



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2003/08/07
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2004/03/04
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2005/02/11
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2003/008750
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2004/018448
(30) Priorité/Priority: 2002/08/13 (02292037.5) EP

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 333/38, A61K 31/381,
C07D 409/12, C07D 409/04, C07D 491/10,
C07D 417/10, C07D 413/10, C07D 409/10

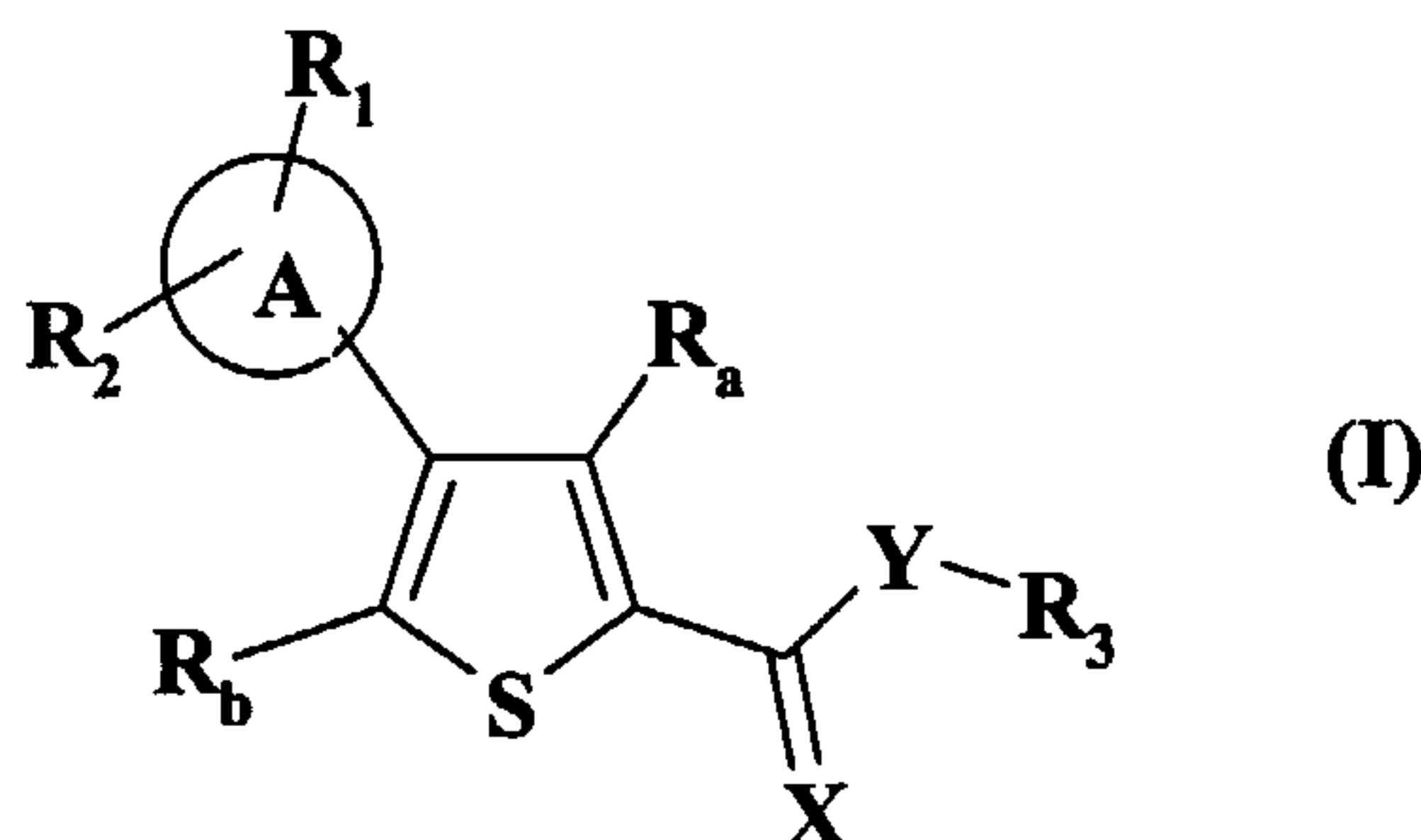
(71) Demandeur/Applicant:
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, US

(72) Inventeurs/Inventors:
DUBLANCHET, ANNE-CLAUDE, FR;
COMPERE, DELPHINE, FR;
CLUZEAU, PHILIPPE, FR;
BLAIS, STEPHANE, FR;
DENIS, ALEXIS, FR;
...

(74) Agent: SMART & BIGGAR

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE THIOPHENE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

(54) Title: NOVEL THIOPHENE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME



(57) Abrégé/Abstract:

Composés de formule (I) caractérisés en ce que • X représente oxygène ou soufre, • Y représente oxygène, -NH ou -N(C₁-C₆)alkyle, • R_a représente hydrogène, halogène, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, ou (C₁-C₃)alkoxy, • R_b représente hydrogène, halogène, ou (C₁-C₃)alkyle, • A représente phényle, pyridyle, (C₅-C₆)cycloalkyle ou (C₅-C₆)cycloalkényle, • R₁ et R₂ représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogénoalkyle, halogénoalkoxy, alkyle, alkényle, alkynyle, -OR₄, -NR₄R₅, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -O-C(O)R₄, -C(O)NR₄R₅, -NR₅-C(O)R₄, -NR₅-SO₂R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-OCF₃, -T-NR₄R₅, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄, -T-CO₂R₄, -T-O-C(O)R₄, -T-C(O)NR₄R₅, -T-NR₄-C(O)R₅, -T-NR₄-SO₂R₅, -R₆, et -T-R₆ dans lesquels n, T, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans la description, • R₃ représente un groupement -R₇ ou -U-R₁₁, dans lesquels R₇ représente hydrogène, alkyle, aryle, cycloalkyle ou hétérocycle, U représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée, et R₁₁, est tel que défini dans la description, leurs isomères optiques ou leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et leur utilisation en tant qu'inhibiteur de métalloprotéinase et plus spécifiquement de la métalloprotéinase -12.

(72) Inventeurs(suite)/Inventors(continued): DUCROT, PIERRE, FR; COURTE, KARINE, FR; DESCAMPS, SOPHIE, FR

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
4 mars 2004 (04.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/018448 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :**C07D 333/38**, A61K 31/381, C07D 409/10,
491/10, 413/10, 409/12, 417/10, 409/04

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/EP2003/008750

(22) Date de dépôt international : 7 août 2003 (07.08.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

02292037.5 13 août 2002 (13.08.2002) EP

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

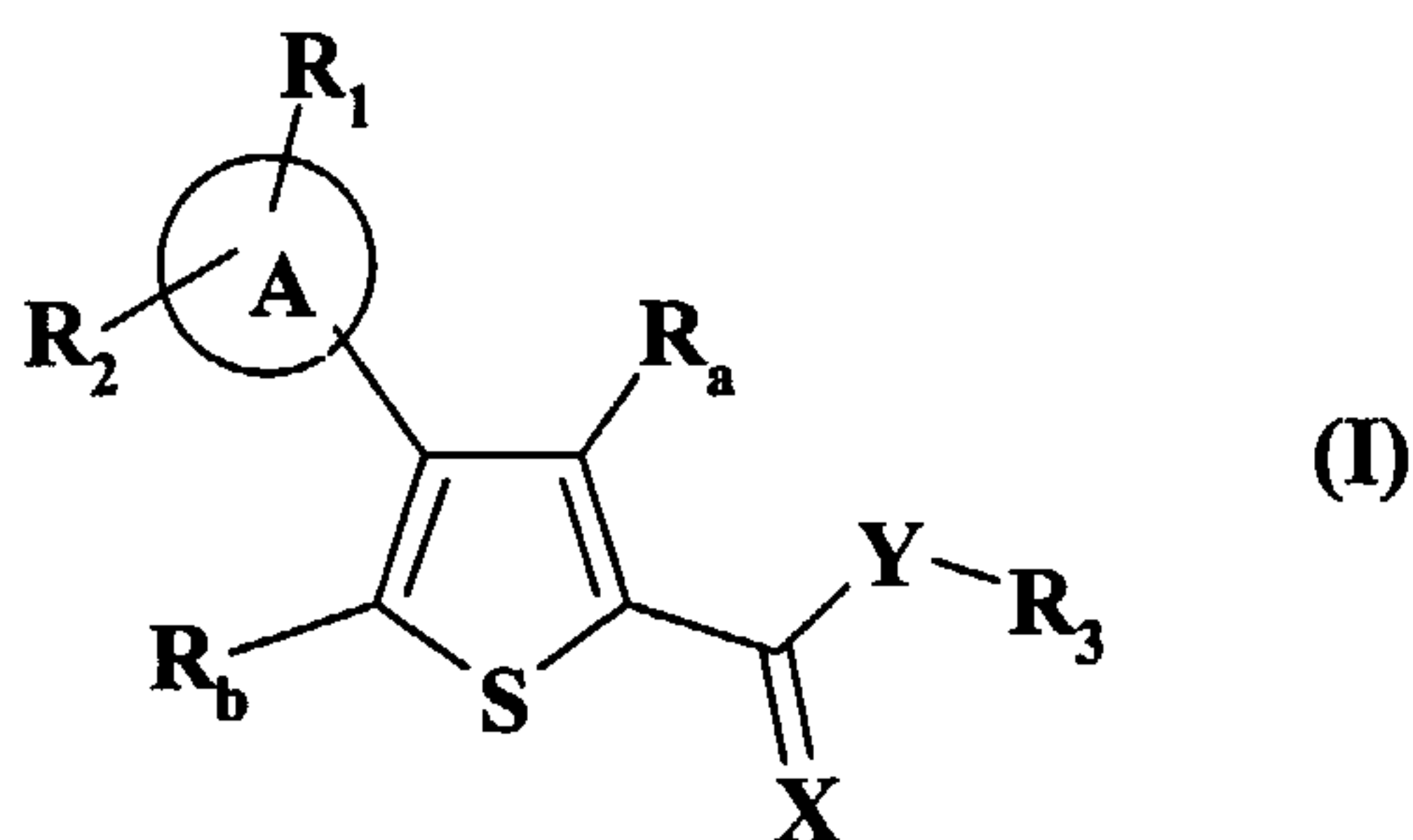
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US]; 201
Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :

DUBLANCHET, Anne-claude [FR/FR]; Pfizer PGRD,Fresnes Laboratories, 3-9 Rue de la Loge, BP 100, F-94265
FRESNES (FR). **COMPERE, Delphine** [FR/FR]; Pfizer
PGRD, Fresnes Laboratories, 3-9 Rue de la Loge, BP 100,
F-94265 FRESNES (FR). **CLUZEAU, Philippe** [FR/FR];
Pfizer PGRD, Fresnes Laboratories, 3-9 Rue de la Loge,
BP 100, F-94265 FRESNES (FR). **BLAIS, Stephane**
[FR/FR]; Pfizer PGRD, Fresnes Laboratories, 3-9 Rue
de la Loge, BP 100, F-94265 FRESNES (FR). **DENIS,**
Alexis [FR/FR]; Pfizer PGRD, Fresnes Laboratories,
3-9 Rue de la Loge, BP 100, F-94265 FRESNES (FR).
DUCROT, Pierre [FR/FR]; Pfizer PGRD, Fresnes Labo-
ratories, 3-9 Rue de la Loge, BP 100, F-94265 FRESNES
(FR). **COURTE, Karine** [FR/FR]; Pfizer PGRD, Fresnes
Laboratories, 3-9 Rue de la Loge, BP 100, F-94265
FRESNES (FR). **DESCAMPS, Sophie** [FR/FR]; Pfizer
PGRD, Fresnes Laboratories, 3-9 Rue de la Loge, BP 100,
F-94265 FRESNES (FR).(74) Mandataires : **HIRSCH, Denise** etc.; Pfizer PGRD,Fresnes Laboratories, 3-9, rue de la Loge, Boîte postale
100, F-94265 Fresnes Cedex (FR).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL THIOPHENE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPO-
SITIONS CONTAINING SAME(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES DE THIOPHENE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHAR-
MACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT(57) Abstract: The invention relates to compounds having formula (I), which are characterised in that: X denotes oxygen or sulphur; Y denotes oxygen, -NH or -N(C₁-C₆)alkyl; R_a denotes hydrogen, halogen, (C₁-C₃)alkyl, hydroxy, or (C₁-C₃)alkoxy; R_b denotes hydrogen, halogen, or (C₁-C₃)alkyl; A denotes phenyl, pyridyl, (C₅-C₆)cycloalkyl or (C₅-C₆)cycloalkenyl; R₁ and R₂ each denote a group selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, halogenoalkyl, halogenoalkoxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, -OR₄, -NR₄R₅, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -O-C(O)R₄, -C(O)NR₄R₅, -NR₅-C(O)R₄, -NR₅-SO₂R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-OCF₃, -T-NR₄R₅, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄, -T-CO₂R₄, -T-O-C(O)R₄, -T-C(O)NR₄R₅, -T-NR₄-C(O)R₅, -T-NR₄-SO₂R₅, -R₆, and -T-R₆, whereinn, T, R₄, R₅ and R₆ are as defined in the description; and R₃ denotes a -R₇ or -U-R₁₁ group, wherein R₇ denotes hydrogen, alkyl, aryl, cycloalkyl or heterocycle, U denotes a linear or branched alkylene chain and R₁₁ is as defined in the description. The invention also relates to the optical isomers thereof or the addition salts of same having a pharmaceutically-acceptable base or acid. The invention further relates to the use of said compounds as an inhibitor of metalloproteinase and, more specifically, of metalloproteinase-12.(57) Abrégé : Composés de formule (I) caractérisés en ce que • X représente oxygène ou soufre, • Y représente oxygène, -NH ou -N(C₁-C₆)alkyle, • R_a représente hydrogène, halogène, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, ou (C₁-C₃)alkoxy, • R_b représente hydrogène, halogène, ou (C₁-C₃)alkyle, • A représente phényle, pyridyle, (C₅-C₆)cycloalkyle ou (C₅-C₆)cycloalkènyle, • R₁ et R₂ représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogénoalkyle, halogénoalkoxy, alkyle, alkènyle, alkynyle, -OR₄, -NR₄R₅, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -O-C(O)R₄, -C(O)NR₄R₅, -NR₅-C(O)R₄, -NR₅-SO₂R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-OCF₃, -T-NR₄R₅, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄, -T-CO₂R₄, -T-O-C(O)R₄, -T-C(O)NR₄R₅, -T-NR₄-C(O)R₅, -T-NR₄-SO₂R₅, -R₆, et -T-R₆ dans lesquels n, T, R₄, R₅ et R₆ sont tels que définis dans la description, • R₃ représente un groupement -R₇ ou -U-R₁₁, dans lesquels R₇ représente hydrogène, alkyle, aryle, cycloalkyle ou hétérocycle, U représente une chaîne alkylène linéaire ou ramifiée, et R₁₁, est tel que défini dans la description, leurs isomères optiques ou leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et leur utilisation en tant qu'inhibiteur de métalloprotéinase et plus spécifiquement de la métalloprotéinase -12.

WO 2004/018448 A1

WO 2004/018448 A1



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

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

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative au droit du déposant de demander et d'obtenir un brevet (règle 4.17.ii)) pour les désignations suivantes AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,*

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*

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

WO 2004/018448 PCT/EP2003/008750
NOUVEAUX DERIVES DE THIOPHENE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION
ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de thiophène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction spécifique avec les métalloprotéinases et plus
5 spécifiquement avec la métalloélastase macrophagique (MMP-12), trouvant leur application dans la prévention et le traitement des pathologies respiratoires telles que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'emphysème, les bronchites chroniques, les inflammations pulmonaires chroniques, l'asthme, la fibrose cystique, la détresse respiratoire aiguë (ARDS), les allergies respiratoires dont la rhinite allergique,
10 ainsi que les maladies liées à la production de TNF α incluant les maladies pulmonaires fibrotiques sévères, la sarcoïdose pulmonaire, et la silicose. Les composés de la présente invention montrent aussi, à un niveau moindre, une activité inhibitrice de la métalloprotéinase-13 (MMP-13) les rendant potentiellement utiles pour le traitement des pathologies impliquant cette enzyme, telles que le cancer, l'ostéoporose, l'ostéoarthrite,
15 l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la sclérose en plaques, l'insuffisance cardiaque.

Les métalloprotéinases (MMPs) constituent une large famille de proteinases dégradant la matrice extracellulaire et sont sécrétées notamment par les cellules mésenchymales, les
20 macrophages et les leucocytes polynucléaires. Les métalloprotéinases sont classées en plusieurs sous-familles selon leur structure primaire et leur spécificité. Ces familles incluent notamment les collagénases (MMP-1, MMP-8 et MMP-13), les stromélysines (MMP-3 et MMP-10), les gélatinases (MMP-2 et MMP-9), la matrilysine (MMP-7), la métalloélastase macrophagique 12 (MMP-12) ainsi que les MMPs de type membranaire
25 (MMP-14, MMP-15, MMP-16 et MMP-17).

Les MMPs sont des zinc-métalloprotéinases ayant la capacité de dégrader la quasi-totalité des composants de la matrice extracellulaire, c'est-à-dire l'interstitium et les membranes basales. Une synthèse accrue de ces enzymes est retrouvée dans de nombreuses maladies destructrices (arthrite inflammatoire, athérosclérose, invasion tumorale, angiogénèse). Les

MMPs (en particulier celles ayant une puissante activité élastolytique) sont impliquées dans la physiopathologie de l'asthme et des broncho-pneumopathies chroniques obstructives dont l'emphysème pulmonaire lié au tabac (BPCO).

5 L'élastase macrophagique humaine (HME ou MMP-12) présente toutes les caractéristiques des autres MMPs. Elle dégrade de nombreuses macromolécules de la matrice extracellulaire (gélatine, fibronectine et laminine) et surtout l'élastine. La MMP-12 n'est pas synthétisée par les cellules monocytaires circulantes, mais uniquement par les macrophages ou encore les monocytes différenciés *in vitro* en macrophages. La pathologie
10 de l'emphysème est caractérisée par la destruction de l'élastine présente dans les parois des alvéoles pulmonaires. La mise en évidence de l'augmentation du taux de MMP-12 lors de la manifestation de cette pathologie, suggère ainsi un rôle prédominant de cette enzyme dans la survenue et le développement de cette maladie. De même des études ont démontré l'absence de développement d'emphysème chez des souris déficientes en MMP-12, ces
15 souris étant exposées longuement à la fumée de cigarette (*Science* **1997**, 277, 2002-2004.). Plus récemment, en utilisant également des souris déficientes en MMP-12, dans un modèle d'asthme, un groupe a suggéré l'implication de la MMP-12 dans le développement de l'asthme chronique (*FASEB*, **2002**, 16, A590). Ces résultats démontrent clairement que des inhibiteurs de l'élastase macrophagique humaine (MMP-12) pourraient être très utiles pour
20 la prévention et le traitement de pathologies respiratoires chroniques telles que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'emphysème, les bronchites chroniques, les inflammations pulmonaires chroniques, mais également les pathologies respiratoires dues à un phénomène d'inflammation telles que l'asthme, la mucoviscidose, la détresse respiratoire aiguë (ARDS), les allergies respiratoires dont la rhinite allergique,
25 ainsi que les maladies liées à la production de TNF α incluant les maladies pulmonaires fibrotiques sévères, la sarcoïdose pulmonaire, et la silicose.

Toutes les métalloprotéinases présentent un domaine catalytique constitué de 162 à 173 acides aminés contenant le site actif de l'enzyme. Un ion Zn²⁺ est présent dans le site actif auquel il est fixé par l'intermédiaire de résidus histidines. Ce site constitue l'un des points
30 d'ancrage privilégié des inhibiteurs synthétiques des métalloprotéinases car il permet notamment de créer un centre de chélation stable, puissant et aisément accessible pour les

petites molécules. Ainsi tous les inhibiteurs puissants décrits dans la littérature possèdent une fonction chimique (telle qu'un acide hydroxamique) permettant une chélation entre l'atome de zinc du site catalytique de la métalloprotéinase et ledit inhibiteur. Cette chélation assure un blocage du site actif et entraîne l'inhibition de ladite enzyme.

5 L'un des problèmes majeurs de ce type d'inhibition est l'absence de sélectivité ou le faible taux de sélectivité, toutes les MMPs possédant en effet un ion zinc au sein de leur site actif. Le second problème lié à ces inhibiteurs puissants mais généralement faiblement sélectifs est la toxicité liée à la présence d'une fonction chimique telle qu'un acide hydroxamique.

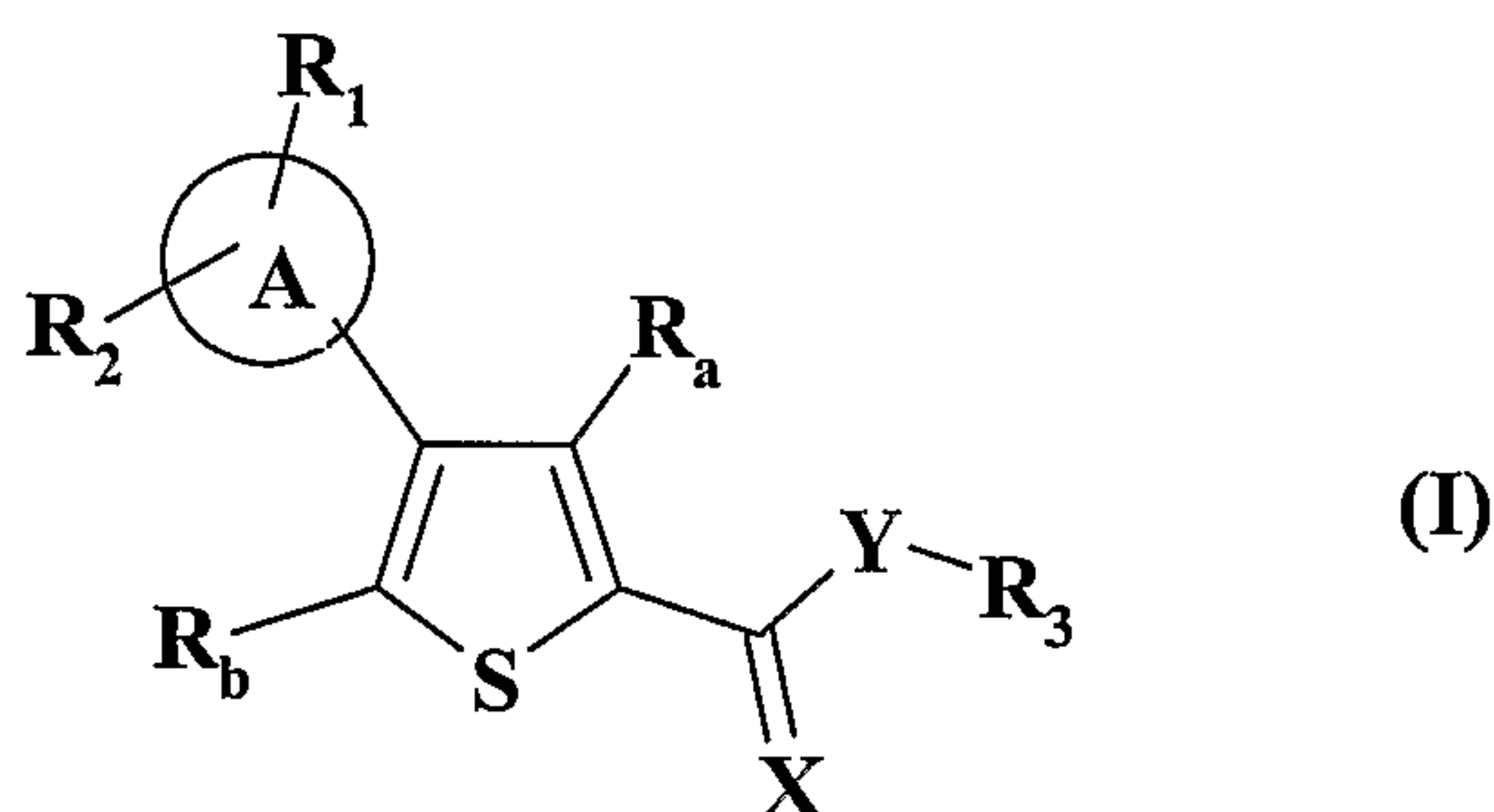
10 L'un des objets de l'invention est donc de fournir de nouveaux composés possédant des propriétés inhibitrices de la métalloprotéinase de type 12 (MMP-12). Une solution a été trouvée par l'élaboration de nouveaux dérivés du thiophène, ainsi que par l'utilisation desdits composés dans des compositions pharmaceutiques aptes à être utilisées dans la prévention et le traitement des pathologies liées à une inhibition de la MMP-12.

15 Plusieurs demandes de brevets ou articles scientifiques décrivent des composés comportant un motif central thiophène. Parmi cette littérature il peut être cité la demande de brevet WO 98/23605 qui décrit des dérivés thièn-2-yl-carboxamides substitués en position 4 par un système cyclique et en position 5 par un groupement trifluorométhyle. Ces composés sont revendiqués pour leurs activités bactéricide et fongicide. La demande de brevet WO 96/16954 décrit également des composés comportant éventuellement un système 4-aryl-
20 thièn-2-yl carboxamide dans lequel la fonction amide peut être substituée par un groupement phényle, utiles pour leur propriété anti-fongique.

La demande de brevet WO 01/06821 revendique des composés utiles pour le traitement des pathologies psychotiques. Ces composés, qui constituent des agonistes des récepteurs nicotiniques à acétylcholine, peuvent notamment présenter un motif central thièn-2-yl-
25 carboxamide dans lequel la fonction amide est substituée par un groupement 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl. Il peut également être cité la demande de brevet JP 63175853 ou l'article *Chem. Commun.* **2001**, 8, 759-760, qui décrivent des composés comportant un groupement thiophène substitué, ces composés constituant des photo-régulateurs de fluorescence ou des révélateurs photographiques.

Aucun de ces documents ne décrit ou ne suggère pour ces composés une activité inhibitrice de la MMP-12 et une utilisation potentielle de ce type de produit dans le traitement de pathologies respiratoires, propriété originale des composés revendiqués par la demanderesse.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène, un groupement -NH ou un groupement
10 -N(C₁-C₆)alkyle,
- R_a représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, et (C₁-C₃)alkoxy,
- R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C₁-C₃)alkyle,
- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle, (C₅-C₆)cycloalkyle et
15 (C₅-C₆)cycloalkényle,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi :
 - ✓ hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alkényle, (C₂-C₆)alkynyle,

✓ -OR₄, -NR₄R₅, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -O-C(O)R₄, -C(O)NR₄R₅, -NR₅-C(O)R₄,
 -NR₅-SO₂R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-OCF₃, -T-NR₄R₅, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄,
 -T-CO₂R₄, -T-O-C(O)R₄, -T-C(O)NR₄R₅, -T-NR₅-C(O)R₄, -T-NR₅-SO₂R₄, -R₆, et
 -T-R₆ dans lesquels :

- 5 ⇒ n représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,
- 10 ⇒ T représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, éventuellement substituée par un groupement choisi parmi oxo, halogène, (C₁-C₆)alkoxy, hydroxy, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, et/ou dans laquelle éventuellement un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement -NH-, ou un groupement -N(C₁-C₆)alkyle-, (étant entendu que dans le cas où un des atomes de carbone est remplacé par un groupement tel que défini précédemment alors ladite chaîne alkylène comporte au moins un enchaînement de deux atomes)
- 15 ⇒ R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle, ou un hétérocycle,
- ⇒ R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⇒ R₆ représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis
- 20 parmi halogène, cyano, nitro, oxo, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkényle, -OR₄₀, -NR₄₀R₅₀, -S(O)_{n₁}R₄₀, -C(O)R₄₀, -CO₂R₄₀, -O-C(O)R₄₀, -C(O)NR₄₀R₅₀, -NR₅₀-C(O)R₄₀, -NR₅₀-SO₂R₄₀, -T₁-CN, -T₁-OR₄₀, -T₁-OCF₃, -T₁-NR₄₀R₅₀, -T₁-S(O)_nR₄₀, -T₁-C(O)R₄₀, -T₁-CO₂R₄₀, -T₁-O-C(O)R₄₀, -T₁-C(O)NR₄₀R₅₀, -T₁-NR₅₀-C(O)R₄₀, -T₁-NR₅₀-SO₂R₄₀, -G₁ et -T₁-G₁ dans lesquels :
- 25 ⊕ R₄₀, R₅₀, T₁ et n₁ ont respectivement les mêmes significations que R₄, R₅, T et n tels que définis précédemment,
- ⊕ G₁ représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par 1 à 5 groupements, identiques ou différents,
- 30 indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle,

hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, phénoxy, benzyloxy, amino, mono(C₁-C₆)alkylamino, di(C₁-C₆)alkylamino, mercapto, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₇)acyle, (C₁-C₆)alkylsulfoxyde, carboxy, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, phényl et un hétérocycle,

- 5 • R₃ représente un groupement -R₇ ou -U-R₁₁, dans lesquels :
- ✓ R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle et hétérocycle, chaque système cyclique étant éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle,
- 10 halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₈, -NR₈R₉, -S(O)_mR₈, -C(O)R₈, -CO₂R₈, -O-C(O)R₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₉-C(O)R₈, -NR₉-SO₂R₈, -V-CN, -V-OR₈, -V-NR₈R₉, -V-S(O)_mR₈, -V-C(O)R₈, -V-CO₂R₈, -V-O-C(O)R₈, -V-C(O)NR₈R₉, -V-NR₉-C(O)R₈, -V-NR₉-SO₂R₈, -R₁₀, et -V-R₁₀ dans lesquels :
- 15 ⊞ m représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,
- ⊞ V représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, une chaîne (C₂-C₆)alkènylène linéaire ou ramifiée, un groupement cyclopropylène et une chaîne (C₂-C₆)alkylène linéaire ou ramifié dans laquelle un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement -NH-, ou un groupement -N(C₁-C₆)alkyl-,
- 20 ⊞ R₈ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle,
- ⊞ R₉ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⊞ R₁₀ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocyle,
- ✓ U représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée optionnellement substituée par un groupement hydroxy, ou (C₂-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée dans laquelle un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement -NH-, ou un groupement -N(C₁-C₆)alkyle,
- 25 ✓ R₁₁ représente un groupement choisi parmi halogène, -OR₁₂, -NR₁₂R₁₃, -S(O)_pR₁₂, -C(O)R₁₂, -CO₂R₁₂, -O-C(O)R₁₂, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₃-C(O)R₁₂, -NR₁₃-SO₂R₁₂, et

-R₁₄ ce dernier groupement étant éventuellement substitué par un à trois groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₂-C₆)alkényle, (C₂-C₆)alkynyle, -OR₁₅, -NR₁₅R₁₆, -S(O)_qR₁₅,
 5 -C(O)R₁₅, -O-C(O)R₁₅, -CO₂R₁₅, -C(O)NR₁₅R₁₆, -NR₁₆-C(O)R₁₅, -NR₁₆-SO₂R₁₅,
 -R₁₇, -W-CN, -W-OR₁₅, -W-NR₁₅R₁₆, -W-S(O)_qR₁₅, -W-C(O)R₁₅, -W-CO₂R₁₅,
 -W-O-C(O)R₁₅, -W-C(O)NR₁₅R₁₆, -W-NR₁₆-C(O)R₁₅, -W-NR₁₆-SO₂R₁₅, -W-R₁₇, et
 -C(O)-W₁-CO₂R₁₅, dans lesquels :

⇒ R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle,
 10 cycloalkyle, ou un hétérocycle

⇒ R₁₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

⇒ R₁₄ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle,

⇒ R₁₅ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle,
 cycloalkyle, ou un hétérocycle,

15 ⇒ R₁₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

⇒ R₁₇ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle,

⇒ p représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

⇒ q représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

20 ⇒ W représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire
 ou ramifiée, une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée, un groupement
 cyclopropylène, et une chaîne (C₂-C₆)alkylène linéaire ou ramifié dans laquelle
 un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, un atome de
 soufre, un groupement -NH-, ou un groupement -N(C₁-C₆)alkyle-,

⇒ W₁ représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée,

25 leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base
 pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que les composés de formule (I) ne sont pas choisis parmi le :

- 5-méthyl-4-phényl-thiophène-2-yl carboxylate d'éthyle,
- acide 5-méthyl-4-phényl-thiophène-2-yl carboxylique,
- 30 ▪ 3-hydroxy-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,

- 3-méthoxy-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- acide 3-méthoxy-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylique,
- 4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- 5 ▪ acide 4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxylique,
- acide 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylique,
- acide 4-(4-*tert*-butylphényl)-thiophène-2-yl-carboxylique,
- 5-chloro-3-hydroxy-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- acide 4-(3,5-diméthyl-phényl)-thiophène-2-yl-carboxylique,
- 10 ▪ 4-[(4-acétylamino)-phényl]-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxylate d'éthyle,
- 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- *N*-méthyl 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- *N,N*-diméthyl 4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 15 ▪ 5-méthyl-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- *N*-méthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- *N,N*-diméthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 2-{[4-(4-méthoxy-phényl)-thiophène-2-yl]-carboxamido}benzoate de méthyle,
- *N*-[3-(trifluorométhyl)phényl] 4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 20 ▪ 4-(2-bromophényl)-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- 4-(3-bromophényl)-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle,
- 4-(4-bromophényl)-thiophène-2-yl-carboxylate de méthyle ,
- *N*-(2-méthoxyéthyl)-4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- *N*-isopropyl-4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 25 ▪ 4-(4-méthoxyphényl)-*N*-(2-morpholinoéthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-*N*-(2-méthoxyéthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-*N*-(2-morpholinoéthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-*N*-(2-phényléthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-*N*-(tétrahydrofuryl-méthyl))-thiophène-2-yl-carboxamide,
- 30 ▪ et le 4-(4-méthoxyphényl)-*N*-(tétrahydrofuryl-méthyl))-thiophène-2-yl-carboxamide ;

étant entendu également que :

- si R_a représente un atome d'hydrogène, A représente un groupement cyclopentèn-1-yl substitué en position 2 par un groupement R_1 prenant la définition thiényle éventuellement substitué alors R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_2-C_3) alkyle,
 - 5 - si R_3 représente un groupement R_7 prenant la définition hétérocycle alors ledit hétérocycle ne peut pas représenter un groupement 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-yl,
 - et si R_3 représente un groupement R_7 prenant la définition phényle substitué en position *para* par un groupement R_{10} alors ledit groupement R_{10} ne peut pas représenter un groupement 5-méthyl-4,5-dihydro-3-oxo-2*H*-pyridazin-6-yle,
- 10 étant entendu aussi que dans la définition générale des différents groupements des composés de formule (I):
- par groupement aryle on comprend un système monocyclique ou bicyclique aromatique comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique
 - 15 ou insaturé ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : phényle, naphthyle, indényle, benzocyclobutényle, 1,2,3,4-tétrahydronaphtyl, ...
 - par groupement cycloalkyle on comprend un système monocyclique ou bicyclique, fusionné ou ponté, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : cyclopropyle,
 - 20 cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle, décalinyle, norbornyle, cyclopentényle, cyclohexényle, cyclohexènediyl, ...
 - par un hétérocycle on comprend un système monocyclique ou bicyclique, fusionné ou ponté, de 3 à 12 chaînons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi
 - 25 oxygène, soufre et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles peut présenter un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : furyle, thiényle,
 - 30 pyrrolyle, pyrazole, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, benzofuryle, benzothiényl, indolyle, quinolyle, isoquinolyle, imidazolyle, benzodioxolyle, benzodioxinyle,

benzo[1,2,5]thiadiazolyle, benzo[1,2,5]oxadiazolyle, [1,2,3]triazolyle, [1,2,4]triazolyle, morpholinyl, piperidyle, piperazinyle, pyrrolidinyle, ...

5 - par groupement (C₁-C₆)alkyle on comprend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, tert-butyle, néopentyle, hexyle,...

10 - par groupement (C₂-C₆)alkènyle on comprend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs double liaisons ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : vinyle, allyle, 3-butèn-1-yl, 2-méthyl-butèn-1-yl, hexènyl,...

- par groupement (C₂-C₆)alkynyl on comprend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs triples liaisons ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : éthyne, propyne, 3-butyne-1-yl, 2-méthyl-butyne-1-yl, hexynyl,...

15 - par groupement (C₁-C₆)alkoxy on comprend un groupement alkyle tel que défini précédemment lié au travers d'un atome d'oxygène ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : méthoxy, éthoxy, *n*-propyloxy, *tert*-butyloxy,...

20 - par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on comprend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : trifluorométhyle, 2,2,2-trifluoroéthyle, ...

25 - par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on comprend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène, ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène ; à titre indicatif il peut être cité les groupements suivants : trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, ...

- par atome d'halogène on comprend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,

30 - par groupement acyle on comprend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I); à titre indicatif il

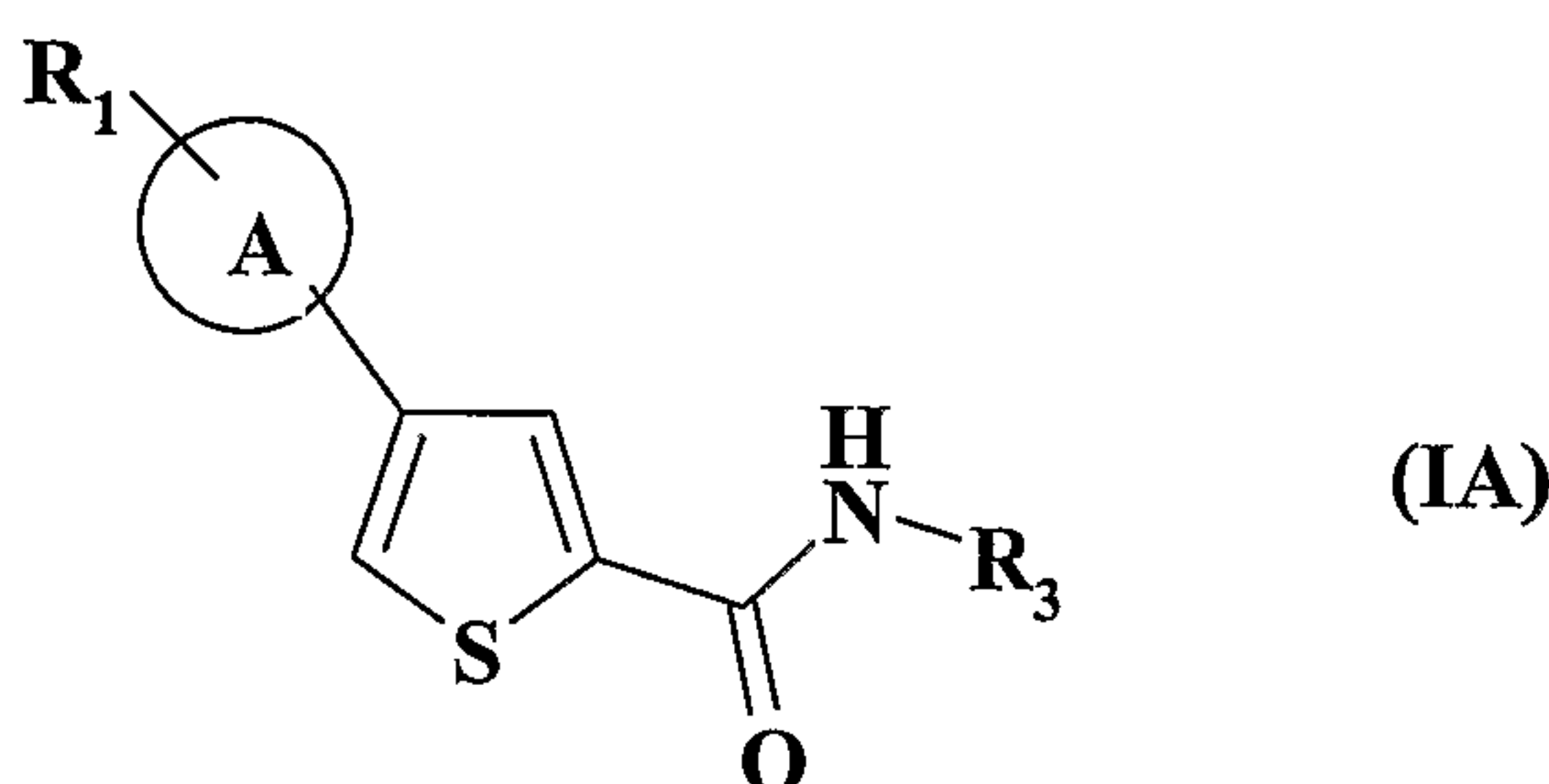
peut être cité les groupements suivants : formyle, acétyle, éthylcarbonyle, *n*-propylcarbonyle, *tert*-butylcarbonyle, cyclopropylcarbonyle, benzoyle, ...

