, 1H) ; 6,87 (t, 2H, J=8,8Hz) ; 7,26 (t, 1H, J=7,9Hz)

10 MS (ESI) : 401 (M+H)

Composé 9. 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-

20 imidazol-5(4H)-one (exemple 10.8). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 43%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,25

25 F : 90-99°C

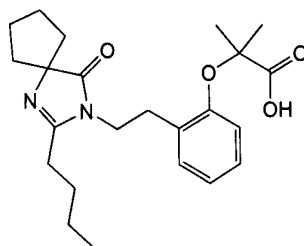
IR : ν CO : 1726 cm⁻¹

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,78 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,25 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,46 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,53 (s, 6H) ; 1,67-1,84 (m, 8H) ; 2,33 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 4,78 (s, 2H) ; 6,89 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,29 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,66 (m, 4H).

MS (ESI) : 491 (M+H)

5

Composé 10. 2-butyl-1-[2-(2-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



10 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[2-(2-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.9). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme de poudre blanche.

15 Rendement : 56%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

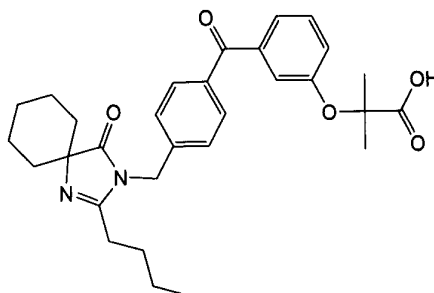
F : 51-57°C

IR : ν_{CO} (ester) : 1732 cm^{-1} ; ν_{CO} (lactone) : 1623 cm^{-1}

20 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,31 (quint, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,54 (m, 8H) ; 1,96 (m, 8H) ; 2,36 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 2,95 (t, 2H, $J=5,9\text{Hz}$) ; 3,95 (t, 2H, $J=5,9\text{Hz}$) ; 4,77 (s, 2H) ; 7,13-7,37 (m, 2H) ; 7,75 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

MS (ESI) : 491 (M+H)

25 **Composé 11.** 2-butyl-1-[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]-phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]-phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.10). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 56%

10 Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,30

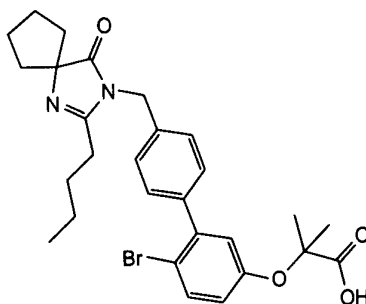
F : 68-75°C

IR : ν_{CO} : 1726 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,51-1,78 (m, 18H) ; 2,38 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 4,77 (s, 2H) ; 7,08-7,52 (m, 6H) ; 7,75 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$).

MS (ESI) : 505 (M+H)

20 **Composé 12.** 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphenyl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 1-[(6'-bromo-3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphenyl-4-

yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.1). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1) puis par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre

5 blanche.

Rendement : 7%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,50

F : 174-176°C

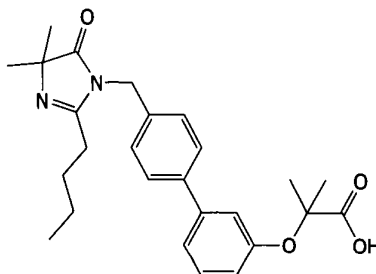
IR : ν_{CO} : 1737 cm^{-1}

10 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,80 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,27 (sext, 2H, J=7,9Hz) ; 1,54 (quint, 2H, J=7,3Hz) ; 1,64 (s, 6H) ; 1,84-2,03 (m, 8H) ; 2,42 (t, 2H, J=7,3Hz) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,82 (dd, 1H, J=8,8Hz, J=1,6Hz) ; 6,88 (d, 1H, J=2,9Hz) ; 7,17 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,36 (d, 2H, J=8,5Hz) ; 7,52 (d, 1H, J=8,8Hz).

MS (ESI) : 541-543 (M+H)

15

Composé 13. 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-4,4-diméthyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.11). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 9/1). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme

25 d'une poudre blanche.

Rendement : 27%

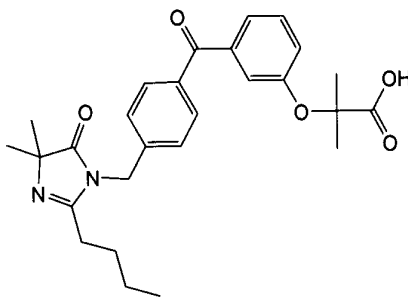
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,3

F : 171-173°C

IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 0,79 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,23 (s, 6H) ; 1,30 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,49 (quint, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,54 (s, 6H) ; 2,34 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,71 (s, 2H) ; 6,81 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,07 (s, 1H) ; 7,22-7,25 (m, 3H) ; 7,35 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,6 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).
 MS (ESI) : 463 (M+H)

Composé 14. 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-4,4-diméthyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.12). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 67%

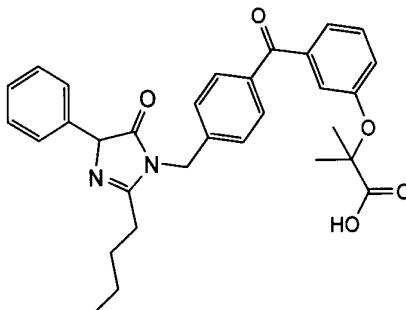
R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,35

F : 167-169°C

IR : ν_{CO} : 1746 et 1661 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,84 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,33 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,41 (s, 6H) ; 1,54-1,63 (m, 8H) ; 2,39 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,78 (s, 2H) ; 7,16 (d, 1H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,25-7,43 (m, 5H) ; 7,78 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).
 MS (ESI) : 465 (M+H) ; 487 (M+Na) ; 503 (M+K)

Composé 15. 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.13). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'un
- 10 solide brun.

Rendement : 25%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,35

F : 115-120°C

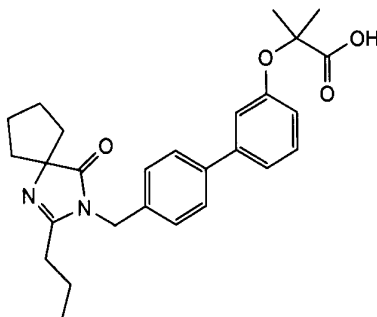
IR : ν_{CO} : 1736 et 1656 cm⁻¹

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) : 0,84 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,15-1,29 (m, 2H) ; 1,46 (quint, 2H, J=7,3Hz) ; 1,57 (s, 6H) ; 2,28 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 4,26 (s, 1H) ; 4,72 (s, 2H) 6,82 (m, 1H) ; 7,09 (m, 1H) ; 7,19-7,30 (m, 5H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,52 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,78 (d, 2H, J=8,2Hz).

MS (ESI) : 513 (M+H)

20

Composé 16. 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.14). Le produit est lavé à l'acétate d'éthyle, filtré et séché sous vide poussé. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 47%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,35

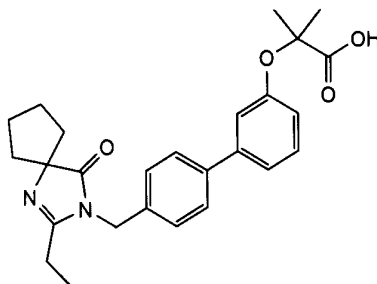
F : 134-190°C

10 IR : ν_{CO} : 1763 et 1731 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,59-1,72 (m, 8H) ; 1,90-2,12 (m, 8H) ; 2,52 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,75 (s, 2H) ; 6,94 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,18 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,23 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,32 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,52 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15 MS (ESI) : 449 (M+H) ; 471 (M+Na) ; 487 (M+K)

Composé 17. 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.15). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 99%

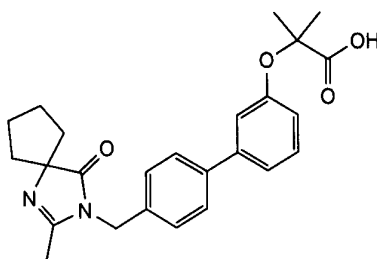
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,35

IR : ν_{CO} : 1776 et 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,20-1,32 (m, 3H) ; 1,65 (s, 6H) ; 1,92-2,31 (m, 8H) ; 2,80 (m, 2H) ; 4,89 (s, 2H) ; 6,92 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,16 (s, 1H) ; 7,19-7,27 (m, 3H) ; 7,35 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,58 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 433 (M-H)

10 **Composé 18.** 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.16). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 99%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

F : 81-88°C

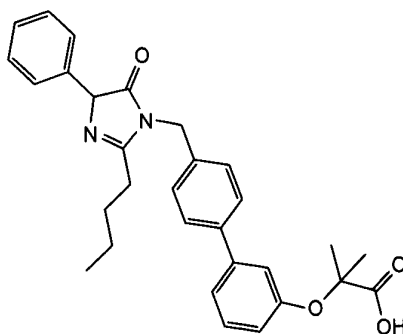
20 IR : ν_{CO} : 1776 et 1729 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,70 (s, 6H) ; 1,92-2,26 (m, 8H) ; 2,52 (s, 3H) ; 4,86 (s, 2H) ; 6,98 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,19 (s, 1H) ; 7,20-7,26 (m, 3H) ; 7,39 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,59 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 419 (M-H)

25

Composé 19. 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.17). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 30%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

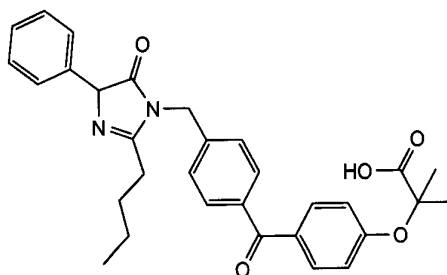
F : 197-199°C

10 IR : ν_{CO} : 1692cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 0,73 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,02-1,12 (sext, 2H, J=7,3Hz) ; 1,31-1,42 (quint, 2H, J=7,3Hz) ; 1,54 (s, 6H) ; 2,15-2,28 (m, 2H) ; 3,17-3,33 (m, 2H) ; 6,79 (dd, 1H, J=7,6Hz, J=1,8Hz) ; 7,04 (t, 1H, J=1,8Hz) ; 7,17-7,25 (m, 3H) ; 7,27-7,41 (m, 4H) ; 7,42-7,50 (d, 2H, J=8,2Hz) ; 7,60-7,67 (d, 2H, J=7,3Hz) ; 10,62 (s, 1H) ; 13,12 (s, 1H).

MS (ESI) : 463 (M+H)

20 **Composé 20.** 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.18). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 46%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

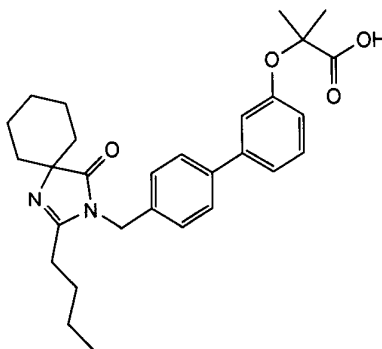
F : 215-217°C

10 IR : ν_{CO} : 1725 et 1650 cm⁻¹

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) : 0,76 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,02-1,15 (m, 2H) ; 1,30-1,41 (quint, 2H, J=7,3Hz) ; 1,60 (s, 6H) ; 2,18-2,30 (m, 2H) ; 3,21-3,48 (m, 2H) ; 6,89 (d, 2H, J=8,8Hz) ; 7,26-7,42 (m, 5H) ; 7,54-7,59 (d, 2H, J=7,9Hz) ; 7,60-7,69 (m, 4H) ; 10,07 (s, 1H) ; 13,29 (s, 1H).

15 MS (ESI) : 513 (M+H)

Composé 21. 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.19). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique).

25 Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 46%

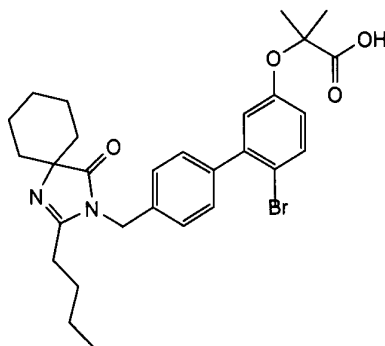
R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

F : 160-162°C

IR : ν_{CO} : 1725 et 1629 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 0,79 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,30-1,42 (m, 2H) ; 1,52 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,54 (s, 6H) ; 1,59-1,78 (m, 8H) ; 2,35 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,72 (s, 2H) ; 6,81 (dd, 1H, $J=7,9\text{Hz}$, $J=1,5\text{Hz}$) ; 7,06 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ;
 5 7,19-7,28 (m, 3H) ; 7,35 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,59 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 13,11 (s, 1H).
 MS (ESI) : 477 (M+H)

Composé 22. 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 1-[(6'-bromo-3'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.19). Le
 15 produit est purifié par HPLC préparative (gradient eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 5%

R_f (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,40

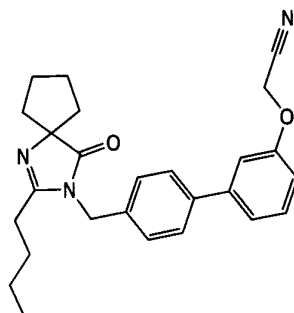
F : 170-172°C

20 IR : ν_{CO} : 1736 et 1629 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 0,79 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,25 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,32-1,41 (m, 2H) ; 1,49 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,52 (s, 6H) ; 1,59-1,78 (m, 8H) ; 2,37 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,75-6,81 (m, 2H) ; 7,21 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,37 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,60 (d, 2H, $J=9\text{Hz}$) ; 13,19 (s, 1H).

25 MS (ESI) : 555-557 (M+H) ; 577-579 (M+Na)

Composé 23. 2-butyl-1-[(3'-(cyanométhoxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Ce composé est obtenu selon la procédure générale décrite précédemment (Méthode 11C) à partir de la 2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 3.4) et du 2-((4'-bromométhylbiphényl-3-yl)oxy)acétonitrile (exemple 6.5). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme de poudre blanche.

10 Rendement : 19%

Rf (dichlorométhane/méthanol 98/2) : 0,34

F : 128-130°C

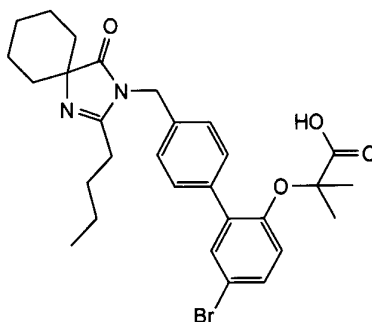
IR : ν_{CO} : 1714 et 1638 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,30-1,40 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,53-1,65 (quint, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 1,80-2,10 (m, 8H) ; 2,35 (t, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 4,83 (s, 2H) ; 6,94-7,01 (dd, 1H, $J=8,2\text{Hz}$, $J=2,6\text{Hz}$) ; 7,17 (s, 1H) ; 7,24 (d, 1H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,29 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,38-7,46 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,54 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 416 (M+H)

20

Composé 24. 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.20). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient d'élution eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une huile visqueuse jaunâtre.