- par système cyclique on comprend les groupements aryles, cycloalkyles et les hétérocycles tels que définis précédemment,

5 - les isomères optiques se réfèrent aux racémates, énantiomères et diastéréoisomères.

Plus spécifiquement la présente invention concerne les composés de formule (I) telle que définie précédemment dans laquelle A représente un groupement choisi parmi phényle, (C₅-C₆)cycloalkyle et (C₅-C₆)cycloalkényle, R₁, R₂, R₃, R_a, R_b, X et Y étant tels que définis précédemment dans la formule (I).

10 Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (IA) :



dans laquelle A, R₁, et R₃ sont tels que définis dans la formule (I).

15 D'une façon avantageuse A représente préférentiellement un groupement phényle dans les composés de formule (I) ou de formule (IA).

D'une façon particulièrement avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (I) telle que définie précédemment dans laquelle A représente un groupement phényle, R_a représente un atome d'hydrogène, R_b représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement -NH-, R₁ est tel que défini dans la formule générale (I), R₂ représente un atome d'hydrogène, et R₃ représente un groupement -U-R₁₁ dans lequel U et R₁₁ sont tels que définis dans la définition générale de la formule (I).

20

Selon une variante particulièrement intéressante de l'invention, ledit groupement A prenant la définition phényle est substitué par un groupement R_1 tel que défini dans la formule (I) situé en position *para*.

Les groupements R_1 préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, (C_1-C_6) alkyle, cyano, nitro, $-OR_4$, $-SR_4$, $-NR_4R_5$, $-CO_2R_4$, $-C(O)R_4$, $-T-CO_2R_4$, $-T-OH$, $-T-CN$, $-T-R_6$, et $-R_6$ dans lesquels :

⇒ R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupement (C_1-C_6) alkyle, aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle,

⇒ R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,

⇒ R_6 représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, cyano, nitro, trifluorométhyle, halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle, vinyle, $-OR_{40}$, $-NR_{40}R_{50}$, $-S(O)_{n1}R_{40}$, $-C(O)R_{40}$, $-CO_2R_{40}$, $-O-C(O)R_{40}$, $-C(O)NR_{40}R_{50}$, $-NR_{50}-C(O)R_{40}$, $-NR_{50}-SO_2R_{40}$, $-T_1-C(O)R_{40}$, $-T_1-CN$, $-T_1-OR_{40}$, et $-T_1-CO_2R_{40}$ dans lesquels R_{40} , R_{50} , T_1 et n_1 sont tels que définis dans la formule (I),

⇒ T représente un groupement $-CH_2-$, ou $-CH_2-O-$ dans lequel l'atome d'oxygène est relié au groupement A des composés de formule (I).

D'une façon préférée R_1 représente un groupement choisi parmi (C_2-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkoxy, trifluorométhoxy, et $-R_6$ dans lequel R_6 représente un groupement choisi parmi phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements tels que définis dans la formule (I), cyclohexyle, et un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

Selon une autre variante particulièrement avantageuse de l'invention, R_1 représente un groupement choisi parmi :

- phényle éventuellement substitué par un groupement choisi parmi atome d'halogène, hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, phénoxy, trifluorométhoxy, acyle,

(C₁-C₄)alkylsulfone, -T-CO₂R₄₀ et -T-CN dans lesquels T et R₄₀ sont tels que définis dans la formule (I),

- cyclohexyle,
- 4-pyridyle, 3-pyridyle, 5-pyrimidyle, N-pyrrolydinyne, 1-méthylpyrrol-3-yl, 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl, et 2-hydroxy-4-pyridyle.

D'une façon avantageuse R₃ représente un groupement R₇ choisi parmi phényle, cyclohexyle, et pyridyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi (C₁-C₆)alkyle, -OR₈, -NR₈R₉, -CO₂R₈, -V-OR₈, -V-NR₈R₉ et -V-CO₂R₈ dans lesquels V représente une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₄)alkénylène linéaire ou ramifiée, R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et R₉ représente un atome d'hydrogène.

Selon une variante préférée de l'invention, R₃ représente un groupement -U-R₁₁ dans lequel U représente une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée et R₁₁ représente un groupement choisi parmi -CO₂R₁₂ et -R₁₄ dans lesquels :

- ⇒ R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⇒ R₁₄ représente un groupement choisi parmi phényle, cyclohexyle, morpholinyle, et pyridyle chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₆)alkyle, -CO₂R₁₅, et -W-CO₂R₁₅, dans lesquels R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et W représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée.

Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, des variantes et des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention concerne aussi les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I). Une revue des sels pharmaceutiquement acceptables est notamment décrite dans *J. Pharm. Sci.*, **1977**, 66, 1-19.

Les acides pharmaceutiquement acceptables signifient les acides non toxiques organiques ou minéraux. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, nitrique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, benzoïque, toluènesulfonique, etc...

Les bases pharmaceutiquement acceptables signifient les bases non toxiques organiques ou minérales.

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de calcium, la triéthylamine, la tertbutylamine, la 2-diéthylaminoéthanol, l'éthanolamine, l'éthylènediamine, la dibenzyléthylènediamine, la piperidine, la pyrrolidine, la morpholine, la piperazine, la benzylamine, l'arginine, la lysine, l'histidine, la glucamine, la glucosamine, les hydroxides d'ammonium quaternaire, etc...

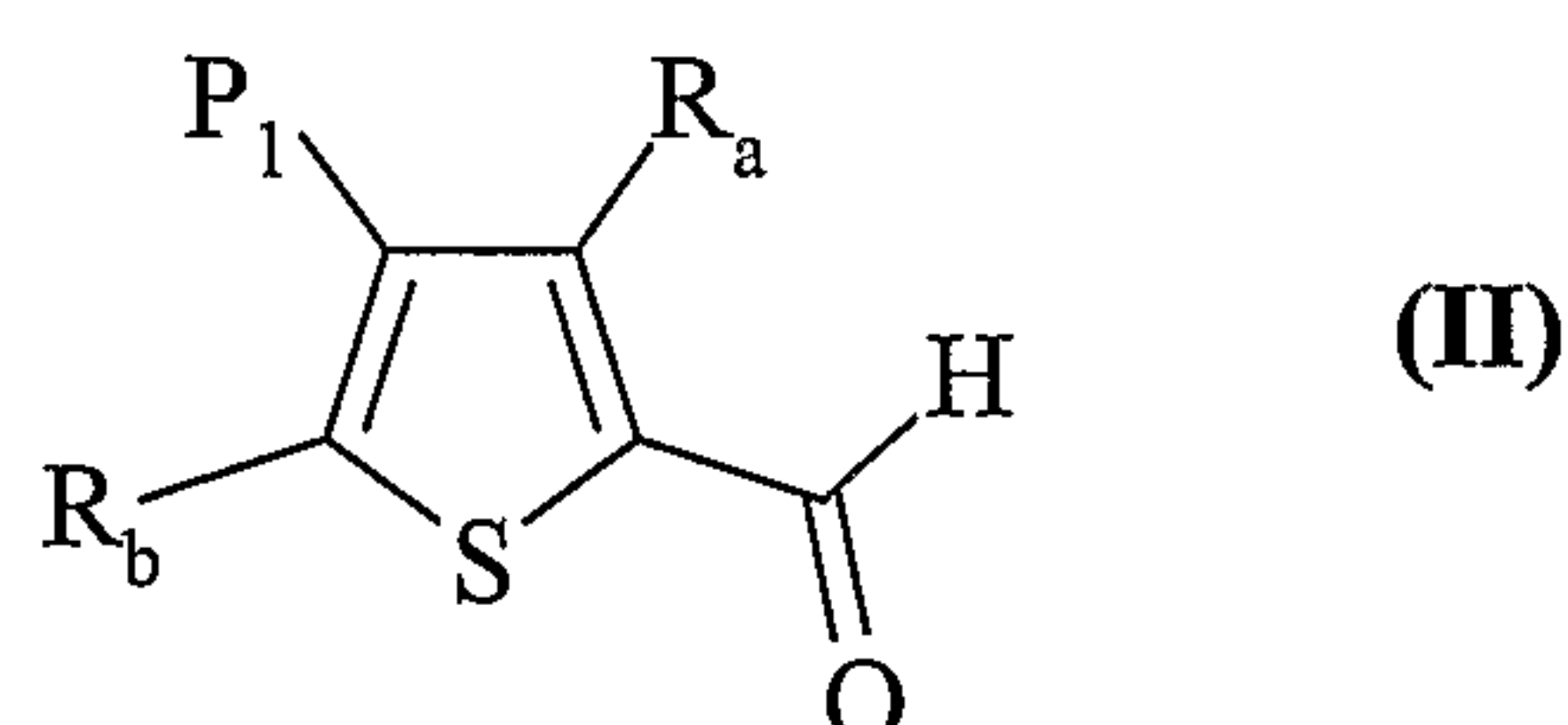
D'une façon générale on comprend par isomères des composés de l'invention, les isomères optiques tels que les énantiomères et les diastéréoisomères. Plus particulièrement, les formes énantiomères pures des composés de l'invention peuvent être séparées à partir des mélanges d'énantiomères qui sont mis à réagir avec un agent libérable de dédoublement des racémiques, ledit agent existant quant à lui sous la forme d'un énantiomère pur, permettant d'obtenir les diastéréoisomères correspondants. Ces diastéréoisomères sont ensuite séparés selon les techniques de séparation bien connues de l'homme de l'art, telles que la cristallisation ou la chromatographie, puis l'agent de dédoublement est éliminé en utilisant les techniques classiques de la chimie organique, pour conduire à l'obtention d'un énantiomère pur. D'une autre façon les formes énantiomères pures des composés de l'invention peuvent être séparées par chromatographie sur colonne chirale.

Les composés de l'invention qui sont présents sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, sont isolés sous forme pure par l'utilisation des techniques classiques de séparation telles que les chromatographies.

Dans certains cas particuliers, le procédé de séparation des composés de l'invention peut conduire à la formation prédominante d'un énantiomère ou d'un diastéréoisomère par rapport à l'autre.

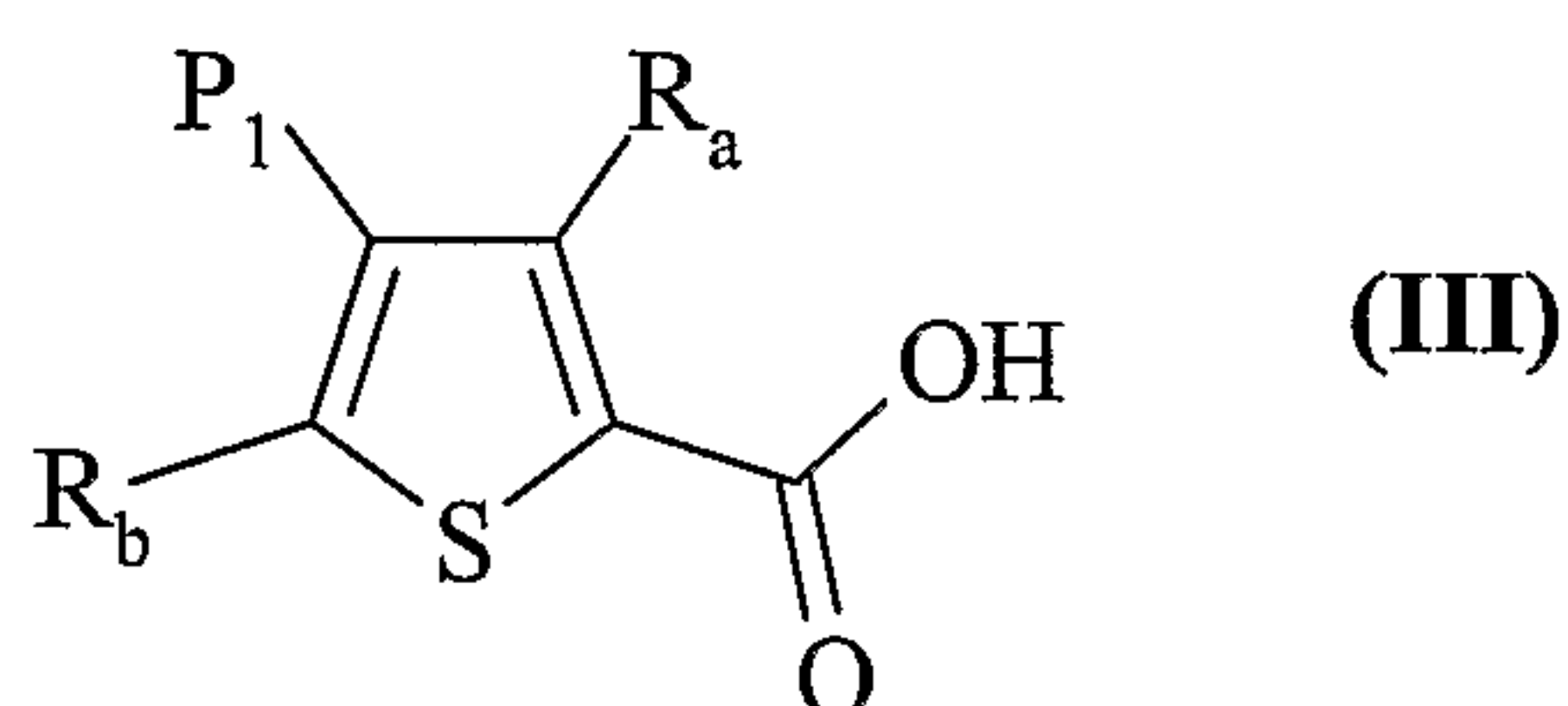
L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I).

5 Plus particulièrement les composés de formule (I) peuvent être obtenus à partir des composés de formule (II) :



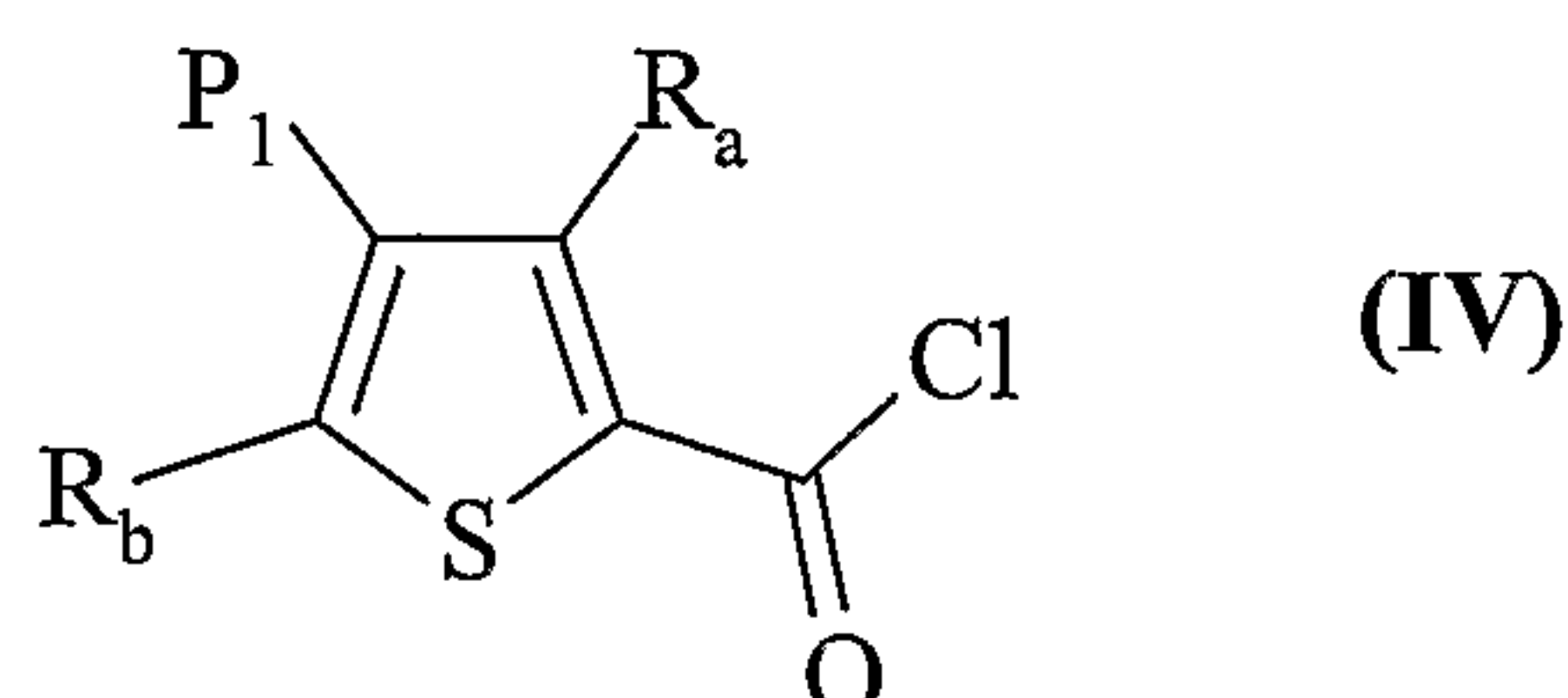
dans laquelle R_a et R_b sont tels que définis dans la formule (I) et P_1 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

10 composés de formule (II) qui sont soumis à des conditions d'oxydation en présence, par exemple, de nitrate d'argent en milieu basique et polaire, pour donner les composés de formule (III) :



dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment,

15 composés de formule (III) qui sont éventuellement transformés en chlorures d'acide correspondant (IV) par action du chlorure d'oxalyle par exemple,

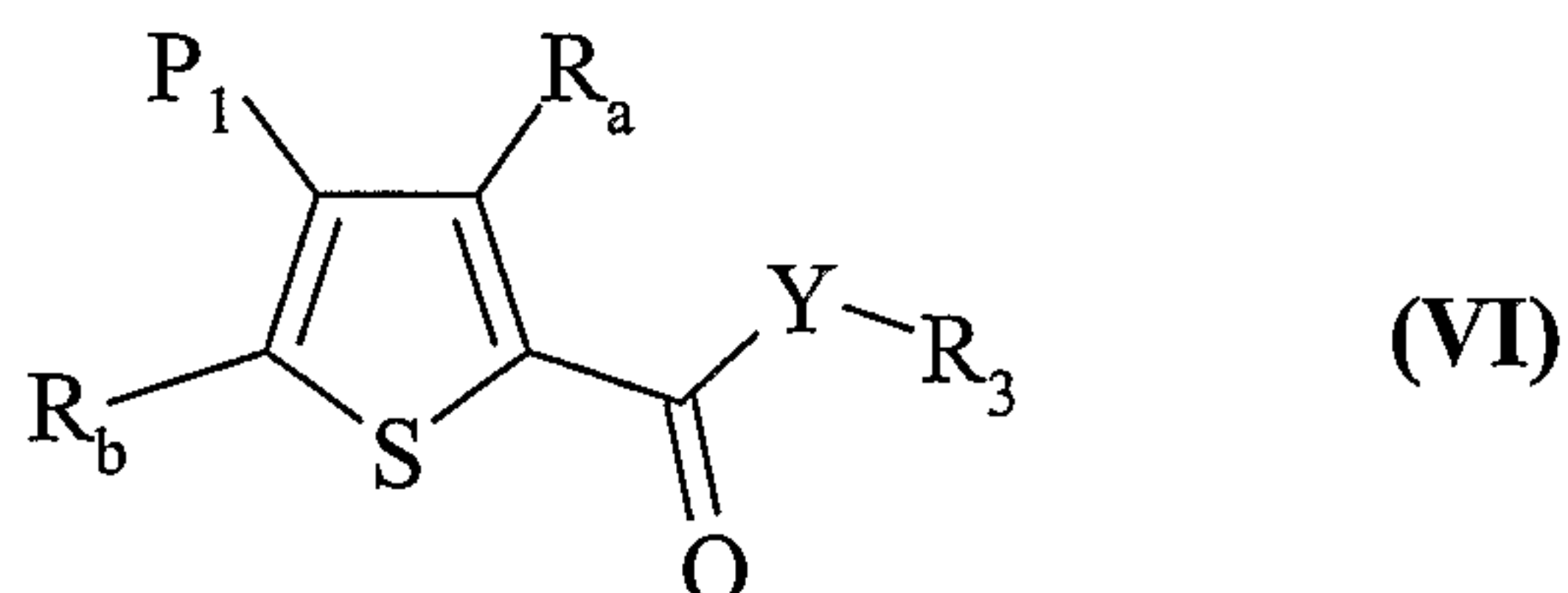


dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment,

ou qui sont traités directement, dans des conditions de couplage peptidique en présence par exemple de HATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluorophosphate) et dans un milieu basique, avec un composé de formule (V) :



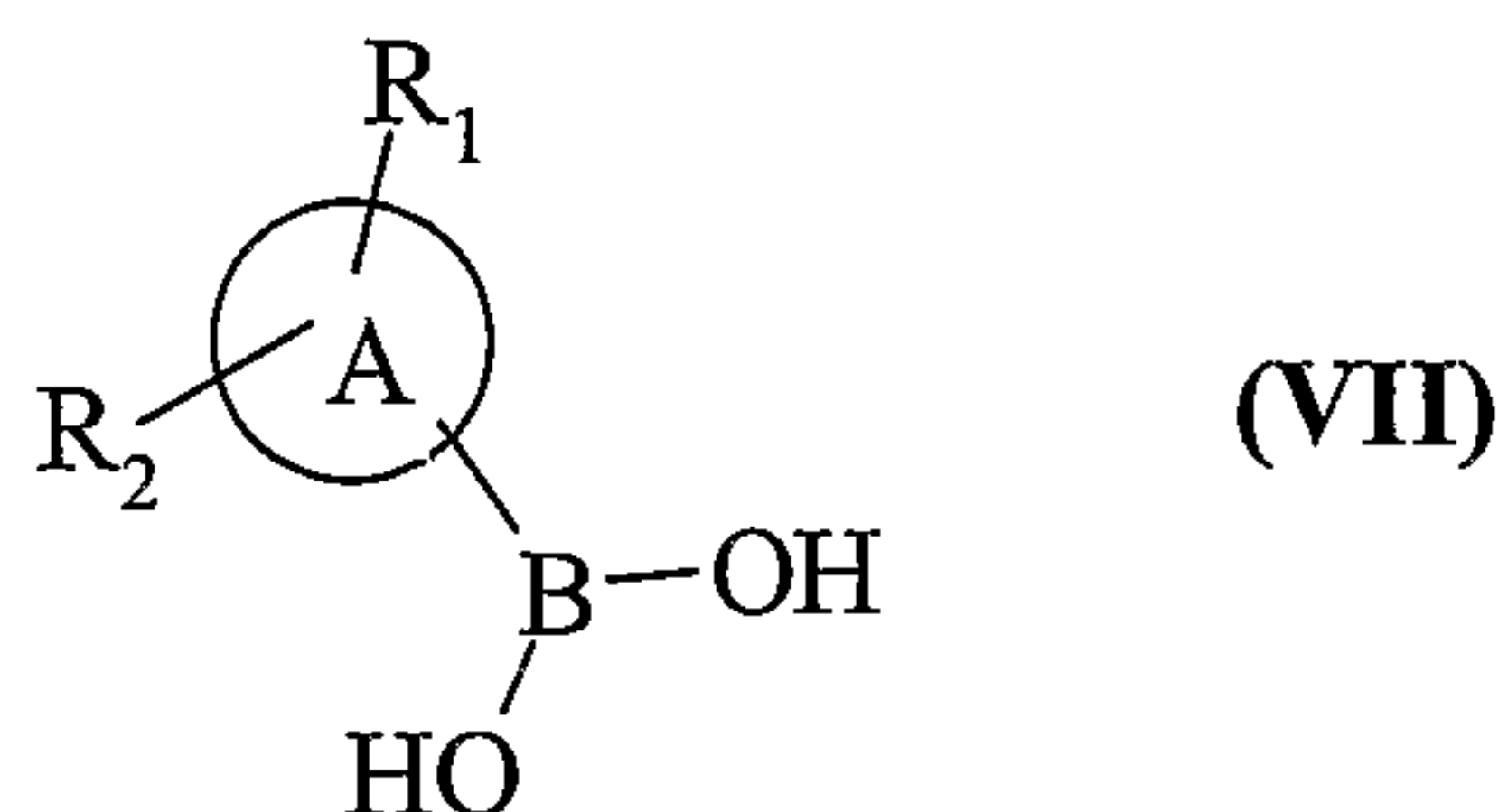
- 5 dans laquelle Y et R₃ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I), pour conduire aux composés de (VI) :



dans laquelle R_a, R_b, R₃, Y et P₁ sont tels que définis précédemment,

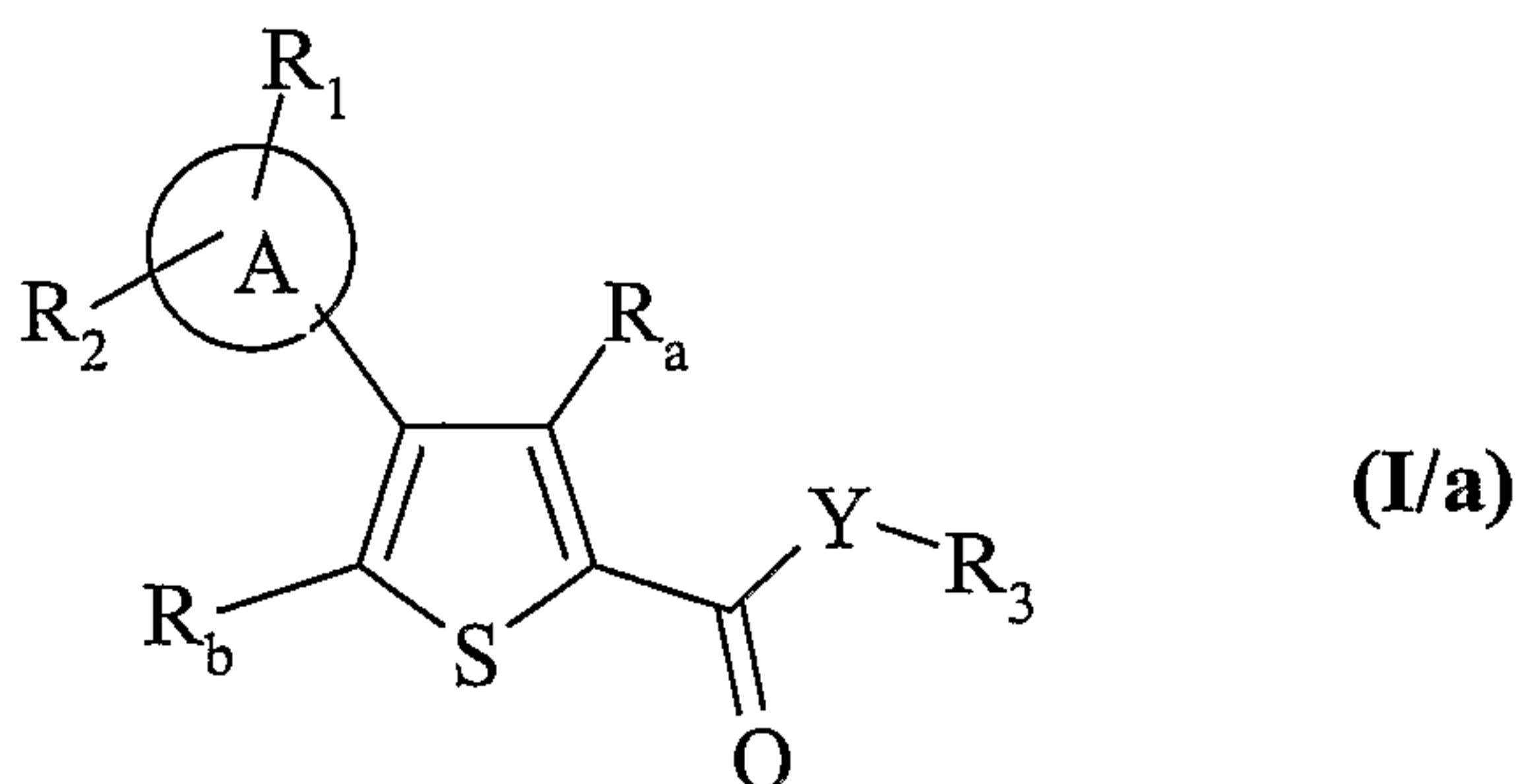
composés de formule (VI) qui sont :

- 10 • soit mis à réagir, dans des conditions basiques de couplage au palladium, avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle A, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I),

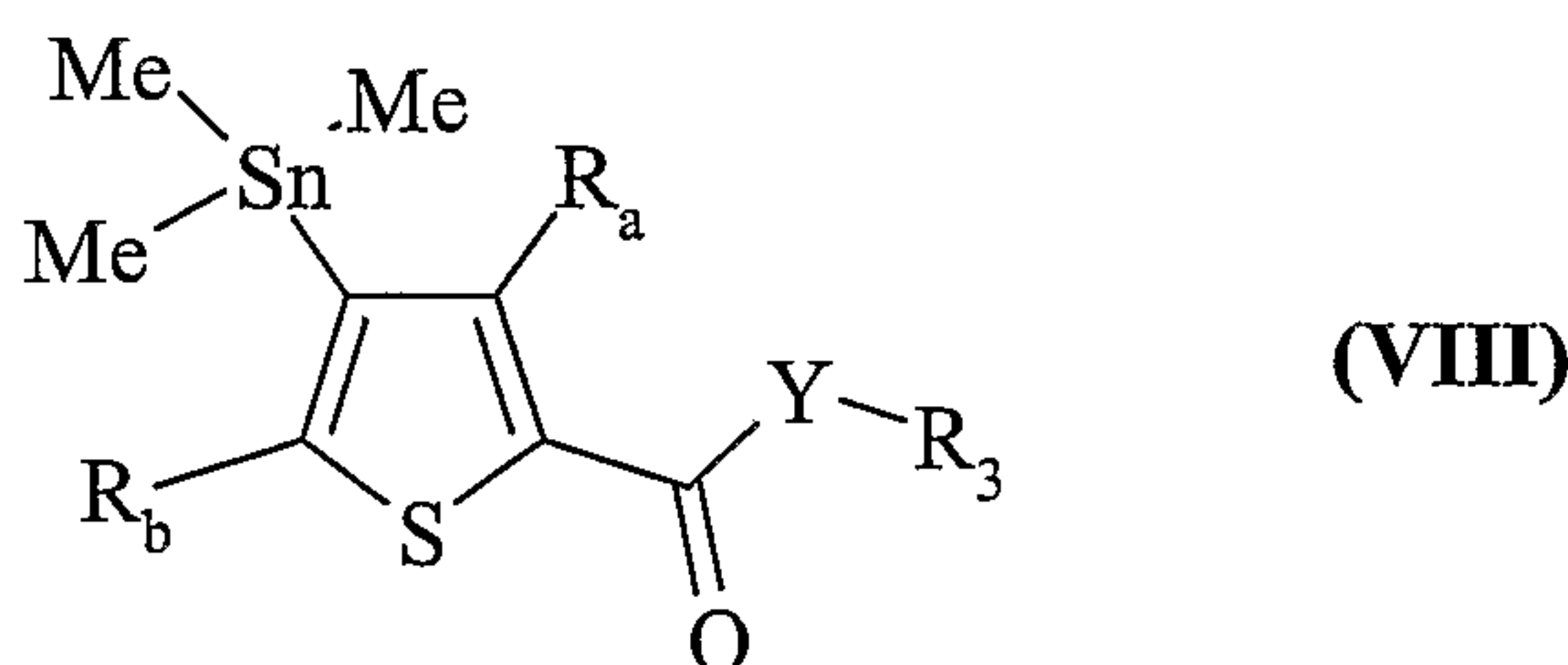
- 15 pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, R₃, Y et A sont tels que définis précédemment,

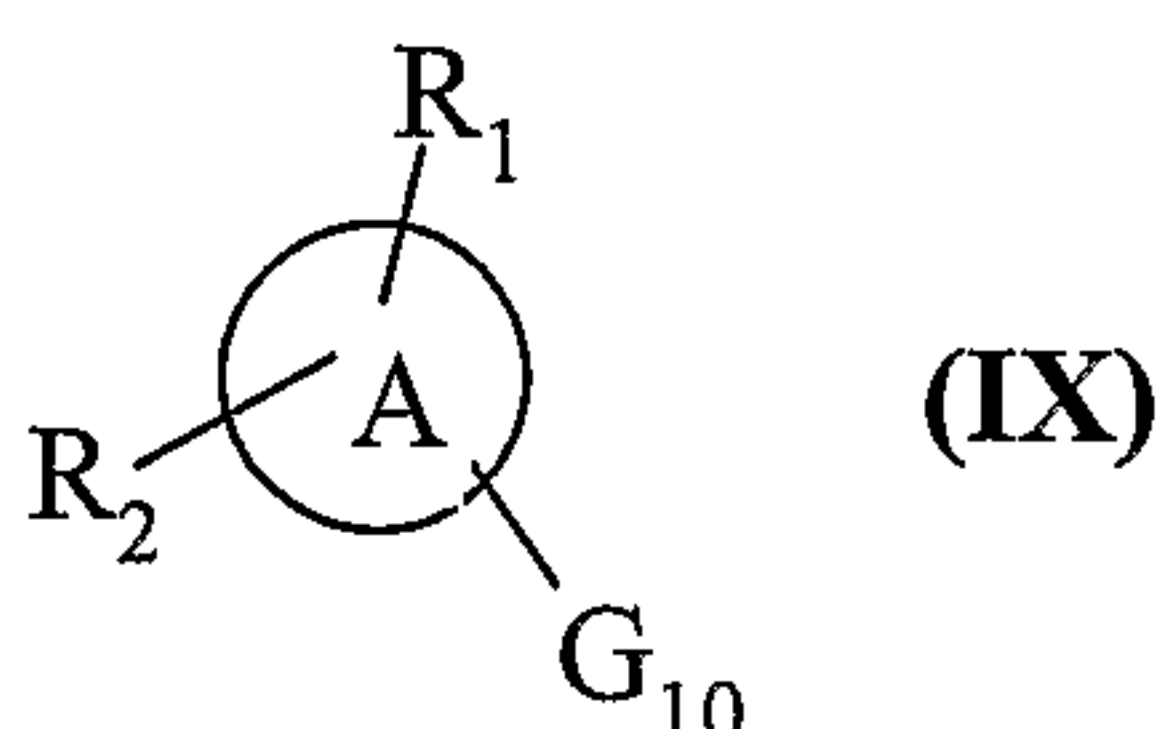
- soit traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (VIII) :

17



dans laquelle R_a , R_b , R_3 et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (VIII) qui sont mis à réagir :

➤ avec un composé de formule (IX) :



5

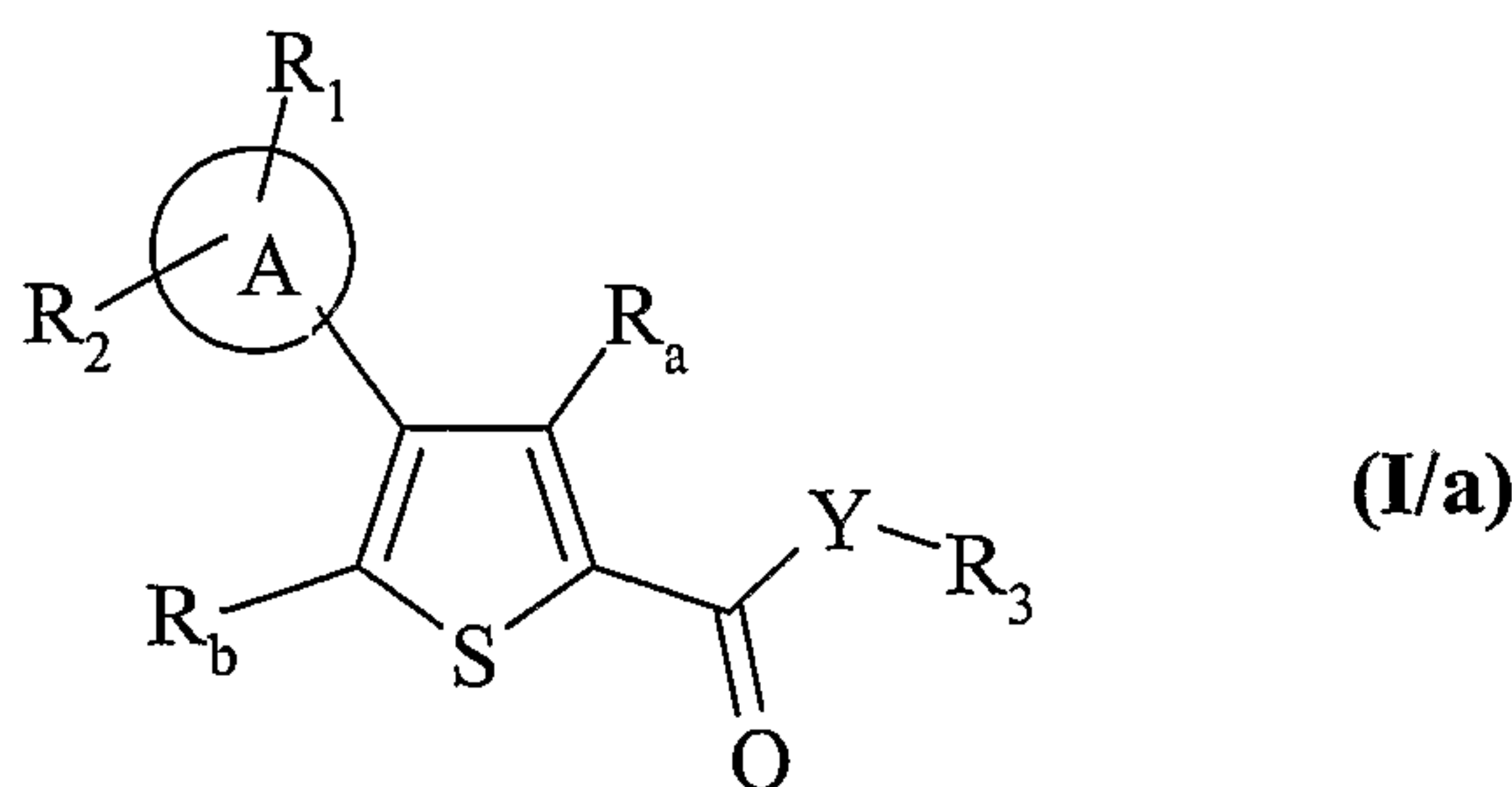
dans laquelle R_1 , R_2 et A ont les mêmes significations que dans la formule (I) et G_{10} représentent un atome d'halogène choisi parmi chlore et brome ou un groupement triflate,

➤ soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où G_{10} représente un groupement triflate,

10

➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr_2 et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où G_{10} représente un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/a) :