Rendement : 14%

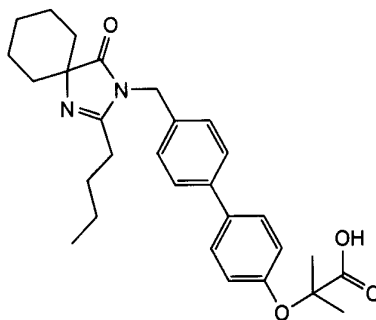
Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,30

10 IR : ν_{CO} : 1777 et 1627 cm^{-1}

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) : 0,80 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,32 (sext, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,41 (s, 6H) ; 1,51 (quint, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,55-1,72 (m, 8H) ; 2,66 (m, 4H) ; 4,87 (s, 2H) ; 6,79 (d, 1H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,43-7,48 (m, 2H) ; 7,53 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

15 MS (APCI) : 557-558 (M+H)

Composé 25. 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(4'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-

yl)méthyl]- 4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.21). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient d'élution eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 64%

5 Rf (dichlorométhane/méthanol 9/1) : 0,25

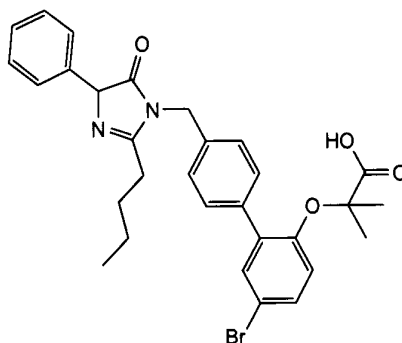
F : 75-77°C

IR : ν_{CO} : 1729 et 1627 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,79 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,21-1,35 (sext, 2H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,42-1,55 (m, 2H) ; 1,54 (s, 6H) ; 1,59-1,76 (m, 8H) ; 2,50 (m, 4H) ; 4,77 (s, 2H) ; 6,88
10 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,23 (d, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,56 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,61 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$).

MS (APCI) : 477 (M+H)

15 **Composé 26.** 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 1-[(5'-bromo-2'-((1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.22). Le produit est purifié par HPLC préparative (gradient d'élution eau-méthanol-acide trifluoroacétique). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 7%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

25 F : 199-201°C

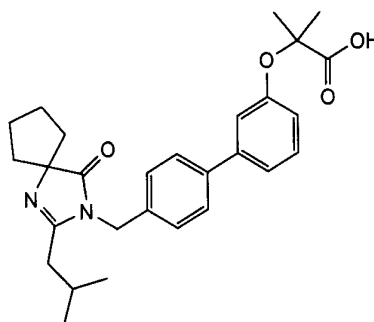
IR : ν_{CO} : 1786 et 1666 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,78 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,02-1,18 (sext, 2H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 1,38 (m, 2H) ; 1,40 (s, 6H) ; 2,40 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,20-3,50 (m, 3H) ; 6,80 (d, 1H, $J=8,8\text{Hz}$) ; 7,18 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,30-7,50 (m, 7H) ; 7,62 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 579-580-581 (M+H)

5

Composé 27. 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(2-méthyl)propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 10 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(2-méthyl)propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.23). Le produit est cristallisé dans un mélange dichlorométhane/éther diéthylique. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

15 Rendement : 61%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,32

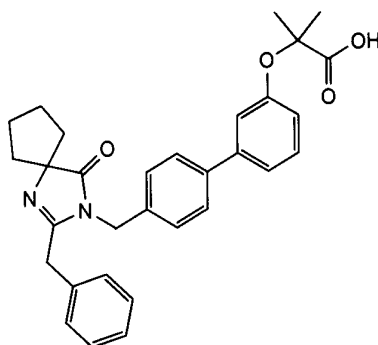
F : 213-216°C

IR : ν_{CO} : 1731 et 1630 cm^{-1}

- 20 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,95 (d, 6H, $J=6,7\text{Hz}$) ; 1,69 (s, 6H) ; 1,90-2,20 (m, 10H) ; 2,50 (m, 1H) ; 4,80 (s, 2H) ; 6,95 (d, 1H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 7,19 (s, 1H) ; 7,20 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$) ; 7,27 (m, 1H) ; 7,36 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,55 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 461 (M-H)

- 25 **Composé 28.** 2-benzyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-benzyl-1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.24). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 0/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 38%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

F : 149-153°C

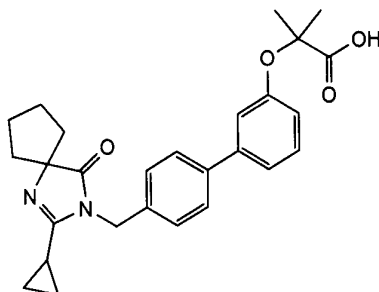
10 IR : ν_{CO} : 1736 et 1627 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,68 (s, 6H) ; 1,90-2,15 (m, 8H) ; 3,75 (s, 2H) ; 4,49 (s, 2H) ; 6,92 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,08 (d, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 7,11-7,22 (m, 4H) ; 7,24-7,38 (m, 4H) ; 7,45 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 495 (M-H)

15

Composé 29. 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.25). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant

cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 0/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

Rendement : 12%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

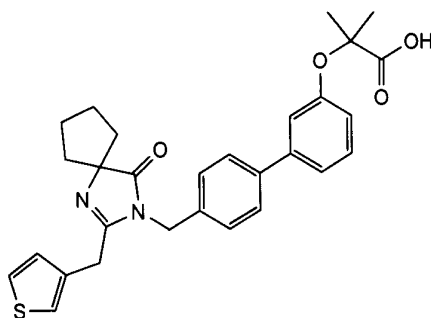
5 F : 175-177°C

IR : ν_{CO} : 1734 et 1600 cm^{-1}

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 0,80 (d, 4H, $J=7,1\text{Hz}$) ; 1,53 (s, 6H) ; 1,61 (m, 1H) ; 1,72-1,90 (m, 8H) ; 4,84 (s, 2H) ; 6,82 (dd, 1H, $J=7,3\text{Hz}$, $J=1,8\text{Hz}$) ; 7,09 (s, 1H) ; 7,22-7,31 (m, 3H) ; 7,35 (t, 1H, $J=7,9\text{Hz}$) ; 7,6 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

10 MS (ESI) : 445 (M-H)

Composé 30. 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(thiophène-2-yl)méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 1-[(3'-((1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(thiophène-2-yl)méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.26). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1 à 0/1). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

20

Rendement : 15%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,31

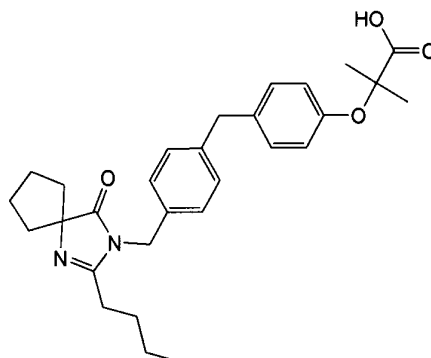
F : 102-110°C

25 IR : ν_{CO} : 1738 et 1625 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,70 (s, 6H) ; 1,90-2,19 (m, 8H) ; 3,75 (s, 2H) ; 4,59 (s, 2H) ; 6,91-7,02 (m, 2H) ; 7,07 (s, 1H) ; 7,09-7,20 (m, 3H) ; 7,21-7,40 (m, 3H) ; 7,49 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 501 (M-H)

Composé 31. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-
 5 diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-
spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 de 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-éthoxycarbonyl-1,1-
 10 diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-
 5(4H)-one (exemple 10.27).

Rendement : 29%

Ce produit peut également être obtenu selon la procédure générale
 15 précédemment décrite (Méthode 11D) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-
 1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-
 imidazol-5(4H)-one (EXEMPLE 11 - Composé 9). Le produit est purifié par
 chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le
 produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche.

20 Rendement : 20%

Rf (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5) : 0,50

F : 147-149°C

IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

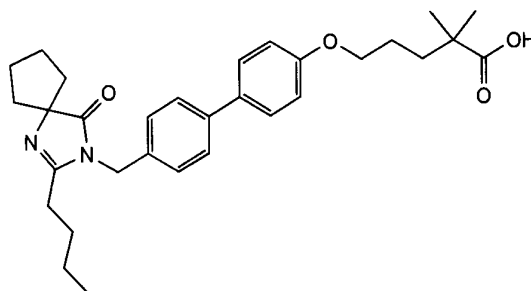
25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,80 (t, 3H, J=7,3Hz) ; 1,27 (sext, 2H, J=7,6Hz) ; 1,51 (quint,
 2H, J=7,6Hz) ; 1,58 (s, 6H) ; 1,84-2,01 (m, 8H) ; 2,36 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 3,89 (s,

2H) ; 4,66 (s, 2H) ; 6,84 (d, 2H, J=8,5Hz) ; 7,00-7,06 (m, 4H) ; 7,13 (d, 2H, J=8,2Hz).

MS (ESI) : 475 (M-H)

5

Composé 32. 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 10 de la 2-butyl-1-[(4'-((4-méthoxyoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.28). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5 puis cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre jaune.

15 Rendement : 28%

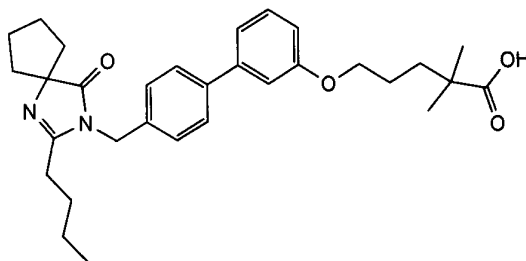
Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1729 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,88 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,25 (s, 6H) ; 1,20-1,40 (m, 2H) ; 1,49 (quint, 2H, J=8,4Hz) ; 1,68-1,90 (m, 6H) ; 1,91-2,10 (m, 4H) ; 2,18 (t, 2H, 8Hz) ;
 20 2,36 (t, 2H, J=7,6Hz) ; 3,98 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,66 (s, 2H) ; 6,95 (d, 2H, J=9,2Hz) ; 7,21 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,30 (d, 1H, J=8,8Hz) ; 7,42-7,55 (m, 4H).

MS (ESI) : 503 (M-H)

25 **Composé 33.** 2-butyl-1-[(3'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(3'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.29). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 6/4 puis 7/3). Le produit est obtenu sous forme d'une huile blanche.

Rendement : 20%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

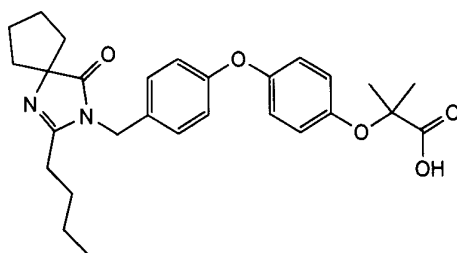
IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

10 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, $J=8\text{Hz}$) ; 1,15 (s, 6H) ; 1,26 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,55-1,75 (m, 6H) ; 1,88 (m, 2H) ; 1,92-2,10 (m, 6H) ; 2,40 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,95 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,66 (s, 2H) ; 6,92 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,05 (t, 1H, $J=2\text{Hz}$) ; 7,11 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,51 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 503 (M-H)

15

Composé 34. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxy-carbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.30). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de

silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre jaune.

Rendement : 96%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

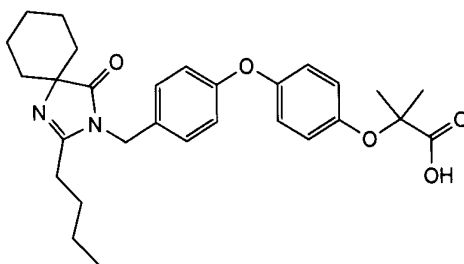
5 IR : ν_{CO} 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,31 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,55 (m, 2H) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,80-2,08 (m, 8H) ; 2,40 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 4,66 (s, 2H) ; 6,85-7,00 (m, 6H) ; 7,10 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 477 (M-H)

10

Composé 35. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



15

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.31). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre jaune.

20

Rendement : 70%

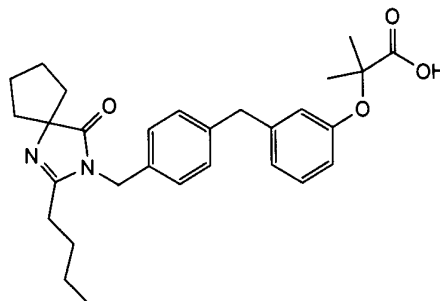
Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} 1732 cm^{-1}

25 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,20-1,40 (m, 4H) ; 1,42-1,55 (m, 4H) ; 1,59 (s, 6H) ; 1,69-1,85 (m, 6H) ; 2,39 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 4,63 (s, 2H) ; 6,85-6,95 (m, 6H) ; 7,08 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 491 (M-H)

Composé 36. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



5

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.32). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution dichlorométhane/méthanol 100/0 à 97/3). Le produit est

10

Rendement : 40%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

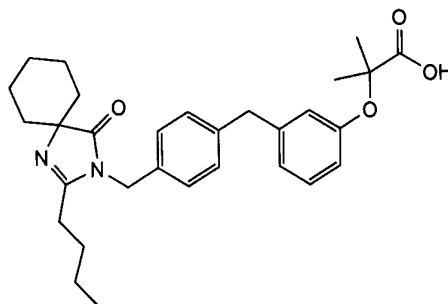
IR : ν_{CO} : 1737 cm^{-1}

15 RMN ^1H (CDCl_3) : 0,82 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,28 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,52 (quint, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,78-2,08 (m, 8H) ; 2,35 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,67 (s, 2H) ; 6,70 (s, 1H) ; 6,72 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,80 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,12 (m, 3H).

MS (ESI) : 475 (M-H)

20

Composé 37. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.33). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution dichlorométhane/méthanol 100/0 à 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 64%

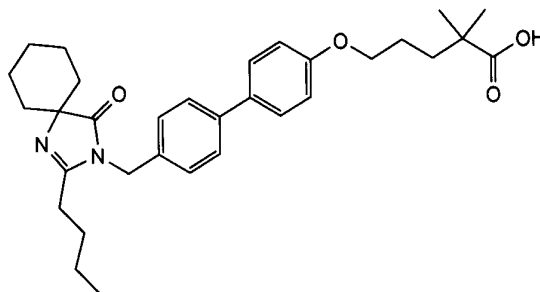
Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

- 10 IR : ν_{CO} : 1741 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,82 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,29 (m, 2H) ; 1,40-1,68 (m, 8H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,69-1,85 (m, 4H) ; 2,37 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,90 (s, 2H) ; 4,65 (s, 2H) ; 6,70 (s, 1H) ; 6,73 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,81 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,05 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,11 (m, 3H).

- 15 MS (ESI) : 489 (M-H)

Composé 38. 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(4'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.34). Le produit

est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 95/5). Le produit est obtenu sous forme d'un solide amorphe.

Rendement : 62%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

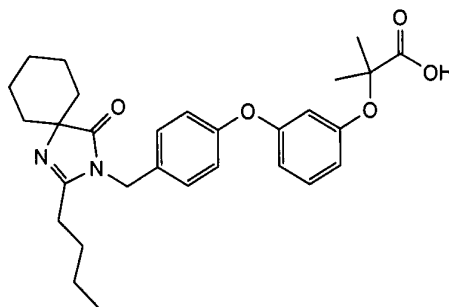
5 IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,25 (s, 6H) ; 1,20-1,40 (m, 2H) ; 1,42-11,65 (m, 4H) ; 1,66-1,90 (m, 8H) ; 1,90-2,10 (m, 2H) ; 2,18 (t, 2H, J=8Hz) ; 2,38 (t, 2H, 8Hz) ; 3,98 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,70 (s, 2H) ; 6,93 (d, 2H, J=9,2Hz) ; 7,18 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,48 (t, 4H, J=8,8Hz).

10 MS (ESI) : 517 (M-H)

Composé 39. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one

15



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl)-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-

20 5(4H)-one (exemple 10.35). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore très visqueuse.

Rendement : 74%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

25 IR : ν_{CO} : 1772 et 1732 cm^{-1}

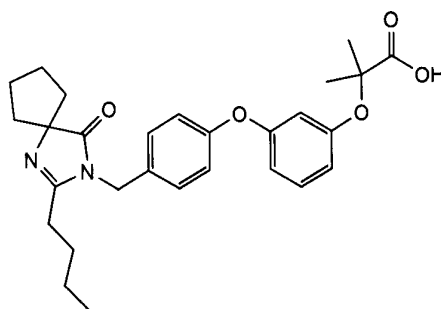
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,91 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,38 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,45-1,69 (m, 2H) ; 1,59 (s, 6H) ; 1,70-1,95 (m, 10H) ; 2,87 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,85 (s, 2H) ; 6,52 (s,

^1H) ; 6,69 (d, 1H, J=8Hz) ; 6,73 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,01 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,12 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,23 (t, 1H, J=8Hz).