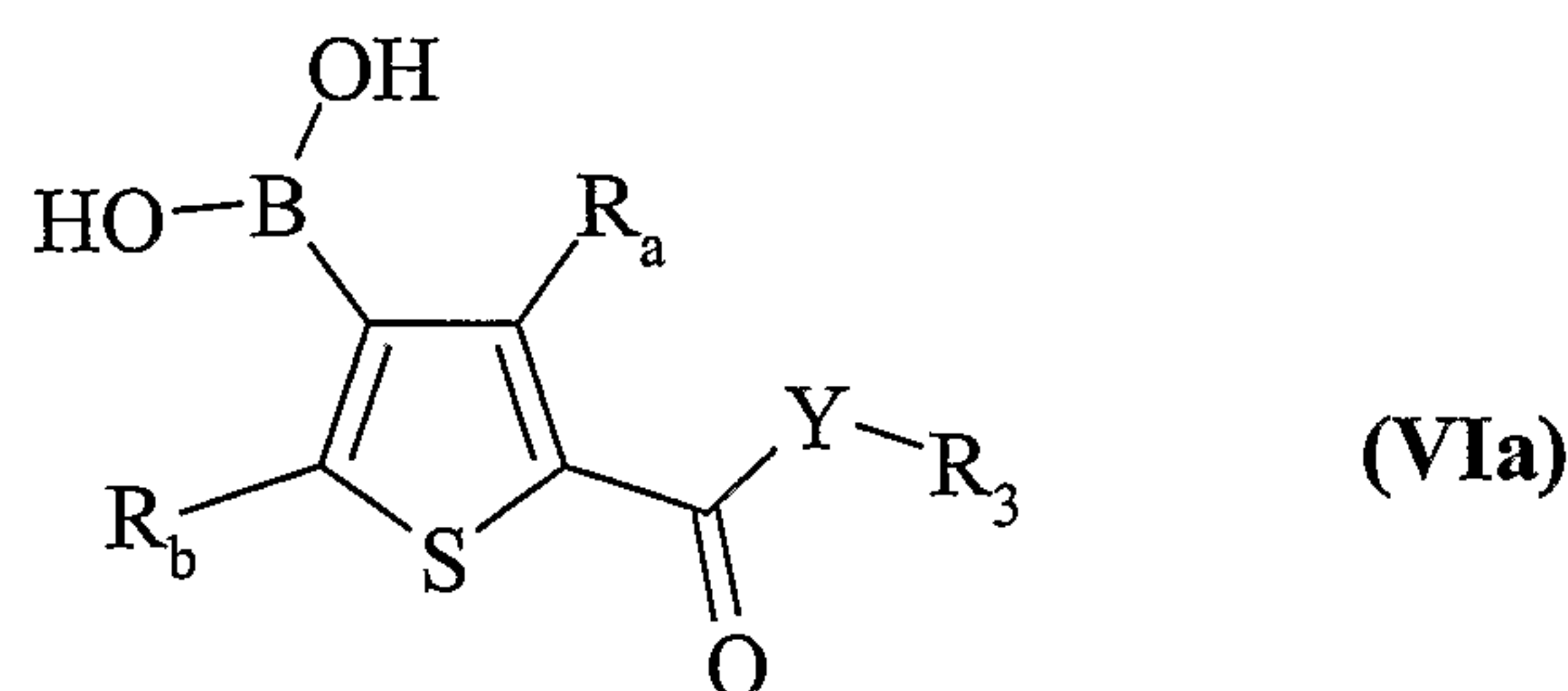


15

dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_3 , Y et A sont tels que définis précédemment,

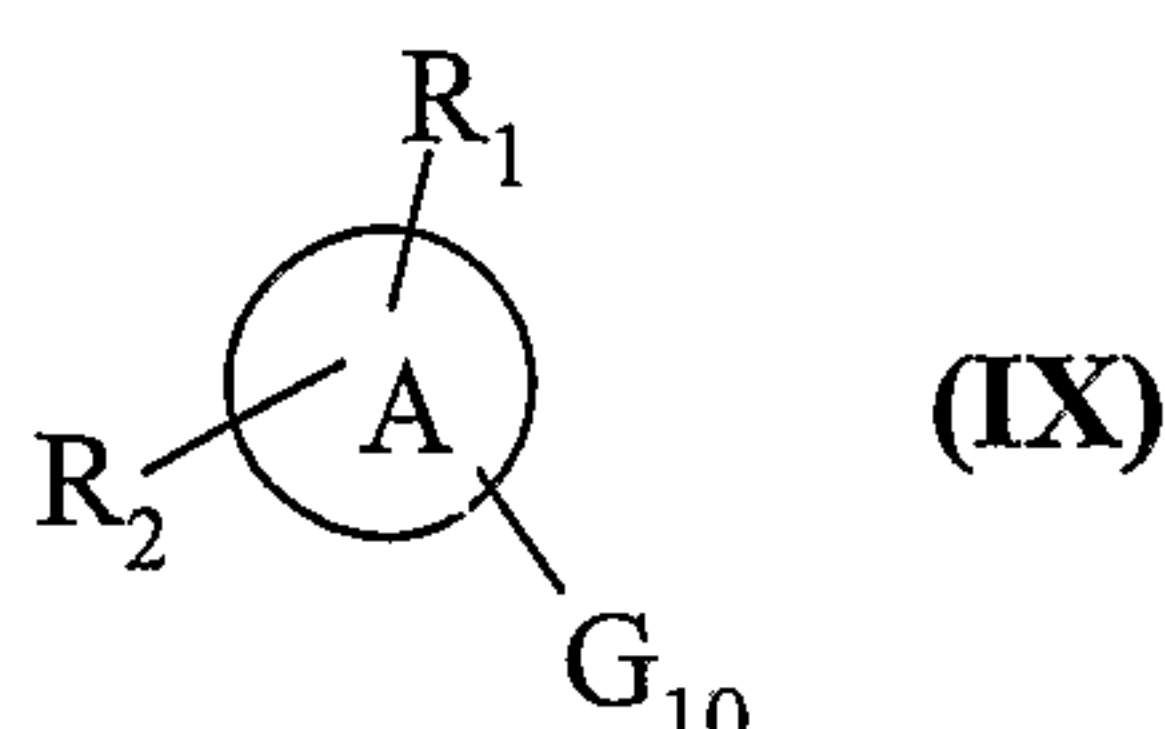
- soit traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi d'une réaction d'oxydation par action, par exemple, de periodate de sodium, pour conduire aux composés de formule (VIa) :

18



dans laquelle R_a , R_b , R_3 et Y sont tels que définis précédemment,

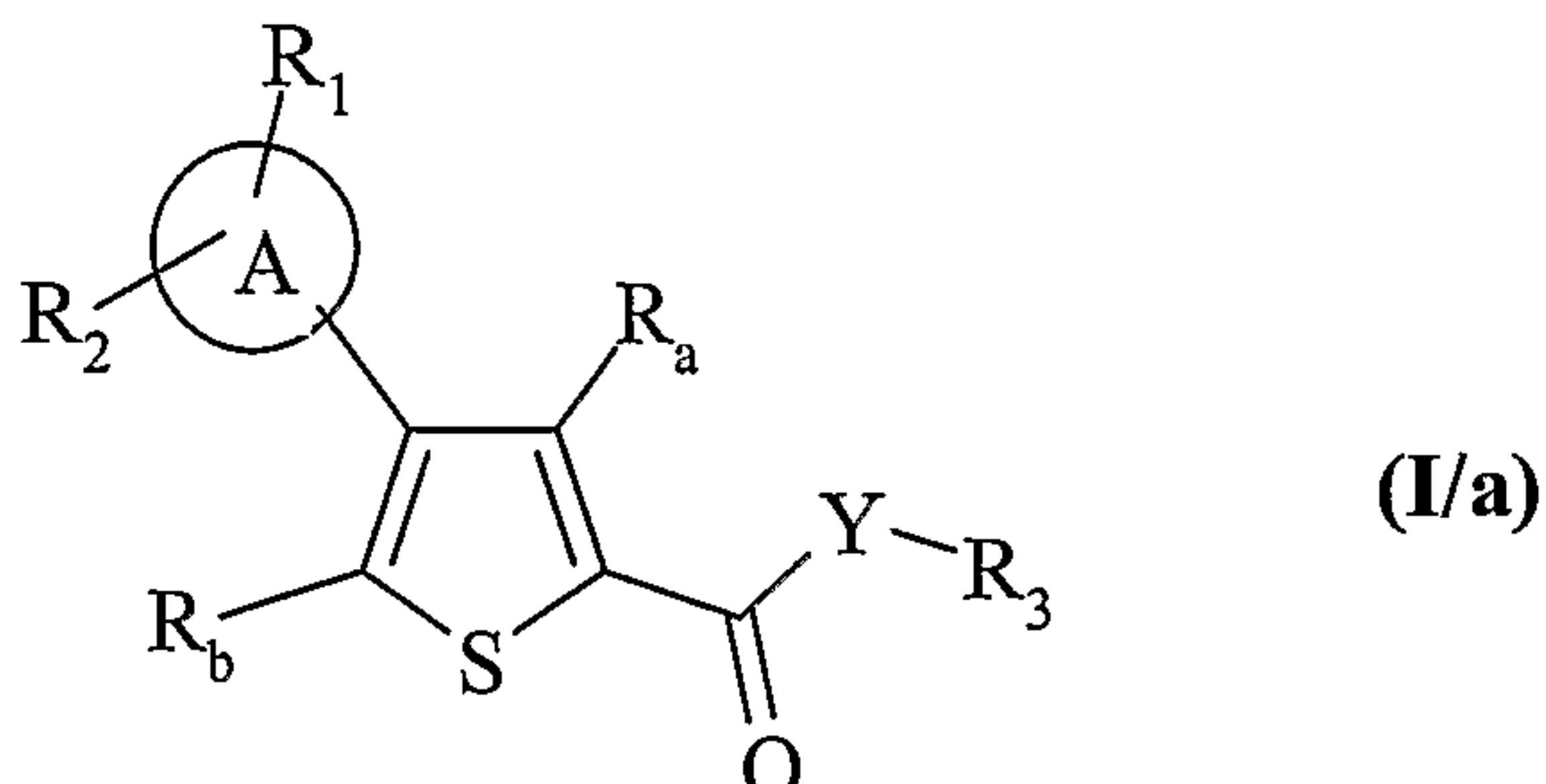
composés de formule (VIa) qui sont mis à réagir dans des conditions basiques de couplage au palladium avec un composé de formule (IX) :



5

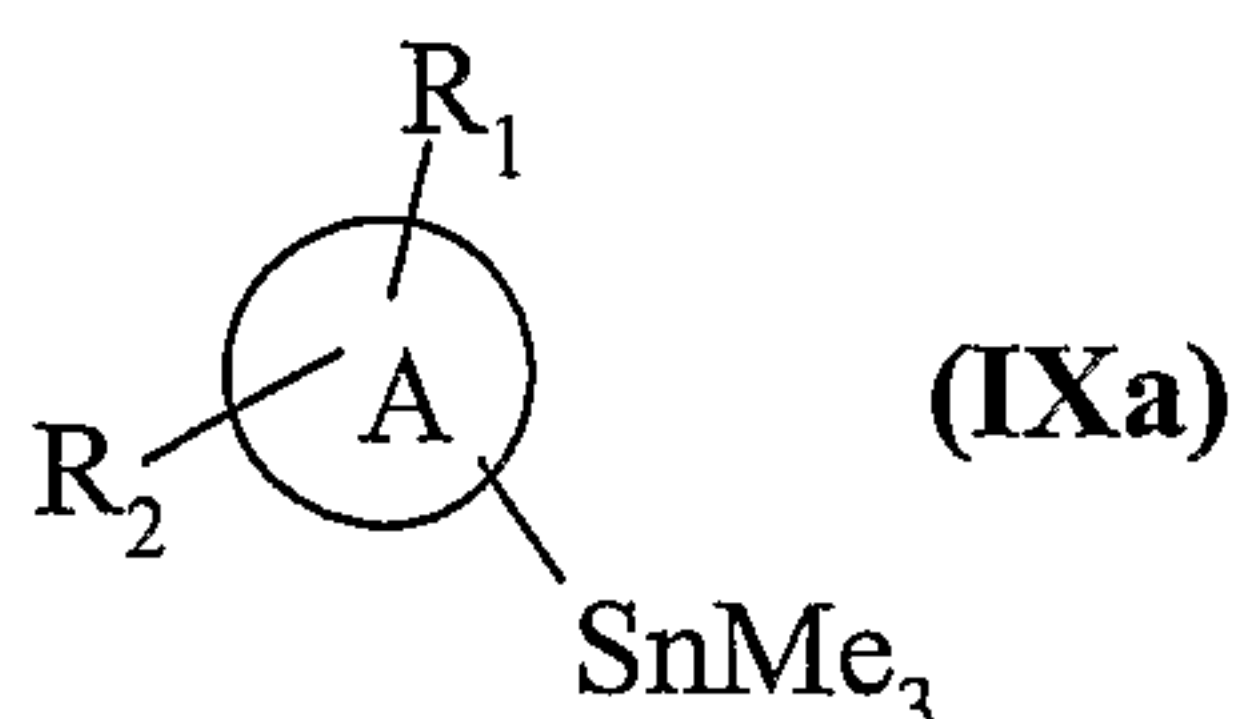
dans laquelle A , R_1 , R_2 et G_{10} sont tels que définis précédemment,

pour conduire également aux composés de formule (I/a), tels que définis précédemment :



dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_3 , Y et A sont tels que définis précédemment,

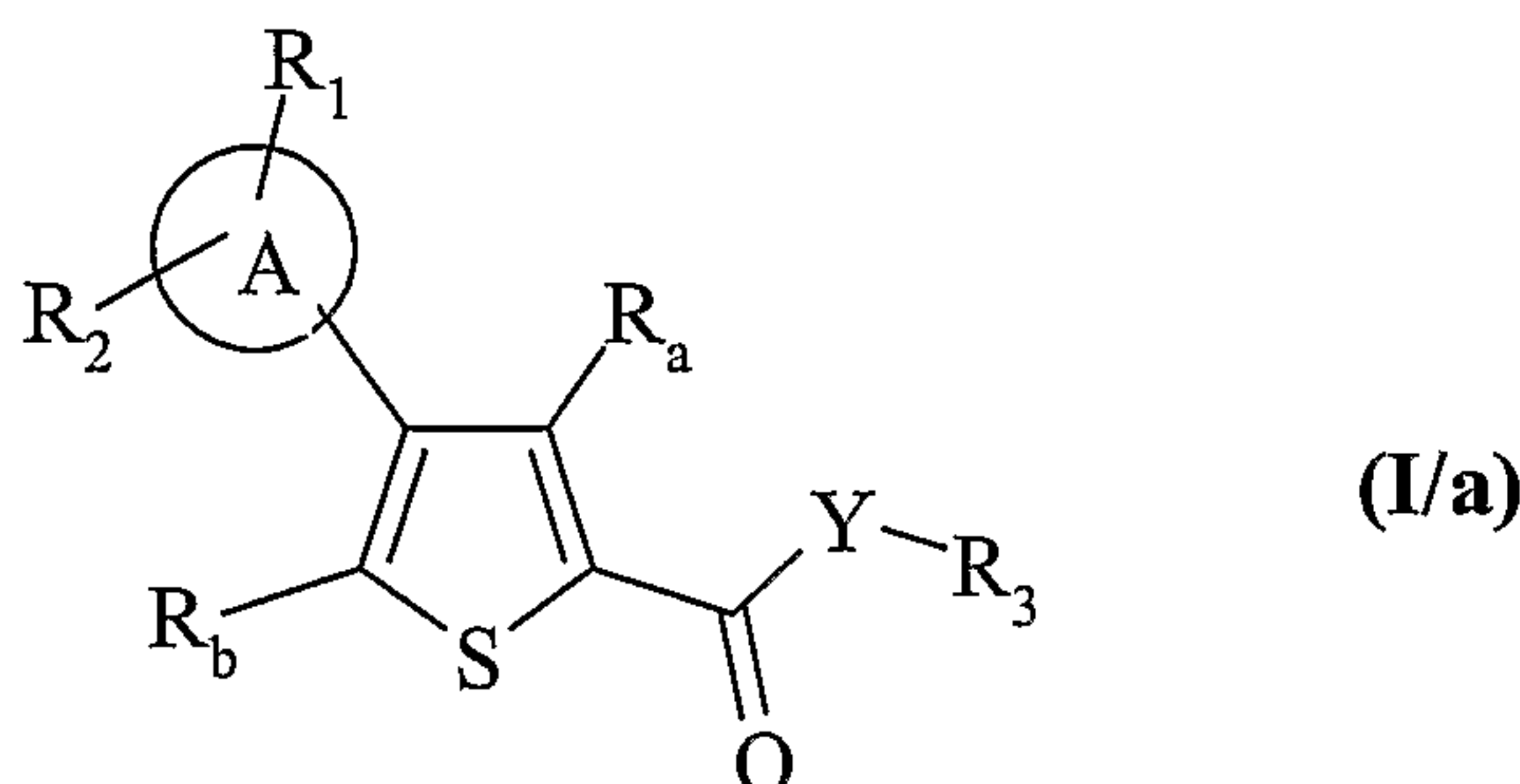
- 10 • soit mis à réagir avec un composé de formule (IXa), (lesdits composés de formule (IXa) étant obtenus par traitement des composés de formule (IX) tels que définis précédemment, avec de l'hexaméthyldiétain en présence d'un catalyseur au palladium) :



dans laquelle A , R_1 , et R_2 sont tels que définis dans la formule (I),

- 15 ➤ soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_1 dans les composés de formule (VI) représente un groupement triflate,

➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr_2 et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_1 dans les composés de formule (VI) représente un atome d'halogène, pour conduire également aux composés de formule (I/a) tels que décrits précédemment :

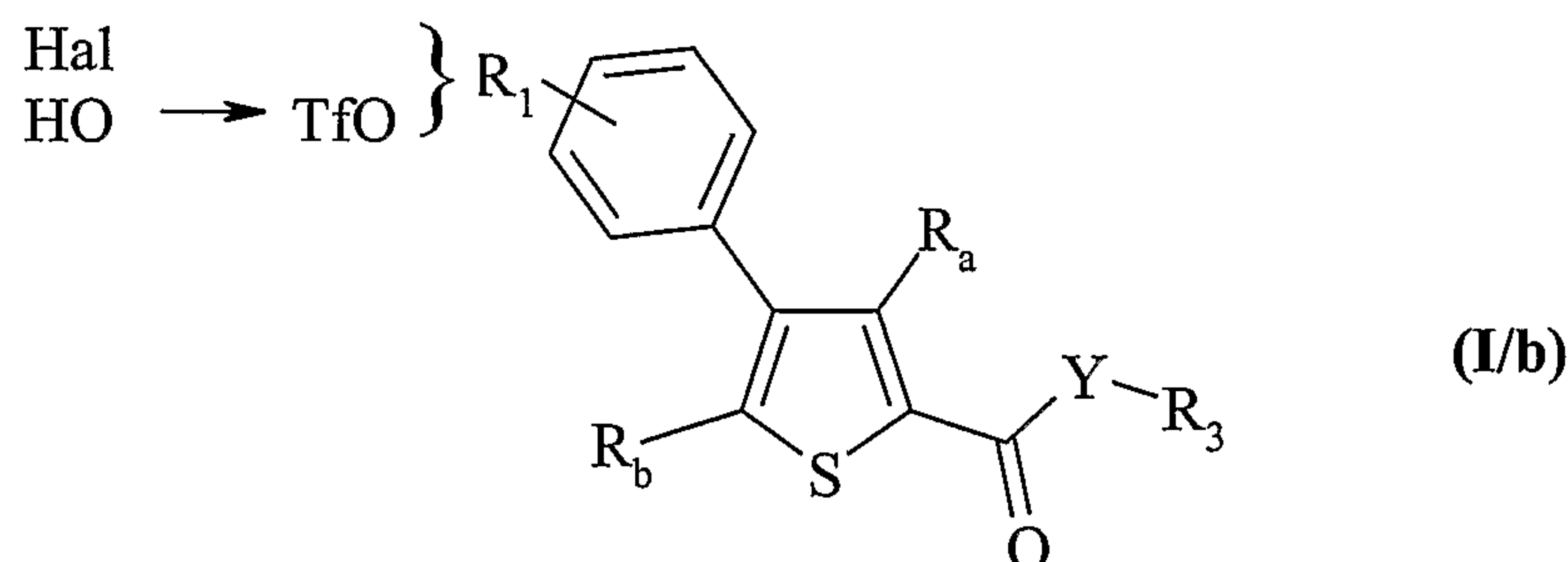


5

dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_3 , Y et A sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/a) dans le cas particulier où ils représentent des composés de formule (I/b) dans lesquels A représente un groupement phényle, R_2 représente un atome d'hydrogène, R_1 représente un groupement hydroxy ou un atome d'halogène (Hal) et R_a , R_b , Y et R_3 ont les mêmes significations que dans la formule (I) :

10

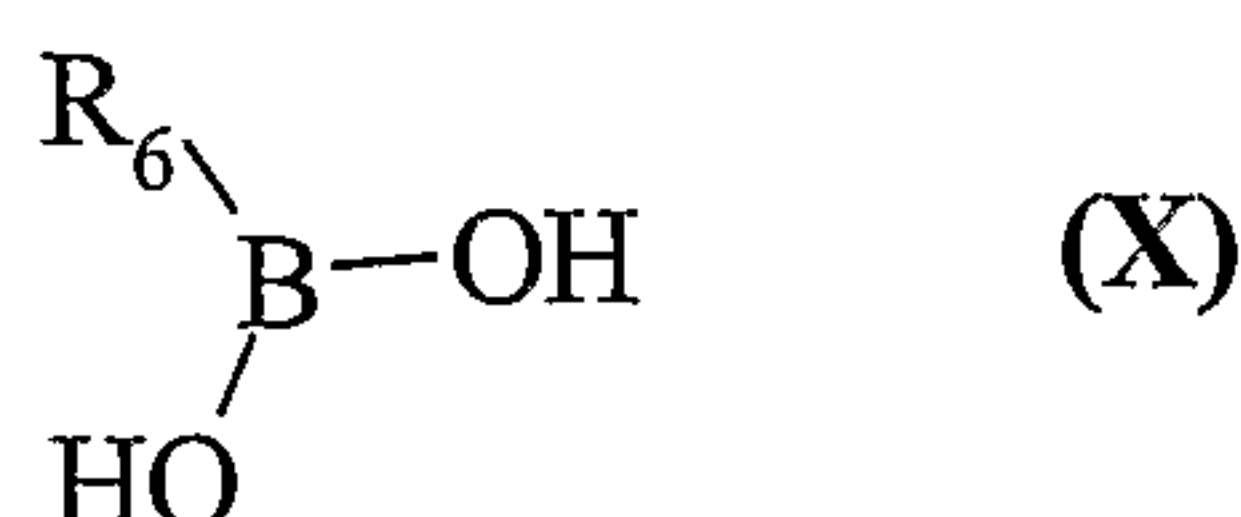


composés de formule (I/b) qui peuvent alors être traités préalablement par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base forte, dans le cas où R_1 représente un groupement hydroxy, pour obtenir le dérivé activé triflate,

15

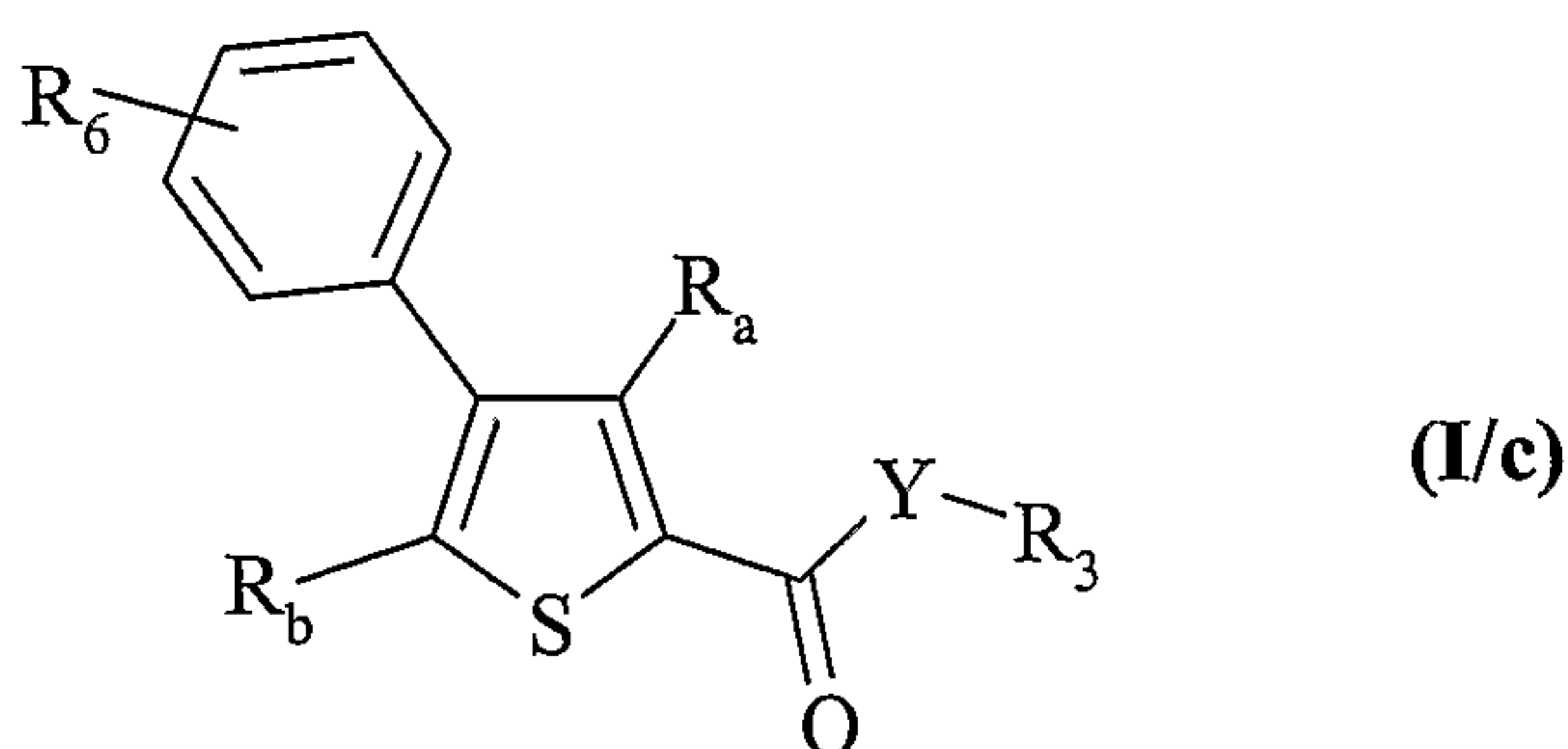
lesdits composés portant un groupement R_1 prenant la définition halogène ou triflate pouvant alors :

o soit être mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (X) :



dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué,

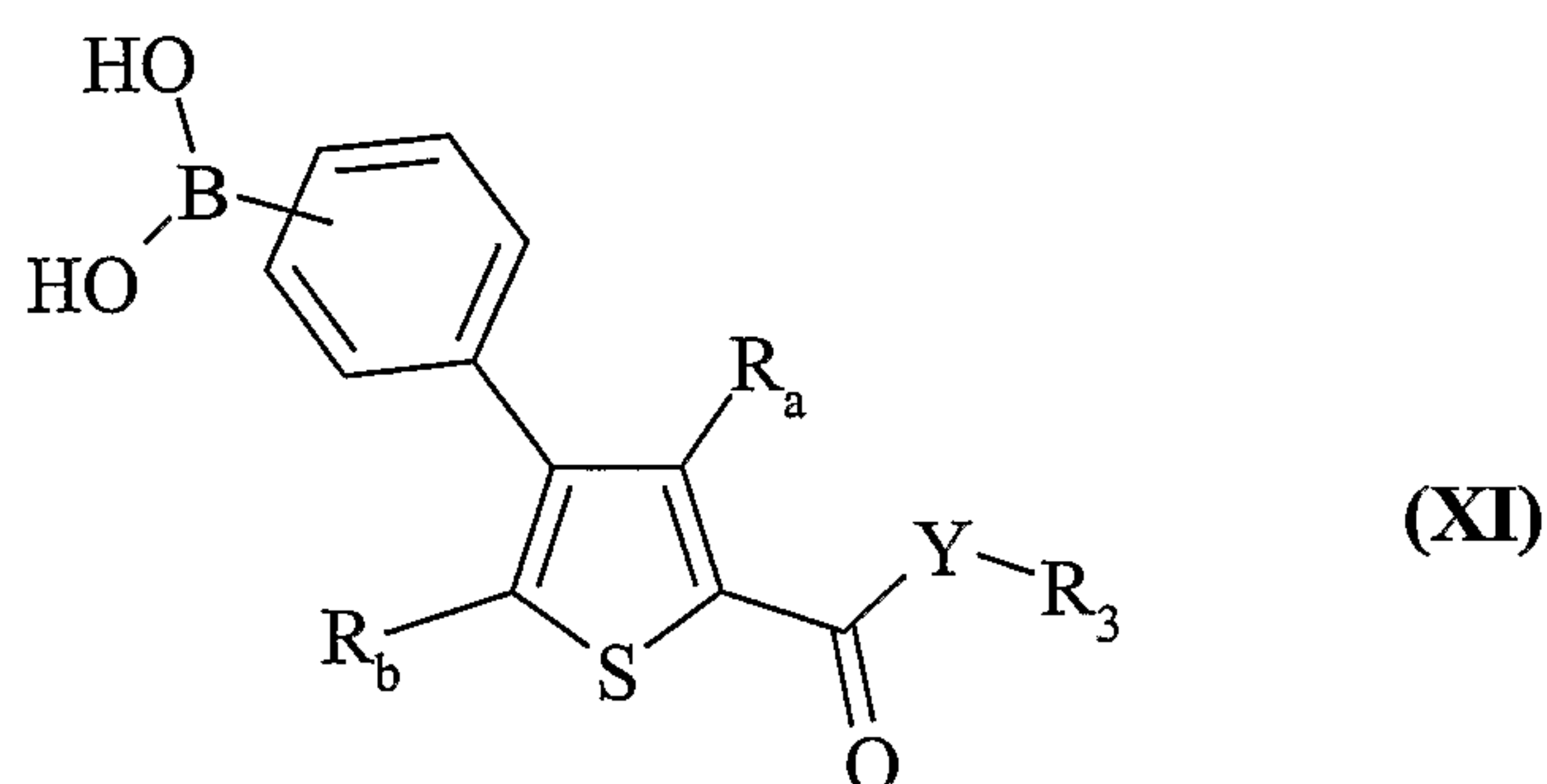
pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi d'une réaction d'oxydation par action, par exemple, de periodate de sodium, pour conduire aux composés de formule (XI) :



10

dans laquelle R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XI) qui sont mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (Xa) :

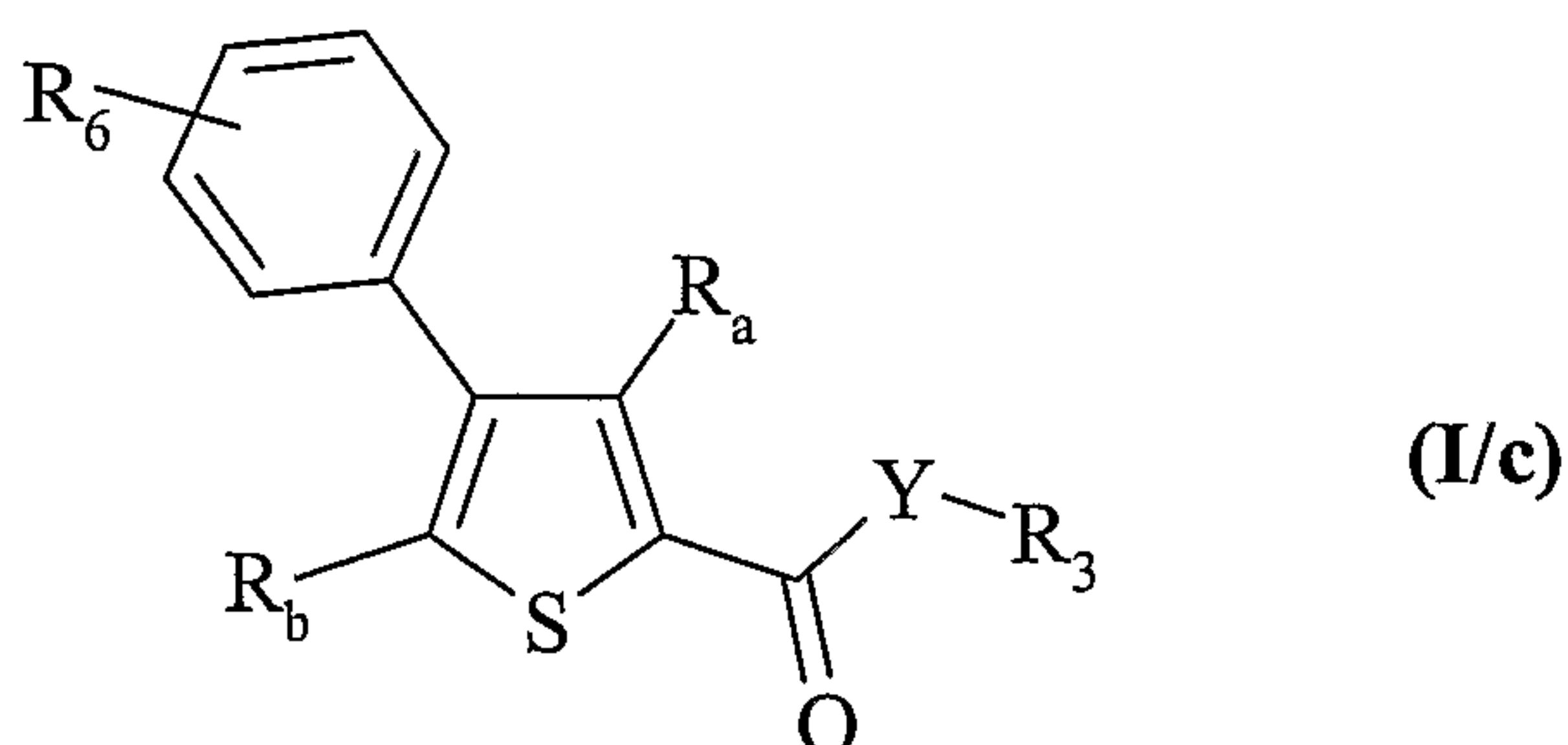


15

dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué, et P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

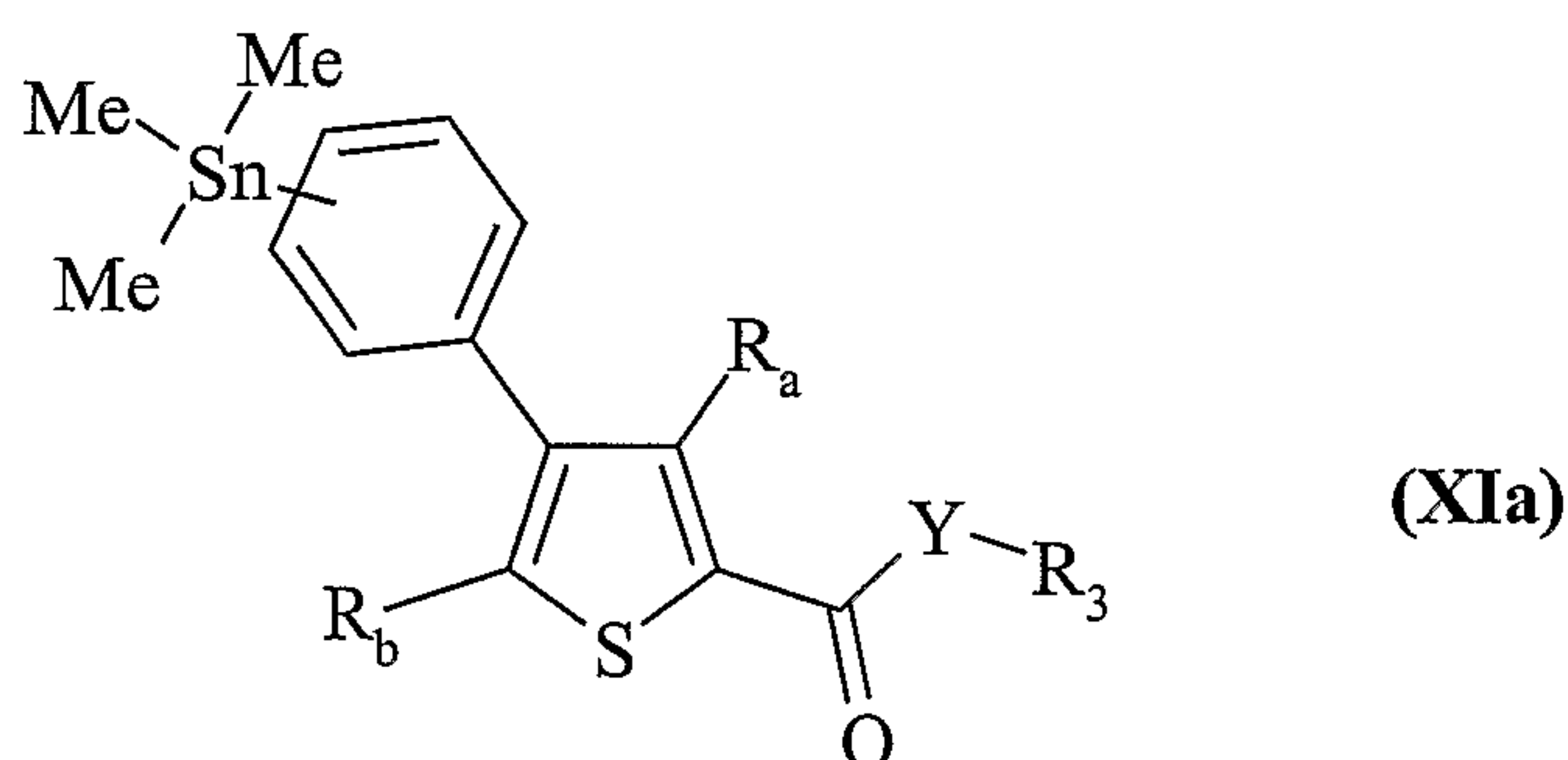
pour conduire également aux composés de formule (I/c), tels que définis précédemment :

21



dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités avec de l'hexaméthyl-diétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XIa) :



5

dans laquelle R_a , R_b , R_3 et Y sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XIa) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (Xa) tel que défini précédemment :