MS (ESI) : 491 (M-H)

5

Composé 40. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 10 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.36). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme
- 15 d'une huile incolore très visqueuse.

Rendement : 50%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

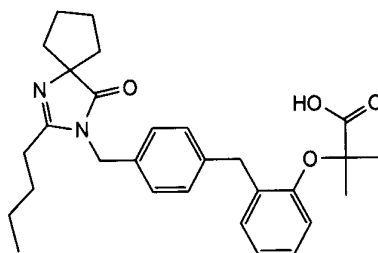
IR : ν_{CO} : 1770 et 1735 cm^{-1}

- RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,34 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,55-1,65 (m, 2H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,90-2,15 (m, 8H) ; 2,58 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,53 (s, 1H) ; 6,65 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz) ; 6,97 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,10 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,19 (t, 1H, J=8Hz).
- 20

MS (ESI) : 477 (M-H)

25

Composé 41. 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.37). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 26%

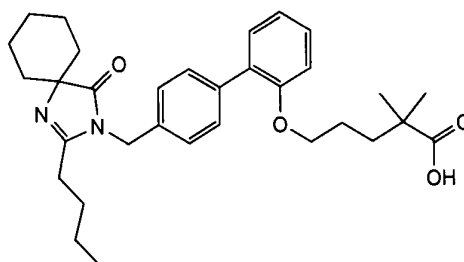
Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

10 IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,81 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,28 (sext, 2H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,50 (s, 6H) ; 1,45-1,60 (m, 2H) ; 1,80-2.08 (m, 8H) ; 2,38 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,67 (s, 2H) ; 6,77 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,90 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,03 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,10 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,18 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

15 MS (ESI) : 475 (M-H)

Composé 42. 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20

Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(2'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.38). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol

25 99,5/0,5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile blanche.

Rendement : 63%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

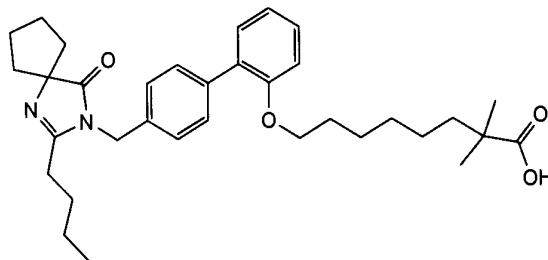
IR : ν_{CO} : 1734 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,16 (s, 6H) ; 1,20-1,45 (m, 8H) ; 1,49-
 5 1,90 (m, 10H) 2,38 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,91 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,73 (s, 2H) ; 6,94 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,02 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,15 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,29 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,49 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 517 (M-H)

10

Composé 43. 2-butyl-1-[(2'-((7-carboxy-7,7-diméthylheptan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 15 de la 2-butyl-1-[(2'-((7-méthoxycarbonyl-7,7-diméthylheptan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.39). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 99/1). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 6%

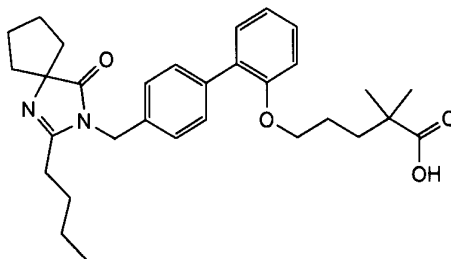
20 Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,16 (s, 6H) ; 1,11-1,40 (m, 8H) ; 1,41-1,72
 (m, 6H) ; 1,85-2,10 (m, 8H) ; 2,35 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,92 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,79 (s, 2H)
 ; 6,94 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,01 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,13 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,27 (t, 2H,
 25 $J=8\text{Hz}$) ; 7,47 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 545 (M-H)

Composé 44. 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 5 de la 2-butyl-1-[(2'-((4-méthoxycarbonyl-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.40). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 99,5/0,5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile blanche.

Rendement : 54%

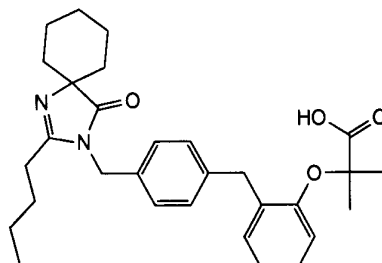
10 R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1736 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,87 (t, 3H, J=7Hz) ; 1,16 (s, 6H) ; 1,35 (sext, 2H, J=7,2Hz) ;
 1,52- 1,70 (m, 8H) ; 1,78-2,10 (m, 6H) ; 2,35 (t, 2H, J=8Hz) ; 3,91 (t, 2H, J=6Hz) ;
 4,74 (s, 2H) ; 6,93 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,02 (t, 1H, J=8Hz) ; 7,15 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,29
 15 (t, 2H, J=8Hz) ; 7,50 (d, 2H, J=8Hz).

MS (ESI) : 503 (M-H)

Composé 45. 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 de la 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-éthoxycarbonyl-1,1-
 25 diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-

5(4H)-one (exemple 10.41). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 97/3). Le produit est obtenu sous forme d'un solide jaune.

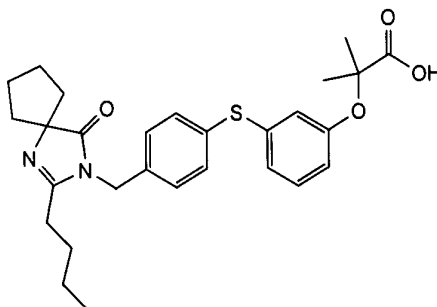
Rendement : 18%

5 Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1742 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,31-1,45 (m, 2H) ; 1,50-1,70 (m, 4H) ; 1,52 (s, 6H) ; 1,71-2,00 (m, 8H) ; 2,05 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,74 (s, 2H) ; 6,72 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$) ; 6,92 (t, 1H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,02 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,11 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,19 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).
 10 MS (ESI) : 489 (M-H)

15 **Composé 46.** 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxy-carbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.42). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'un solide amorphe jaune.

Rendement : 26%

25 Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1738 cm^{-1}

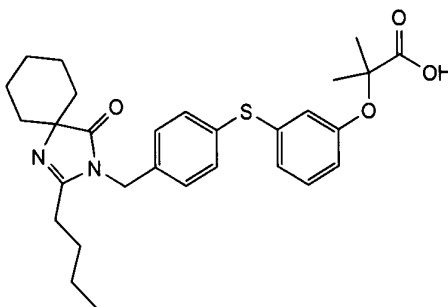
RMN ^1H (CDCl_3) : 0,86 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,20-1,45 (m, 2H) ; 1,45-1,70 (m, 2H) ; 1,55 (s, 6H) ; 1,75-2,10 (m, 8H) ; 2,39 (t, 2H, $J=6\text{Hz}$) ; 4,69 (s, 2H) ; 6,62 (d, 1H,

J=2Hz) ; 6,75 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz) ; 6,95 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,02-7,20 (m, 3H) ; 7,35 (d, 2H, J=8Hz).

MS (ESI) : 493 (M-H)

5

Composé 47. 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 10 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.43). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 99/1). Le produit est obtenu sous forme
- 15 d'un solide beige.

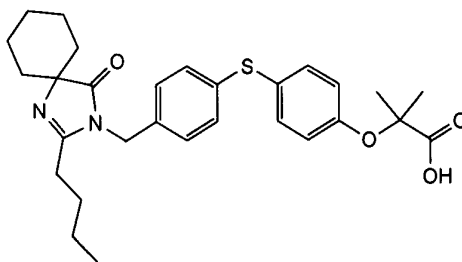
Rendement : 80%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1738 cm^{-1}

- RMN ^1H (CDCl_3) : 0,90 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,20-1,45 (m, 4H) ; 1,53 (s, 6H) ; 1,55-2,00 (m, 10H) ; 2,86 (t, 2H, J=6Hz) ; 4,82 (s, 2H) ; 6,72 (d, 1H, J=2Hz) ; 6,82 (dd, 1H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7,08 (d, 1H, J=8Hz) ; 7,15-7,25 (m, 3H) ; 7,32 (d, 2H, J=8Hz).
- 20 MS (ESI) : 507 (M-H)

- 25 **Composé 48.** 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxycarbonyl-1,1-diméthylméthoxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.44). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution dichlorométhane/méthanol 100/0 à 99/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

Rendement : 16%

Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

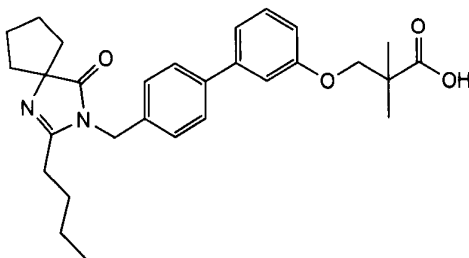
10 IR : ν_{CO} 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,82 (t, 3H, $J=7,2\text{Hz}$) ; 1,10-1,40 (m, 4H) ; 1,41-1,85 (m, 10H) ; 1,62 (s, 6H) ; 2,39 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 4,62 (s, 2H) ; 6,90 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 6,99 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,11 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,31 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 507 (M-H)

15

Composé 49. 2-butyl-1-[(3'-((2-carboxy-2,2-diméthyléthyl-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



20 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir de la 2-butyl-1-[(3'-((2-méthoxycarbonyl-2,2-diméthyléthyl-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.45). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant dichlorométhane/méthanol 99/1). Le produit est obtenu sous forme d'un solide blanc.

25 Rendement : 40%

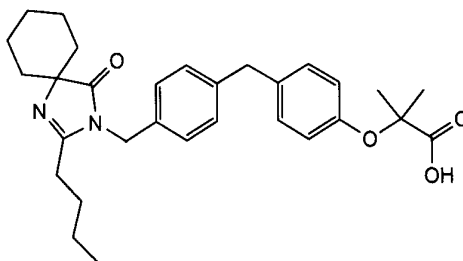
Rf (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,30

IR : ν_{CO} : 1730 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3 + 2 gouttes CD_3OD) : 0,87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$) ; 1,19 (s, 6H) ; 1,20-1,47 (m, 4H) ; 1,48-1,65 (m, 2H) ; 1,80-2,12 (m, 6H) ; 2,44 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 3,97 (s, 2H) ;
 5 4,77 (s, 2H) ; 7,00 (m, 2H) ; 7,02 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,28 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$) ; 7,50 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

MS (ESI) : 475 (M-H)

10 **Composé 50.** 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one



Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11A) à partir
 15 de la 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-éthoxycarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.46). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution dichlorométhane/méthanol 100/0 à 98/2). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre jaunâtre.

20 Rendement : 10%

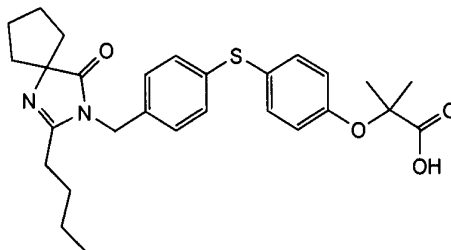
Rf (dichlorométhane/acétate d'éthyle 95/5) : 0,50

IR : ν_{CO} : 1733 cm^{-1}

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,83 (t, 3H, $J=7,3\text{Hz}$) ; 1,28 (sext, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,52 (quint, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 1,60 (s, 6H) ; 1,55-1,86 (m, 10H) ; 2,38 (t, 2H, $J=7,6\text{Hz}$) ; 3,91 (s, 2H) ;
 25 4,66 (s, 2H) ; 6,86 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$) ; 7,03-7,11 (m, 4H) ; 7,13 (d, 2H, $J=8,2\text{Hz}$).

MS (ESI) : 489 (M-H)

Composé 51. 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one



- 5 Obtenu selon la procédure générale précédemment décrite (Méthode 11B) à partir de la 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-tert-butyloxybarbonyl-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one (exemple 10.47). Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice (gradient d'élution dichlorométhane/méthanol 100/0 à 98/2). Le produit est
- 10 obtenu sous forme d'un solide beige.

Rendement : 70%

R_f (dichlorométhane/méthanol 95/5) : 0,32

IR : ν_{CO} 1732 cm⁻¹

- RMN ¹H (CDCl₃) : 0,82 (t, 3H, J=7,2Hz) ; 1,29 (sext, 2H, J=7Hz) ; 1,52 (quint, 2H, J=7Hz) ; 1,62 (s, 6H) ; 1,82-2,08 (m, 8H) ; 2,45 (t, 2H, J=8Hz) ; 4,66 (s, 2H) ; 6,88
- 15 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7,01 (d, 2H, J=8Hz) ; 7,13 (dd, 2H, J=8Hz, J=2Hz) ; 7,32 (d, 2H, J=8Hz).

MS (ESI) : 493 (M-H)

20

EXEMPLE 12. Evaluation *in vitro* des propriétés activatrices des PPAR des composés selon l'invention

- Les propriétés activatrices des PPAR des composés selon l'invention sont
- 25 évaluées *in vitro*.

Principe

L'activation des PPARs a été évaluée *in vitro* sur une lignée de fibroblastes de rein de singe (COS-7) par la mesure de l'activité transcriptionnelle de chimères constituées du domaine de liaison à l'ADN du facteur de transcription Gal4 de la levure et du domaine de liaison au ligand des différents PPAR. Les composés ont
5 été testés à des doses comprises entre 0,01 et 100 μ M sur les chimères Gal4-PPAR α , γ , ou δ .

Protocole

Culture des cellules

10 Les cellules COS-7 proviennent de l'ATCC et ont été cultivées dans du milieu DMEM supplémenté de 10% (vol/vol) de sérum de veau foetal, 100 U/ml de pénicilline (Gibco, Paisley, UK) et 2 mM de L-Glutamine (Gibco, Paisley, UK). Les cellules ont été incubées à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂.

Description des plasmides utilisés en transfection

15 Les plasmides Gal4(RE)_TkpGL3, pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ , pGal4-hPPAR δ et pGal4- ϕ ont été décrits dans la littérature (Raspe E *et al.*, 1999). Les constructions pGal4-hPPAR α , pGal4-hPPAR γ et pGal4-hPPAR δ ont été obtenues par clonage dans le vecteur pGal4- ϕ de fragments d'ADN amplifiés par PCR
20 correspondants aux domaines DEF des récepteurs nucléaires PPAR α , PPAR γ et PPAR δ humains.

Transfection

Les cellules COS-7 en suspension ont été transfectées avec 150 ng d'ADN par puits, avec un ratio pGal4-PPAR / Gal4(RE)_TkpGL3 de 1/10, en présence de
25 10% de sérum de veau foetal. Les cellules ont ensuite étéensemencées dans des plaques de 96 puits (4x10⁴ cellules/puits) puis incubées pendant 24 heures à 37°C. L'activation avec les composés à tester a été effectuée pendant 24h à 37°C dans du milieu sans sérum. A l'issue de l'expérience, les cellules ont été lysées et l'activité luciférase a été déterminée à l'aide du kit Steady Glow Luciferase
30 (Promega) selon les recommandations du fournisseur.

Résultats

Exemple 12.1. Transactivation de pGal4-hPPAR ($\alpha/\gamma/\delta$) à 10 μ M

Les composés selon l'invention ont été testés à 10 μ M sur les 3 isoformes de PPAR. Les résultats obtenus sont détaillés sur la figure 1a.

La transactivation mesurée est exprimée en pourcentage de réponse par rapport à une référence interne pour chacune des isoformes. Les inventeurs ont mis en évidence une augmentation de l'activité luciférase dans les cellules transfectées avec le plasmide pGal4-hPPAR(α,γ,δ) et traitées avec les composés selon l'invention.

Les facteurs d'induction de l'activité transcriptionnelle sont significatifs et variables d'un composé à l'autre, selon la nature des groupements des composés (par exemple selon la nature des groupes L1, L2, R1, R2, E etc.) et selon le sous-type de PPAR étudié.

Ainsi, on observe de manière surprenante parmi les composés selon l'invention plus ou moins de sélectivité vis-à-vis des sous-types de PPAR :

- Certains composés selon l'invention sont sélectifs par rapport à un sous-type de PPAR : c'est par exemple le cas du composé 24 vis-à-vis de hPPAR δ ; ce dernier ne lie pas hPPAR α ni hPPAR γ .
- Certains composés selon l'invention sont simultanément activateurs de deux sous-types de PPAR : à titre d'exemple, les composés 1, 12, 21, 22 et 30 activent hPPAR α et hPPAR γ ; ils n'activent pas hPPAR δ .
- Certains composés selon l'invention sont simultanément activateurs des trois sous-types de PPAR : à titre d'exemple, les composés 31 et 51.

Exemple 12.2. Transactivation de pGal4-hPPAR ($\alpha/\gamma/\delta$) en fonction de la dose

Les composés selon l'invention ont été testés à des doses comprises entre 0,01 et 100 μ M sur les 3 isoformes de PPAR.

Les résultats obtenus sont détaillés sur la figure 1b.

Les inventeurs ont mis en évidence une augmentation significative et dose-dépendante de l'activité luciférase dans les cellules transfectées avec les plasmides pGal4-hPPAR et traitées avec les composés selon l'invention.

La figure 1b montre le caractère dose dépendant de cette affinité spécifique. Par exemple, on peut mesurer, pour le composé 1, une EC50 de 3 μ M pour hPPAR α

et de 8 μ M pour hPPAR γ et pour le composé 21 une EC50 de 0,6 μ M pour hPPAR α et de 1 μ M pour hPPAR γ .

Conclusion

- 5 Ces résultats montrent que les composés selon l'invention lient et activent les récepteurs hPPAR α , hPPAR γ , et/ou hPPAR δ de manière significative. Les niveaux de transactivation obtenus grâce aux composés selon l'invention sont variables selon la structure du composé testé et selon le sous-type de PPAR étudié.
- 10 **EXEMPLE 13. Evaluation *in vitro* de la liaison des composés selon l'invention au récepteur AT1 de l'angiotensine II**

Principe

- Les résultats présentés reflètent la liaison (« binding ») spécifique des composés selon l'invention sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II, cible connue des médicaments anti-hypertenseurs actuellement commercialisés.
- 15

Protocole

- Le test de liaison a été réalisé à la CEREP (Celle L'Evescault, France (86)) suivant un protocole inspiré de Bergsma et al. (Bergsma DJ *et al.*, 1992) : la liaison a été réalisée sur des cellules CHO recombinantes humaines exprimant le récepteur AT1 humain. Le composé de référence était la [¹²⁵I][SaR1,Ile⁸]-ATII à 0,05 nM. Le protocole a consisté en une incubation à 37°C pendant 60 minutes. La détection a été réalisée par un comptage par scintillation.
- 20

25

Résultats

Exemple 13.1. Liaison des composés selon l'invention au récepteur AT1 humain de l'angiotensine II à 3 μ M

- Les résultats, présentés sur la figure 2a, montrent l'affinité des composés selon l'invention à la concentration de 3 μ M : le ligand radiomarqué est déplacé de manière spécifique par les composés selon l'invention à plus de 60% dans la
- 30

plupart des cas. Les résultats sont exprimés en pourcentage de réponse par rapport à une référence interne.

Exemple 13.2. Liaison des composés selon l'invention au récepteur AT1 humain de l'angiotensine II en fonction de la dose

Les composés selon l'invention ont été testés à des doses comprises entre 0,001 et 10 μM sur le récepteur AT1 humain de l'angiotensine II.

Les inventeurs ont mis en évidence une augmentation significative et dose-dépendante de la liaison au récepteur AT1 de l'angiotensine II des composés selon l'invention : la figure 2b montre le caractère dose dépendant de cette affinité spécifique. Par exemple, on peut mesurer pour les composés 1, 12, 21 et 22, une IC₅₀ (concentration inhibitrice à 50%) de respectivement 0,6 μM , 2,7 μM , 0,6 μM et 1,8 μM et une constante d'inhibition (K_i) de 0,5 μM , 2,2 μM , 0,5 μM et 1,5 μM respectivement.

Conclusion

Les résultats présentés montrent que les composés selon l'invention lient le récepteur AT1 humain de l'angiotensine II de manière significative et dose-dépendante. Les niveaux de liaison obtenus grâce aux composés selon l'invention sont variables selon la nature des groupements des composés (par exemple selon la nature des groupes L1, L2, R1, R2, E, etc.).

EXEMPLE 14. Evaluation ex vivo de l'effet antagoniste des composés selon l'invention sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II

Principe

Les résultats présentés reflètent l'activité des composés selon l'invention sur le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Cette activité peut être soit agoniste, soit antagoniste et est évaluée ex vivo sur organe isolé. L'activité agoniste correspond à une contraction des tissus. Une activité antagoniste correspond à une dilatation des tissus.

Protocole

Le test *ex vivo* a été réalisé à la CEREP (Celle L'Evescault, France (86)) suivant un protocole inspiré de Pendleton et al. (Pendleton RG *et al.*, 1989).

Des anneaux d'aorte thoracique de lapin avec endothélium intact ont été mis en suspension dans des bains d'organe remplis de solution saline physiologique oxygénée (95 % d'O₂ et 5 % de CO₂) et pré-chauffée (37°C) de composition suivante (en mM) : NaCl 118,0, KCl 4,7, MgSO₄ 1,2, CaCl₂ 2,5, KH₂PO₄ 1,2, NaHCO₃ 25,0 et glucose 11,0 (pH 7,4).

La benextramine (1 µM), le propranolol (1 µM), la pyrilamine (1 µM), l'atropine (1 µM), la methysergide (1 µM) et le captopril (0,1 µM) ont également été utilisés dans toutes les expériences pour respectivement bloquer les récepteurs α-adrénergique, β-adrénergique, histaminique H1 muscarinique et les récepteurs 5-HT2 ainsi que pour empêcher la dégradation des peptides. Les tissus ont été reliés aux capteurs de force pour les enregistrements isométriques de tension. Ils ont été étirés à une tension de repos de 4 g puis stabilisés pendant 60 minutes. Pendant la stabilisation, ils ont été lavés à plusieurs reprises et la tension a été réajustée. Les expériences ont été réalisées en utilisant les systèmes semi-automatisés d'organe isolé possédant huit bains d'organe, avec acquisition de données par multicanal.

20

Activité agoniste

Les tissus ont été exposés à une concentration submaximale de l'agoniste de référence (angiotensine II à 0,003 µM) pour vérifier la réponse et obtenir une réponse contractile de contrôle.

Après plusieurs lavages et la récupération de la tension basale, les tissus ont été exposés à des concentrations croissantes des composés selon l'invention ou du même agoniste. Les différentes concentrations ont été ajoutées de manière cumulative et chacune a été laissée en contact avec les tissus jusqu'à ce qu'une réponse stable soit obtenue et pour un maximum de 30 minutes. Si une réponse type agoniste (contraction) a été obtenue, l'antagoniste de référence (Saralazine à 0,01 µM) a été testée par rapport à la concentration la plus élevée des composés selon l'invention pour confirmer l'implication des récepteurs AT1 dans la réponse.

30

Activité antagoniste

Les tissus ont été exposés à une concentration submaximale de l'agoniste de référence (angiotensine II à 0,003 μM) pour vérifier la réponse et obtenir une réponse contractile de contrôle.

- 5 Après stabilisation de la contraction induite par l'angiotensine II, des concentrations croissantes de composés selon l'invention ou de l'antagoniste de référence (Saralazine) ont été ajoutées de manière cumulative. Chaque concentration a été laissée en contact avec les tissus jusqu'à ce qu'une réponse stable soit observée et pour un maximum de 30 minutes.
- 10 Une inhibition par les composés selon l'invention de la contraction induite par l'angiotensine II indique une activité d'antagoniste aux récepteurs AT1.

Résultats

- Les résultats présentés, exprimés en pourcentage, montrent les effets des
- 15 composés 1 et 21 selon l'invention testés comme agonistes et antagonistes du récepteur AT1 humain de l'angiotensine II sur l'aorte thoracique de lapin. Le paramètre mesuré est le changement maximal de la tension induite par chaque concentration de composé. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la réponse contrôle à l'angiotensine II. Sur tissu non traité, les composés 1 et 21 ne
 - 20 montrent aucune contraction. Sur tissu préalablement exposé à l'angiotensine II, les composés 1 et 21 selon l'invention montrent une inhibition de la réponse contractile de l'agoniste de référence.

- Les résultats présentés montrent ainsi que les composés selon l'invention ne présentent pas d'activité agoniste sur le récepteur AT1 humain de l'angiotensine II
- 25 (figure 3a) et que les composés selon l'invention sont des antagonistes du récepteur AT1 humain de l'angiotensine II d'une manière dose dépendante (figure 3b).

Conclusion

- 30 De manière inattendue, les inventeurs ont mis en évidence une activité antagoniste du récepteur AT1 humain de l'angiotensine II des composés selon l'invention.

EXEMPLE 15. Evaluation *in vivo* des propriétés activatrices des PPAR des composés selon l'invention chez la souris

Principe

- 5 Les propriétés hypolipémiantes des composés selon l'invention ont été évaluées *in vivo* par dosage des lipides plasmatiques et par analyse de l'expression génique de gènes cibles des PPAR dans le foie après traitement par les composés selon l'invention de la souris E2/E2 dyslipidémique.
- Le modèle murin utilisé est la souris de type ApoE2/E2, souris transgénique pour
- 10 l'isoforme E2 de l'apolipoprotéine E humaine (Sullivan PM *et al.*, 1998). Chez l'homme, cette apolipoprotéine, constituant des lipoprotéines de faible et très faible densité (LDL-VLDL), est présente sous trois isoformes E2, E3 et E4. La forme E2 présente une mutation sur un acide aminé en position 158, ce qui affaiblit considérablement l'affinité de cette protéine pour le récepteur aux LDL. La
- 15 clairance des VLDL est de ce fait quasi nulle. Il se produit alors une accumulation des lipoprotéines de faible densité et une hyperlipidémie mixte dite de type III (cholestérol et triglycérides élevés).
- PPAR α régule l'expression de gènes impliqués dans le transport des lipides (apolipoprotéines telles que Apo AI, Apo AII et Apo CIII, transporteurs
- 20 membranaires tels que FAT) ou le catabolisme des lipides (ACO, CPT-I ou CPT-II, enzymes de la β -oxydation des acides gras). Un traitement par les activateurs de PPAR α se traduit donc, chez l'homme comme chez le rongeur, par une diminution des taux circulants de triglycérides. La mesure des lipides plasmatiques après traitement par les composés selon l'invention est donc un indicateur du caractère
- 25 agoniste des PPAR et donc hypolipémiant des composés selon l'invention.
- Les propriétés agonistes de PPAR α préalablement mesurées *in vitro* doivent se traduire au niveau hépatique par une sur-expression des gènes cibles directement sous le contrôle du récepteur PPAR α : les gènes qui ont été étudiés dans cette
- 30 expérience sont ceux codant pour l'ACO (Acyl Co-enzymeA Oxydase, une enzyme clé dans le mécanisme de la β -oxydation des acides gras), l'Apo CIII (apolipoprotéine impliquée dans le métabolisme lipidique) et PDK-4 (Pyruvate Deshydrogénase Kinase isoforme 4, enzyme du métabolisme glucidique).

En parallèle, le traitement des animaux par un agoniste de PPAR γ doit se traduire dans le tissu adipeux blanc par une surexpression de gènes cibles directement sous le contrôle du récepteur PPAR : le gène qui a été étudié dans cette expérience est celui codant pour PEPCCK (PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase, enzyme de la néoglucogénèse).

La mesure de l'activité transcriptionnelle des gènes cibles des PPAR après traitement par les composés selon l'invention est donc aussi un indicateur du caractère hypolipémiant des composés selon l'invention.

10 **Protocole**

Traitement des animaux

Des souris transgéniques Apo E2/E2 ont été maintenues sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de $20 \pm 3^\circ\text{C}$. Après une acclimatation d'une semaine, les souris ont été pesées et rassemblées par groupes de 5 animaux sélectionnés de telle sorte que la distribution de leur poids corporel et de leur taux de lipides plasmatiques déterminés une première fois avant l'expérience soit uniforme. Les composés testés ont été suspendus dans la carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) et administrés par gavage intragastrique, à raison d'une fois par jour pendant 7 jours à la dose choisie. Les animaux ont eu un accès libre à l'eau et à la nourriture. A l'issue de l'expérience les animaux ont été anesthésiés après un jeûne de 4 heures, un prélèvement sanguin a été effectué sur anticoagulant (EDTA) puis les souris ont été pesées et euthanasiées. Le plasma a été séparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes, les échantillons ont été conservés à $+4^\circ\text{C}$. Des échantillons de foie et de tissu adipeux épидидymal ont été prélevés et congelés immédiatement dans de l'azote liquide puis conservés à -80°C pour les analyses ultérieures.

Mesure des lipides plasmatiques

Les concentrations plasmatiques de lipides (cholestérol total et triglycérides) ont été mesurées par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France) selon les recommandations du fournisseur.

Analyse d'expression génique par RT-PCR quantitative

Tissu hépatique

L'ARN total a été extrait à partir de fragments de foie en utilisant le kit NucleoSpin® 96 RNA (Macherey Nagel, Hoerd, France) selon les instructions du fabricant.

1 µg d'ARN total (quantifié en utilisant le Ribogreen RNA quantification kit (Molecular Probes)) a ensuite été reverse transcrit en ADN complémentaire par une réaction d'1 heure à 37°C dans un volume total de 20 µl contenant du tampon 1X (Sigma), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30 U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1 µl de MMLV-RT (Sigma).

Tissu adipeux

L'ARN total de tissu adipeux a été extrait à partir de fragments de tissus par une méthode d'extraction au thiocyanate de guanidine. Brièvement les tissus ont été homogénéisés dans 5mL de tampon de lyse (Thiocyanate de Guanidine 4M, EDTA pH8 10 mM, Tris HCl pH 7.5 50 mM et b-mercaptoethanol 1.4%) à l'aide d'un polytron. Pour la séparation de phases, 500 µL d'Acétate de Sodium 2M pH4, 5 mL de Phénol et 2 mL de mélange Chloroforme/Alcool Isoamylique (49:1) ont été ajoutés. Après centrifugation, la phase aqueuse a été récupérée et les ARN ont été mis à précipiter en présence d'isopropanol. Après une seconde précipitation, les ARN ont été lavés à l'éthanol 70° puis séchés avant d'être resuspendus dans un volume d'eau exempte d'ARNase.

1 µg d'ARN total (quantifié en utilisant le Ribogreen RNA quantification kit (Molecular Probes)) a ensuite été reverse transcrit en ADN complémentaire par une réaction d'1 heure à 37°C dans un volume total de 20 µl contenant du tampon 1X (Sigma), 1,5 mM de DTT, 0,18 mM de dNTPs (Promega), 200 ng de pdN6 (Amersham), 30U d'inhibiteur de RNase (Sigma) et 1 µl de MMLV-RT (Sigma).