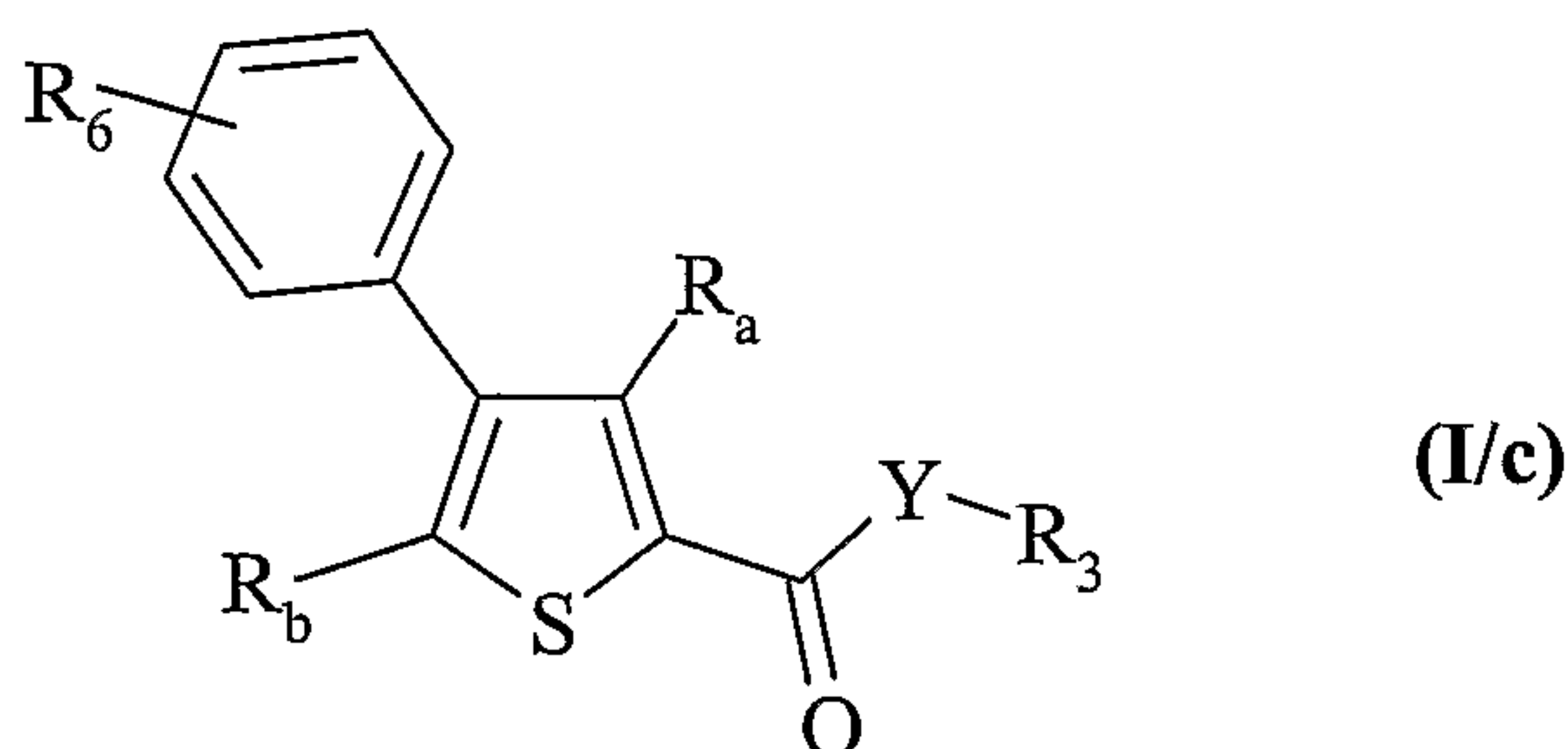
10 dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_2 représente un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_2 représente un atome d'halogène,

15

pour conduire également aux composés de formule (I/c), tels que définis précédemment :

22



dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

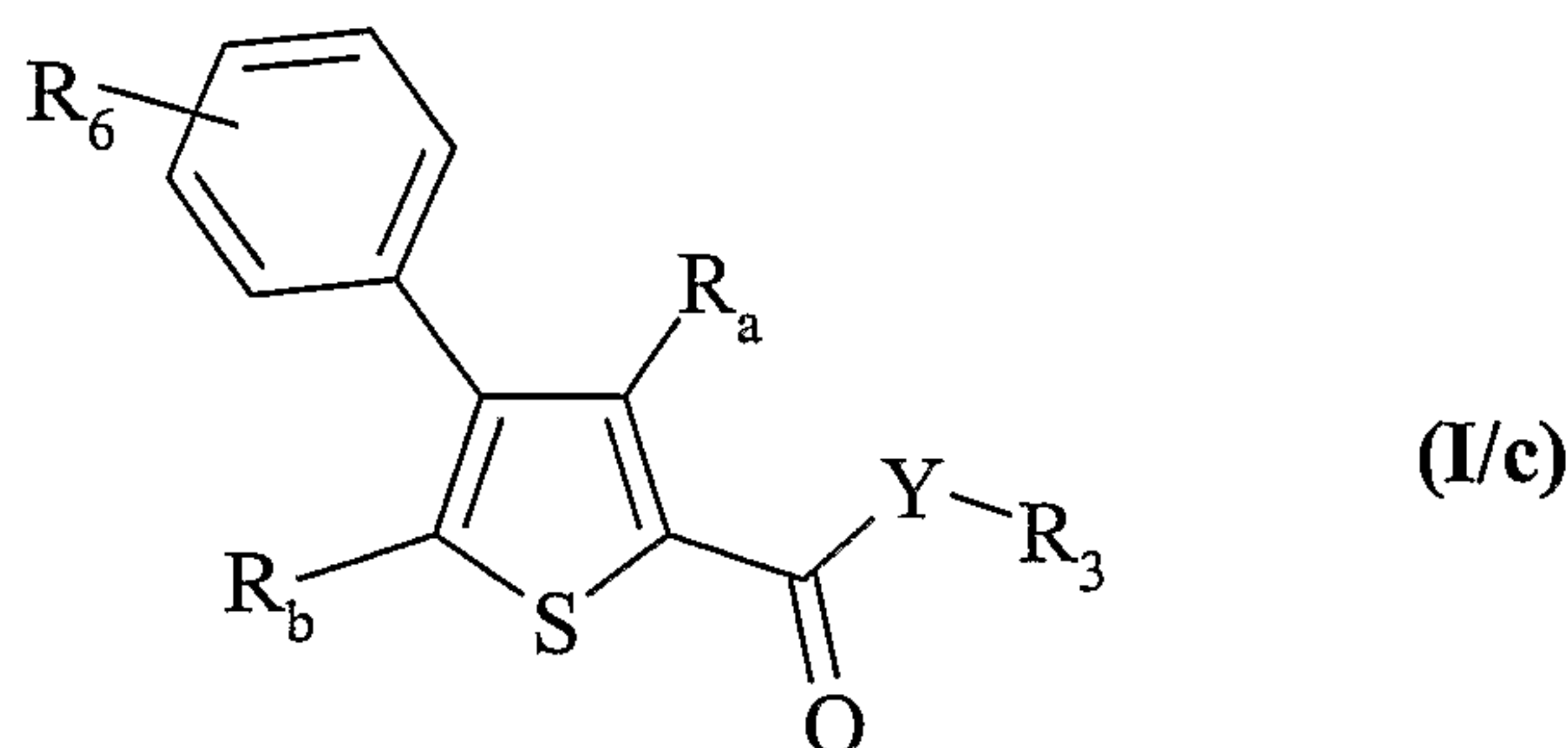
o soit être mis à réagir avec un composé de formule (Xb) (lesdits composés de formule (Xb) étant obtenus par traitement des composés de formule (Xa) tels que définis précédemment, avec de l'hexaméthyldiétain en présence d'un catalyseur au palladium) :



dans laquelle R_6 est tel que défini précédemment,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où les composés de formule (I/b) comportent un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où les composés de formule (I/b) comportent un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/c) tels que décrits précédemment,



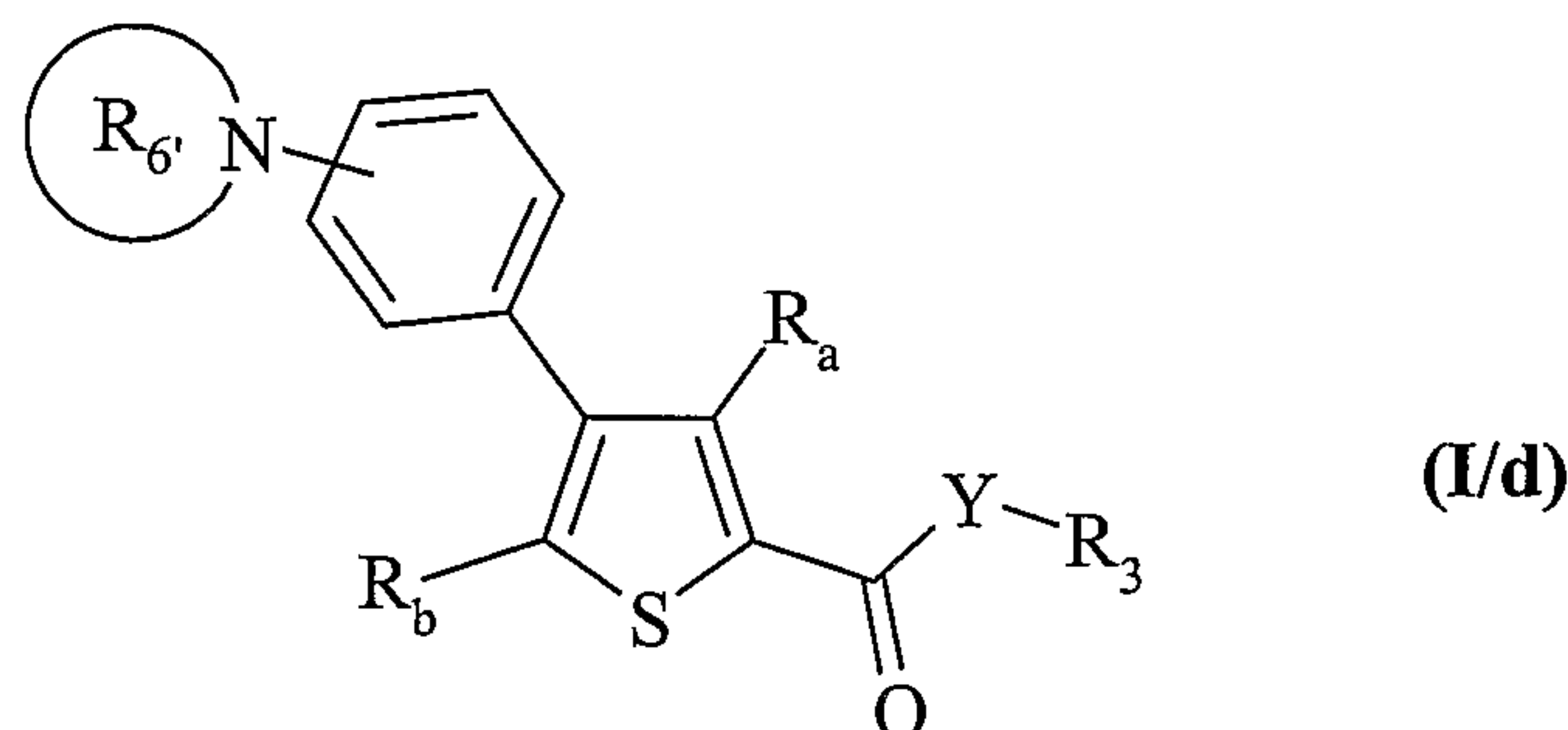
dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être mis à réagir dans des conditions de couplage au palladium, en milieu basique, avec un composé de formule (XII) :



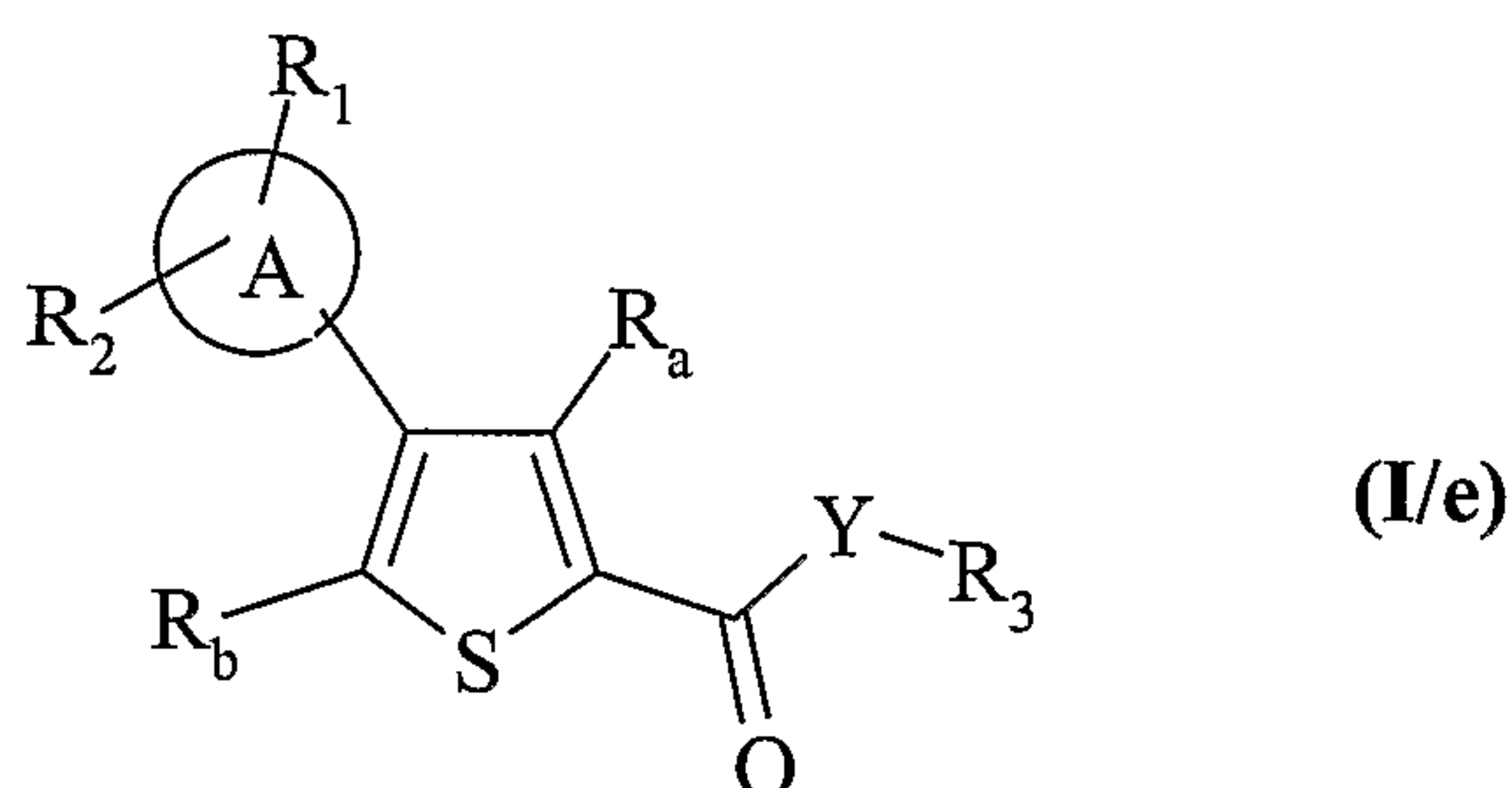
dans laquelle R_6' représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels qu'ils sont définis pour les substituants du groupement R_6 au sein des composés de formule (I),

pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



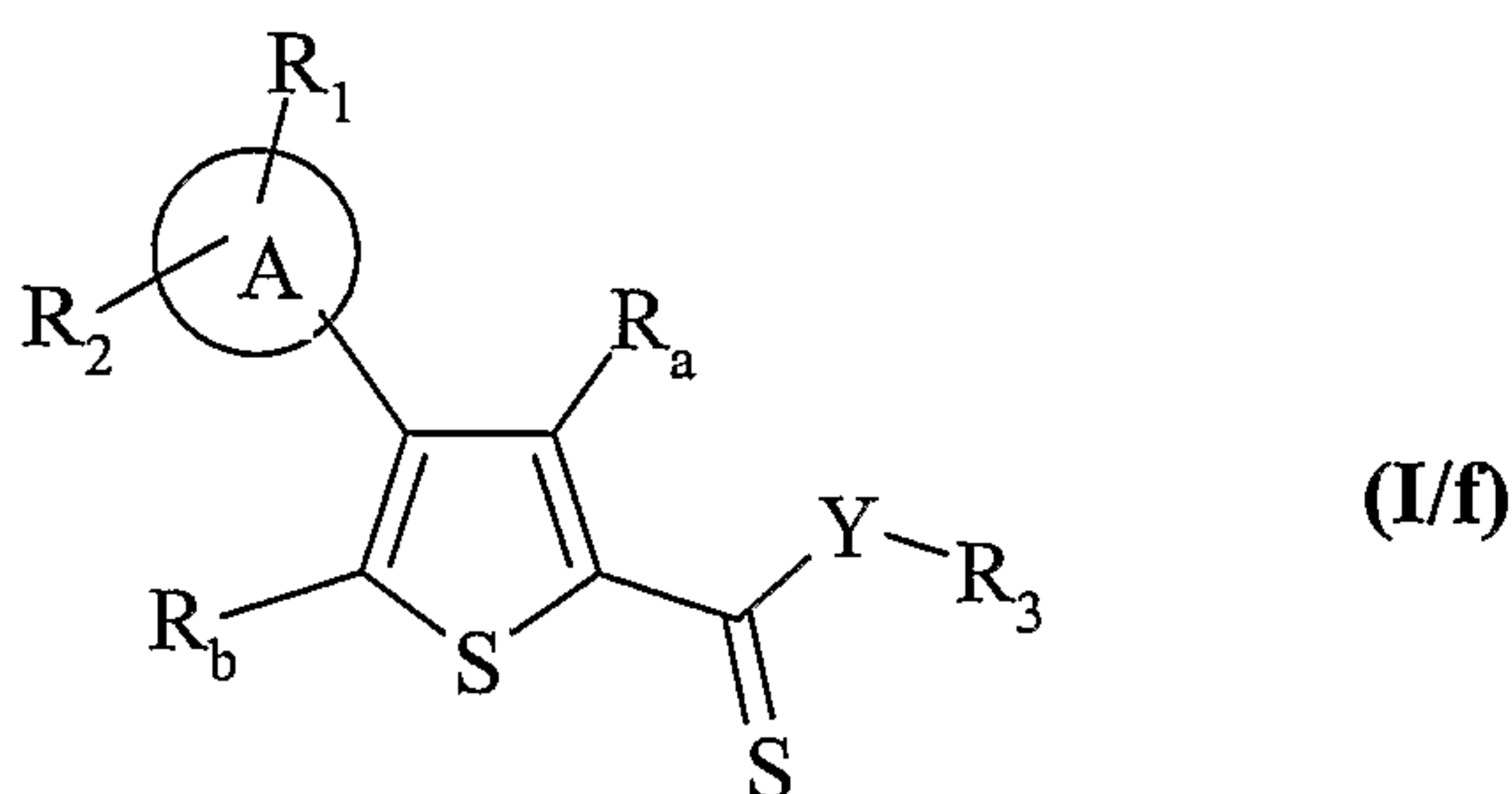
dans laquelle R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment, et R_6' représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué tel que défini dans la formule (I),

5 composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) formant ensemble les composés de formule (I/e) :



dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A, Y et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

10 composés de formule (I/e) qui peuvent être traités par exemple par du [2,4-bis(4-méthoxyphényl)1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide] pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



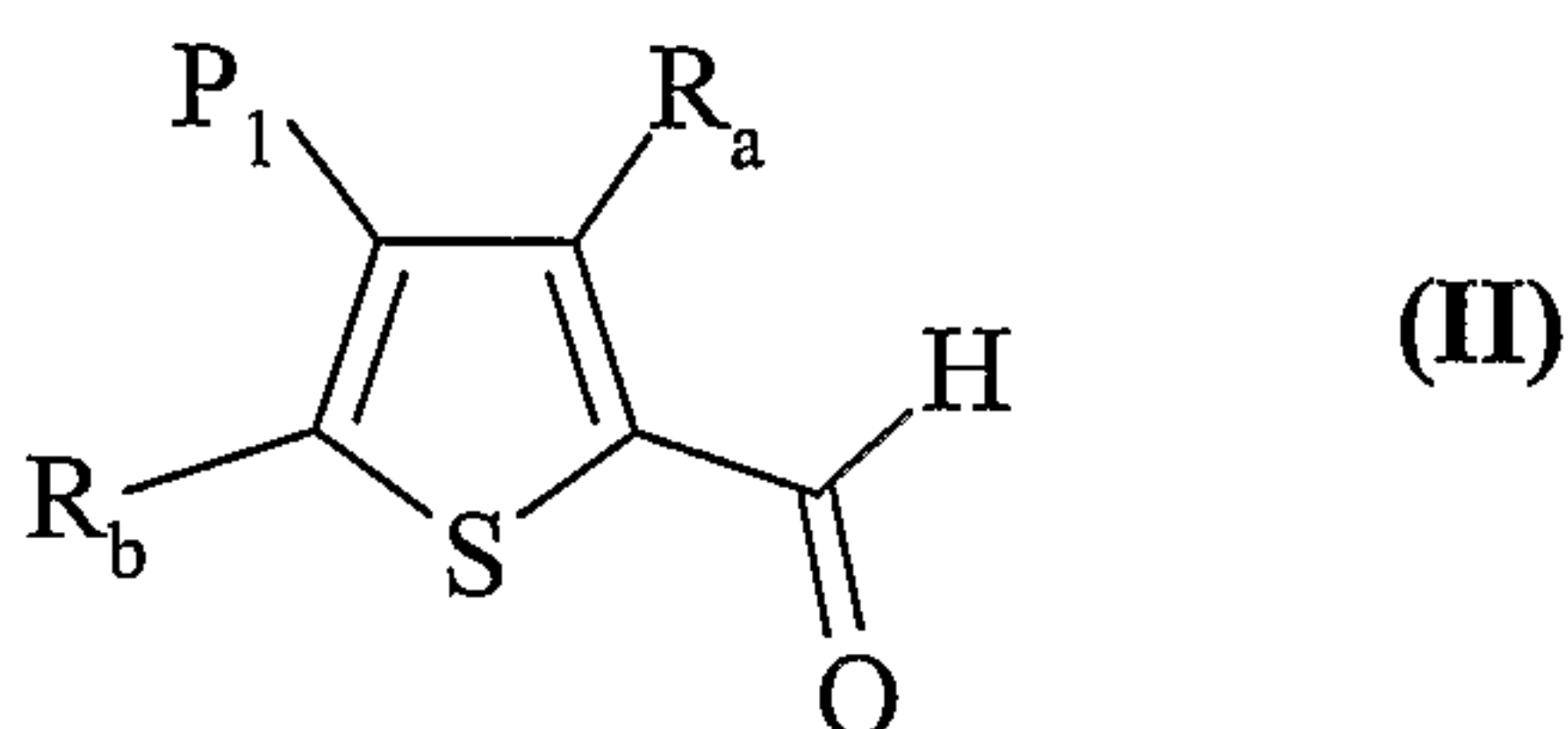
dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A, Y et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

15 les composés (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de l'invention, qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le

désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II), (V), (VII), (IX), (X) et (Xa) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon des méthodes connues de la synthèse organique aisément accessibles et compréhensibles à l'homme du métier.

Selon une variante de l'invention les composés de formule (I) peuvent également être obtenus par un second procédé de préparation caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

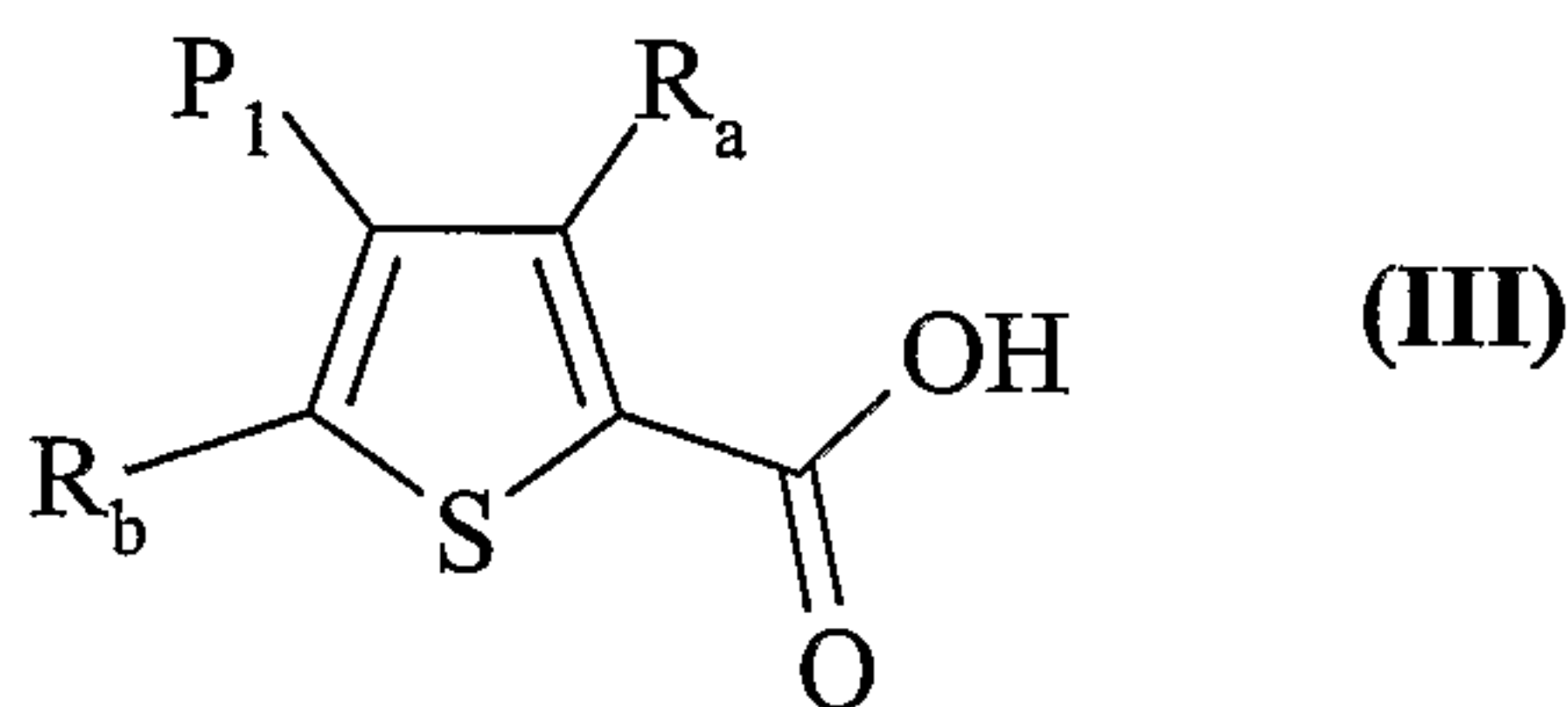


10

dans laquelle R_a et R_b sont tels que définis dans la formule (I) et P₁ représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

15

composés de formule (II) qui sont soumis à des conditions d'oxydation en présence, par exemple, de nitrate d'argent en milieu basique et polaire, pour donner les composés de formule (III) :

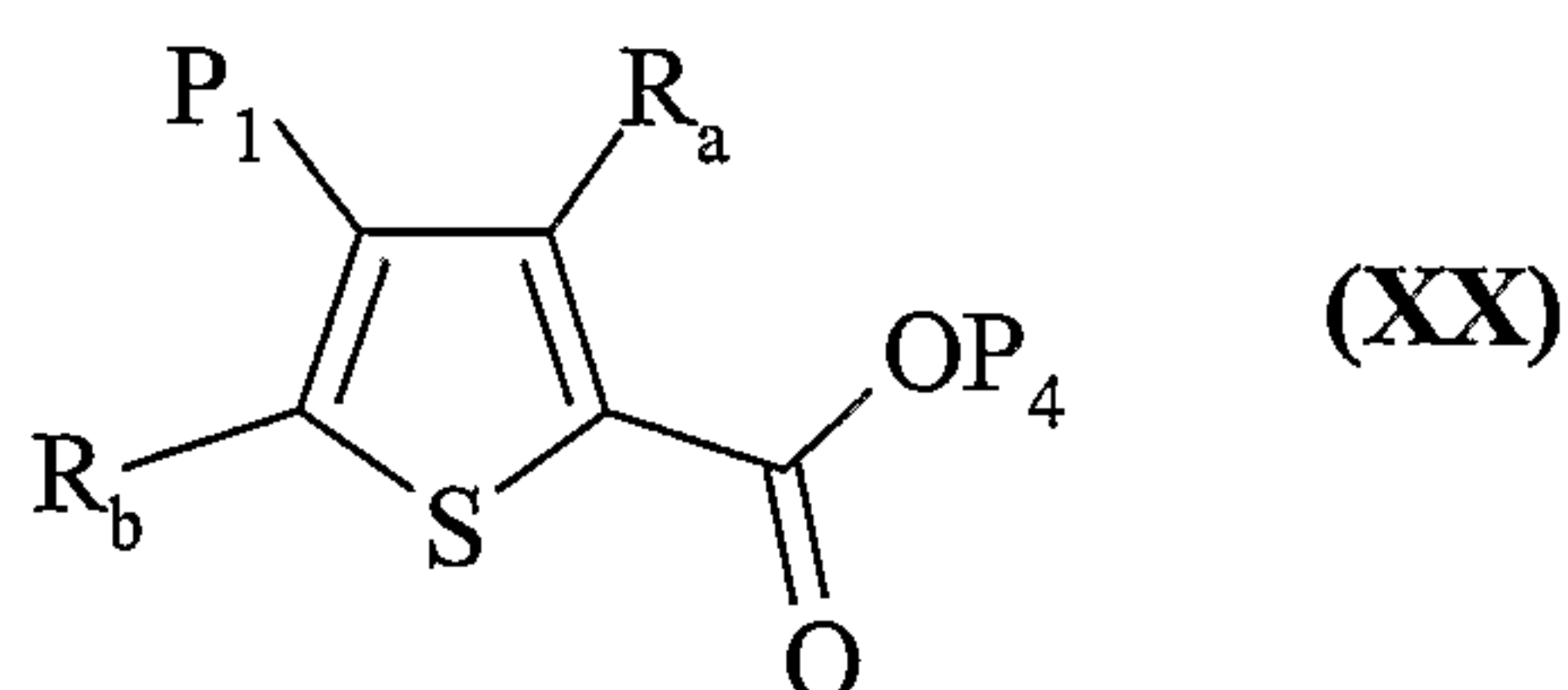


dans laquelle R_a, R_b et P₁ sont tels que définis précédemment,

20

composés de formule (III) dont la fonction acide est estérifiée par action d'un alcool en présence d'un acide fort, pour conduire aux composés de formule (XX) :

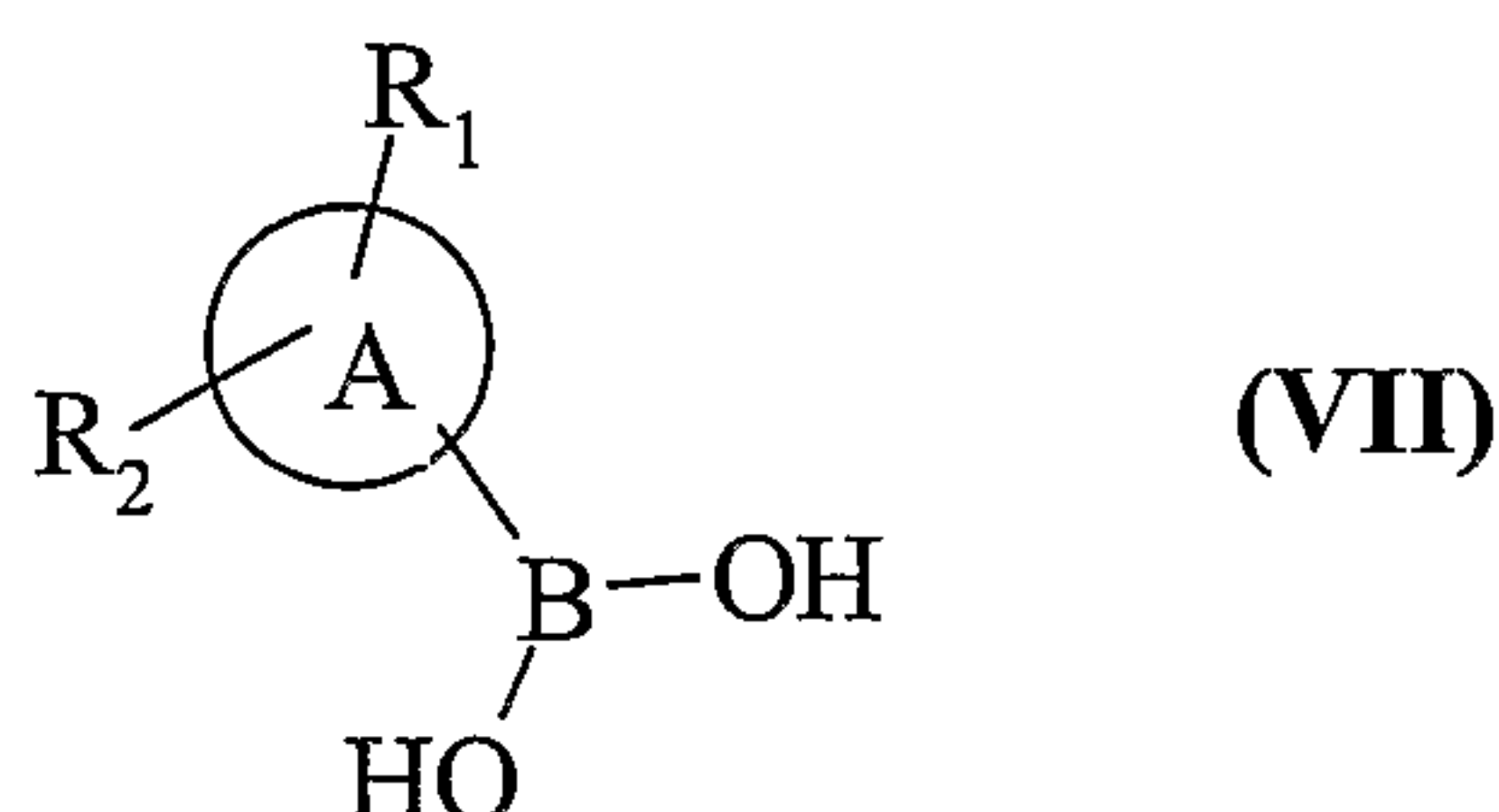
25



dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement (C_1-C_4) alkyle linéaire ou ramifié,

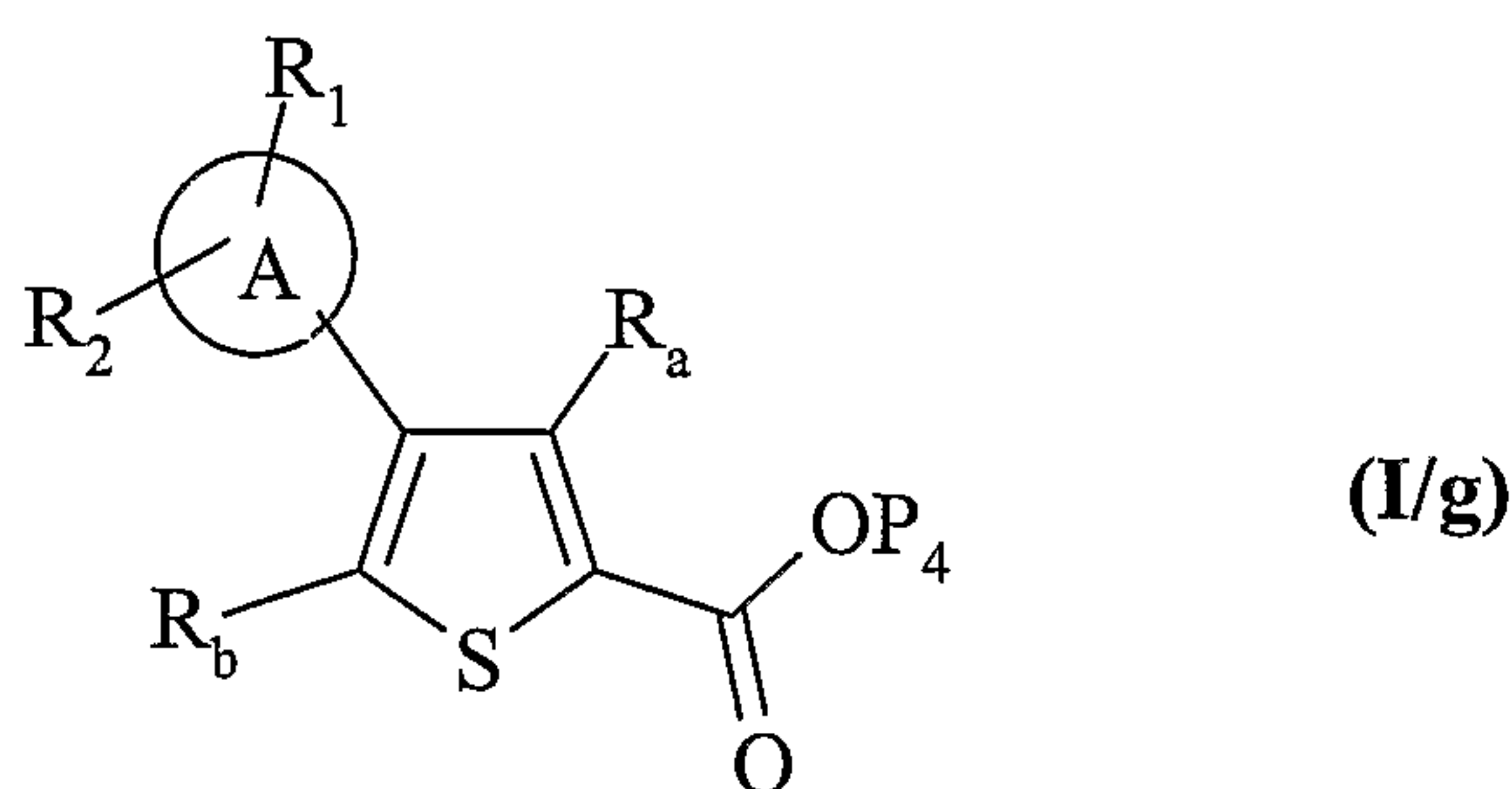
composés de formule (XX) qui sont :

- 5 • soit mis à réagir, dans des conditions basiques de couplage au palladium, avec un composé de formule (VII) :



dans laquelle A , R_1 et R_2 ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I),

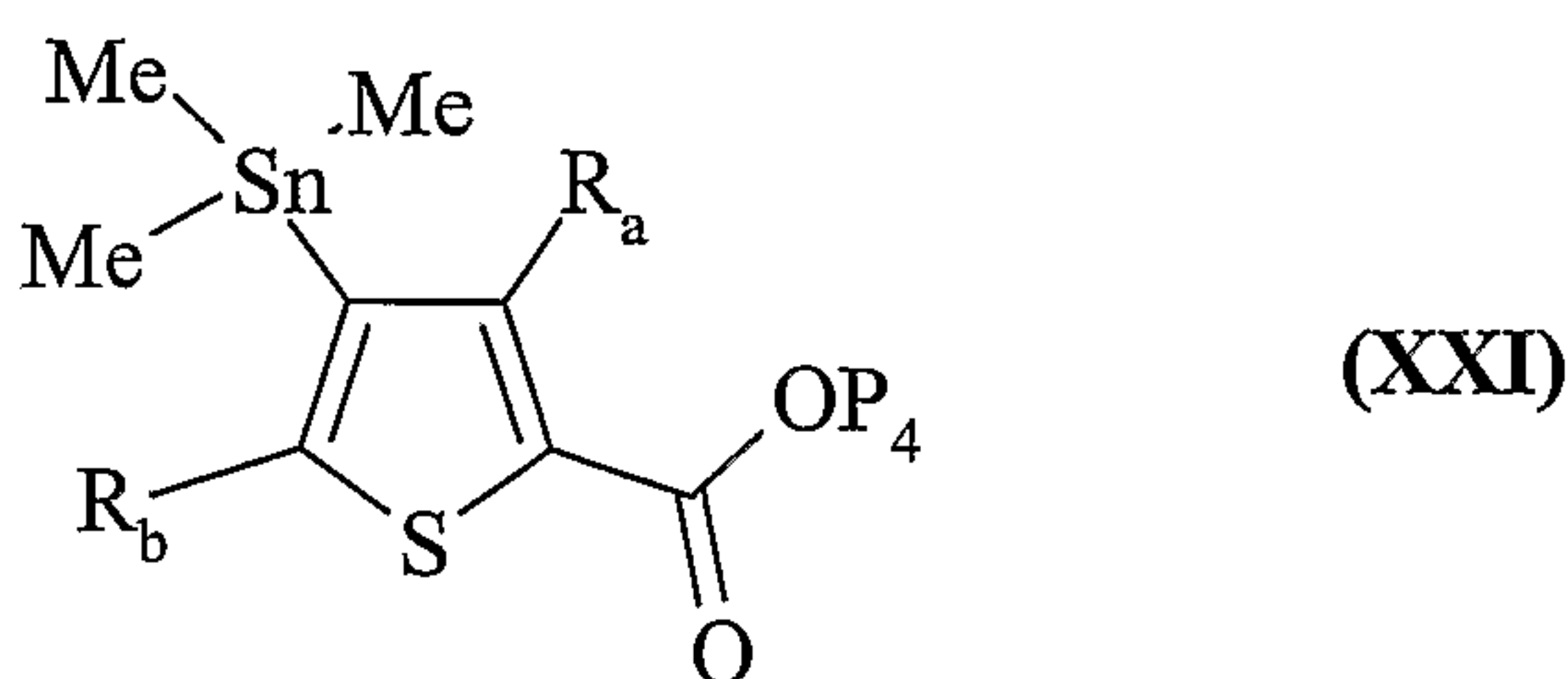
- 10 pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A et P_4 sont tels que définis précédemment,