Les expériences de PCR quantitative ont été effectuées en utilisant le MyiQ Single-Color Real-Time PCR Detection System (Biorad, Marnes-la-Coquette, France) et ont été réalisées en utilisant le kit iQ SYBR Green Supermix selon les recommandations du fournisseur, en plaques 96 puits, sur 5 µl de réactions de

reverse transcription diluées, avec une température d'hybridation de 55°C. Des paires d'amorces spécifiques des gènes étudiés ont été utilisées :

- ACO : amorce sens : 5'- GAAGCCAGCGTTACGAGGTG-3' (SEQ ID NO : 1) et amorce antisens 5'- TGGAGTTCTTGGGACGGGTG-3' (SEQ ID NO : 2)
- 5 • PDK4 : amorce sens : 5'- TACTCCACTGCTCCAACACCTG-3' (SEQ ID NO : 3) et amorce antisens 5'- GTTCTTCGGTTCCTGCTTG-3' (SEQ ID NO : 4)
- ApoCIII : amorce sens : 5'- CTCTTGGCTCTCCTGGCATC-3' (SEQ ID NO : 7) et amorce antisens 5'- GCATCCTGGACCGTCTTGA-3' (SEQ ID NO : 8)
- PEPCK : amorce sens : 5'- AAGGAAAACGCCTTGAACCT-3' (SEQ ID NO : 9) et amorce antisens 5'- GTAAGGGAGGTCCGGTGTGA-3' (SEQ ID NO : 10).

Dans les deux cas (tissu hépatique et tissu adipeux), la quantité de fluorescence émise est directement proportionnelle à la quantité d'ADN complémentaire présent au début de la réaction et amplifiée au cours de la PCR. Pour chaque cible étudiée, une gamme est réalisée par des dilutions successives d'un pool constitué de quelques µl de différentes réactions de reverse transcription. Les niveaux d'expression relatifs de chaque cible sont ainsi déterminés en utilisant les courbes d'efficacité obtenues avec les points de gamme.

Les niveaux d'expression des gènes d'intérêt ont ensuite été normalisés par rapport au niveau d'expression du gène de référence 36B4 (dont les amorces spécifiques sont : amorce sens : 5'-CATGCTCAACATCTCCCCCTTCTCC-3' (SEQ ID NO : 5) et amorce antisens : 5'-GGGAAGGTGTAATCCGTCTCCACAG - 3' (SEQ ID NO : 6)).

Le facteur d'induction, c'est-à-dire le rapport entre le signal relatif (induit par le composé selon l'invention) et la moyenne des valeurs relatives du groupe contrôle, a ensuite été calculé pour chaque échantillon. Plus ce facteur est élevé, plus le composé a un caractère activateur d'expression génique. Le résultat final est représenté comme moyenne des valeurs d'induction dans chaque groupe expérimental.

30

Résultats

Mesure des lipides plasmatiques

Les figures 4a et 4b montrent les taux de cholestérol total et de triglycérides suite à 7 jours de traitement avec le composé 21 administré à 100 mpk : de manière inattendue, les taux de cholestérol total et de triglycérides plasmatiques ont été significativement diminués par le traitement.

- 5 Les résultats présentés sur les figures 4c et 4d montrent que les taux de cholestérol total et de triglycérides ont été nettement diminués de manière dose dépendante, suite à 7 jours de traitement avec le composé 1, administré à 4 doses (plus de 50 % de diminution par rapport aux animaux contrôle).

10 Analyse de l'expression génique par RT-PCR quantitative

Les résultats présentés sur les figures 5a et 5b montrent que les composés selon l'invention induisent une augmentation significative de l'expression hépatique du gène codant pour l'ACO et une augmentation significative et dose-dépendante de l'expression hépatique du gène codant pour la PDK-4 . Les résultats présentés sur

- 15 la figure 5c montrent que les composés selon l'invention induisent une baisse significative de l'expression hépatique de l'Apo CIII. Les résultats présentés sur la figure 5d montrent que les composés selon l'invention induisent une augmentation significative et dose-dépendante de l'expression dans le tissu adipeux du gène codant pour PEPCK.

20

Conclusion

Les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention ont des propriétés hypolipémiantes en baissant les taux de cholestérol et de triglycérides plasmatiques. De plus, les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention sont des régulateurs de l'expression de gènes codant pour des enzymes fortement impliquées dans le métabolisme des lipides et des glucides. Ces résultats, obtenus *in vivo*, témoignent du potentiel thérapeutique des composés selon l'invention vis-à-vis de pathologies majeures telles que les dyslipidémies.

30

EXEMPLE 16. Evaluation *in vivo* des propriétés antihypertensives des composés selon l'invention chez le rat

Les propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention ont été évaluées *in vivo* par une administration en intraveineuse (exemple 16.1) ou per os (exemple 16.2) sur des rats normotendus de type Wistar ou WKY.

Exemple 16.1. Evaluation *in vivo* des propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention chez le rat (administration intra-veineuse)

Principe

Ce protocole expérimental est destiné à mettre en évidence les effets antihypertenseurs des composés selon l'invention chez le rat Wistar sur lequel une hypertension est induite soit par une administration intra-veineuse continue d'angiotensine II (exemple 16.1.1) soit par administrations intra-veineuses répétées d'angiotensine II (exemple 16.1.2). Les animaux ont été traités avec les composés selon l'invention par voie intra-veineuse à des doses croissantes. Pour valider l'étude, des animaux contrôles ont reçu dans les mêmes conditions soit le véhicule seul, soit une référence.

16.1.1 Evaluation *in vivo* des propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention chez le rat (administration intra-veineuse) : traitement des animaux sous perfusion d'angiotensine II

Protocole

Des rats Wistar (sexe mâle - 200-250 g – âgés de 5-6 semaines – CERJ) ont été instrumentés chirurgicalement sous anesthésie au pentobarbital (50 mg/kg). Un cathéter en veine jugulaire droite a permis la perfusion d'angiotensine II. Un cathéter en veine jugulaire gauche a permis l'administration des composés selon l'invention. La perfusion d'angiotensine II à 100 ng/kg/min a été réalisée à l'aide d'une seringue auto-poussée à 5 ml/heure (véhicule NaCl 0,15M). Les composés

selon l'invention ont été véhiculés grâce à une solution de $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ (50 mM pH 9,6). Les mesures de pression artérielle ont été réalisées à l'aide d'un capteur posé via un cathéter en artère carotidienne.

5 **Résultats**

La mesure de la pression artérielle de l'animal a été effectuée pendant quelques minutes dans les conditions basales, puis la perfusion d'angiotensine II a été placée. La pression artérielle moyenne (P), exprimée en mm de Hg, s'est élevée et a atteint une valeur plateau. Lorsqu'elle s'est stabilisée, des injections
10 successives de composés selon l'invention ont été réalisées. Les paramètres ont été suivis en temps réel et une injection a été effectuée lorsque les effets de l'injection précédente ont atteint leur maximum.

Sous perfusion d'angiotensine II, les composés selon l'invention à des doses croissantes ont montré un effet antagoniste de l'angiotensine II de manière
15 significative et dose dépendante comme le montrent les résultats obtenus avec le composé 1 (figure 6a).

16.1.2 Evaluation *in vivo* des propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention chez le rat (administration intra-veineuse) : traitement des animaux sous administrations répétées d'angiotensine II
20

Protocole

Des rats Wistar (sexe mâle - 200-250 g – âgés de 5-6 semaines – CERJ) ont été
25 instrumentés chirurgicalement sous anesthésie au pentobarbital (50 mg/kg). Un cathéter en veine jugulaire droite a permis l'administration d'angiotensine II. Un cathéter en veine jugulaire gauche a permis l'administration des composés selon l'invention. Les bolus d'angiotensine II ont été réalisés à des temps définis par l'expérimentateur à l'aide d'une seringue manuelle.

30

Résultats

La mesure de la pression artérielle de l'animal a été effectuée pendant quelques minutes dans les conditions basales, puis 3 administrations intra-veineuses

successives d'angiotensine II (50, 100 et 200 ng/kg) ont été effectuées. A chaque bolus d'angiotensine II la pression artérielle moyenne (P), exprimée en mm de Hg, s'est élevée de façon très transitoire. Les composés selon l'invention ont ensuite été injectés par voie intra-veineuse (20 mpk) et le cycle de 3 bolus d'angiotensine II a été répété. Les propriétés antihypertensives des composés selon l'invention ont été évaluées en comparant l'amplitude de la réponse à l'angiotensine II avant et après administration des composés selon l'invention. Sous administrations répétées d'angiotensine II, les composés selon l'invention à dose unique ont montré un effet antagoniste de l'angiotensine II comme le montre le composé 1 sur la figure 6b.

Exemple 16.2. Evaluation *in vivo* des propriétés antagonistes de l'angiotensine II des composés selon l'invention chez le rat (administration per os)

Principe

Ce protocole expérimental est destiné à mettre en évidence les effets anti-hypertenseurs des composés selon l'invention en administration unique aiguë par voie orale chez le rat. L'hypertension est induite par administrations intra-veineuses répétées d'angiotensine II. Pour valider l'étude, des animaux contrôle reçoivent dans les mêmes conditions soit le véhicule seul, soit une référence.

Protocole

Des rats Wistar (sexe mâle - 200-250g – âgés de 5-6 semaines – CERJ) ont été instrumentés chirurgicalement la veille de l'expérience sous anesthésie volatile à l'isoflurane. Un cathéter hépariné a été placé dans l'artère carotide pour permettre la mesure de pression artérielle, un second cathéter hépariné à la veine jugulaire pour les administrations d'angiotensine II. Les deux cathéters ont été repassés dans le dos de l'animal en sous-cutané, extériorisés et ont émergés au niveau du cou où ils ont été immobilisés par suture. L'animal a été replacé dans sa cage et a récupéré de l'intervention chirurgicale pendant une nuit. Il a été alimenté normalement.

Après récupération de l'animal, les composés selon l'invention ont été administrés par voie orale (10 ml/kg - véhicule carboxyméthylcellulose 1% et Tween 80 à 0,1%). L'animal a immédiatement été placé dans un cylindre de contention (Bioseb France) afin de limiter ses mouvements. La mesure de la pression artérielle moyenne a été effectuée pendant quelques minutes puis des administrations intra-veineuses d'angiotensine II (50ng/kg) ont été effectuées à des intervalles de temps choisis par l'expérimentateur. Les propriétés antihypertensives des composés selon l'invention ont été évaluées en comparant l'amplitude de la réponse à l'angiotensine II au cours du temps par rapport aux animaux contrôle.

EXEMPLE 17. Evaluation *in vivo* des propriétés cardio-protectrices des composés selon l'invention

15

Principe

Les deux exemples précédents (exemple 15 et exemple 16) ont montré que les composés selon l'invention ont au moins deux propriétés pharmacologiques *in vivo* : antagoniste de l'angiotensine II et agoniste de PPAR. L'objet de cette étude est de mesurer l'effet thérapeutique des molécules selon l'invention sur une pathologie majeure : l'hypertension artérielle associée ou non à une dyslipidémie.

20

Protocole

Traitement des animaux

Des rats SHR (Spontaneous Hypertensive Rats) (sexe mâle - 300-320g – âgés de 16 semaines – Charles River France) ont été maintenus sous un cycle lumière/obscurité de 12/12 heures à une température constante de $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$. Les composés selon l'invention testés ont été suspendus dans la carboxyméthylcellulose (Sigma C4888) et administrés par gavage intra-gastrique, à raison d'une fois par jour pendant 14 jours à la dose choisie. Les animaux ont eu un accès libre à l'eau et à la nourriture.

30

Mesure de pression artérielle

A l'issue de l'expérience, après 5 heures de jeûne, les animaux ont été instrumentés chirurgicalement sous anesthésie au pentobarbital (50mg/kg). Un cathéter hépariné a été placé dans l'artère carotide, et a permis la mesure de pression, un second cathéter a été placé à la veine jugulaire pour l'administration d'angiotensine II. La mesure de la pression artérielle dans les conditions basales a été enregistrée durant 15 minutes. A ce stade la valeur moyenne de la pression artérielle des animaux contrôle a été comparée à celle des animaux ayant reçu les composés selon l'invention. Après 15 minutes, 3 administrations intra-veineuses successives d'angiotensine II (50 ng/kg) ont été réalisées pour évaluer la réponse à l'angiotensine II des animaux traités avec les composés selon l'invention.

A l'issue des mesures de pression artérielle, un prélèvement sanguin a été effectué sur anticoagulant (EDTA) puis les animaux ont été euthanasiés. Le plasma a été séparé par centrifugation à 3000 tours/minutes pendant 20 minutes, les échantillons ont été conservés à + 4°C.

Des échantillons de foie et tissu adipeux épидидymal ont été prélevés, pesés et congelés immédiatement dans de l'azote liquide puis conservés à -80°C pour les analyses ultérieures.

Mesure des paramètres lipidiques

Les concentrations plasmatiques de cholestérol total, triglycérides, acides gras libres et glucose ont été mesurées par dosages enzymatiques (bioMérieux-Lyon-France et Wako-Japon) selon les recommandations du fournisseur.

Les insulinémies ont été déterminées par une méthode ELISA (Crystal Chem Inc-USA) selon les recommandations du fournisseur.

Analyse d'expression génique par RT-PCR quantitative

Les analyses d'expression génique par RT-PCR quantitative ont été réalisées selon la procédure décrite précédemment (exemple 15).

Résultats

Mesure des paramètres lipidiques

La figure 7 montre le taux de triglycérides après 14 jours de traitement avec le composé 1 à 150 mpk. De manière inattendue, le taux de triglycérides plasmatiques a été diminué par le traitement.

5

Mesure de pression artérielle

Avant administrations intra-veineuse répétées d'angiotensine II

Après traitement chronique, les composés selon l'invention montrent un effet antihypertenseur comme le montre le composé 1 à 150 mpk sur la figure 8a.

10 *Après administrations intra-veineuses répétées d'angiotensine II*

Après traitement chronique et administrations répétées d'angiotensine II, les composés selon l'invention montrent un effet antagoniste de l'angiotensine II significatif comme le montre le composé 1 à 150 mpk sur la figure 8b : la diminution de l'hypertension induite par l'angiotensine II reflète l'effet antagoniste

15 des composés selon l'invention.

Analyse de l'expression génique par RT-PCR quantitative

Les résultats présentés sur les figures 9a et 9b montrent que les composés selon l'invention induisent une augmentation significative de l'expression hépatique des gènes codant respectivement pour l'ACO et la PDK-4.

20

Conclusion

La baisse du taux de triglycérides plasmatiques a permis de mettre en évidence les propriétés hypolipémiantes des composés selon l'invention. En outre, les inventeurs ont mis en évidence que les composés selon l'invention ont des propriétés antihypertensives.

25

Ces résultats, obtenus *in vivo* sur un modèle de rats hypertendus, témoignent du potentiel thérapeutique des composés selon l'invention vis-à-vis de pathologies majeures telles que l'hypertension associée ou non aux dyslipidémies.

30

BIBLIOGRAPHIE

- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA and Kurtz TW, *Identification of telmisartan as a unique*
5 *angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity*, Hypertension, **2004**, 43 (5), 993-1002
- Bergsma DJ, Ellis C, Kumar C, Nuthulaganti P, Kersten H, Elshourbagy N, Griffin E, Stadel JM and Aiyar N, *Cloning and characterization of a human angiotensin II*
10 *type 1 receptor*, Biochem Biophys Res Commun, **1992**, 183 (3), 989-95
- Bernhart C, Breliere J, Clement J, Nisato D, Perreault P, Muneaux C and Muneaux Y, *N-substituted heterocyclic derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions in which they are present*, **1993**, (US 5270317),
15
- Bernhart C, Perreaut P, Ferrari B, Muneaux Y, Assens J, Clement J, Haudricourt F, Muneaux C, Taillades J and Vignal M, *A new series of imidazolones: highly specific and potent nonpeptide AT1 angiotensin II receptor antagonists.*, J Med Chem, **1993**, 36 (22), 3371-80
20
- Black SL, Jales AR, Brandt W, Lewis JW and Husbands SM, *The role of the side chain in determining relative delta- and kappa-affinity in C5'-substituted analogues of naltrindole*, J Med Chem, **2003**, 46 (2), 314-7
- 25 de Gasparo M, Inagami T, Wright JW and Unger T, *International Union of Pharmacology. XXIII. The Angiotensin II Receptors*, Pharmacol Rev, **2000**, 52 (3), 415-472
- Denke MA, *Combination therapy*, J Manag Care Pharm, **2003**, 9 (1 Suppl), 17-9
30
- Fox-Tucker J, *The Cardiovascular Market Outlook to 2010*, BUSINESS INSIGHTS REPORTS, **2005**, 1-174

International Atherosclerosis Society, *Harmonized Clinical. Guidelines on Prevention of Atherosclerotic Vascular Disease*, **2003**,

5 Kintscher U, Lyon CJ and Law RE, *Angiotensin II, PPAR-gamma and atherosclerosis*, Front Biosci, **2004**, 9 359-69

Koh KK, Quon MJ, Han SH, Chung WJ, Ahn JY, Kim JA, Lee Y and Shin EK, *Additive beneficial effects of fenofibrate combined with candesartan in the treatment of hypertriglyceridemic hypertensive patients*, Diabetes Care, **2006**, 29
10 (2), 195-201

Kota BP, Huang TH and Roufogalis BD, *An overview on biological mechanisms of PPARs*, Pharmacol Res, **2005**, 51 (2), 85-94

15 Kurtz TW, *Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator*, Acta Diabetol, **2005**, 42 Suppl 1 S9-16

Lefebvre P, Chinetti G, Fruchart JC and Staels B, *Sorting out the roles of PPARalpha in energy metabolism and vascular homeostasis*, J Clin Invest, **2006**,
20 116 (3), 571-580

McElwain S and Nelson J, *The preparation of orthoesters*, J Am Chem Soc, **1942**,
64 (8), 1825-27

25

Mensah M, *The Atlas of Heart Disease and Stroke*, **2004**,

Morphy R and Rankovic Z, *Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm*, J Med Chem, **2005**, 48 (21), 6523-43

30

Pendleton RG, Gessner G and Horner E, *Studies on inhibition of angiotensin II receptors in rabbit adrenal and aorta*, J Pharmacol Exp Ther, **1989**, 248 (2), 637-43

Raspe E, Madsen L, Lefebvre AM, Leitersdorf I, Gelman L, Peinado-Onsurbe J, Dallongeville J, Fruchart JC, Berge R and Staels B, *Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARalpha activation*, J Lipid Res, **1999**, 40 (11), 2099-110

Sawyer JS, Schmittling EA, Palkowitz JA and Smith WJ, 3rd, *Synthesis of Diaryl Ethers, Diaryl Thioethers, and Diarylamines Mediated by Potassium Fluoride-Alumina and 18-Crown-6: Expansion of Scope and Utility(1)*, J Org Chem, **1998**, 63 (18), 6338-6343

Sullivan PM, Mezdoor H, Quarfordt SH and Maeda N, *Type III hyperlipoproteinemia and spontaneous atherosclerosis in mice resulting from gene replacement of mouse Apoe with human Apoe*2*, J Clin Invest, **1998**, 102 (1), 130-5

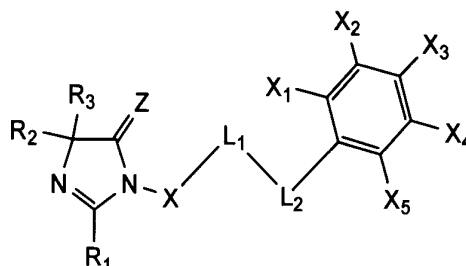
Tsang JW, Schmied B, Nyfeler R and Goodman M, *Peptide sweeteners. 6. Structural studies on the C-terminal amino acid of L-aspartyl dipeptide sweeteners*, J Med Chem, **1984**, 27 (12), 1663-8

Vera T, Taylor M, Bohman Q, Flasch A, Roman RJ and Stec DE, *Fenofibrate prevents the development of angiotensin II-dependent hypertension in mice*, Hypertension, **2005**, 45 (4), 730-5

Zou Y, Wang Q, Tao F and Ding Z, *Palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction in molten tetra-n-butylammonium bromide*, Chin J Chem, **2004**, 22 215-8

REVENDEICATIONS

1- Composés dérivés d'imidazolones poly-substitués de formule générale (I) :



5

(I)

dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkyloxy, alkylthio, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou un hétérocycle ;

10

R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle,

ou R2 et R3 peuvent ensemble former avec le carbone auquel ils sont liés un cycle ou un hétérocycle ;

15

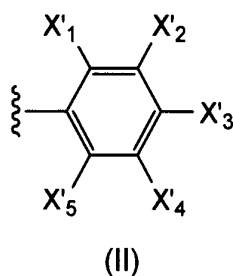
Z représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre ;

X représente un groupe alkyle dont la chaîne principale comporte 1 à 6 atomes de carbone ou X représente un groupe alkényle ou alkynyle dont la chaîne principale comporte 2 à 6 atomes de carbone ;

20

L1 représente :

- 25 (i) une liaison covalente, ou
(ii) un hétérocycle, ou
(iii) un groupe de formule (II) telle que définie ci-après :



X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5, identiques ou différents, représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe NO₂, nitrile, alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, -OR₄, -SR₄, -NR₄R₅, -SOR₆, -SO₂R₆, un hétérocycle, l'un des X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 étant L2 ;

L2 représente :

- (i) une liaison covalente, ou
- (ii) un groupement carbonyle (CO), ou
- (iii) un atome d'oxygène ou de soufre, ou
- (iv) un groupement méthylène (CH₂) ;

L1 et L2 ne pouvant pas représenter simultanément une liaison covalente si X comporte 1 seul atome de carbone ;

X1, X2, X3, X4 et X5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe NO₂, nitrile, alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, -OR₄, -SR₄, -NR₄R₅, -SOR₆, -SO₂R₆, un hétérocycle ou un groupe de type -Y-E,

l'un au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 étant un groupe de type -Y-E ;

R4 et R5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle, un hétérocycle, ou

R4 et R5 peuvent ensemble former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle ;

R6, substitué ou non, représente indépendamment un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle ;

Y représente un groupement méthylène substitué ou non, un atome d'oxygène, de soufre ou de sélénium, un groupe SO, SO₂, SeO, SeO₂ ou NR dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle, arylalkyle ou un hétérocycle ;

5

E représente une chaîne alkyle, cycloalkyle, alkényle ou alkynyle, comprenant ou non un ou plusieurs groupements Y1 et substituée par un ou plusieurs groupements W,

- 10 Y1 représente un atome d'oxygène, de soufre ou un groupe de type NR, R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle;

W représente:

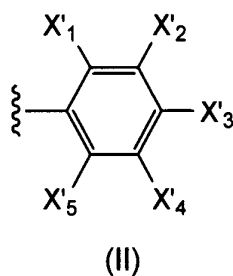
- 15 (i) un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR₄, thioester -COSR₄, amide -CONR₄R₅, thioamide -CSNR₄R₅, nitrile -CN, ou
- (ii) un groupement acylsulfonamide -CONHSO₂R₆, ou
- (iii) un tétrazole, ou
- 20 (iv) un isoxazole, ou
- (v) un acide sulfonique -SO₃H, ou
- (vi) un dérivé de type -SO₃R₄ ou -SO₂NR₄R₅, ou
- (vii) une hydrazide -CONHNR₄R₅,

R₄, R₅ et R₆ étant tels que définis précédemment ;

25

leurs stéréoisomères (diastéréoisomères, énantiomères), purs ou en mélange, mélanges racémiques, isomères géométriques, tautomères, sels, hydrates, solvates, formes solides ainsi que leurs mélanges.

- 30 2- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que L1 représente un groupe de formule (II) telle que définie ci-après :



dans laquelle X'1, X'2, X'3, X'4 et X'5 sont tels que définis dans la revendication 1.

5 3- Composés selon la revendication 2, caractérisés en ce que X'3 représente le groupement L2, L2 étant tel que défini dans la revendication 1.

4- Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que X'1, X'2, X'4 et X'5 représentent un atome d'hydrogène et X'3 représente le
10 groupement L2.

5- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que L2 représente une liaison covalente.

15 6- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que L2 représente un groupement carbonyle (CO).

7- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que L2 représente un atome d'oxygène.

20

8- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que L2 représente un atome de soufre.

9- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4,
25 caractérisés en ce que L2 représente un groupement méthylène

10- Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que L1 et L2 représentent simultanément une liaison covalente et X comporte plus d'un atome de carbone.

30

11- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R1 représente un groupe alkyle.

5 12- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que R2 et R3, identiques ou différents, représentent indépendamment un groupe alkyle, un groupe arylalkyle ou R2 et R3 forment avec le carbone auquel ils sont liés un cycle.

10 13- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que Z représente un atome d'oxygène.

14- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que X représente un groupe alkyle dont la chaîne principale comporte 1 ou 2 atomes de carbone.

15

15- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que X1, X2, X3, X4 et X5, identiques ou différents, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe de type -Y-E, l'un au moins des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 étant un groupe de type -Y-E et le groupe Y-E étant tel que défini dans la revendication 1.

20

16- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'un seul des groupes X1, X2, X3, X4 et X5 représente un groupe de type -Y-E, le groupe Y-E étant tel que défini dans la revendication 1.

25

17- Composés selon la revendication 16, caractérisés en ce que le groupement Y-E est en position méta du cycle aromatique auquel il est attaché.

18- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène.

30

19- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que E représente une chaîne principale alkyle, ramifiée ou non,

substituée par un ou plusieurs groupements W tel que défini dans la revendication 1.

20- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que W représente un acide carboxylique -COOH ou un dérivé de type ester -COOR₄, thioester -COSR₄, amide -CONR₄R₅, thioamide -CSNR₄R₅, nitrile -CN, acylsulfonamide -CONHSO₂R₆, hydrazide -CONHNHNR₄R₅, ou tétrazole, R₄, R₅ et R₆ étant tels que définis dans la revendication 1.

21- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que le groupement Y-E représente -O-C(CH₃)₂-COOH, -O-(CH₂)₃-C(CH₃)₂-COOH, -O-CH₂-CN, -O-CH₂-C(CH₃)₂-COOH, -O-(CH₂)₆-C(CH₃)₂-COOH.

22- Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi :

La 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 2-butyl-1-[2-(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 2-butyl-1-[4-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 2-butyl-1-[(2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

La 2-butyl-1-[4-[(2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

- La 2-butyl-1-[2-(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]-phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 5 La 2-butyl-1-[2-(2-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)éthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]-phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 10 La 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4,4-diméthyl-1H-imidazol-
- 15 5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 20 La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-éthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 25 La 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)phényl)carbonyl]phényl]méthyl]-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 30 La 2-butyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(6'-bromo-3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

- La 2-butyl-1-[(3'-(cyanométhoxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 5 La 2-butyl-1-[(4'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(5'-bromo-2'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-butyl-4-phényl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(2-méthyl)propyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 10 La 2-benzyl-1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-cyclopropyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 15 La 1-[(3'-((1-carboxy-1,1-diméthylméthyl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-2-(thiophène-2-yl)méthyl-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 20 La 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[(3'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 25 La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 30 La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;

- La 2-butyl-1-[(4'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 5 La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)oxy]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 10 La 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[(2'-((7-carboxy-7,7-diméthylheptan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)-méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[(2'-((4-carboxy-4,4-diméthylbutan-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 15 La 2-butyl-1-[[4-[(2-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 20 La 2-butyl-1-[[4-[(3-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 25 La 2-butyl-1-[(3'-((2-carboxy-2,2-diméthyléthyl-1-yl)oxy)biphényl-4-yl)méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)méthyl]phényl]méthyl]-4-spirocyclohexyl-1H-imidazol-5(4H)-one ;
- 30 La 2-butyl-1-[[4-[(4-(1-carboxy-1,1-diméthylméthyloxy)phényl)thio]phényl]méthyl]-4-spirocyclopentyl-1H-imidazol-5(4H)-one

23- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 22 à titre de médicaments.

5 24- Composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que défini dans les revendications 1 à 22, éventuellement en association avec un ou plusieurs autres principes actifs thérapeutiques et/ou cosmétiques.

10 25- Composition pharmaceutique comprenant, dans un support acceptable sur le plan pharmaceutique, au moins un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 22 en association avec un ou plusieurs composés sélectionnés dans la liste ci-dessous :

- un anti-diabétique
- l'insuline
- 15 - une molécule hypolipémiante et/ou hypocholestérolémiante
- un agent anti-hypertenseur ou hypotenseur
- un agent anti-plaquettaire
- un agent anti-obésité
- un agent anti-inflammatoire
- 20 - un agent anti-oxydant
- un agent utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque
- un agent utilisé pour le traitement de l'insuffisance coronaire
- un agent anticancéreux
- un anti-asthmatique
- 25 - un corticoïde utilisé dans le traitement des pathologies de la peau
- un vasodilatateur et/ou un agent anti-ischémique.

30 26- Composition pharmaceutique selon la revendication 24 ou 25, pour le traitement des complications associées au syndrome métabolique, du diabète, des dyslipidémies, de l'athérosclérose, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'hypertension, des maladies inflammatoires, de l'insulino-résistance, des pathologies neurodégénératives, des cancers, et/ou pour permettre la diminution du risque cardiovasculaire global.

27- Composition pharmaceutique selon la revendication 24 ou 25 pour le traitement des dyslipidémies et/ou de l'hypertension.

- 5 28- Utilisation d'au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 22, pour la préparation d'une composition destinée au traitement des complications associées au syndrome métabolique, du diabète, des dyslipidémies, de l'athérosclérose, des maladies cardiovasculaires, de l'obésité, de l'hypertension, des maladies inflammatoires, de l'insulino-résistance, des
- 10 pathologies neurodégénératives, des cancers et/ou pour permettre la diminution du risque cardiovasculaire global.