- soit traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XXI) :

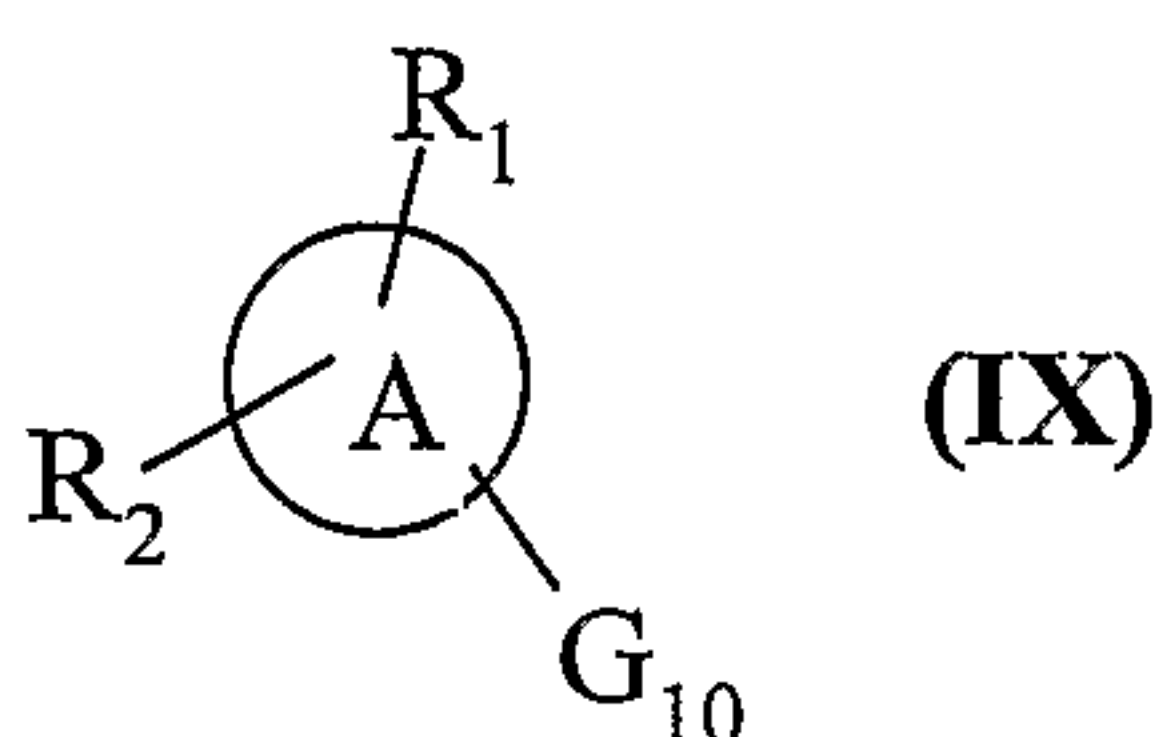
26



dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXI) qui sont mis à réagir :

➤ avec un composé de formule (IX) :



5

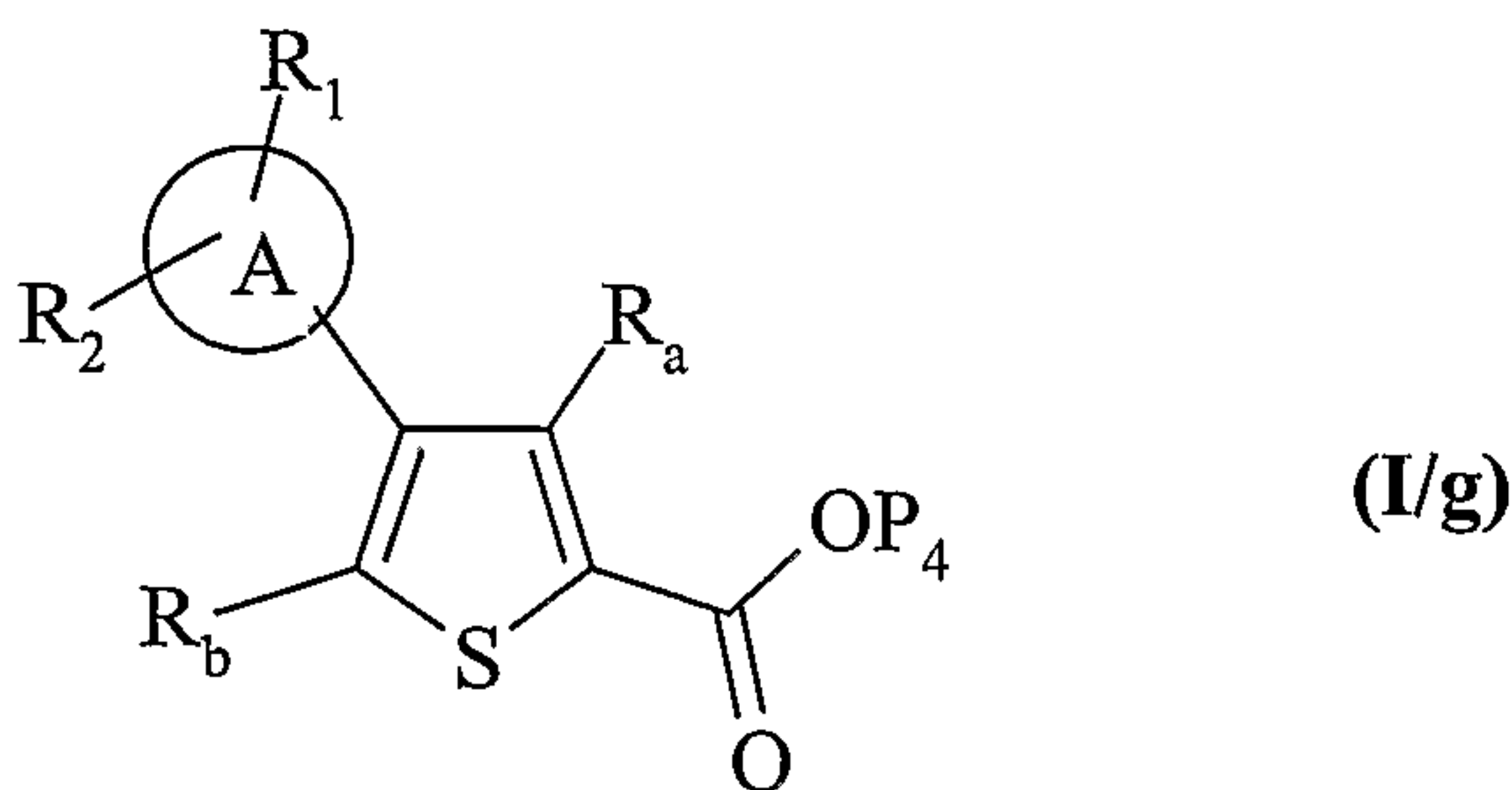
dans laquelle R_1 , R_2 et A ont les mêmes significations que dans la formule (I) et G_{10} représentent un atome d'halogène choisi parmi chlore et brome ou un groupement triflate,

➤ soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où G_{10} représente un groupement triflate,

10

➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr_2 et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où G_{10} représente un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/g) :

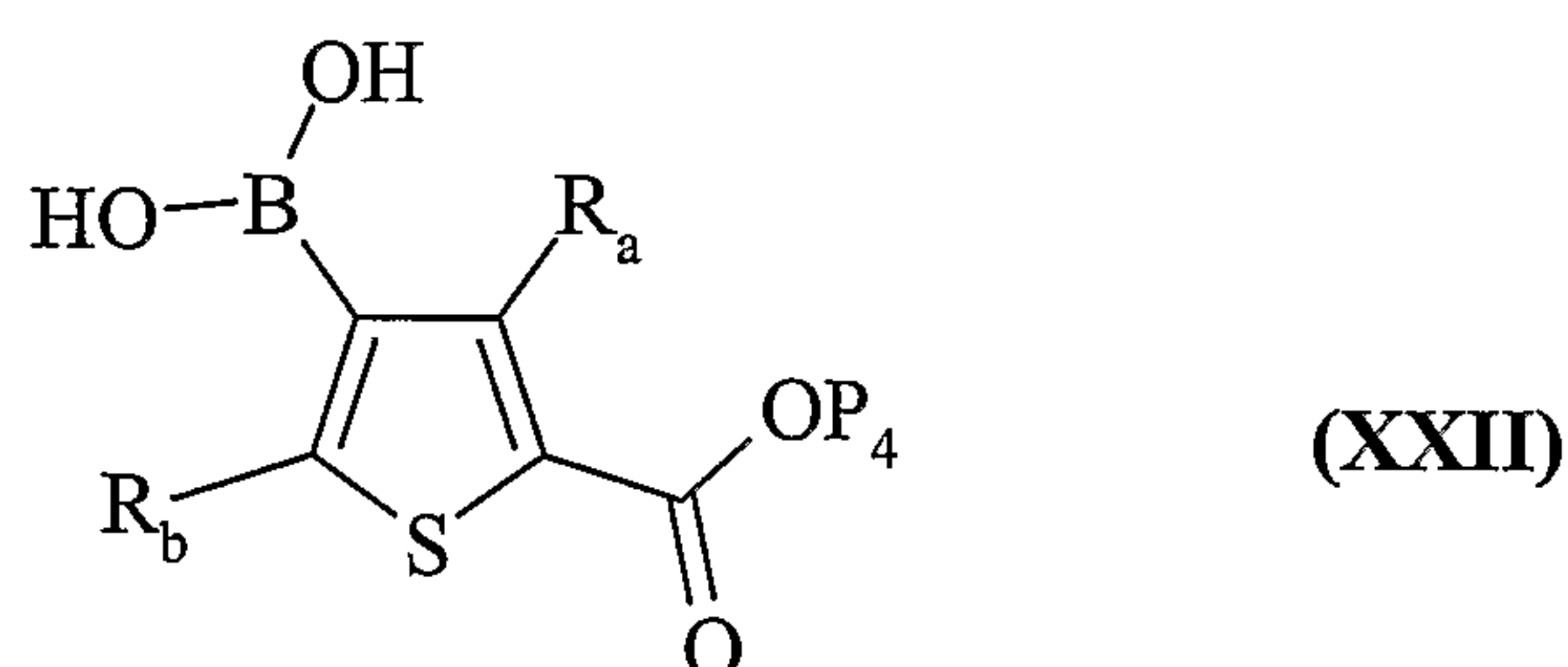


15

dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A et P_4 sont tels que définis précédemment,

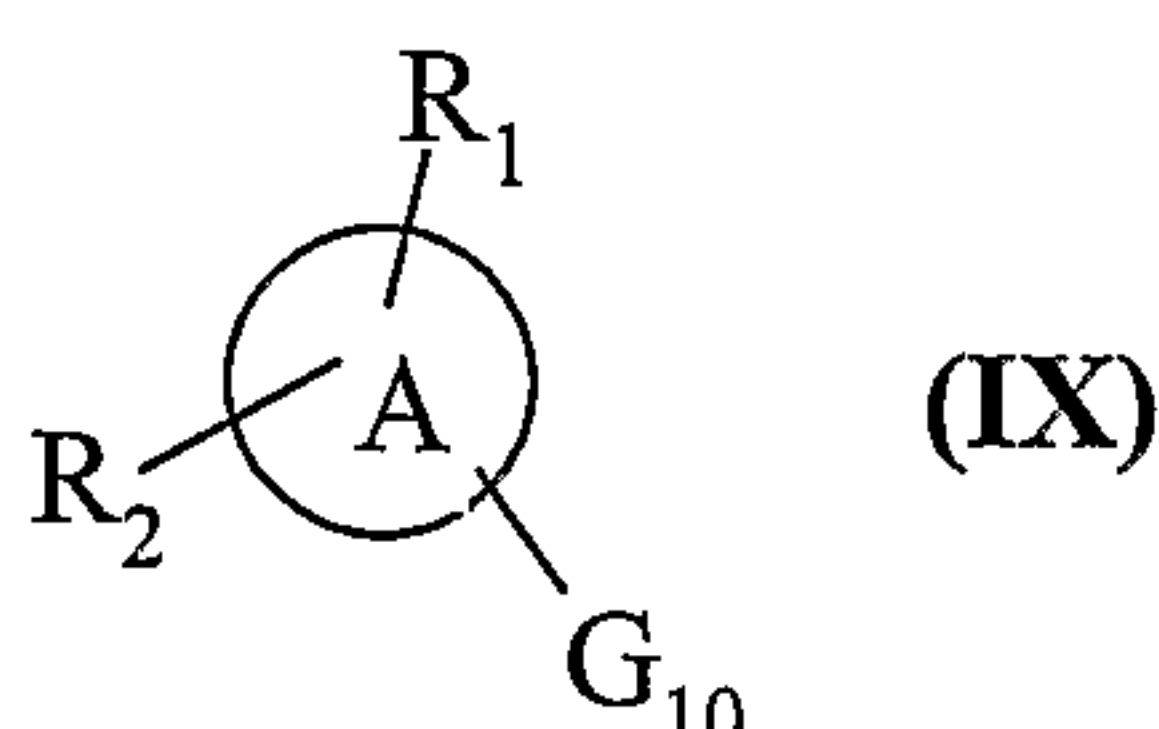
- soit traités par du bis(pinacolato)di-borane, suivi d'une réaction d'oxydation, pour conduire aux composés de formule (XXII) :

27



dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

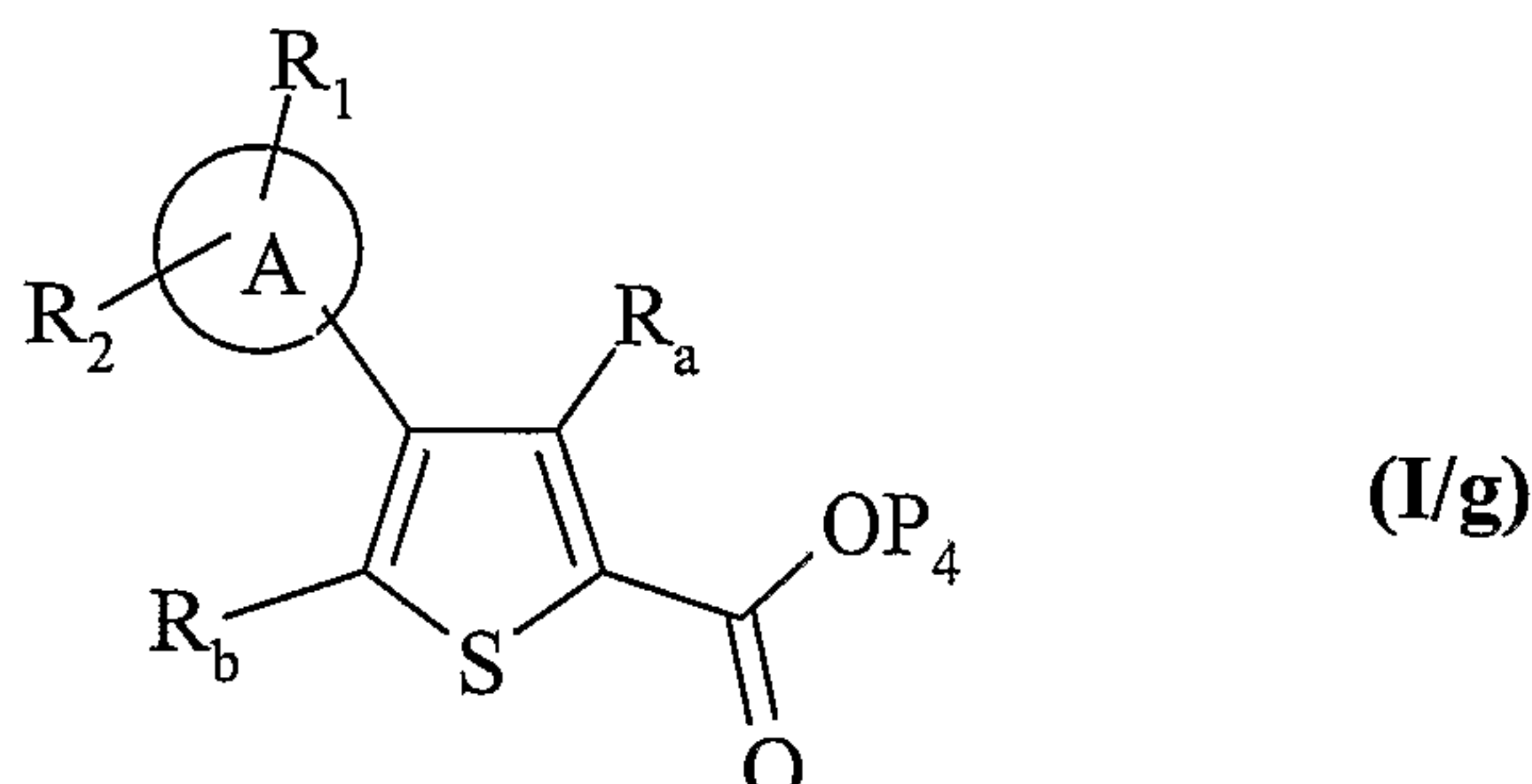
composés de formule (XXII) qui sont mis à réagir dans des conditions basiques de couplage au palladium avec un composé de formule (IX) :



5

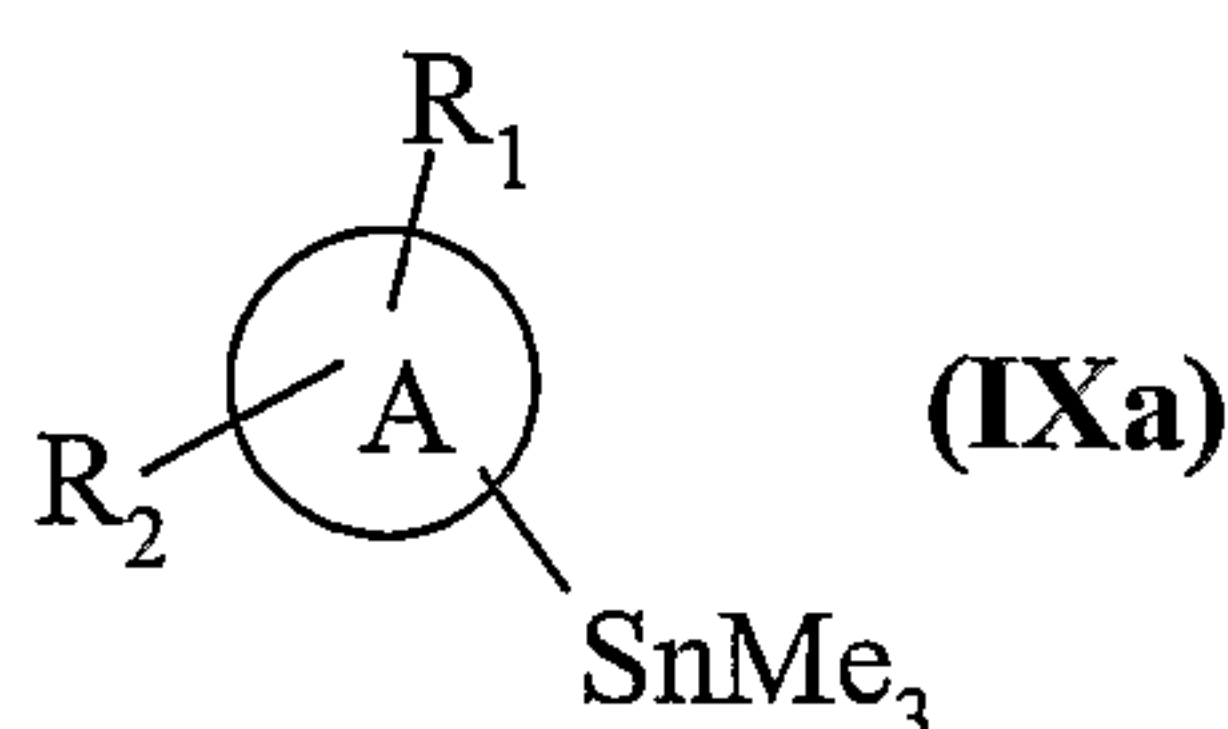
dans laquelle R_1 , R_2 , G_{10} et A sont tels que définis précédemment,

pour conduire également aux composés de formule (I/g), tels que définis précédemment :



dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 et P_4 sont tels que définis précédemment,

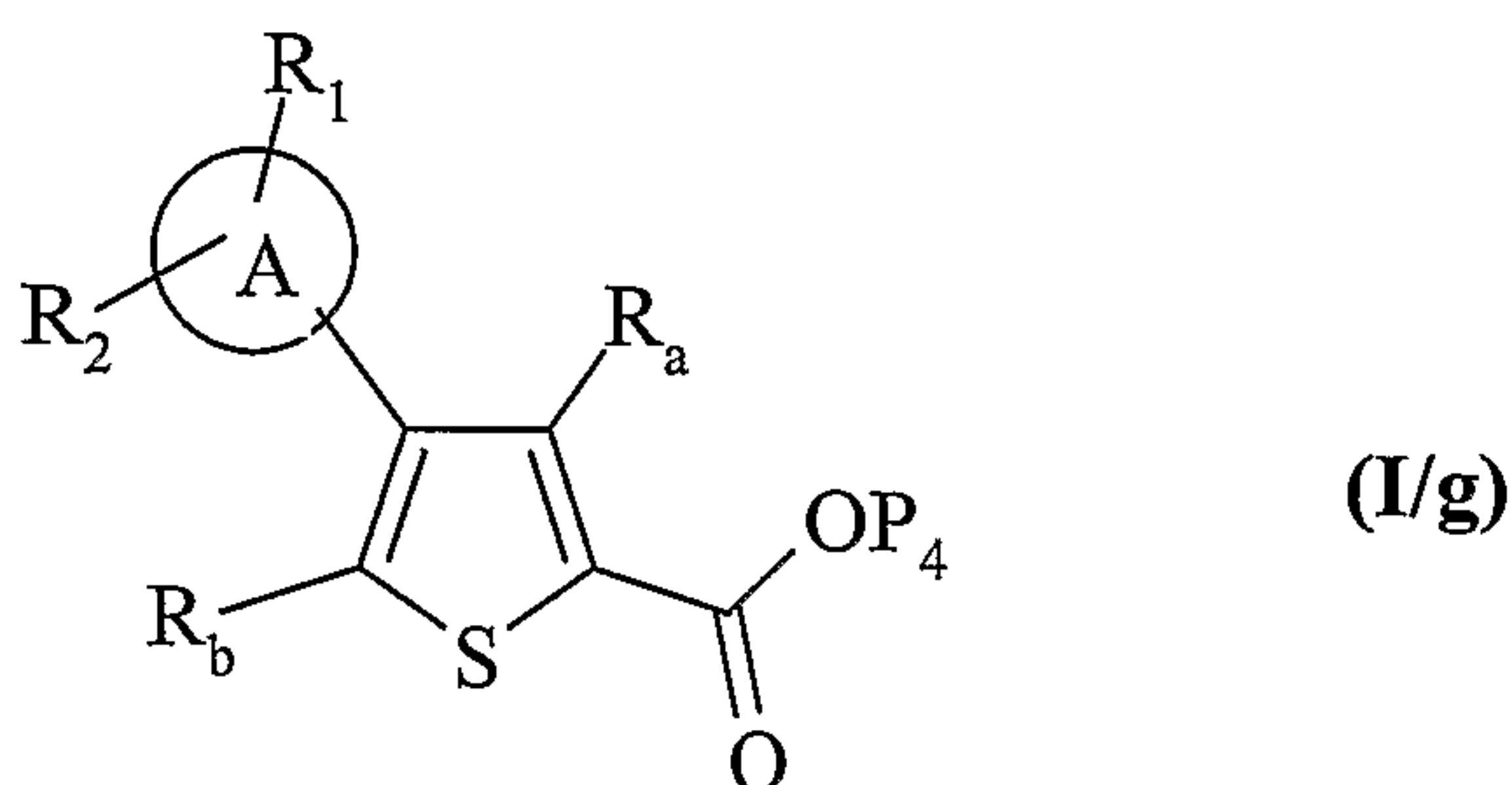
- 10 • soit mis à réagir avec un composé de formule (IXa), (lesdits composés de formule (IXa) étant obtenus par traitement des composés de formule (IX) tels que définis précédemment, avec de l'hexaméthyldiétain en présence d'un catalyseur au palladium) :



dans laquelle A, R_1 , et R_2 sont tels que définis dans la formule (I),

- 15 ➤ soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_1 dans les composés de formule (XX) représente un groupement triflate,

➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr_2 et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_1 dans les composés de formule (XX) représente un atome d'halogène, pour conduire également aux composés de formule (I/g) :

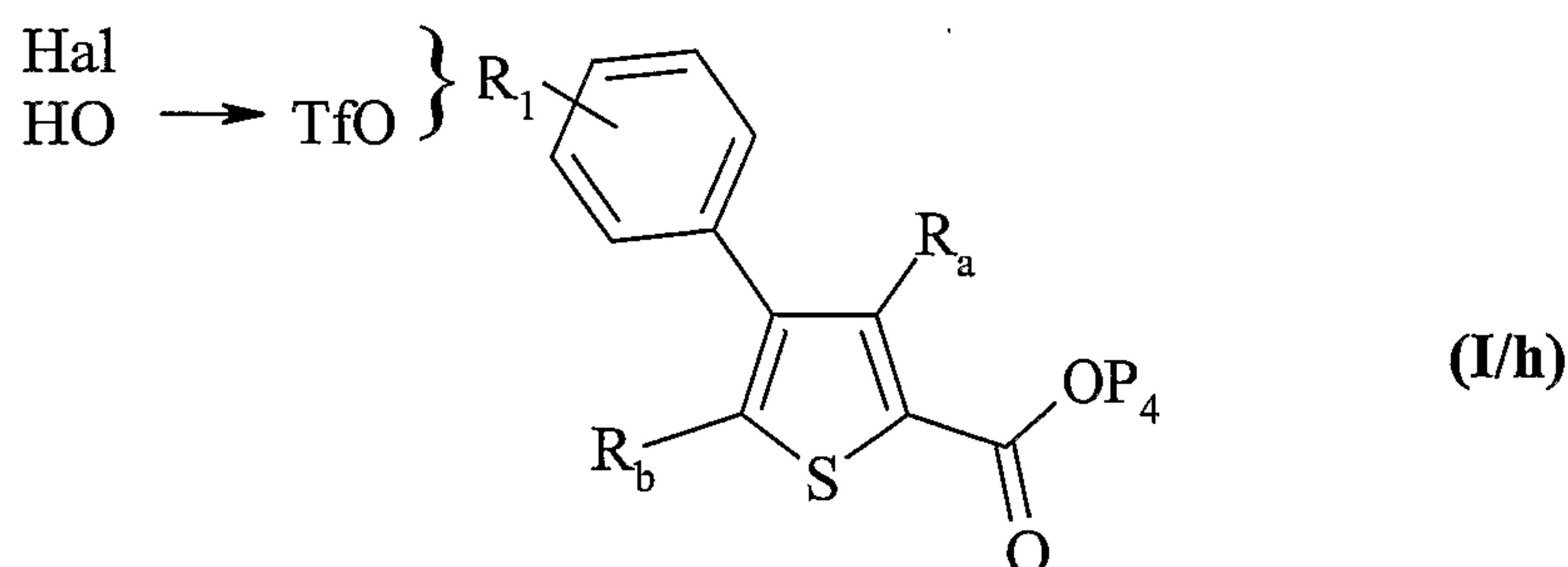


5

dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A et P_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/g) dans le cas particulier où ils représentent des composés de formule (I/h) dans lesquels A représente un groupement phényle, R_2 représente un atome d'hydrogène, R_1 représente un groupement hydroxy ou un atome d'halogène (Hal) et R_a , R_b et P_4 ont la même signification que dans la formule (I) :

10

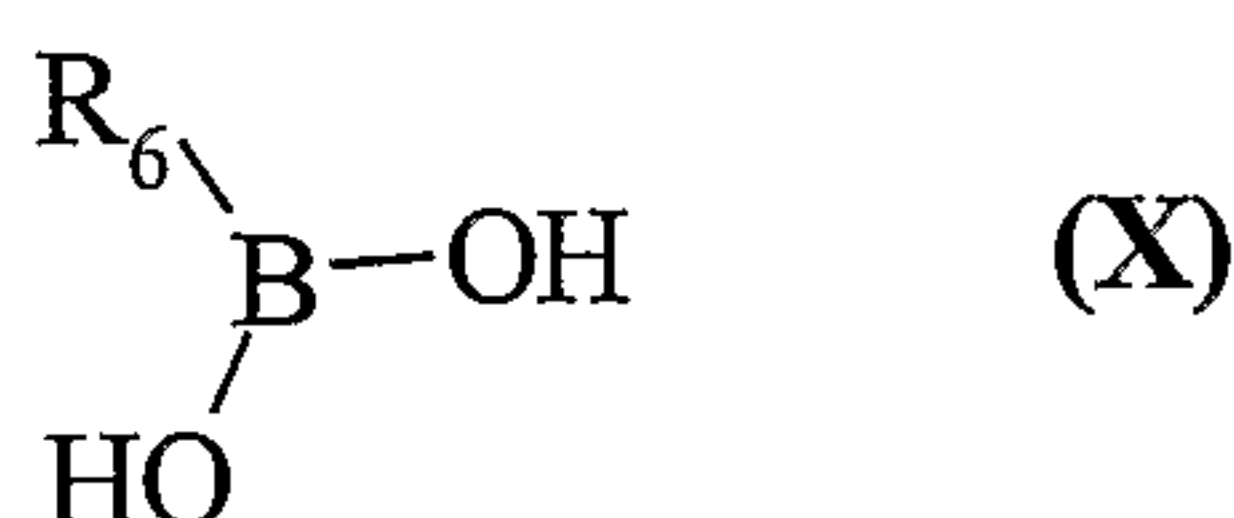


composés de formule (I/h) qui peuvent alors être traités préalablement par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base forte, dans le cas où R_1 représente un groupement hydroxy, pour obtenir le dérivé activé triflate,

15

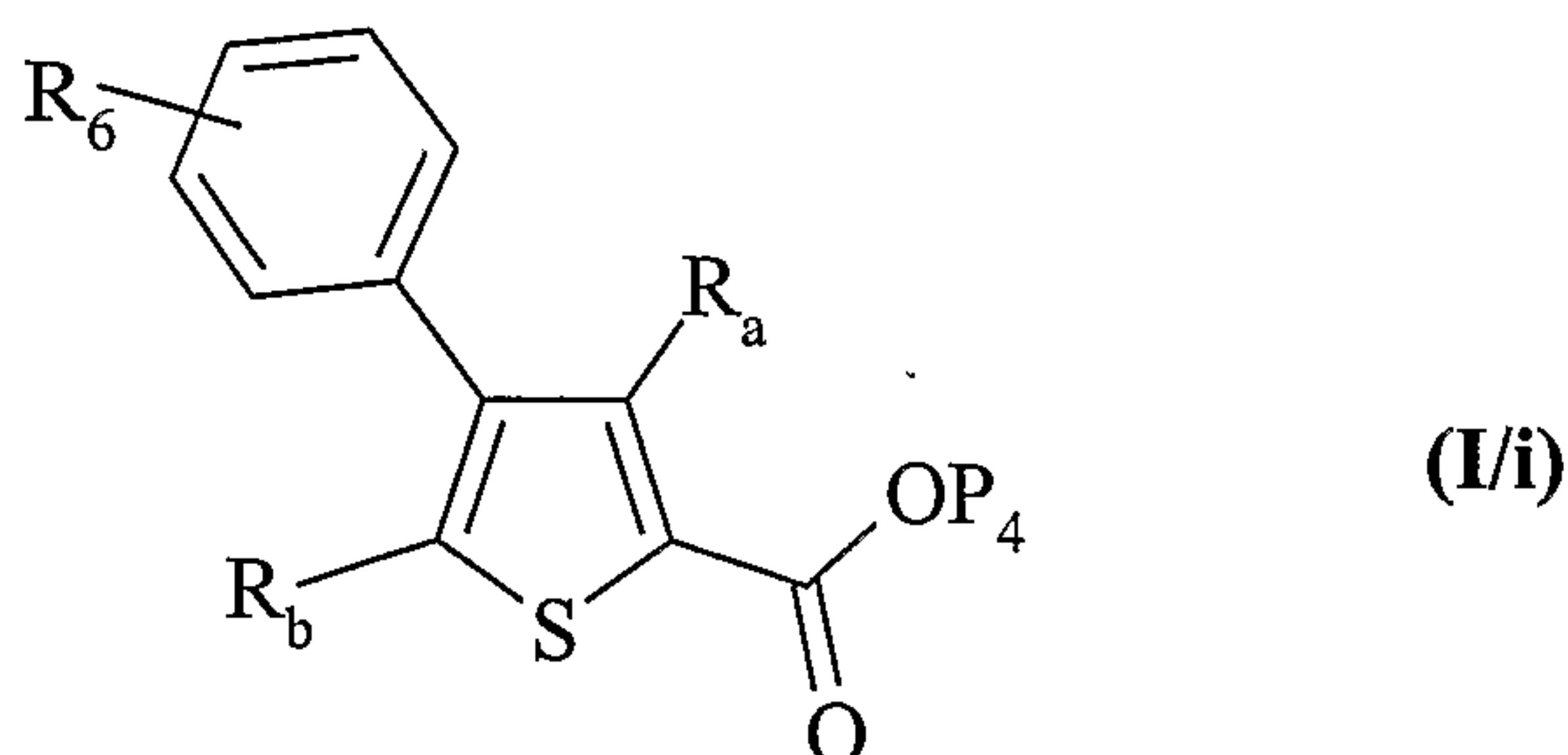
lesdits composés portant un groupement R_1 prenant la définition halogène ou triflate pouvant alors :

o soit être mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (X) :



dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué,

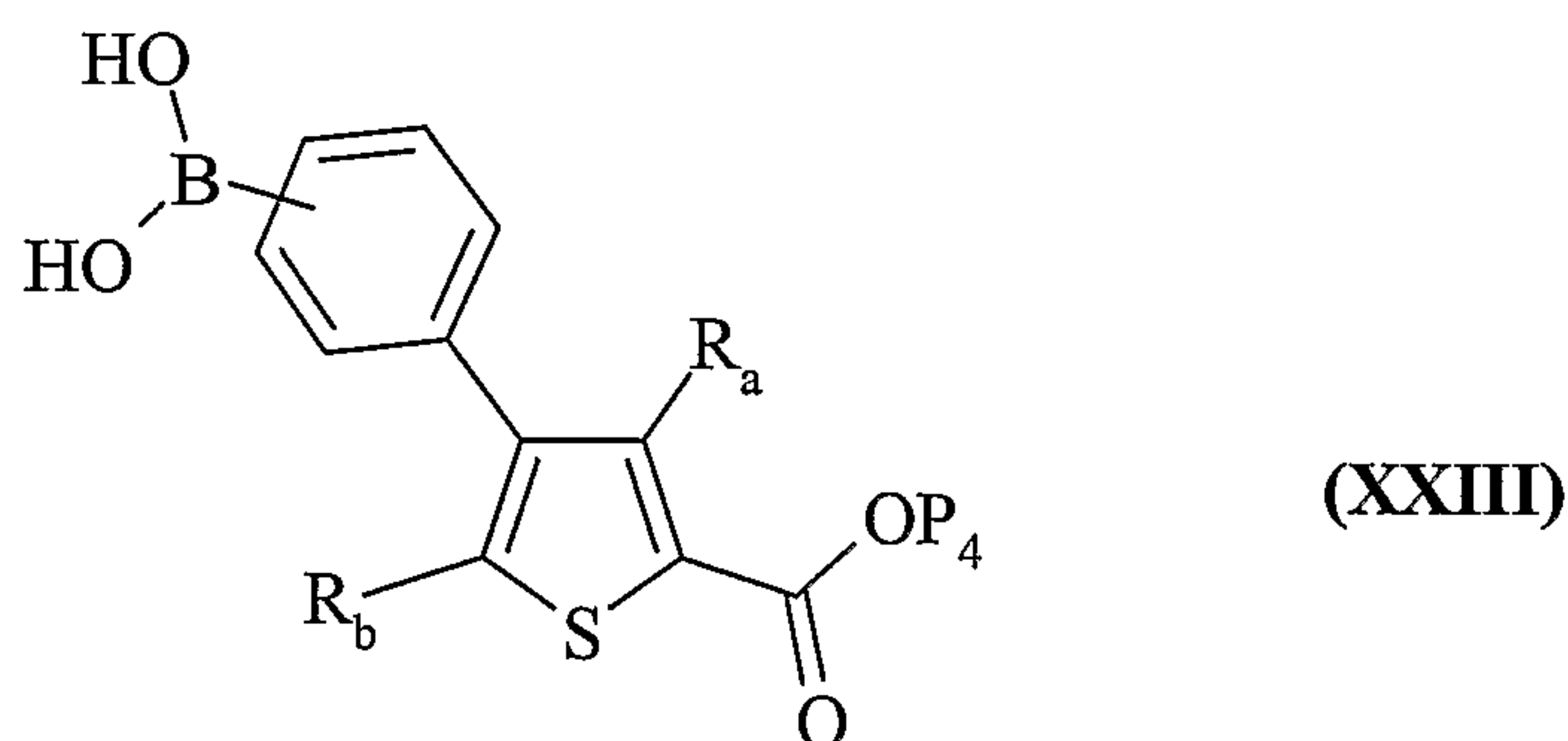
pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi d'une réaction d'oxydation pour conduire aux composés de formule (XXIII) :



10

dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXIII) qui sont mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (Xa) :