1/13

induction (%)

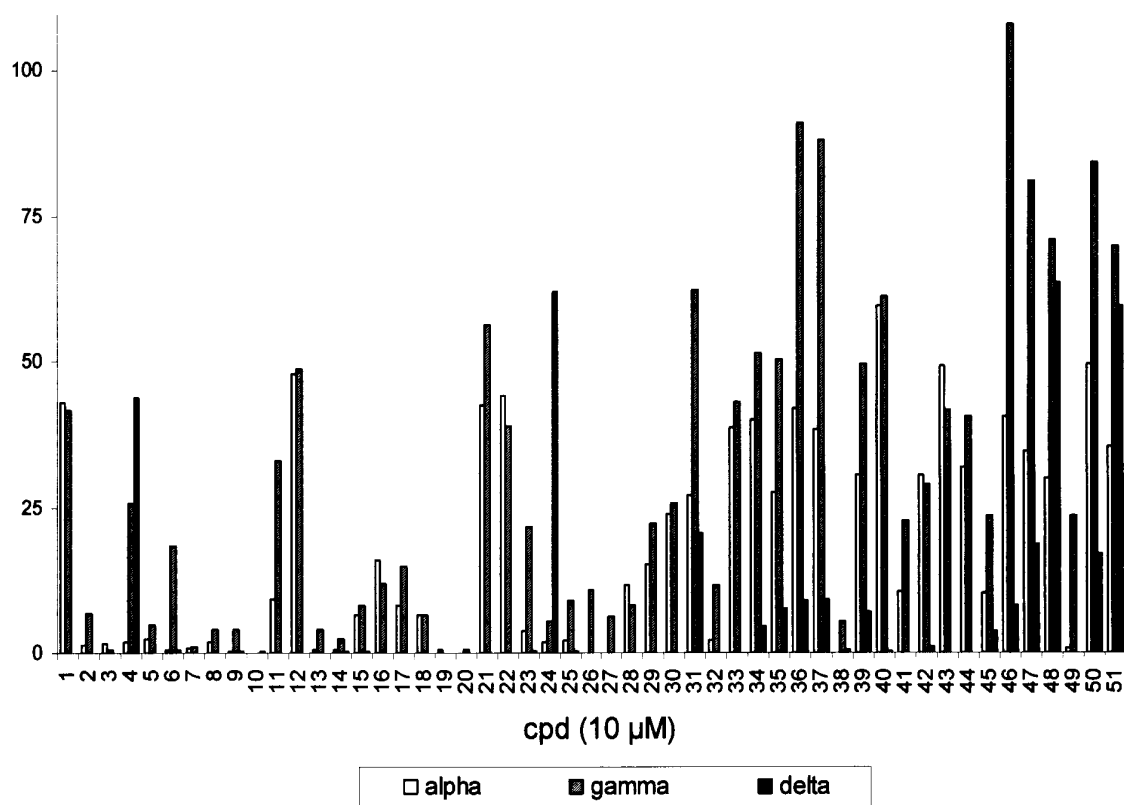


Figure 1a

2/13

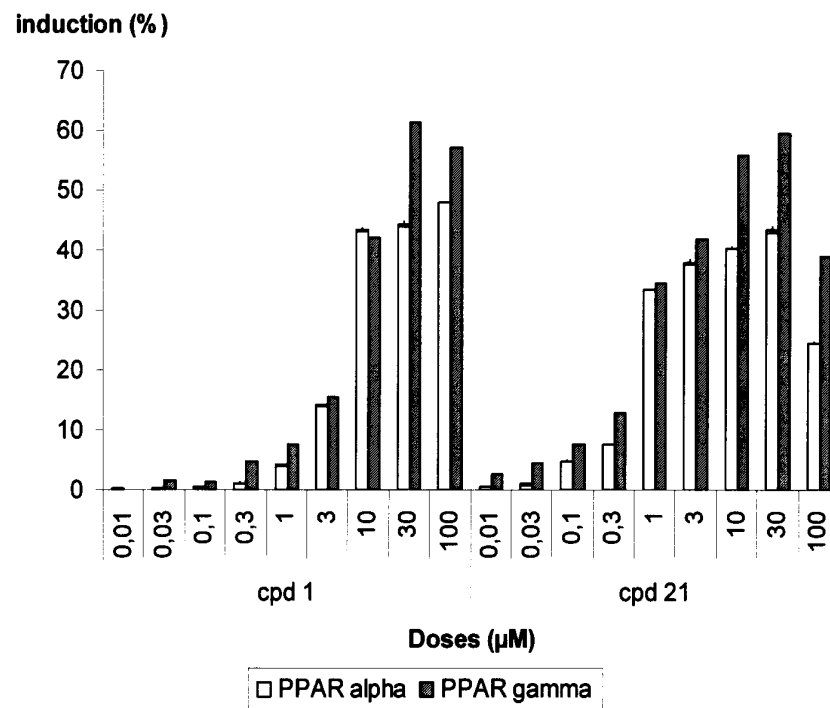


Figure 1b

3/13

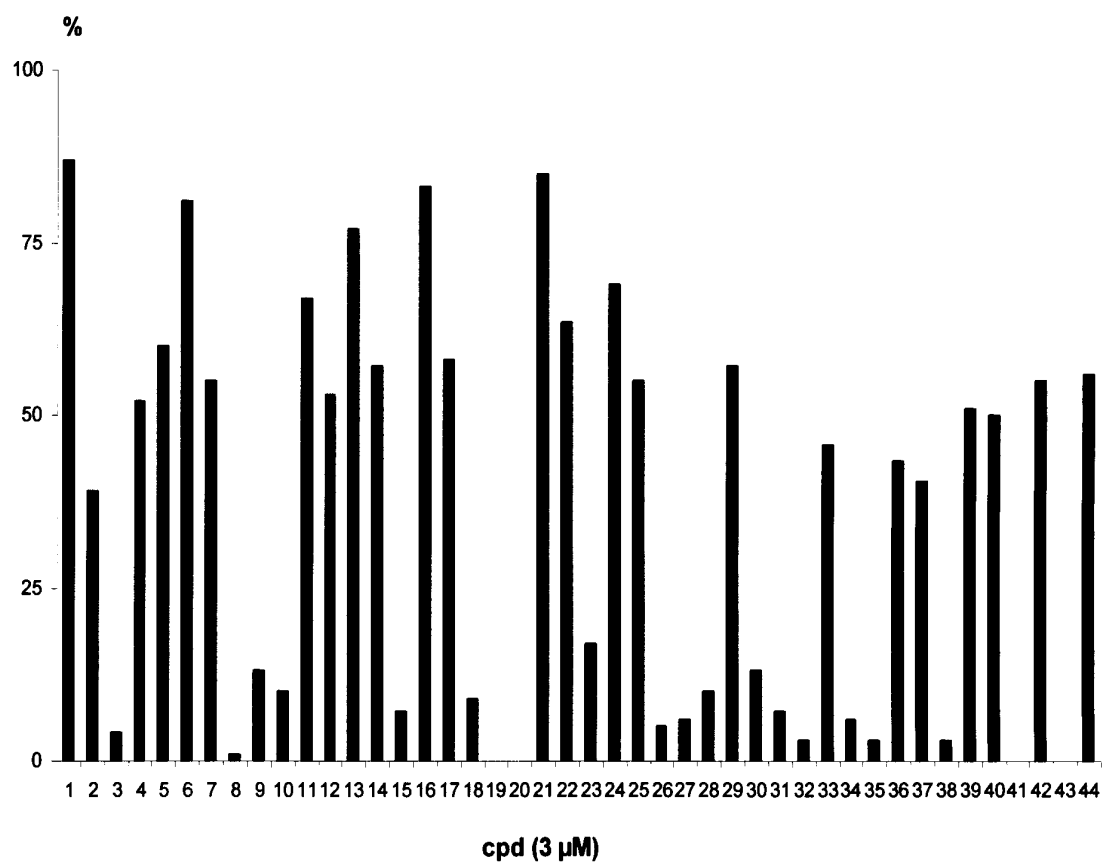


Figure 2a

4/13

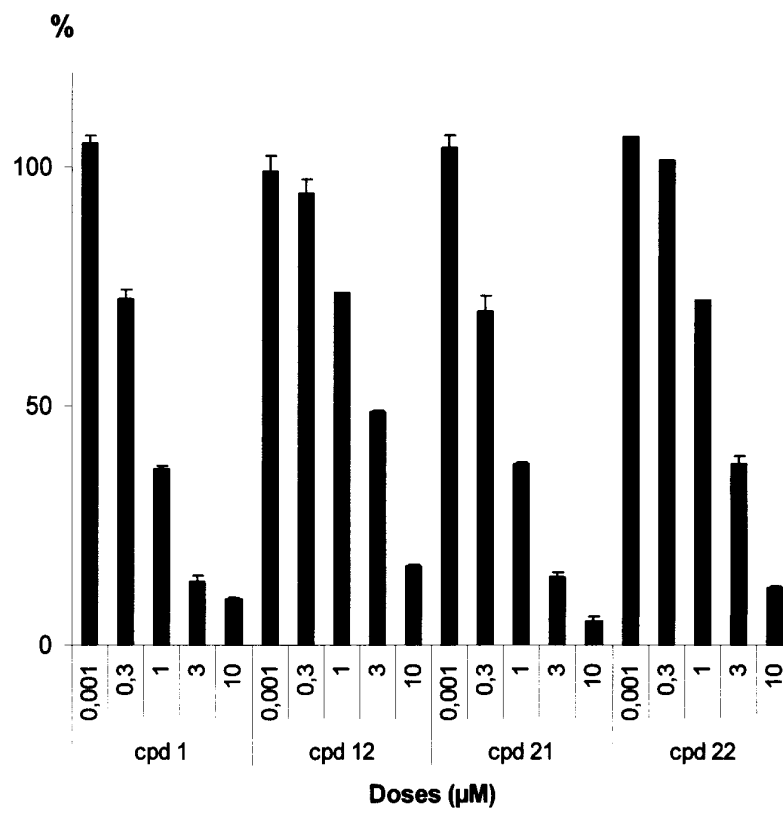


Figure 2b

5/13

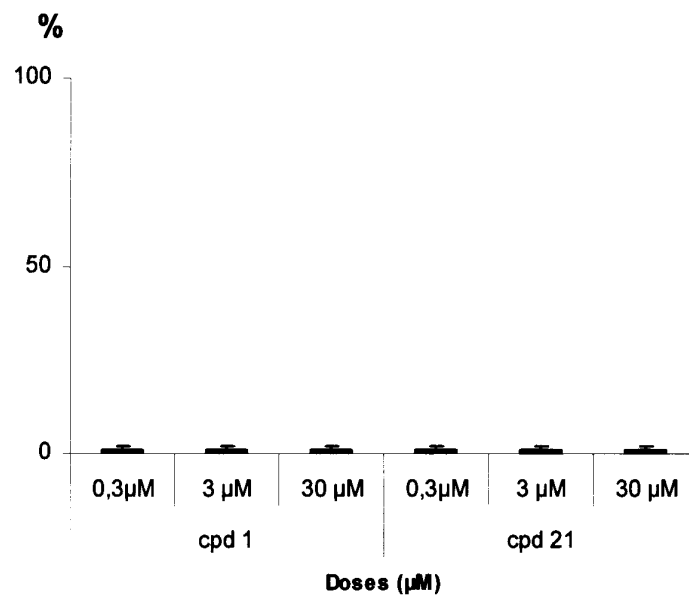


Figure 3a

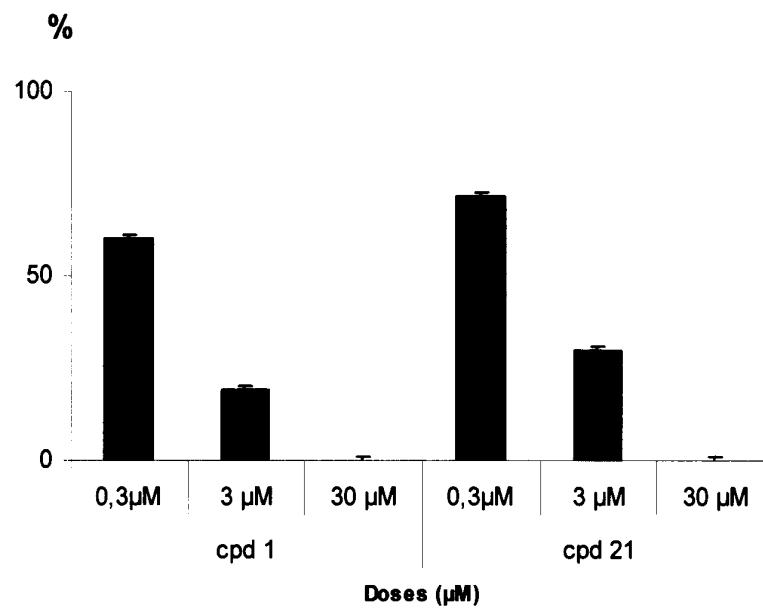


Figure 3b

6/13

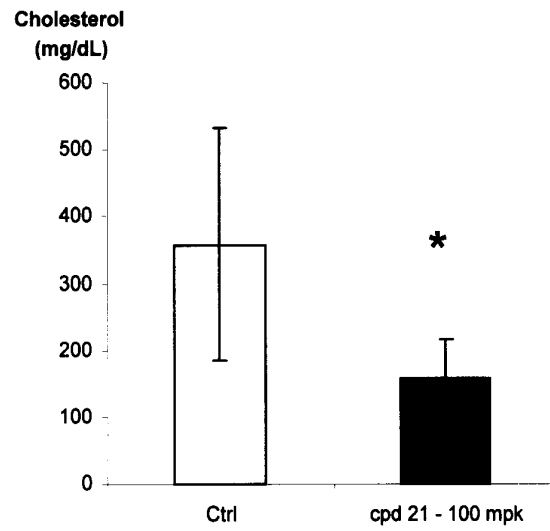


Figure 4a

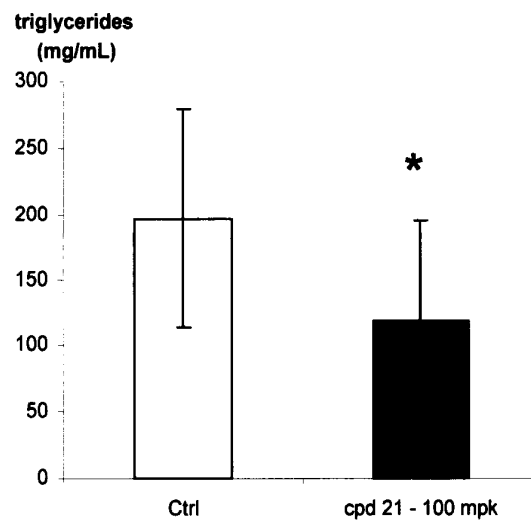
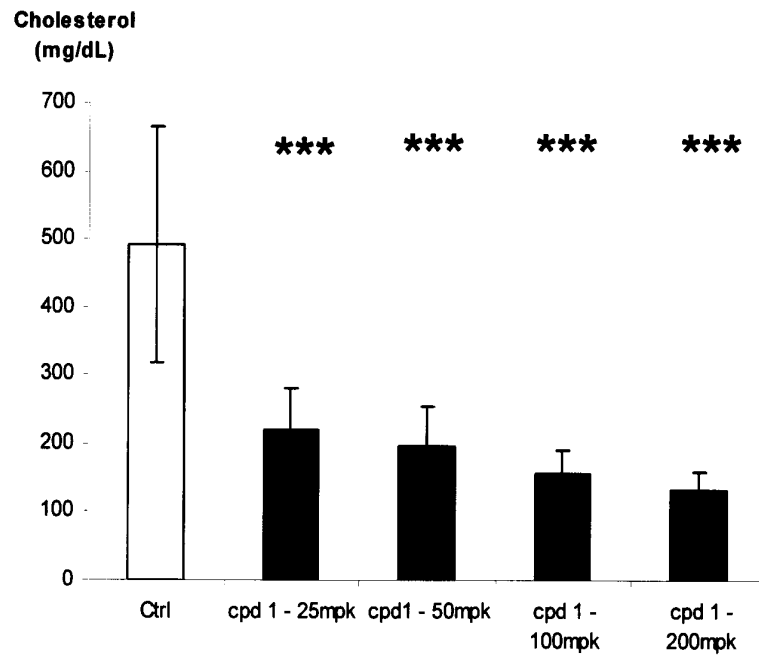
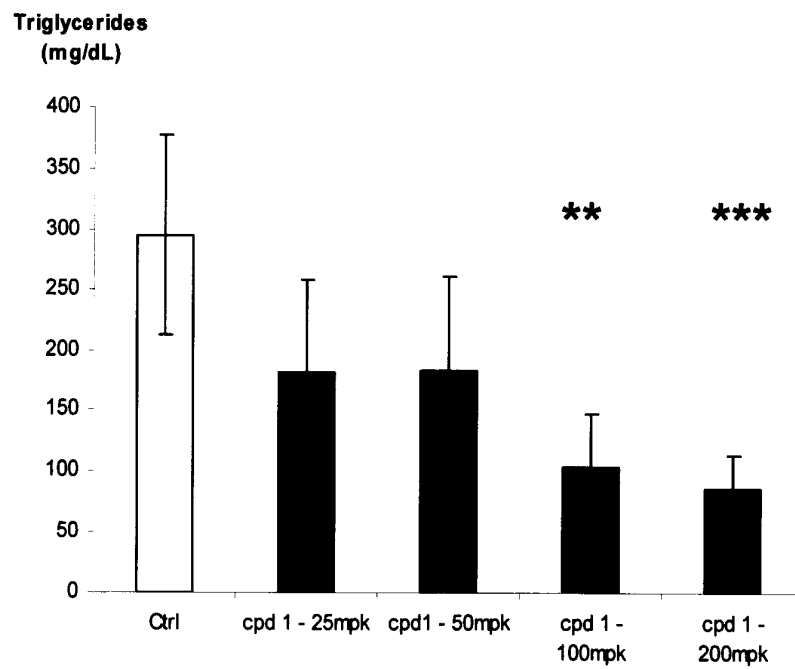