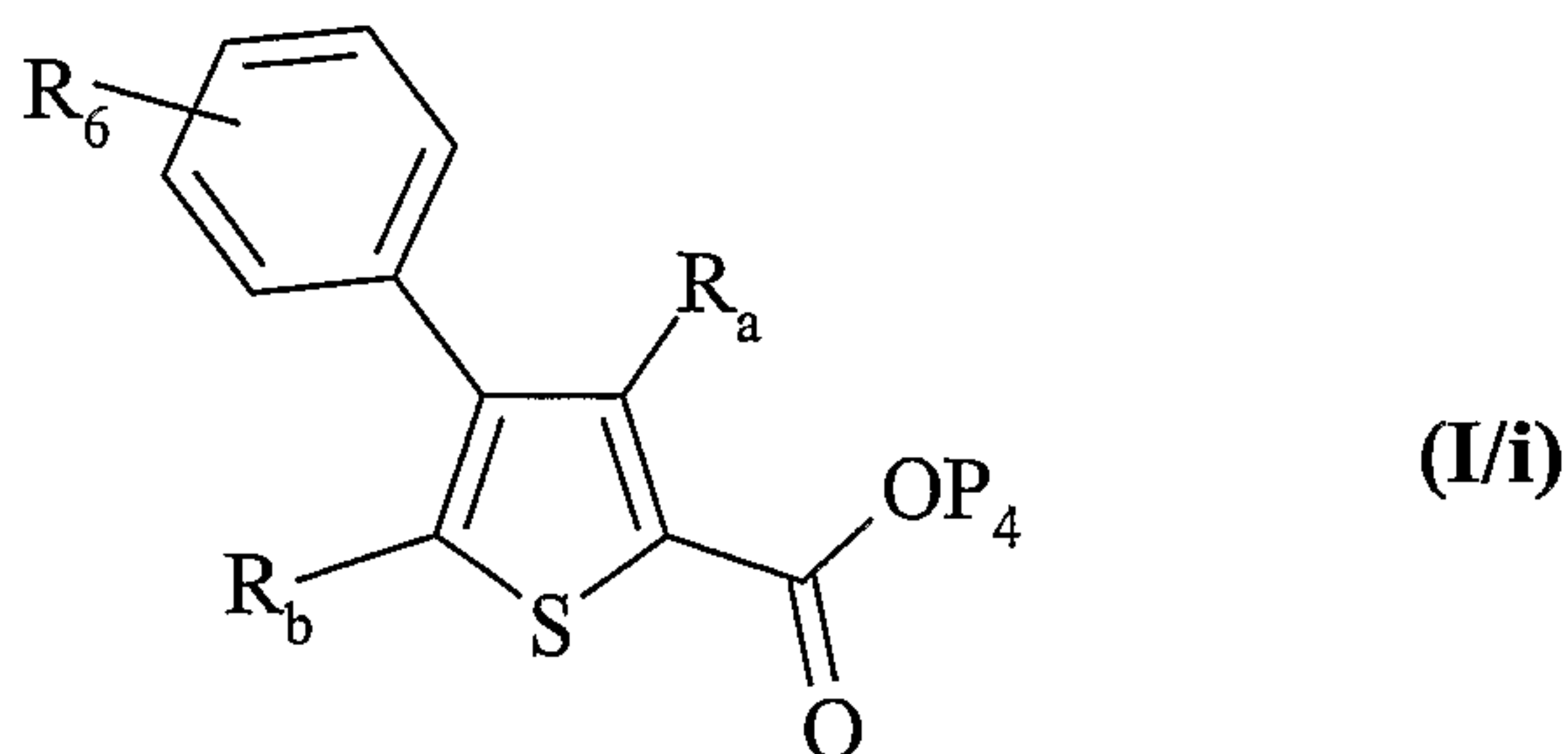


dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué, et P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

15

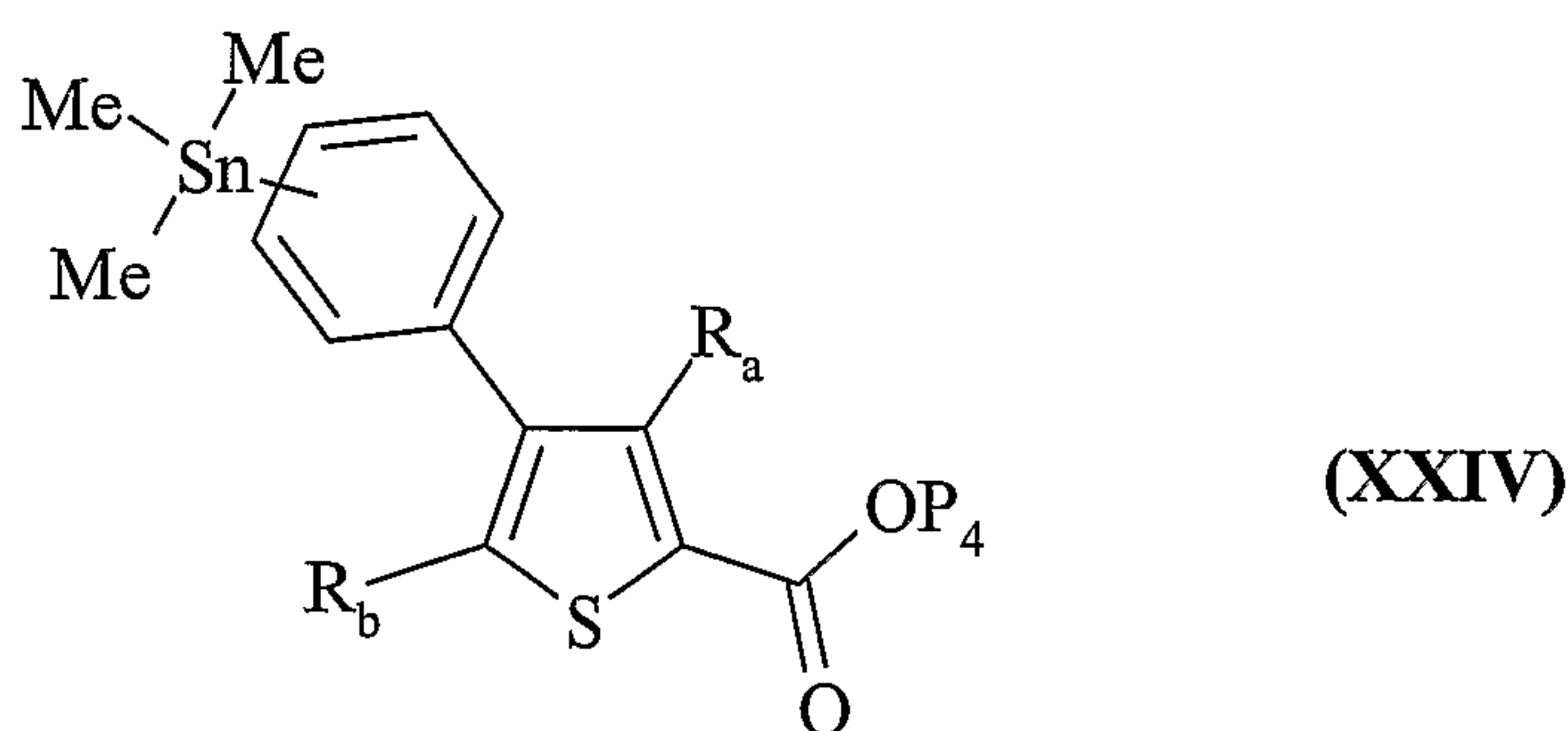
pour conduire également aux composés de formule (I/i), tels que définis précédemment :

30



dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XXIV) :



5

dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXIV) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (Xa) tel que défini précédemment :



10 dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

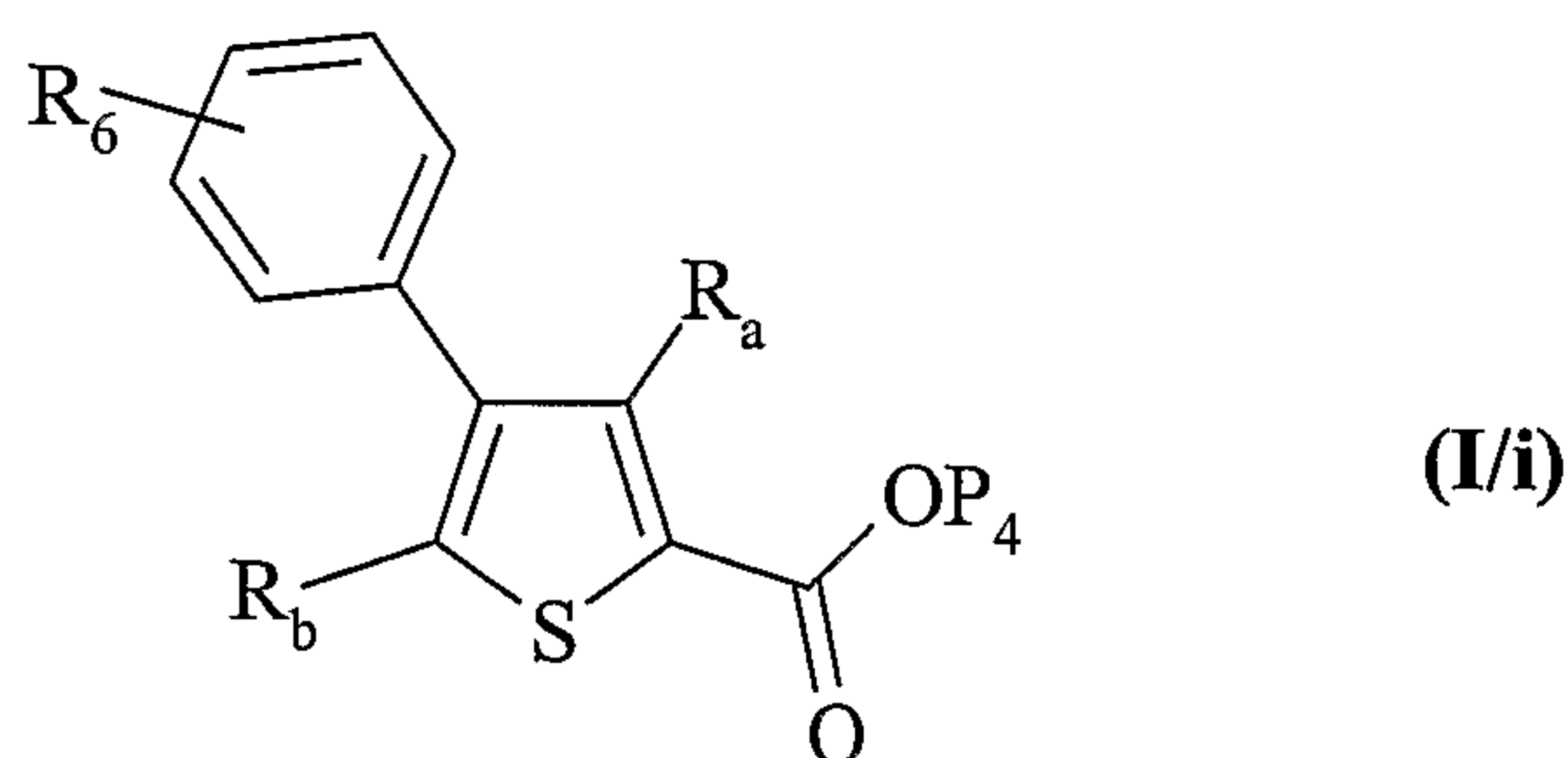
➤ soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_2 représente un groupement triflate,

➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_2 représente un atome d'halogène,

15

pour conduire également aux composés de formule (I/i), tels que définis précédemment :

31



dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

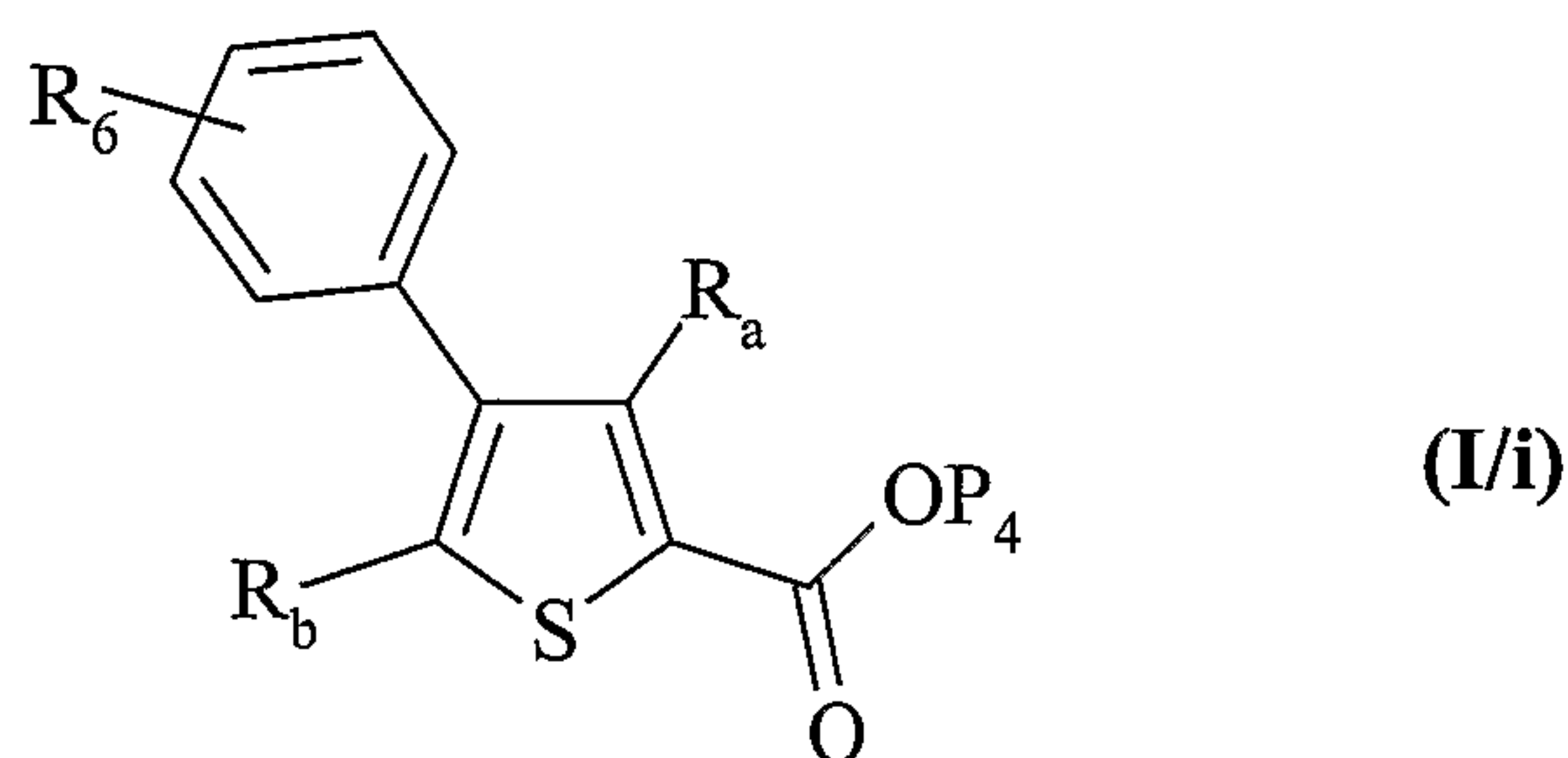
- o soit être mis à réagir avec un composé de formule (Xb) (lesdits composés de formule (Xb) étant obtenus par traitement des composés de formule (Xa) tels que définis précédemment, avec de l'hexaméthyldiétain en présence d'un catalyseur au palladium) :



dans laquelle R_6 est tel que défini précédemment,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où les composés de formule (I/h) comportent un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où les composés de formule (I/h) comportent un atome d'halogène,

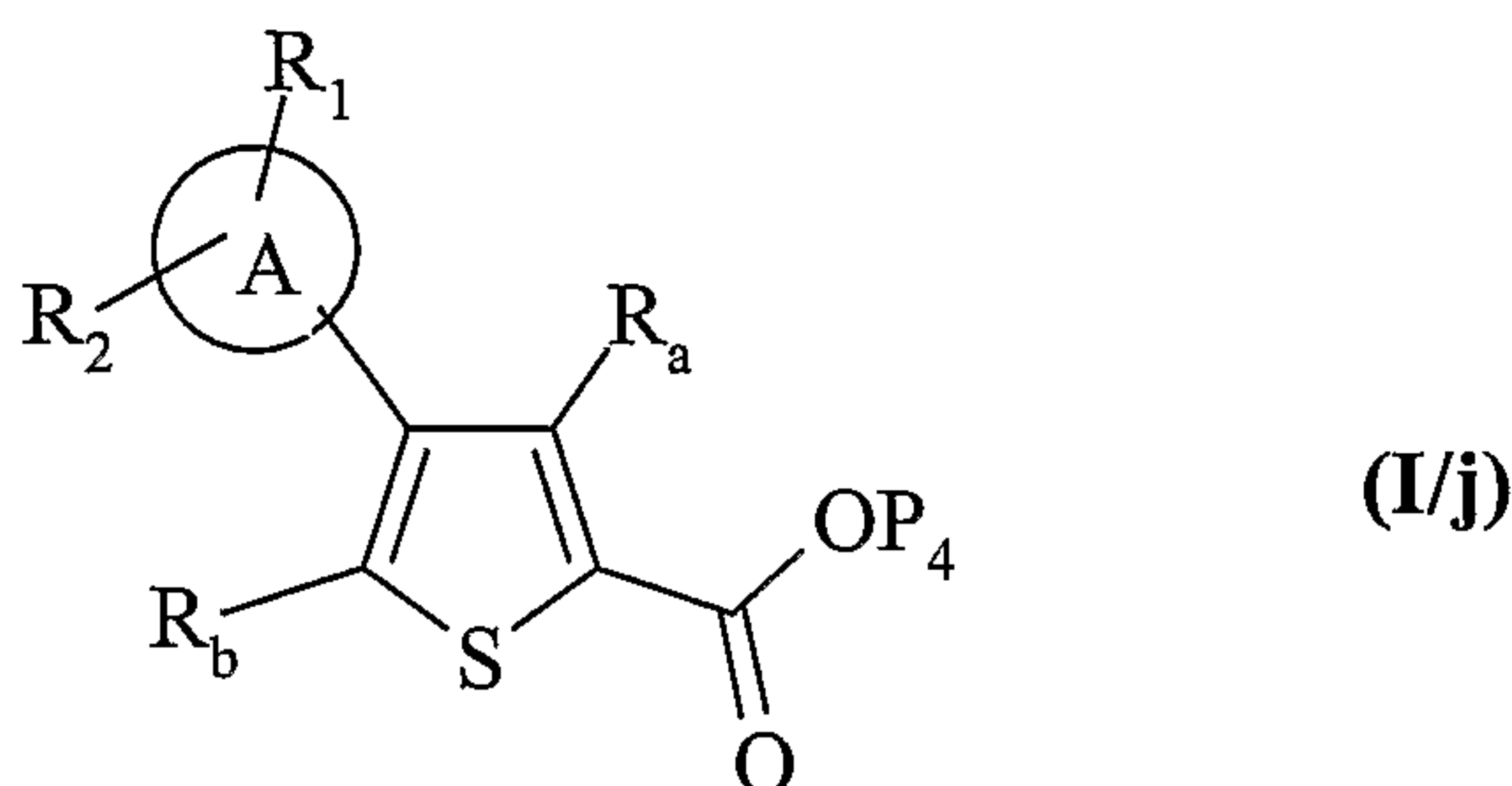
pour conduire également aux composés de formule (I/i) tels que décrits précédemment,



- 15 dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

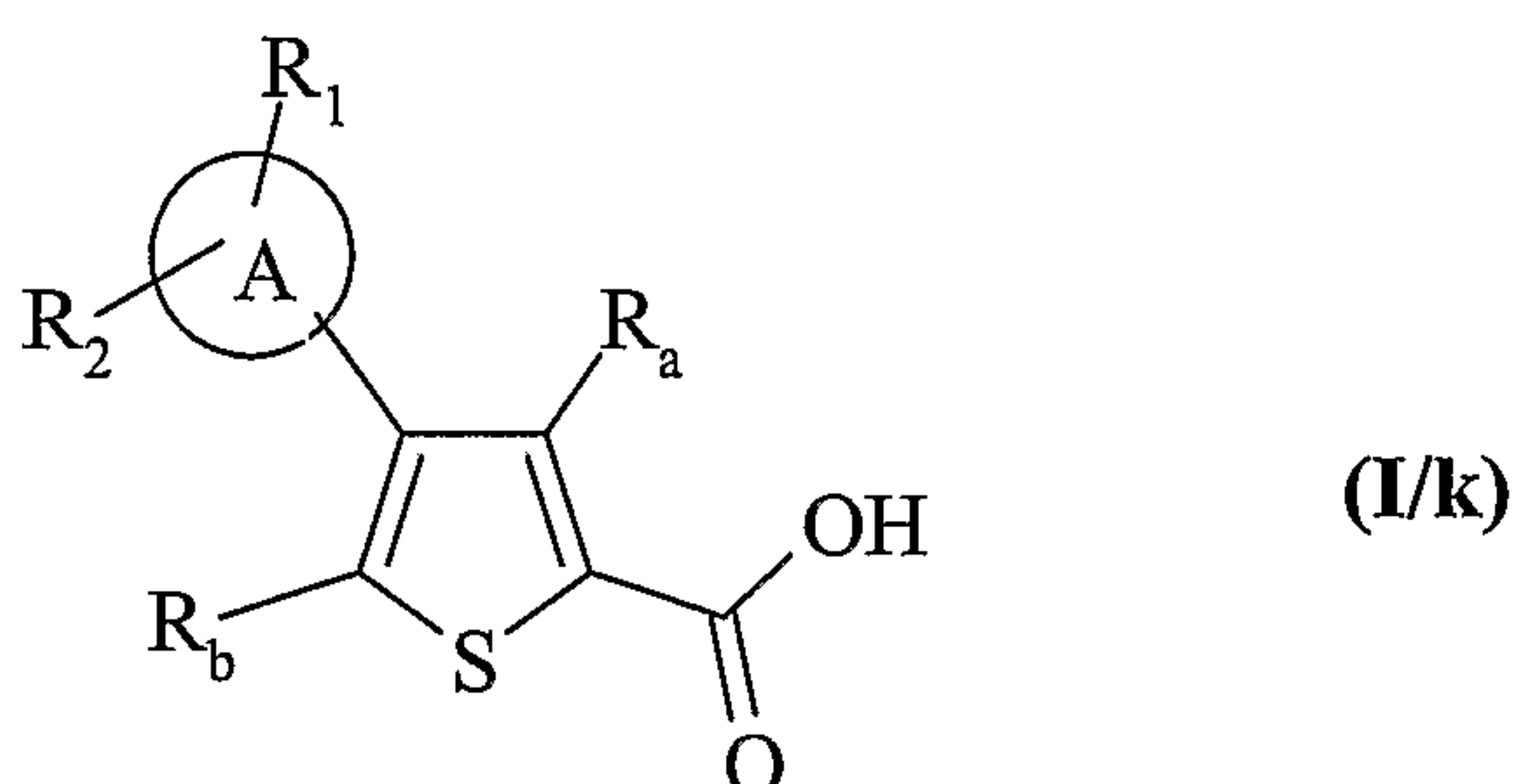
composés de formule (I/g), (I/h) et (I/i) formant ensemble les composés de formule (I/j) :

32



dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, A et P₄ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/j) qui sont saponifiés dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



5

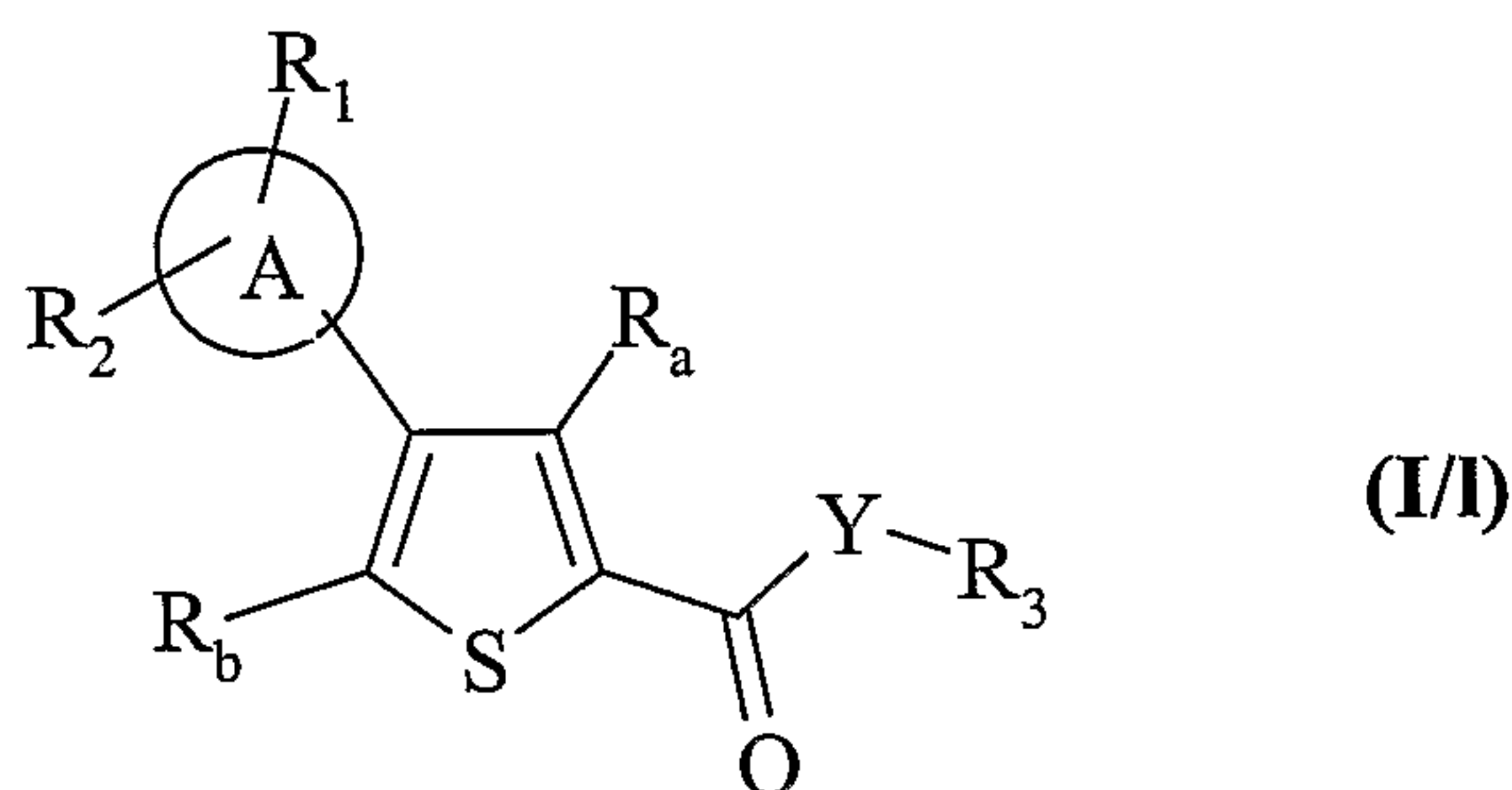
dans lesquels R_a, R_b, R₁, R₂ et A sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/k) qui sont soit transformés préalablement en chlorure d'acide correspondant par action du chlorure d'oxalyle, soit traités directement, dans des conditions de couplage peptidique en présence par exemple d'un agent de couplage et dans un milieu basique, avec un composé de formule (V) :

10



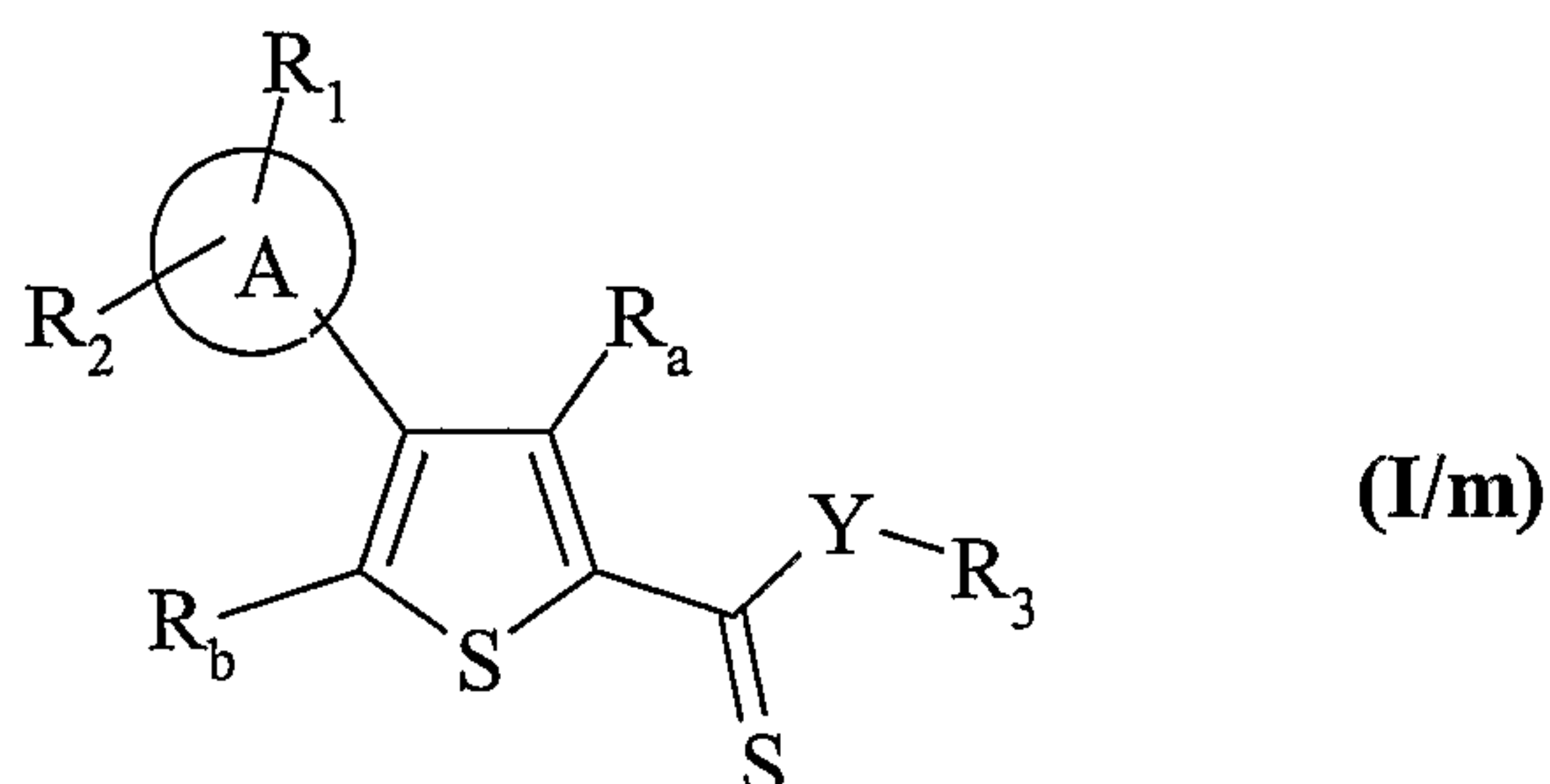
dans laquelle Y et R₃ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I), pour conduire aux composés de (I/l), cas particulier des composés de formule (I):



15

dans laquelle A, R₁, R₂, R_a, R_b, R₃ et Y sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/l) qui peuvent être traités par exemple par du [2,4-bis(4-méthoxyphényl)1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide] pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, A, Y et R₃ sont tels que définis dans la formule (I),

les composés (I/g) à (I/m) formant ensemble des composés de l'invention, qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à
10 une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention, de par leurs propriétés pharmacologiques d'inhibiteurs de la MMP-12, sont utiles dans la prévention et le traitement des pathologies respiratoires telles que les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'emphysème, les bronchites chroniques, les inflammations pulmonaires chroniques,
15 l'asthme, la mucoviscidose, la détresse respiratoire aigüe (ARDS), les allergies respiratoires dont la rhinite allergique, ainsi que les maladies liées à la production de TNF α incluant les maladies pulmonaires fibrotiques sévères, la sarcoïdose pulmonaire, et la silicose. Les composés de la présente invention montrent aussi, à un niveau moindre, une activité inhibitrice de la métalloprotéinase-13 (MMP-13) les rendant potentiellement utiles
20 pour le traitement des pathologies impliquant cette enzyme, telles que le cancer, l'ostéoporose, l'ostéoarthrite, l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la sclérose en plaques, l'insuffisance cardiaque.

D'une façon avantageuse les composés de la présente invention sont utiles pour la prévention et le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, de
25 l'emphysème et des bronchites chroniques.

Plus particulièrement les composés de la présente invention sont utiles pour le traitement de l'emphysème lié au tabagisme.

Selon une variante de l'invention, les composés de formule (I) sont utiles pour la prévention et le traitement de l'asthme.

5 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), un de ses isomères ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per- ou trans-cutanée, intravaginale, rectale, nasale, perlinguale ou respiratoire.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour les injections parentérales comprennent notamment les solutions stériles aqueuses et non aqueuses, les dispersions, les suspensions ou émulsions ainsi que les poudres stériles pour la reconstitution des solutions ou dispersions injectables.

20 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations orales solides, comprennent notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les granules, et pour les administrations liquides orales, nasales ou buccales, comprennent notamment les émulsions, les solutions, les suspensions, les gouttes, les sirops et les aérosols.

25 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations par voie respiratoire, comprennent notamment des compositions sous forme de solutions pour aérosols ou de poudres pour inhalateurs. Lorsque les compositions sont des aérosols, pour

l'usage d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum physiologique ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est éventuellement finement divisé ou micronisé, et associé à un diluant ou véhicule inerte solide hydrosoluble.

Les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale sont préférentiellement des suppositoires, et celles pour l'administration per- ou trans-cutanée comprennent notamment les poudres, les aérosols, les crèmes, les pommades, les gels, et les patchs.

Les compositions pharmaceutiques citées précédemment illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Parmi les excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre indicatif et non limitatif les diluants, les solvants, les conservateurs, les agents mouillants, les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrants, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les colorants, les aromatisants, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la composition pharmaceutique utilisée, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements associés éventuels. La posologie s'échelonne de 1 mg à 1000 mg en une ou plusieurs prises par jour.

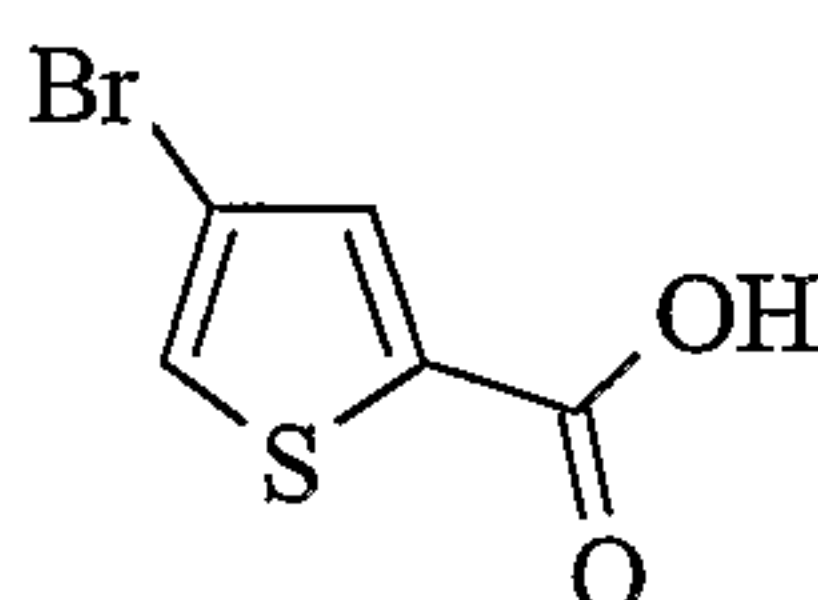
Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits commerciaux ou des produits préparés selon des modes opératoires connus à partir de composés commerciaux ou connus par l'homme du métier. Les différentes préparations conduisent à des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples et dans les préparations ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire (RMN), spectrométrie de masse (SM) dont électrospray (ES), ...) et la pureté a été déterminée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC).

Préparation 1 : 4-Bromo-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Stade 1 : Acide 4-bromothiophène-2-carboxylique

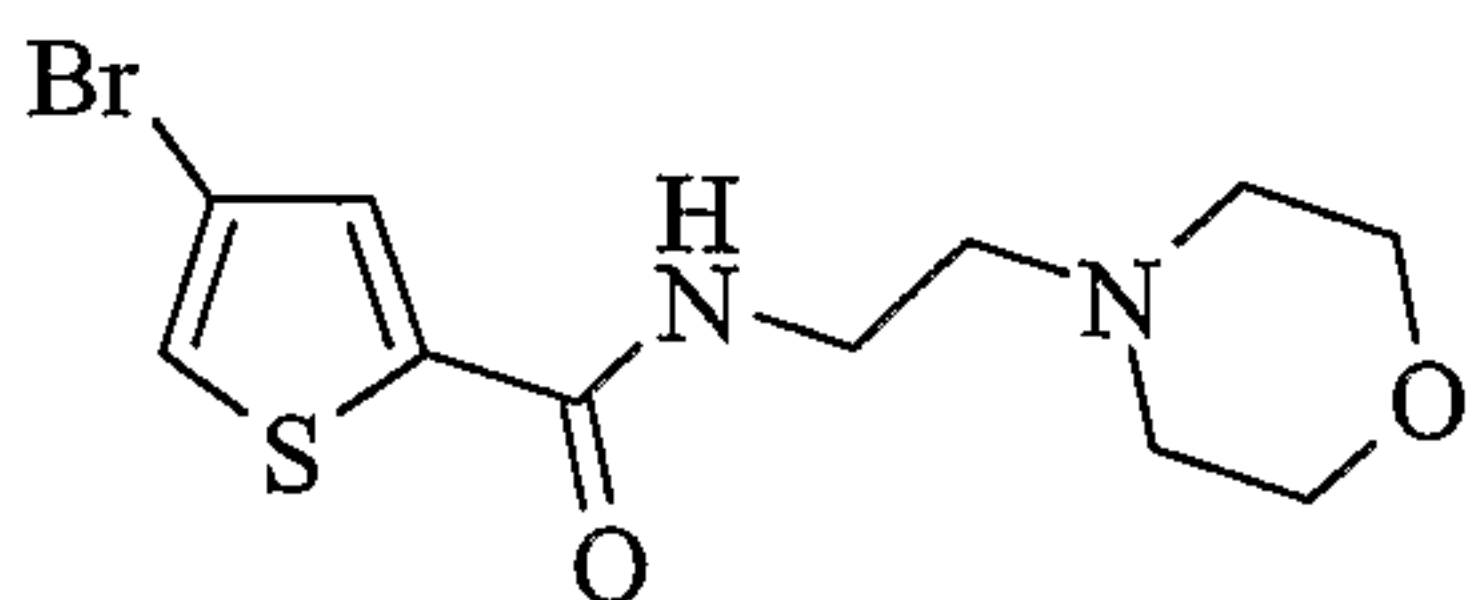


A une solution de 10 g de 4-bromothiophène-2-carboxaldéhyde dans 280 ml d'éthanol et 418 ml d'hydroxyde de sodium à 1 mol/l (8 équivalents) sont ajoutés 35,56 g de nitrate d'argent (4 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à 40°C pendant 3 heures, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est solubilisé dans l'eau (300 ml). La phase aqueuse est reprise par de l'acétate d'éthyle (2x200 ml), acidifiée jusqu'à pH=1 avec une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M, puis extraite avec de l'acétate d'éthyle (2x250 ml). La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite, permettant d'obtenir 9,62 g d'une poudre blanche correspondant au produit attendu.

Rendement : 93 %

SM : MH⁺ 206

Stade 2 : 4-Bromo-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



A une solution de 9,62 g du composé obtenu au stade 1 dans 150 ml de dichlorométhane anhydre additionnés de quelques gouttes de diméthylformamide sont ajoutés goutte à goutte 69,7 ml (3 équivalents) de chlorure d'oxalyle. Après 1 heure de réaction à température ambiante et sous azote, le milieu réactionnel est concentré sous pression

réduite permettant d'obtenir une huile jaune qui est immédiatement solubilisée dans 150 ml de dichlorométhane anhydre. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C puis sont ajoutés goutte à goutte 6,4 ml de 2-morpholin-4-yléthanamine (1,05 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure, puis sont additionnés 7,1 ml de triéthylamine.