Figure 4b

7/13

**Figure 4c****Figure 4d**

8/13

induction

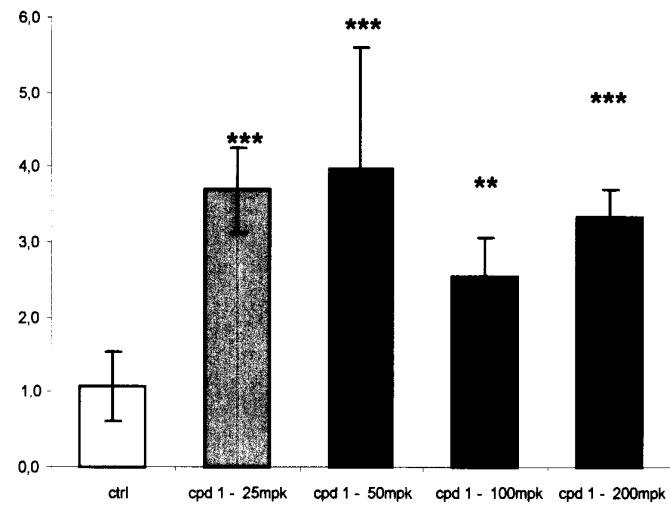


Figure 5a

induction

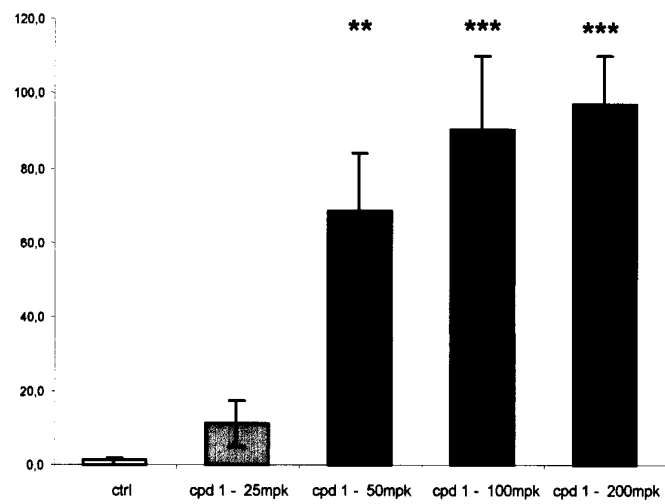


Figure 5b

9/13

induction

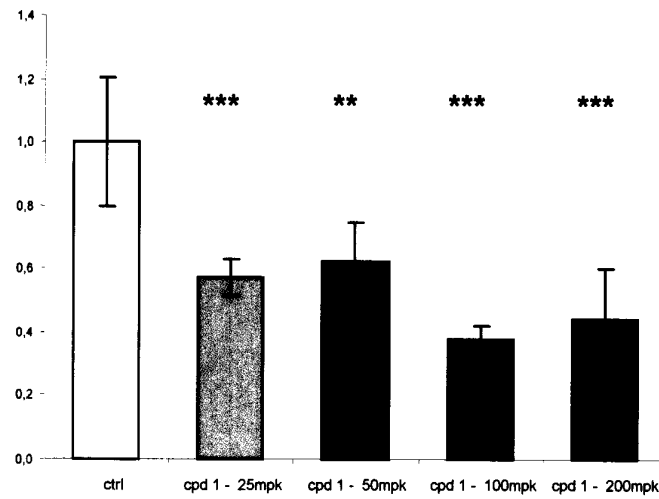


Figure 5c

induction

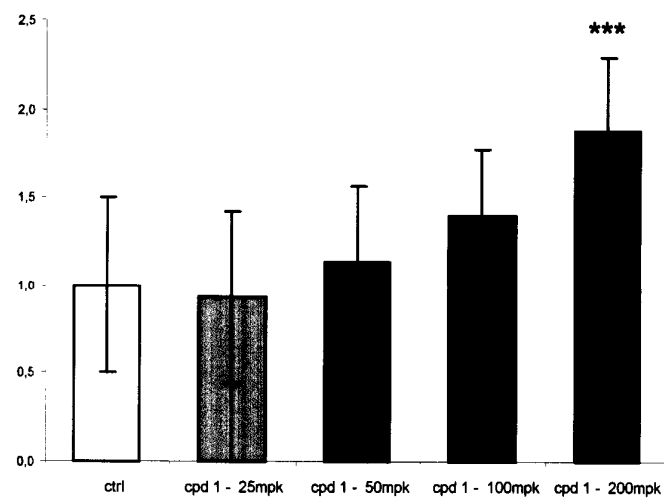
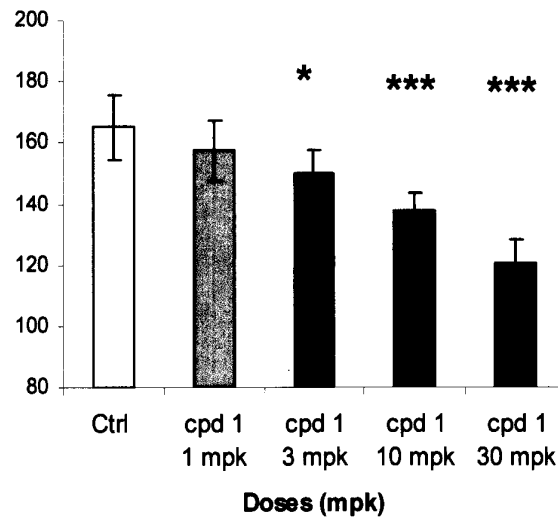
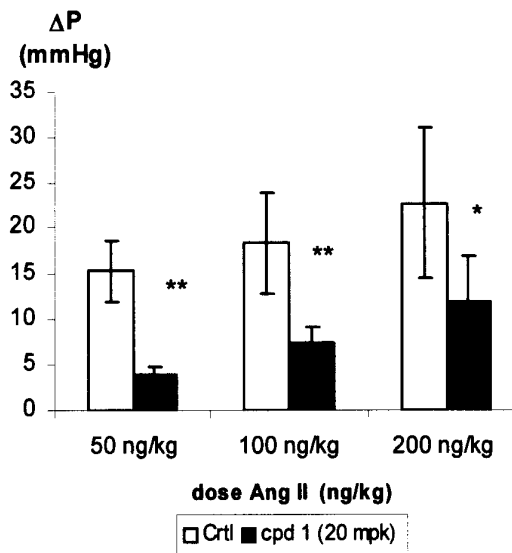


Figure 5d

10/13

P(mm Hg)**Figure 6a****Figure 6b**

11/13

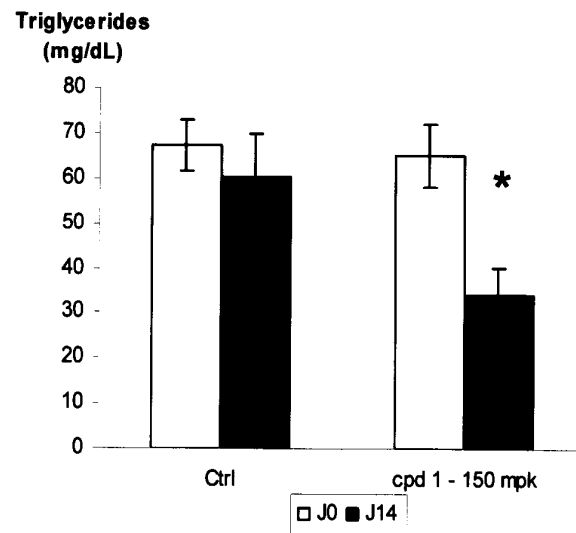


Figure 7

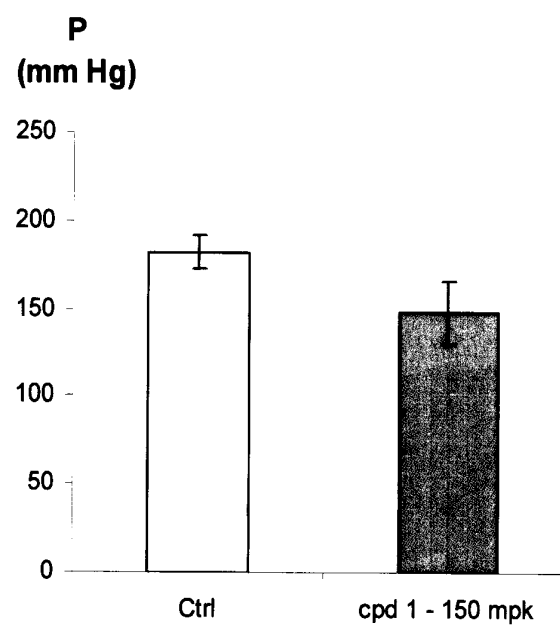


Figure 8a

12/13

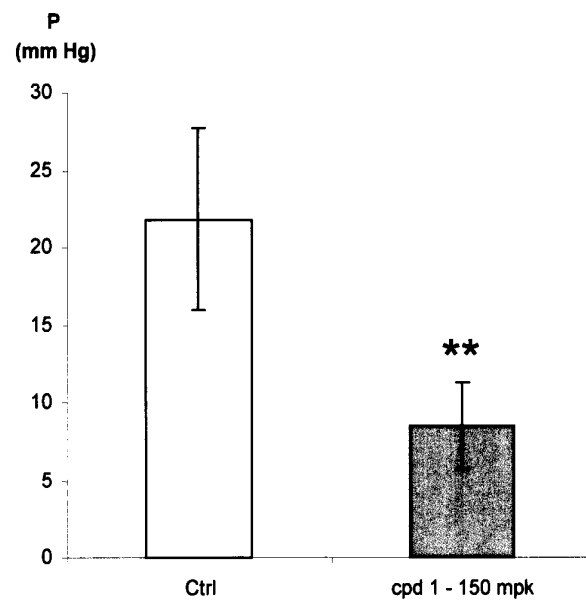


Figure 8b

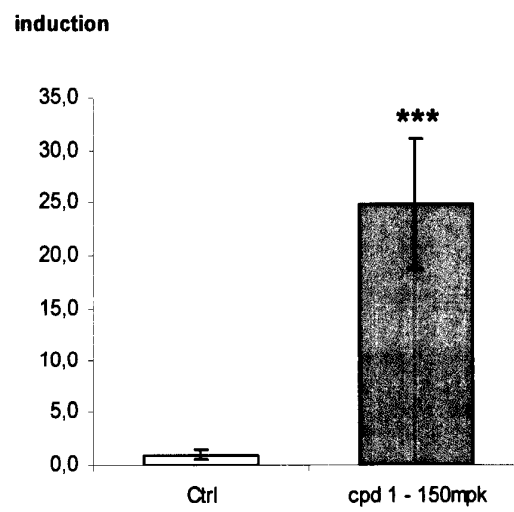
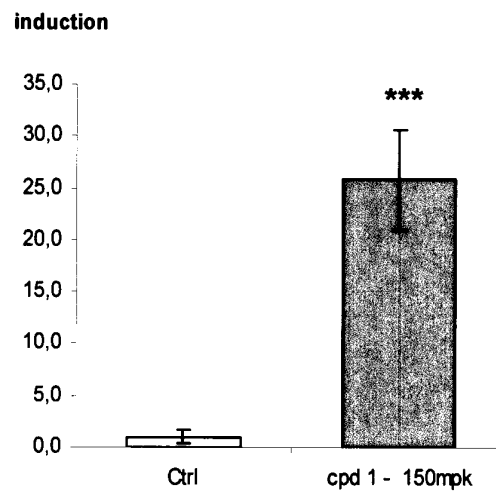


Figure 9a

13/13

**Figure 9b**

LISTAGE DE SEQUENCES

<110> GENFIT
 <120> DERIVES D'IMIDAZOLONES SUBSTITUES, PREPARATION ET UTILISATIONS
 <130> B0500FR
 <160> 10
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle
 <220>
 <223> amorce sens ACO
 <400> 1
 gaagccagcg ttacgaggtg 20
 <210> 2
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle
 <220>
 <223> amorce antisens ACO
 <400> 2
 tggagttcctt gggacgggtg 20
 <210> 3
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> artificielle
 <220>
 <223> amorce sens PDK4
 <400> 3
 tactccactg ctccaacacc tg 22
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle
 <220>
 <223> amorce antisens PDK4
 <400> 4
 gttcttcggt tccctgcttg 20
 <210> 5
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> artificielle
 <220>
 <223> amorce sens 36B4
 <400> 5
 catgctcaac atctccccct tctcc 25

<210> 6
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> artificielle

 <220>
 <223> amorce antisens 36B4

 <400> 6
 gggaagggtg aatccgtctc cacag 25

<210> 7
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle

 <220>
 <223> amorce sens APO CIII

 <400> 7
 ctcttggtc tcctggcatc 20

<210> 8
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle

 <220>
 <223> amorce antisens APO CIII

 <400> 8
 gcatcctgga ccgtcttgga 20

<210> 9
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle

 <220>
 <223> amorce sens PEPCK

 <400> 9
 aaggaaaacg ccttgaaact 20

<210> 10
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> artificielle

 <220>
 <223> amorce antisens PEPCK

 <400> 10
 gtaagggagg tcggtgttga 20



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 683658
FR 0606752

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 2004/082621 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; UNIV MISSISSIPPI [US]; PERSHADSINGH) 30 septembre 2004 (2004-09-30) * le document en entier *	1-28	
A,D	WO 2004/014308 A (BETHESDA PHARMACEUTICALS INC [US]; PERSHADSINGH HARRIHAR A [US]) 19 février 2004 (2004-02-19) * le document en entier *	1-28	
A	WO 03/048130 A (LILLY CO ELI [US]; GIBSON TRACEY ANN [US]; JOHNSTON RICHARD DUANE [US]) 12 juin 2003 (2003-06-12) * le document en entier *	1-28	
A	BERNHART G A ET AL: "A NEW SERIES OF IMIDAZOLONES: HIGHLY SPECIFIC AND POTENT NONPEPTIDEAT1 ANTIOTENSIN II RECEPTOR ANTAGONISTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 36, no. 22, 1993, pages 3371-3380, XP002064391 ISSN: 0022-2623 * le document en entier *	1-28	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
20 mars 2007		Bérillon, Laurent	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0606752 FA 683658**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **20-03-2007**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2004082621 A	30-09-2004	AUCUN	

WO 2004014308 A	19-02-2004	AU 2003259081 A1	25-02-2004
		CA 2494909 A1	19-02-2004
		CN 1688305 A	26-10-2005
		EP 1536785 A2	08-06-2005
		JP 2006515566 T	01-06-2006
		KR 20050055701 A	13-06-2005
		MX PA05001543 A	19-08-2005
		US 2007054949 A1	08-03-2007
		US 2004127443 A1	01-07-2004

WO 03048130 A	12-06-2003	AU 2002356927 A1	17-06-2003
		BR 0214437 A	13-10-2004
		CA 2468846 A1	12-06-2003
		CN 1582279 A	16-02-2005
		EP 1453811 A2	08-09-2004
		HR 20040469 A2	31-10-2004
		HU 0402486 A2	29-03-2005
		JP 2005517643 T	16-06-2005
		KR 20050044606 A	12-05-2005
		MX PA04005123 A	17-02-2005
		NZ 532909 A	31-08-2006
		ZA 200404173 A	23-08-2005