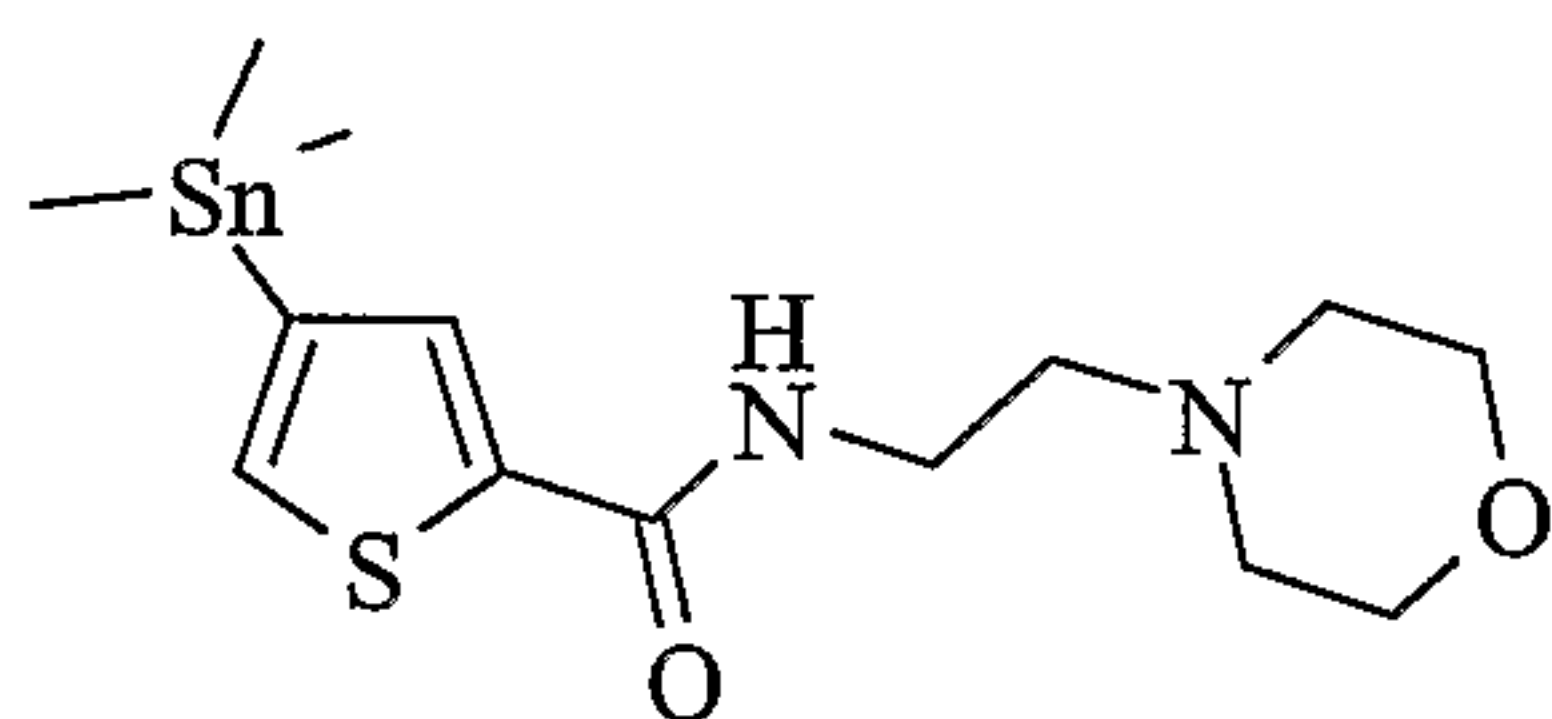
5 Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec 500 ml de dichlorométhane, lavé avec de l'eau (3x250 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 96/4) du résidu permet d'isoler 14,52 g du produit attendu.

Rendement : 98 %

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,50 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,60 (bs, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,40 (s, 1H)

SM : MH^+ 320

Préparation 2 : *N*-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-(triméthylstannyl)-thiophène-2-carboxamide



15

A une solution sous atmosphère inerte de 5,0 g du composé de la préparation 1 dans 80 ml de diméthyl éther éthylène glycol dégazé sont ajoutés 0,905 g de tétrakis(triphénylphosphine) palladium(0) (0,05 équivalent), puis 6,16 g d'hexaméthyl-distannate (1,2 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 3 heures à 80°C, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (200 ml), lavé avec de l'eau (3x100 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré à froid sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu permet d'isoler 3,91 g du produit attendu.

20

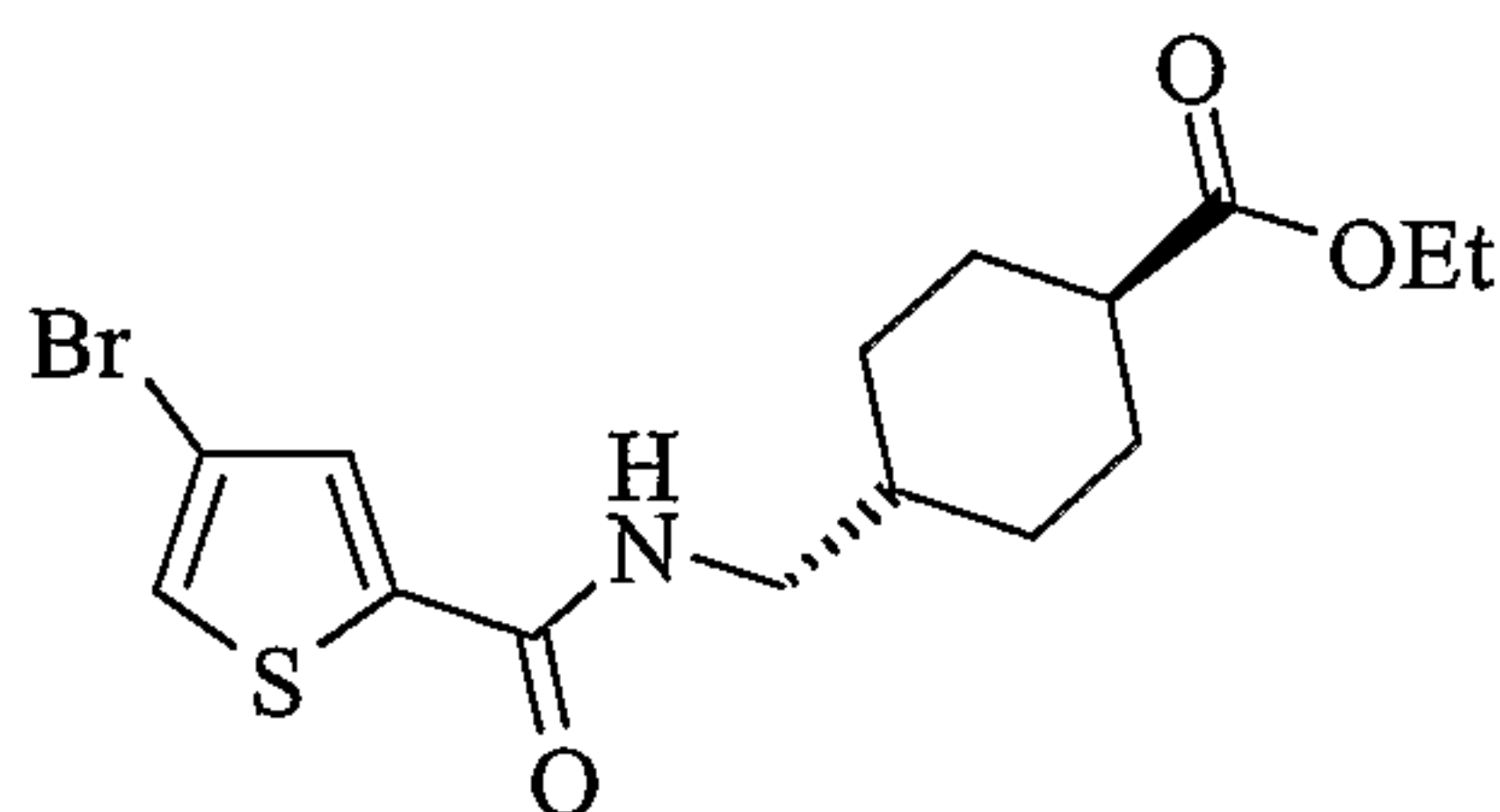
Rendement : 60 %

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,25 (s, 9H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 6,50 (bs, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (s, 1H)

Préparation 3 : 4-([4-(Triméthylstannyl)thiène-2-yl]carboxamido)méthyl

cyclohexane carboxylate d' éthyle

Stade 1 : 4-*[(4-Bromothièn-2-yl)carboxamido]méthyl*cyclohexane carboxylate d' éthyle

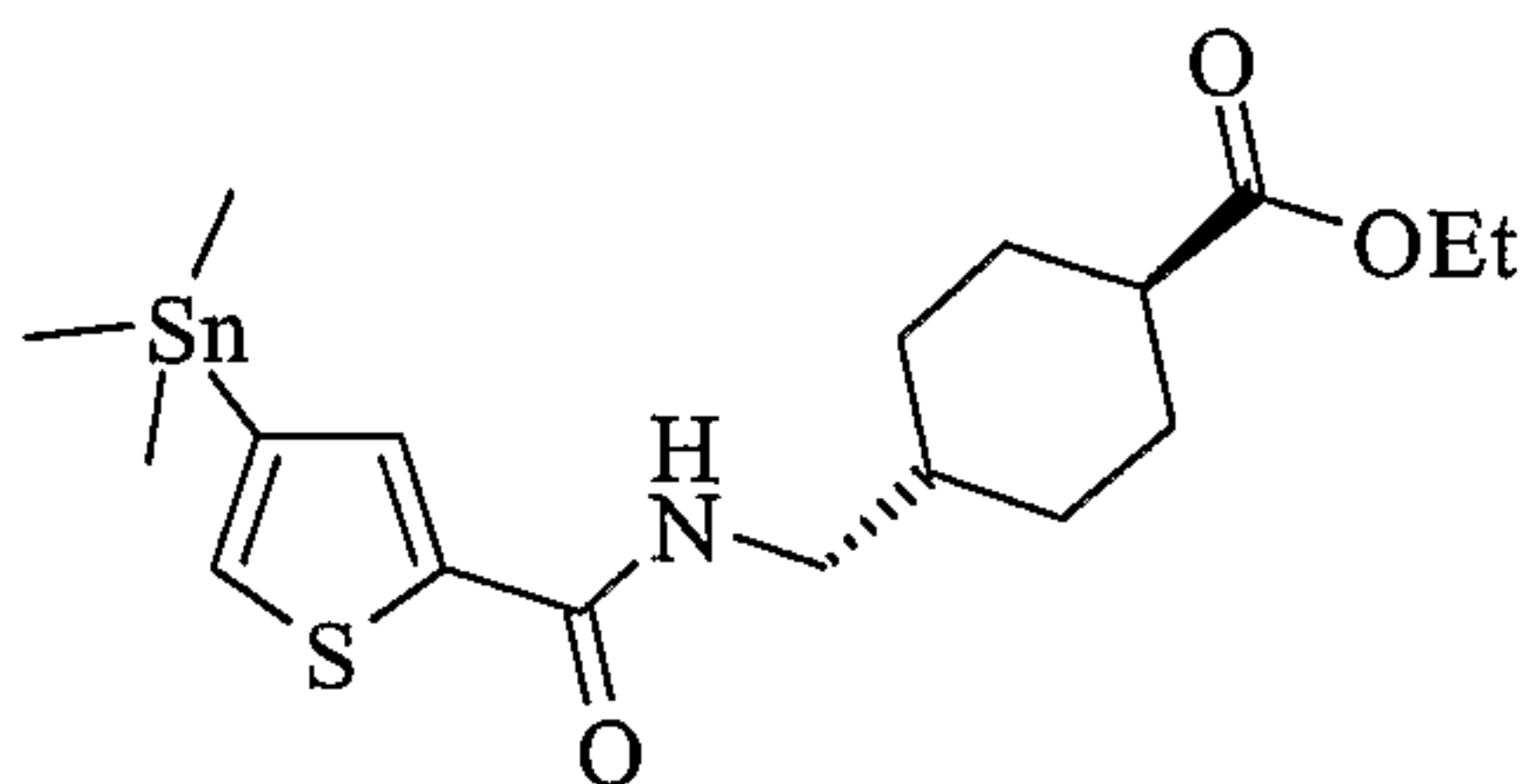


- 5 A une solution de 7,56 g du composé obtenu au stade 1 de la préparation 1 dans 150 ml de dichlorométhane sont additionnés 8,09g du produit décrit en préparation 10 et, goutte à goutte, 10,16 ml (2,0 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité 17 heures à température ambiante puis repris dans du dichlorométhane et lavé de façon successive à l'eau, à l'acide chlorhydrique 1N, par une solution saturée
- 10 d'hydrogénocarbonate de sodium et une solution saturée de chlorure de sodium. Le produit est séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/acétate d'éthyle: 9/1) permet d'isoler 6,5 g de produit attendu

Rendement : 50 %

- 15 RMN¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,40 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,30 (bs, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,0 (dd, 2H), 1,90 (dd, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,40 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,0 (q, 2H)

Stade 2: 4-*[(4-(Triméthylstannyl)thièn-2-yl)carboxamido]méthyl*cyclohexane carboxylate d' éthyle



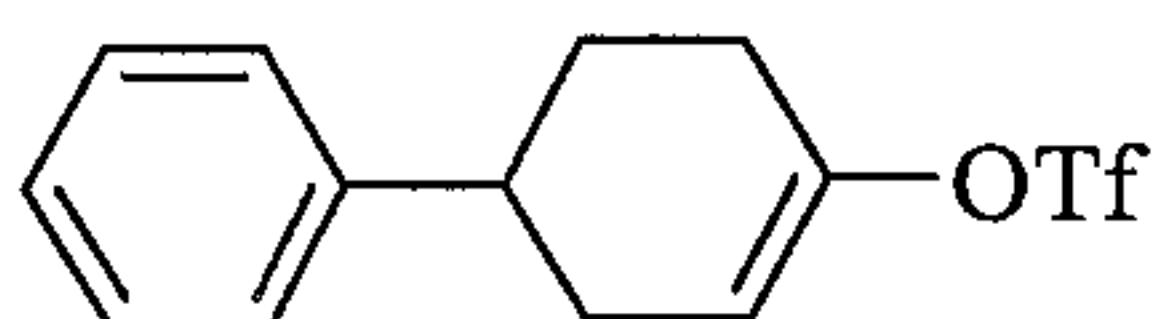
20

Le produit (0,367 g) est obtenu selon le procédé de la préparation 2, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 1 précédent.

Rendement : 74 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 0,325 (s, 9H), 1,05 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,42 (q, 2H), 1,57 (bs, 1H), 1,90 (d, 2H), 2,05 (d, 2H), 2,25 (t, 1H), 3,30 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 6,00 (bs, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,55 (s, 1H)

Préparation 4 : 4-Phénylcyclohex-1-ènyl trifluorométhanesulfonate



5

A une solution de 0,5 g de 4-phénylcyclohexanone et 0,648 g de 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylpyridine (1,1 équivalents) dans 8,0 ml de dichlorométhane anhydre est ajouté goutte à goutte 0,579 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,2 équivalents). Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 1 heure à 40°C, dilué avec 25 ml de dichlorométhane, lavé avec de l'eau (2x15 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20) du résidu permet d'isoler 0,788 g du produit attendu.

10

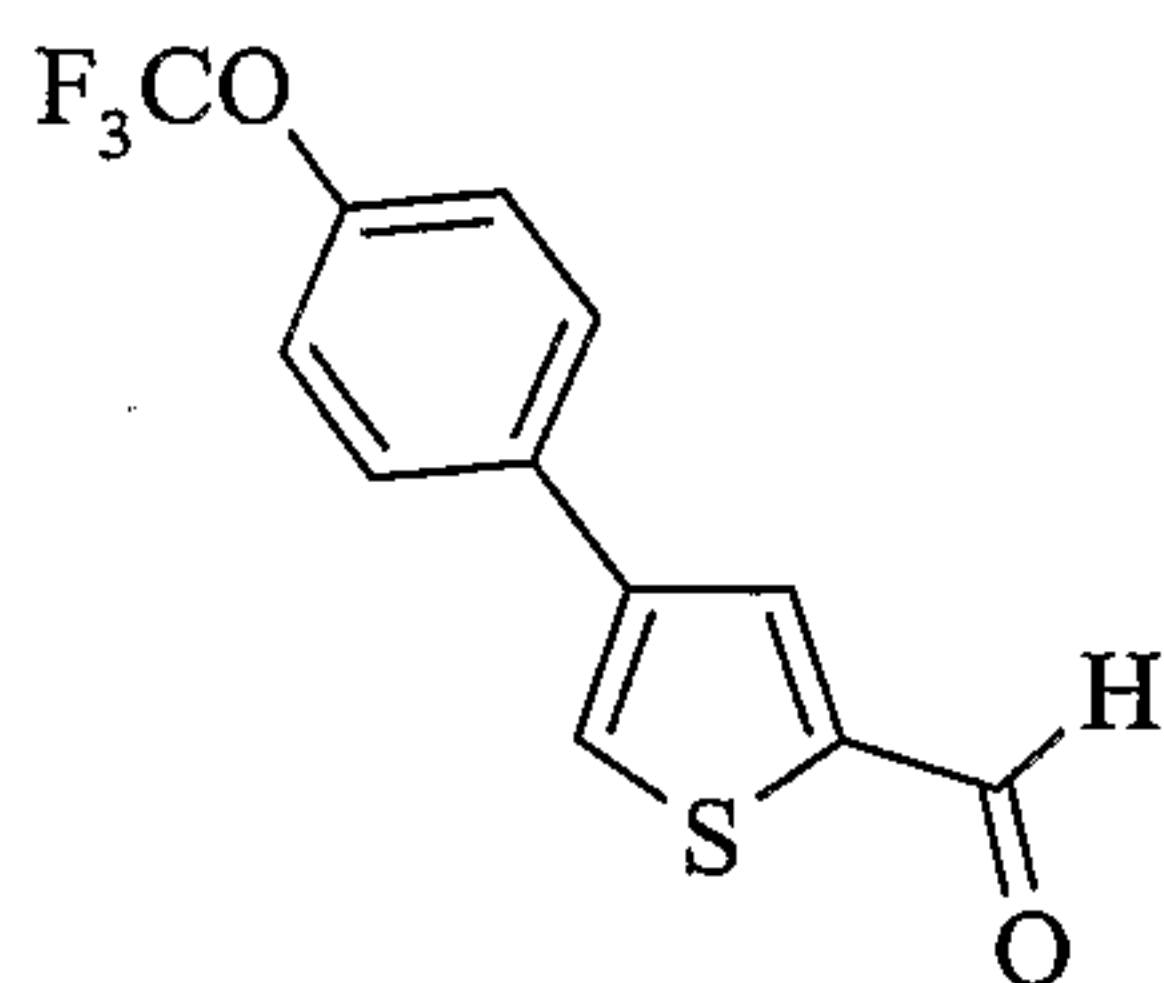
Rendement : 89 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,22 (m, 2H)

15

Préparation 5 : Chlorure de 4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbonyl

Stade 1 : 4-[4-(Trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbaldéhyde



A une solution de 12,3 g de 4-bromothiophène-2-carbaldéhyde et 20,0 g d'acide 4-(trifluorométhoxy)phényl-boronique (1,2 équivalents) dans 70 ml de DME dégazé sont additionnés 84,9 ml (2,1 équivalents) d'une solution 2,0 M de phosphate de potassium et 2,8 g (0,03 équivalent) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Le milieu réactionnel est agité 3 heures à 80°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. La solution est alors filtrée sur célite, lavée à l'eau, séchée sur

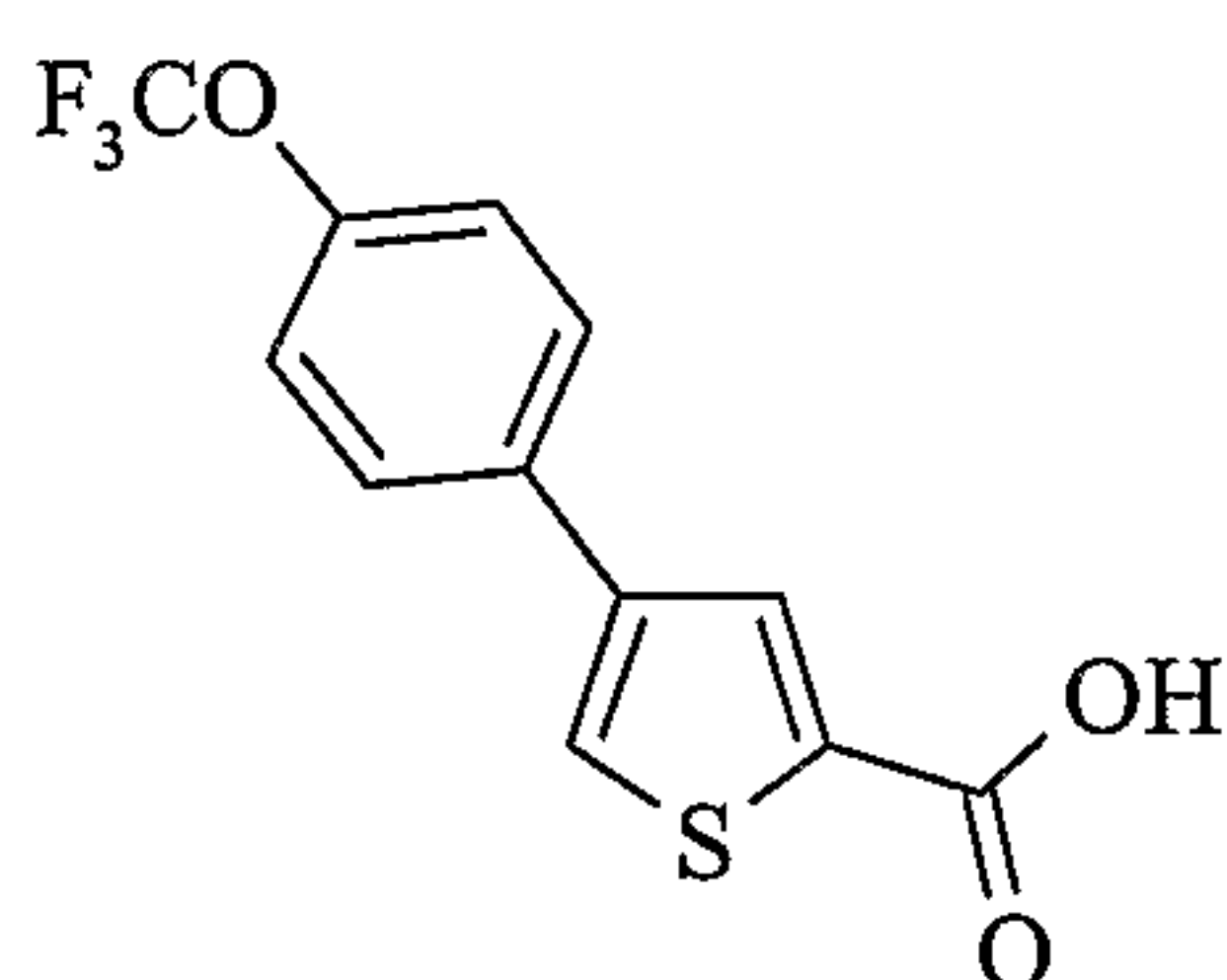
20

sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) permet d'isoler 15,05 g du produit attendu.

Rendement : 68 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 10,0 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (m, 2H)

Stade 2 : Acide 4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carboxylique



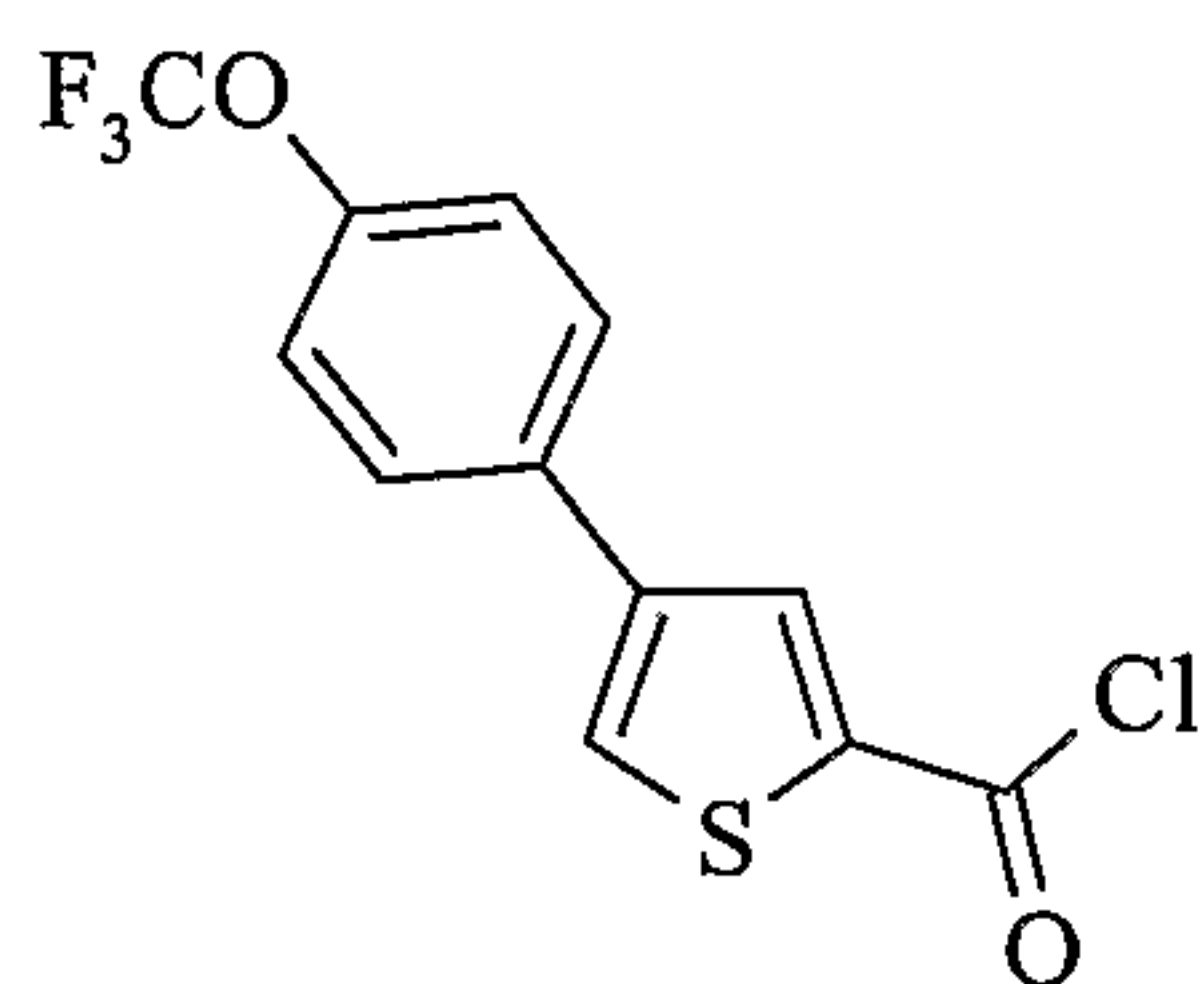
10 A une solution de 15,05 g du composé obtenu au stade 1 dans 200 ml d'éthanol sont additionnés 37,6 g (4 équivalents) de nitrate d'argent et 44,2 ml (8 équivalents) d'une solution aqueuse 1,0 M de soude. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à 40°C, puis filtré sur célite et concentré sous pression réduite. La phase aqueuse est lavée par une solution aqueuse 1,0 M d'acide chlorhydrique, extraite à l'acétate d'éthyle, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite, permettant d'obtenir 15,514 g

15 d'une poudre beige correspondant au produit attendu.

Rendement : 97,4 %

SM : MH⁻ 287

Stade 3 : Chlorure de 4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbonyl

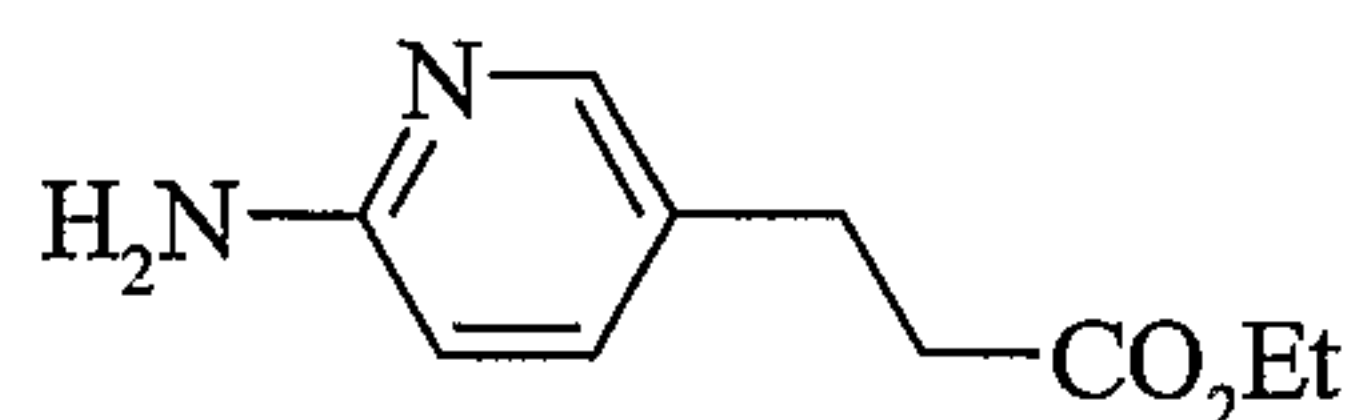


20

Sur une solution de 0,1 g du composé obtenu au stade 2 dans 5 ml de dichlorométhane additionnés de quelques gouttes de diméthylformamide est coulé 0,35 ml (2 équivalents) de chlorure d'oxalyle. Après 2 heures de réaction à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite permettant d'obtenir une huile

jaune correspondant au produit attendu utilisé sous forme brute au cours des préparations suivantes.

Préparation 6 : 3-(6-Aminopyridin-3-yl)propanoate d'éthyle



5 *Stade 1 : 6-Aminonicotinate de méthyle*

A une solution de 2,0 g d'acide 6-aminonicotinique dans un mélange (v/v:10/30) chloroforme/méthanol sont additionnés 24,6 ml (3,4 équivalents) de triméthylsilyldiazométhane 2,0 M en solution dans le cyclohexane. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis hydrolysé avec 100 µl d'acide acétique et
 10 concentré sous pression réduite. Le produit brut est trituré dans un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (1/2) et filtré pour obtenir 1,459 g d'une poudre jaune correspondant au produit attendu.

Rendement : 66 %

SM : MH⁺ 153

15 *Stade 2 : 6-[bis(tert-Butoxycarbonyl)amino]nicotinate de méthyle*

A une solution de 1,459 g du produit obtenu au stade 1 dans 50 ml de dichlorométhane sont ajoutés à 0°C, 4,18 g de di-tert-butyldicarbonate (2,0 équivalents), 0,117 g de diméthylaminopyridine (0,1 équivalent) puis sont additionnés goutte à goutte 2,7 ml (2,0 équivalents) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante
 20 pendant 4 heures, concentré sous pression réduite, lavé à l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le milieu réactionnel est extrait avec de l'acétate d'éthyle et séché sur sulfate de sodium puis filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/méthanol : 9/1) permet d'isoler 1,875 g du produit attendu.

25 Rendement : 55 %

SM : MH⁺ 353

Stade 3 : di-tert-Butyl 5-(hydroxyméthyl)pyridin-2-yl-imidodicarbonate

A une solution de 0,985 g du composé obtenu au stade 2 dans 10 ml de tétrahydrofurane est ajouté à 0°C, 0,159 g d'hydruure de lithium aluminium (1,5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 17 heures puis hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (dichlorométhane/méthanol: 95/5) permet d'isoler 1,543 g du produit attendu.

Rendement : 89 %

SM : MH⁺ 325

Stade 4 : di-tert-Butyl-5-formylpyridin-2-yl-imidodicarbonate

A une solution de 0,894 g du composé obtenu au stade 3 dans 10 ml de dichlorométhane est ajouté à 0°C, 0,686 g de [1,1,1-tri(acétyloxy)-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-one] (1,5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures puis hydrolysé à l'eau et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (cyclohexane/acétate d'éthyle : 80/20) permet d'isoler 0,456 g du produit attendu.

Rendement : 51 %

SM : MH⁺ 355

Stade 5: Acide (2E) 3-{6-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]pyridin-3-yl}propèn-2-oïque

A une solution de 0,456 g du composé obtenu au stade 4 dans 0,3 ml de pyridine et 2,0 ml d'éthanol est ajouté 0,177 g d'acide malonique (1,2 équivalents). Le milieu réactionnel est agité à reflux pendant 17 heures. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'acétate d'éthyle pour isoler 0,16 g d'une poudre blanche correspondant au produit attendu.

Rendement : 31 %

SM : MH⁺ 365, MH⁻ 363

Stade 6 : Acide (2E) 3-(6- bis(tert-butoxycarbonyl)aminopyridin-3-yl)propanoïque

A une solution de 0,16 g du composé obtenu au stade 5 dans 3 ml d'éthanol sont additionnés 27,6 mg de palladium sur charbon (0,1 équivalent). Le milieu réactionnel est agité 4 heures à 40°C sous 5 bars d'hydrogène. La solution est alors filtrée sur célite et concentrée sous pression réduite pour obtenir 0,133 g d'une poudre blanche correspondant au produit attendu.

Rendement : 83 %

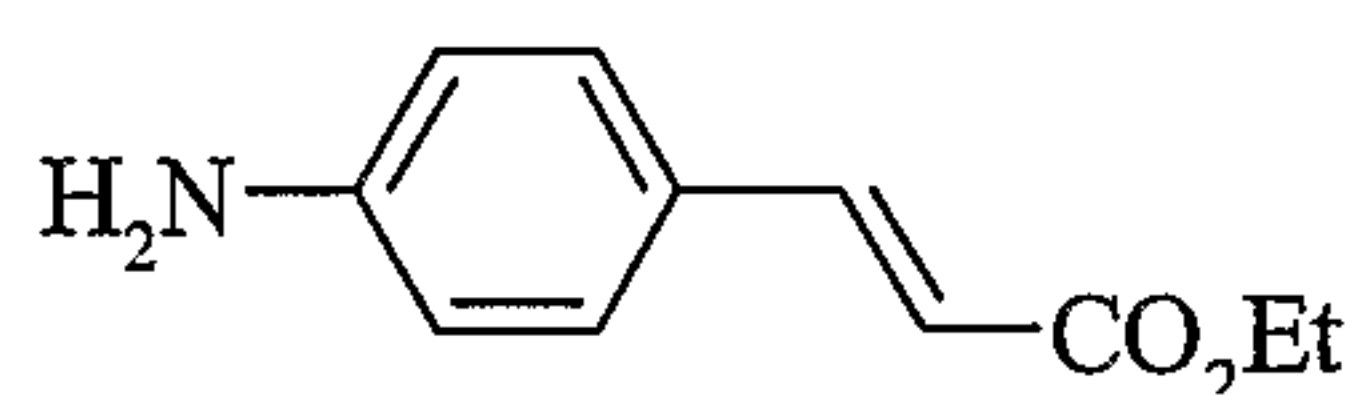
SM : MH⁻ 365

Stade 7 : 3-(6-Aminopyridin-3-yl)propanoate d'éthyle

A une solution de 0,133 g du composé obtenu au stade 6 dans 3 ml d'éthanol est additionné 0,4 ml d'acide sulfurique concentré (10 volumes). Le milieu réactionnel est agité 17 heures à reflux. La solution est alors concentrée sous pression réduite et basifiée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée jusqu'à pH 8. La solution obtenue est extraite avec de l'acétate d'éthyle et la phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis filtrée pour obtenir 0,041 g du produit attendu après concentration sous pression réduite.

Rendement : 59 %

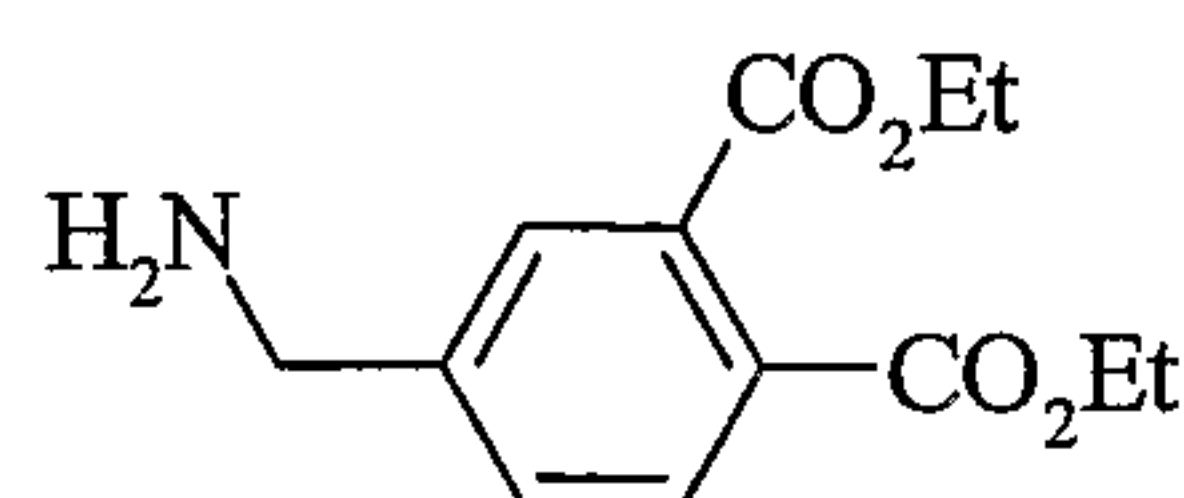
SM : MH⁺ 195, MH⁻ 193

Préparation 7 : (2E)-3-(4-Aminophényl)acrylate d'éthyle

Le produit (0,153 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat l'hydrochlorure de l'acide 4-aminocinnamique.

Rendement : 32 %

SM : MH⁺ 192

Préparation 8 : 4-(Aminométhyl)phtalate de diéthyle

Stade 1 : 4-Bromophthalate de diéthyle

A une solution de 1,0 g d'acide 4-bromophthalique dans 20 ml d'éthanol est ajouté 1,0 ml d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est irradié à 79°C sous micro-ondes (puissance 50 W) pendant 30 minutes. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium, puis filtrée pour obtenir 1,08 g du produit attendu après concentration sous pression réduite.

Rendement : 88 %

Stade 2 : 4-Cyanophthalate de diéthyle

A une solution de 0,95 g du composé obtenu au stade 1 dans 10 ml de *N*-méthyl-2 pyrrolidinone est additionné 0,508 g (1,8 équivalents) de cyanure de cuivre. Le milieu réactionnel est agité 17 heures à 200 °C. La solution est alors hydrolysée avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium et extraite avec de l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis filtrée pour obtenir après évaporation sous pression réduite 1,2 g d'une huile brune. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2) permet d'isoler 0,320 g du produit attendu.

Rendement : 41 %

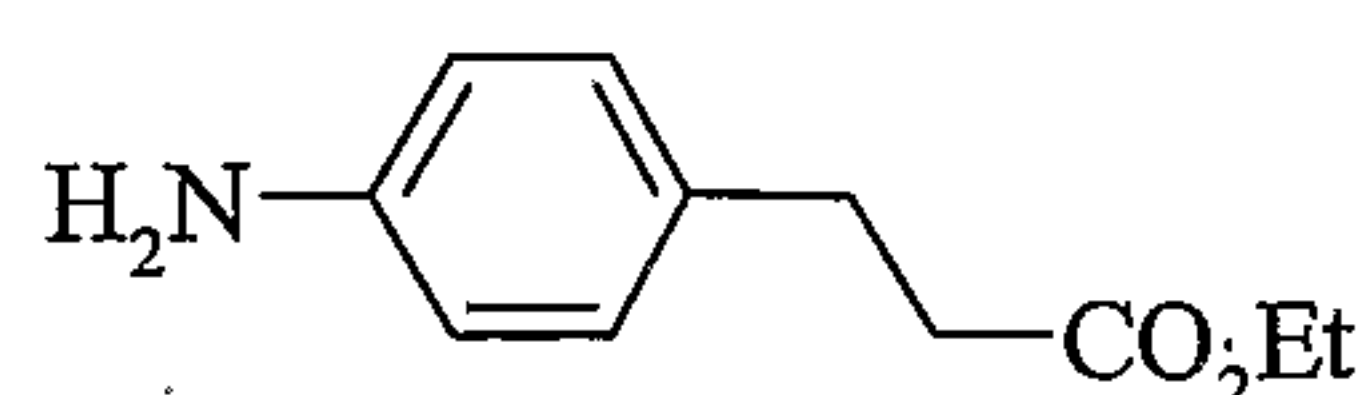
MS : MH^+ 273

Stade 3 : 4-(Aminométhyl)phthalate de diéthyle

A une solution de 0,15 g de produit obtenu au stade 2 dans 1 ml d'éthanol sont ajoutés, 0,5 ml d'acide chlorhydrique à 36 % et 15 mg (0,1 équivalent) de palladium sur charbon à 10 %. Le milieu réactionnel est agité sous 15 bars d'hydrogène à 60°C pendant 2 heures. Le milieu est filtré sur célite et concentré sous pression réduite pour obtenir 0,3 g d'une poudre beige.

Rendement : 24 %

SM : MH^+ 252

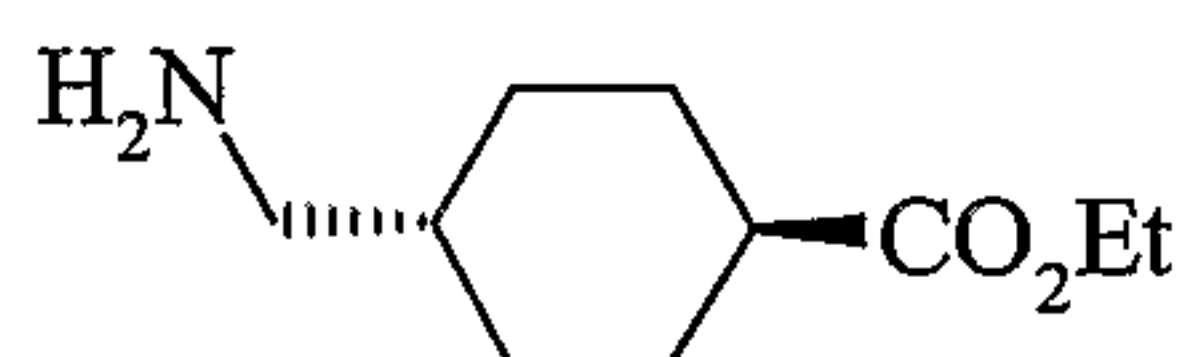
Préparation 9 : 3-(4-Aminophényl)propanoate d'éthyle

Le produit (0,503 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat l'acide 3-(4-aminophényl)propionique.

Rendement : 86 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,0 (m, 2H), 6,6 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 2,8 (q, 2H), 1,25 (t, 3H)

5 **Préparation 10 : trans 4-(Aminométhyl)cyclohexanecarboxylate d'éthyle**

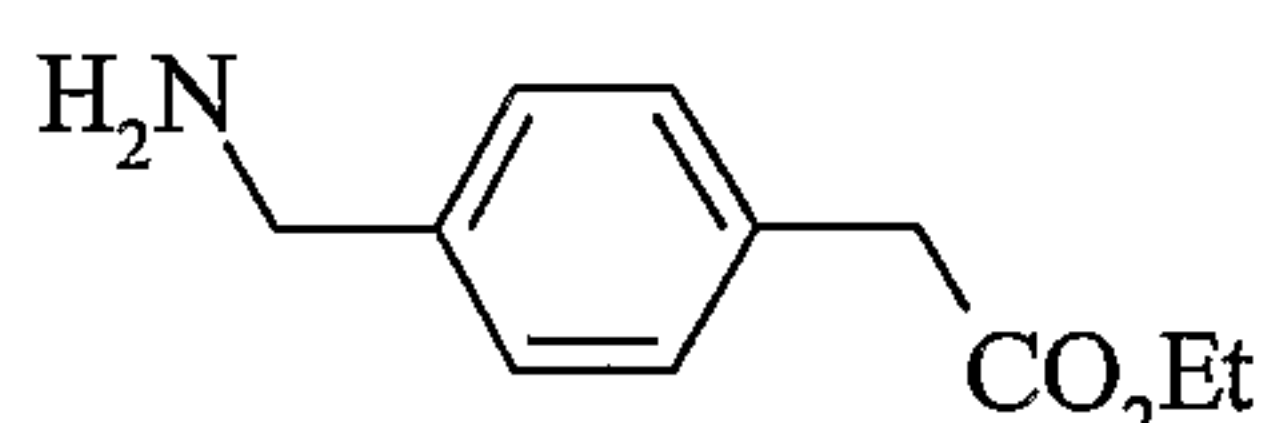


10 A une solution de 0,2 g d'acide trans-4-(aminométhyl)cyclohexane carboxylique dans 5 ml d'éthanol est ajouté 0,4 ml d'acide sulfurique. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 17 heures, puis concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle. La solution est basifiée jusqu'à pH=9 par addition d'une solution aqueuse de soude 1,0 M, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 0,129 g d'une huile jaune correspondant au produit attendu.

Rendement : 55 %

SM : MH^+ 186

15 **Préparation 11 : [4-(Aminométhyl)phényl]acétate d'éthyle**



Stade 1 : (4-Bromophényl)acétate d'éthyle

Le produit (4,208 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat l'acide (4-bromophényl)acétique.

20 Rendement : 93 %

SM : MH^+ 243, MH^- 242

Stade 2 : (4-Cyanophényl)acétate d'éthyle

Le produit (0,2 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 1 précédent.

25 Rendement : 52 %

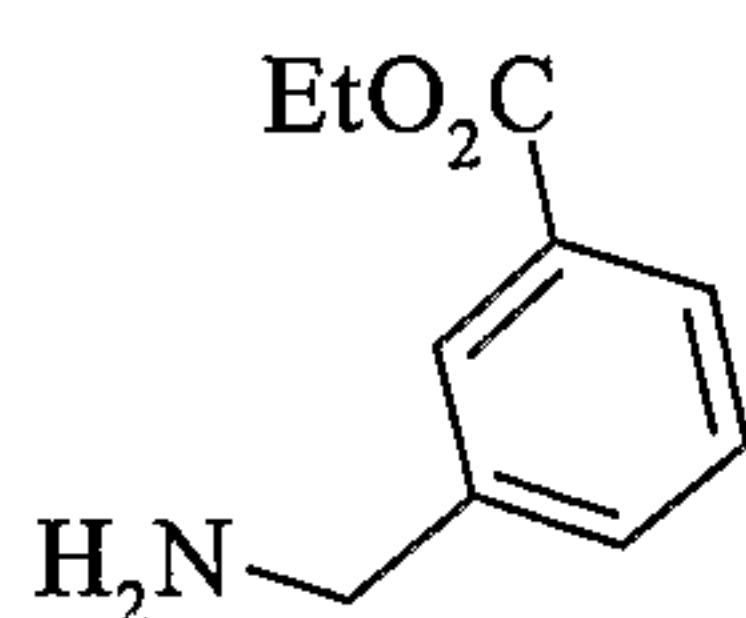
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,7 (s, 2H)

Stade 3 : [4-(Aminométhyl)phényl]acétate d'éthyle

Le produit (0,045 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 2 précédent.

Rendement : 17 %

5 SM : MH⁺ 223

Préparation 12 : 3-(Aminométhyl)benzoate d'éthyle**Stade 1 : Acide 3-(aminométhyl)benzoïque**

10 Le produit (0,213 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 8, en utilisant comme substrat l'acide 3-cyanobenzoïque.

Rendement : 100 %

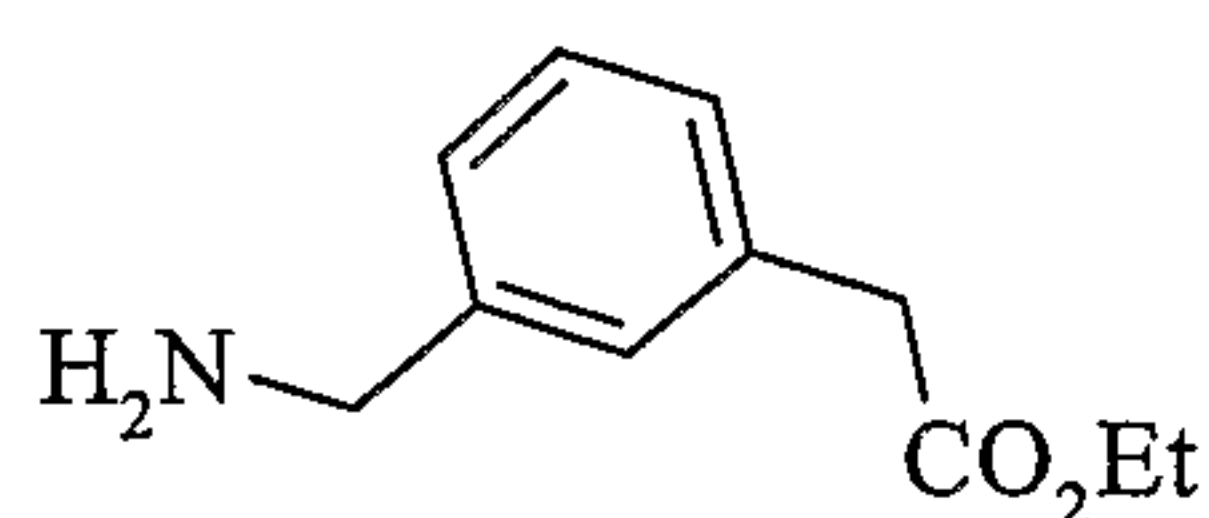
SM : MH⁺ 152

Stade 2 : 3-(Aminométhyl)benzoate d'éthyle

15 Le produit (0,15 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 1 précédent.

Rendement : 60 %

SM : MH⁺ 180

Préparation 13 : [3-(Aminométhyl)phényl]acétate d'éthyle

20

Stade 1 : Acide (3-iodophényl)acétique

25 Une solution de 0,2 g de (3-iodophényl)acétonitrile dans 1,0 ml d'une solution aqueuse 1,0 M de soude est placée à reflux pendant 4 heures. La solution est extraite avec du diéthyléther et la phase aqueuse est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M. La solution extraite au diéthyléther est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir 0,17 g du produit attendu.

Rendement : 83 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 7,65 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 3,6 (s, 2H)

Stade 2 : (3-Iodophényl)acétate d'éthyle

5 Le produit (0,164 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 1 précédent.

Rendement : 82 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,65 (s, 1H), 7,6(d, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,2 (q, 2H), 3,5 (s, 2H), 1,25 (t, 3H)

Stade 3 : (3-Cyanophényl)acétate d'éthyle

10 Le produit (0,065 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 2 précédent.

Rendement : 61 %

SM : MH^- 188

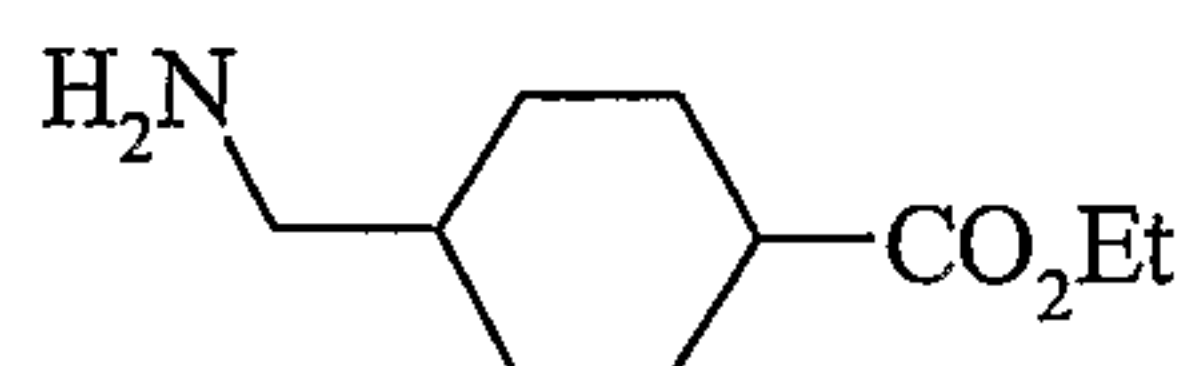
Stade 4 : [3-(Aminométhyl)phényl]acétate d'éthyle

15 Le produit (0,071 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

Rendement : 100 %

SM : MH^+ 194

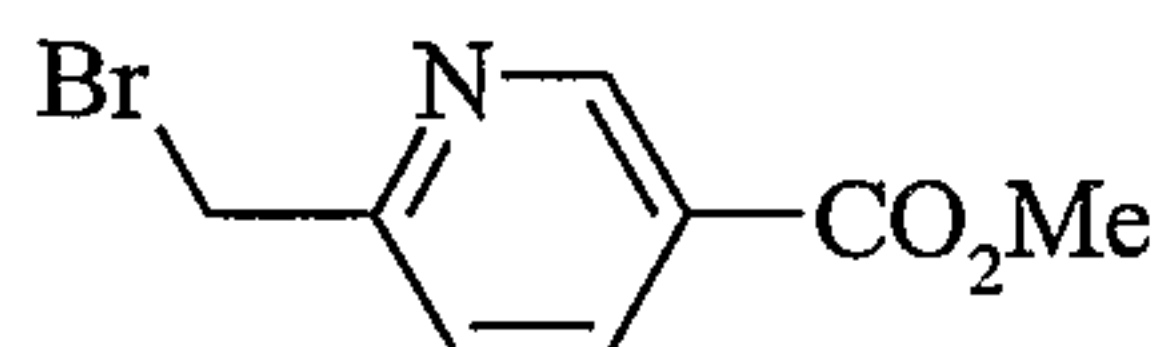
Préparation 14 : 4-(Aminométhyl)cyclohexanecarboxylate d'éthyle



Le produit (0,239 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat l'acide 4-(aminométhyl)cyclohexane carboxylique.

Rendement : 81 %

SM : MH^+ 186

Préparation 15 : 6-(Bromométhyl)nicotinate de méthyle**Stade 1 : 6-Méthylnicotinate de méthyle**

Le produit (0,708 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 6, en utilisant
5 comme substrat l'acide 6-méthyl nicotinique.

Rendement : 33 %

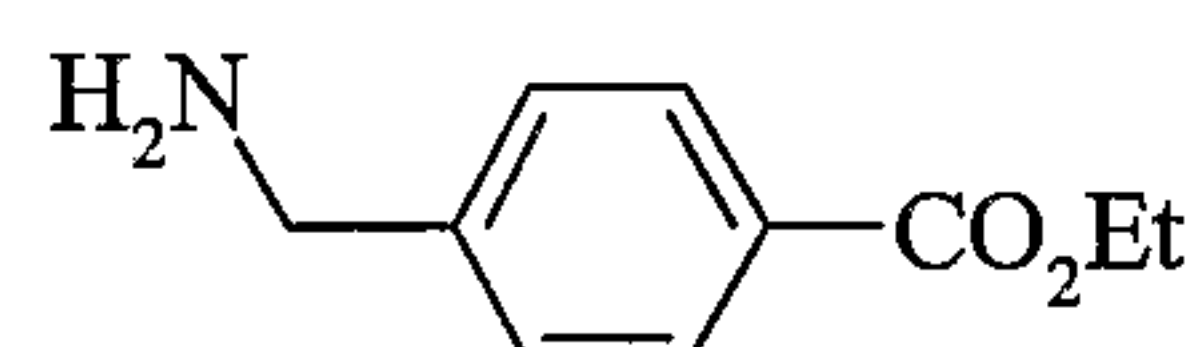
SM : MH⁺ 152

Stade 2 : 6-(Bromométhyl)nicotinate de méthyle

A une solution de 0,4 g du produit obtenu dans le stade 1 précédent dans 15 ml de
10 tétrachlorure de carbone, sont ajoutés 0,471 g (1,0 équivalent) de N-bromosuccinimide et
64 mg (0,1 équivalent) de peroxyde de benzoyle. La solution est portée à reflux pendant
6 heures, puis filtrée et évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par
chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5) pour obtenir
0,262 g du produit attendu.

15 Rendement : 43 %

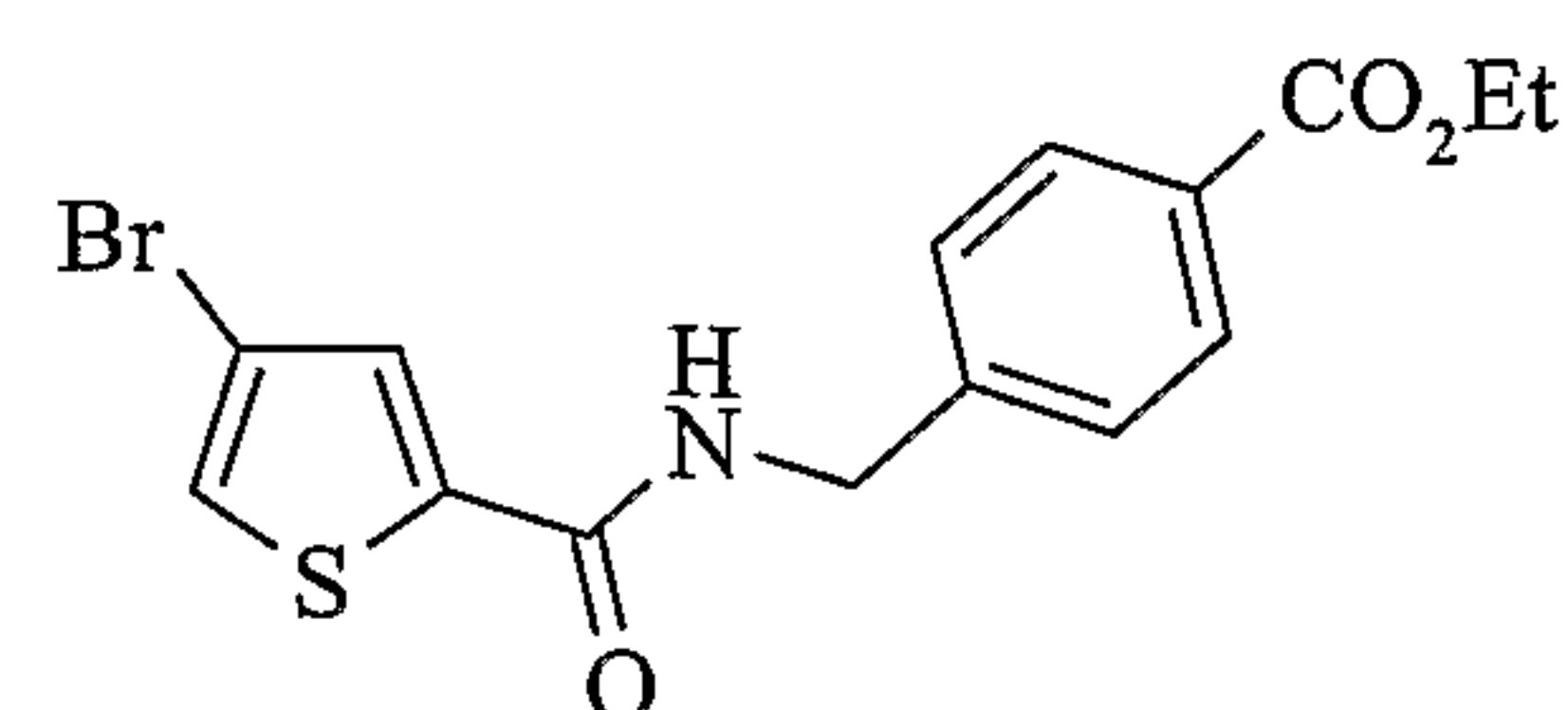
SM : MH⁺ 231

Préparation 16 : 4-(Aminométhyl)benzoate d'éthyle

Le produit (1,03 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant
20 comme substrat l'acide 4-(aminométhyl)benzoïque.

Rendement : 87 %

SM : MH⁺ 179

Préparation 17 : 4-[[4-(Bromothièn-2-yl)carboxamido]méthyl]benzoate d'éthyle

Stade 1 : Chlorure de 4-bromothiophène-2-carbonyl

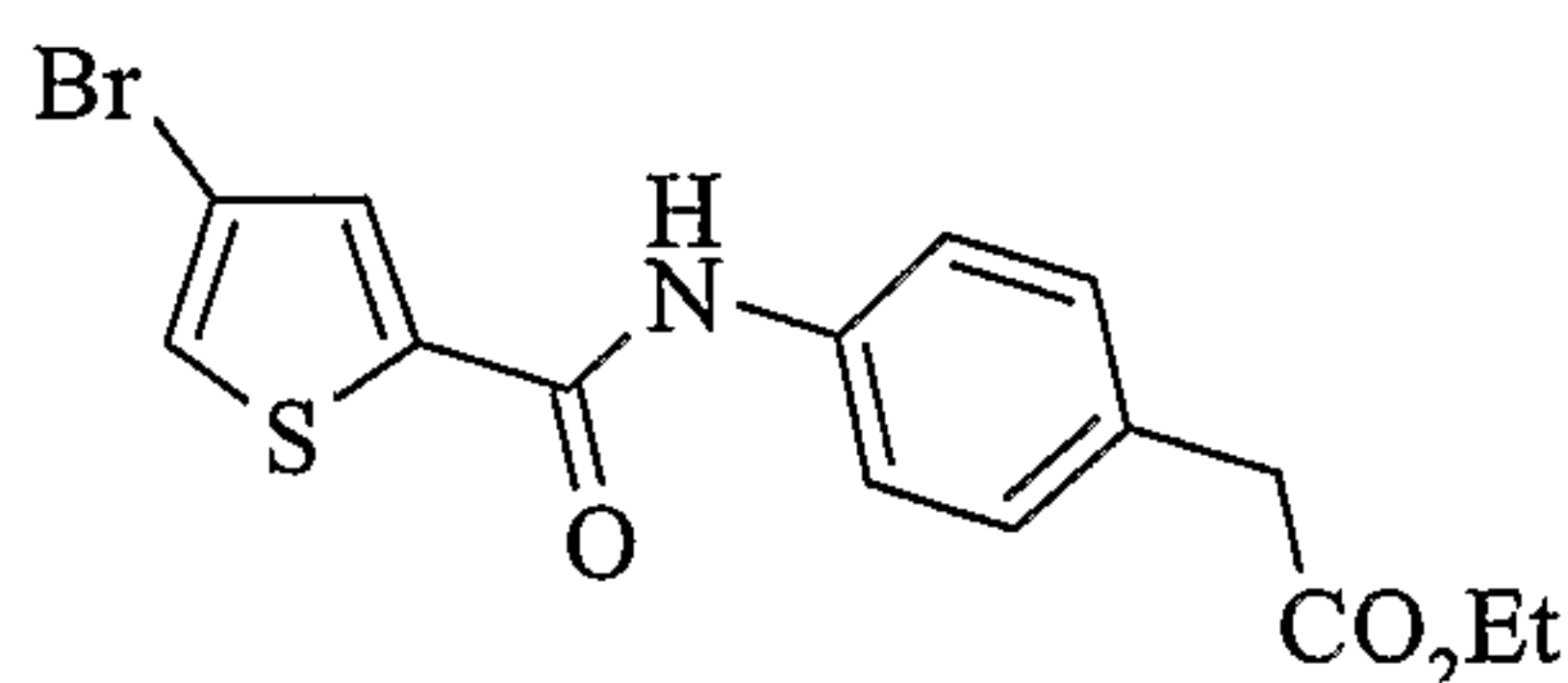
Le produit (4,06 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 5, en utilisant comme substrat l'acide 4-bromothiophène-2-carboxylique.

Stade 2 : 4-[(4-Bromothièn-2-yl)carboxamido]méthylbenzoate d'éthyle

5 A une solution de 0,833 g de produit obtenu dans le stade 1 précédent dans 15 ml de dichlorométhane sont ajoutés 0,700 g (1,05 équivalents) du produit obtenu dans la préparation 16 et 0,77 ml de triéthylamine (1,5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité 17 heures à température ambiante. La solution est hydrolysée à l'eau, lavée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1,0 M, puis avec une solution
10 d'hydrogénocarbonate de sodium saturée. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 97/3) pour obtenir 0,1 g du produit attendu.

Rendement : 7 %

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,0 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 6,4 (bs, 1H), 4,6 (d, 2H), 4,3 (q, 2H), 1,40 (t, 3H)

Préparation 18 : {4-[(4-Bromothièn-2-yl)carboxamido]phényl}acétate d'éthyle**Stade 1 : (4-Aminophényl)acétate d'éthyle**

20 Le produit (1,686 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6 en utilisant comme substrat l'acide 4-aminophénylacétique.

Rendement : 71 %

SM : MH⁺ 179

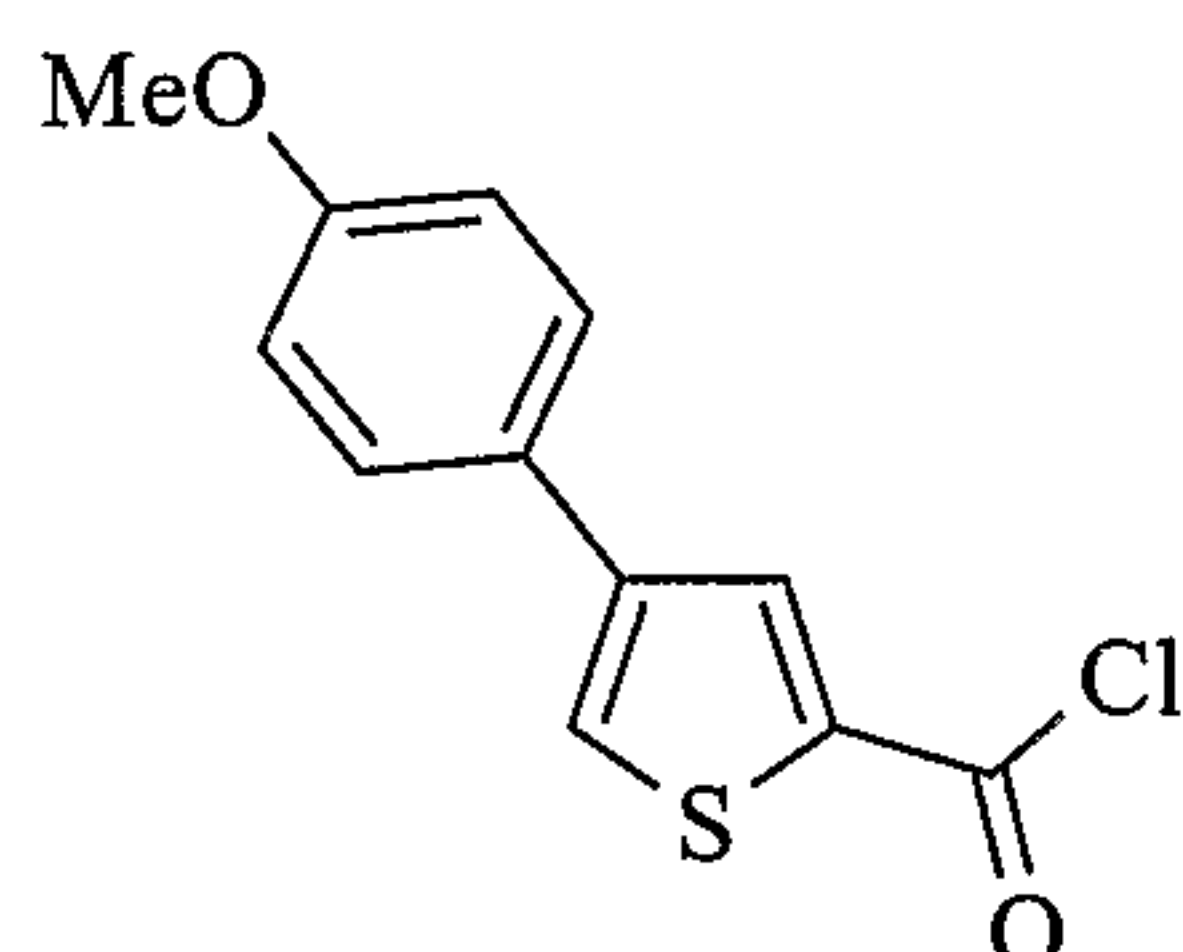
Stade 2 : {4-[(4-Bromothièn-2-yl)carboxamido]phényl}acétate d'éthyle

25 Le produit (0,550 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 17, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 de la préparation 17, et comme co-substrat le produit décrit au stade 1 précédent.

Rendement : 32 %

SM : MH^+ 369

Préparation 19 : Chlorure de 4-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carbonyl



5 Stade 1 : 4-(4-Méthoxyphényl)thiophène-2-carbaldéhyde

A une solution de 5,24 g de 4-bromothiophène-2-carbaldéhyde et 5,0 g d'acide 4-(méthoxy)phényl-boronique (1,2 équivalents) dans 50 ml de DME dégazé sont additionnés 28,8 ml (2,1 équivalents) de phosphate de potassium et 0,95 g (0,03 équivalent) de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0). Le milieu réactionnel est agité 3 heures à 80°C
 10 puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par de l'acétate d'éthyle. Après filtration sur célite et lavage à l'eau, le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice du résidu (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) permet d'isoler le produit attendu (2,594 g).

15 Rendement : 36 %

SM : MH^+ 218

Stade 2 : Acide 4-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carboxylique

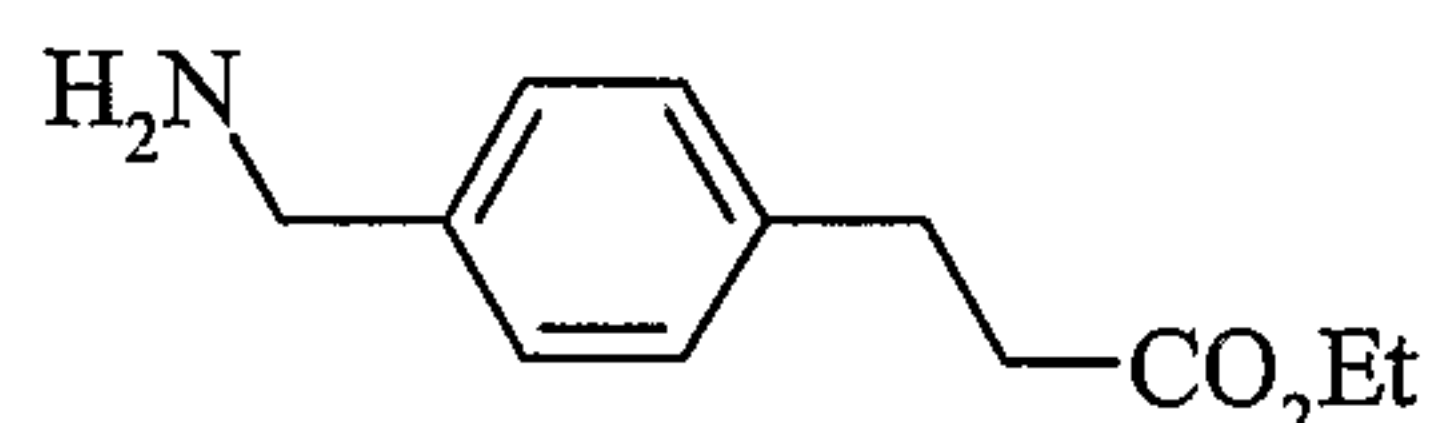
Le produit (2,34 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 5, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent.

20 Rendement : 84 %

SM : MH^- 232

Stade 3 : Chlorure de 4-(4-méthoxyphényl)thiophène-2-carbonyl

Le produit (0,384 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 5, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

Préparation 20 : 3-[4-(Aminométhyl)phényl]propanoate d'éthyle**Stade 1 : 3-(4-Chlorophényl)propanoate d'éthyle**

Le produit (1,046 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant
5 comme substrat l'acide 3-(4-chlorophényl)propanoïque.

Rendement : 91 %

SM : MH⁺ 276

Stade 2 : 3-(4-Cyanophényl)propanoate d'éthyle

Le produit (0,076 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 8, en utilisant
10 comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 16 %

SM : MH⁺ 204

Stade 3 : 3-[4-(Aminométhyl)phényl]propanoate d'éthyle

Le produit (0,131 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 8, en utilisant
15 comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 77 %

SM : MH⁺ 208

Préparation 21 : 3-(3-Aminophényl)propanoate d'éthyle**Stade 1 : 3-(3-Bromophényl)propanoate d'éthyle**

Le produit (1,778 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant
20 comme substrat l'acide 3-(3-bromophényl)propanoïque.

Rendement : 80 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,35 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 2,9 (q, 2H), 2,6 (q, 2H), 1,20 (t, 3H)

Stade 2 : 3-(3-Cyanophényl)propanoate d'éthyle

Le produit (1,277 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 91 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,55 (s, 2H), 7,4 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,1 (q, 2H), 2,9 (q, 2H), 2,6 (q, 2H), 1,20 (t, 3H)

Stade 3 : 3-(3-Aminophényl)propanoate d'éthyle

Le produit (0,619 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

10 Rendement : 40 %

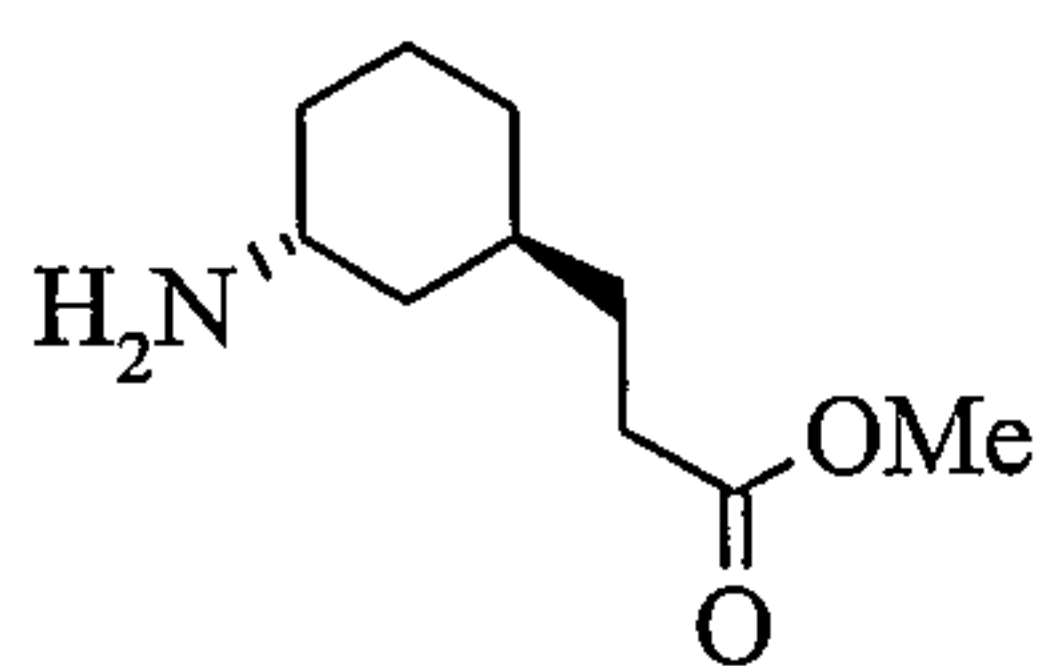
SM : MH^+ 208

Préparation 22 : 7-Aminoheptanoate d'éthyle

Le produit (0,470 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant comme substrat l'acide 6-aminocaproïque.

15 Rendement : 78 %

SM : MH^+ 160

Préparation 23 : trans-3-(3-Aminocyclohexyl) propanoate de méthyle

20 **Stade 1 : Acide trans-3-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-cyclohexyl]-propanoïque**

A une solution de 20 g d'acide 3-nitrocinnamique et de 4,9 g d'hydroxyde de lithium monohydrate dans 400 ml d'eau sont ajoutés 4,5 g d'hydroxyde de ruthénium sur charbon.

25 Le milieu réactionnel est agité 48 heures à 110°C sous 140-150 bars d'hydrogène. Après élimination du catalyseur par filtration, le filtrat est dilué dans 400 ml de tétrahydrofurane.

Une solution de 28,6 g de di-tert-butylcarbonate dans 400 ml de tétrahydrofurane est ajoutée lentement à la solution précédente. Le mélange obtenu est agité pendant 18 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. La solution résiduelle (500 ml) est amenée à pH=6 en ajoutant une solution aqueuse saturée en

dihydrogénophosphate de potassium. Le précipité obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle et la phase organique concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle (40 ml) pour donner 7,5 g de produit attendu.

Rendement : 26,9 %

5

Stade 2 : *trans-3-[3-(tert-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl]-propanoate de méthyle*

Le produit (0,51 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 6, en utilisant comme substrat 0,5 g du produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 97,4 %

10

Stade 3 : *trans-3-(3-Aminocyclohexyl) propanoate de méthyle*

A une solution de 315 mg du produit obtenu au stade 2 dans 5 ml de dichlorométhane anhydre est ajouté 0,85 ml d'acide trifluoroacétique à 0°C. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante, lavé à l'eau (30 ml) puis avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (30ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression réduite. Une recristallisation du résidu dans l'éther diisopropylique permet d'isoler 79 mg du produit attendu.

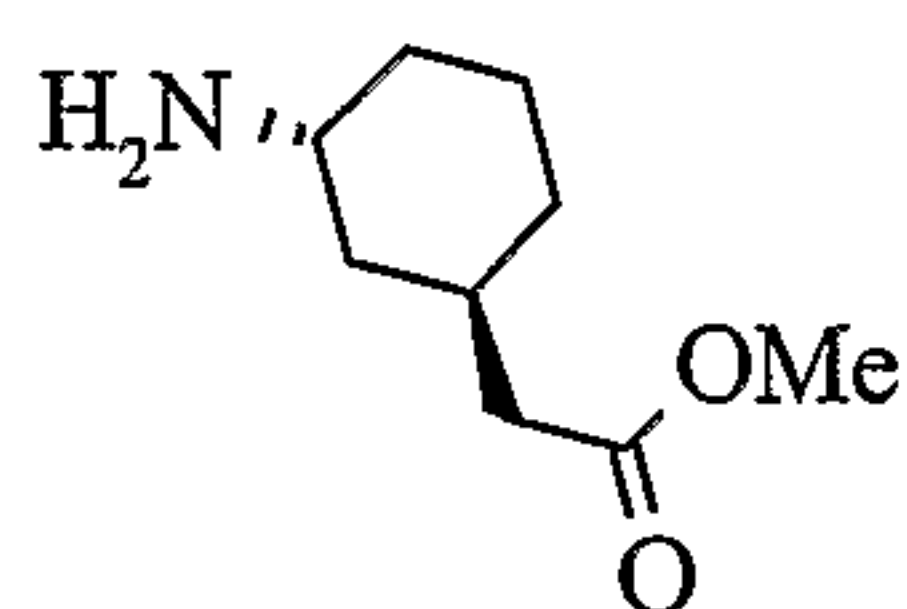
15

Rendement : 39 %

SM : MH+ 186

20

Préparation 24 : *trans-3-Aminocyclohexyl acétate de méthyle*



Stade 1 : *Acide trans-3-(tert-butoxycarbonylamino)-cyclohexyl acétique*

25

Le produit (8,9 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 23 en utilisant comme substrat 13,2 g d'acide 3-amino-phényl acétique.

Rendement : 39,6 %

Stade 2 : *trans-3-(tert-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl acetate de méthyle*

30

Le produit (0,54 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 6, en utilisant comme substrat 0,5 g du produit obtenu au stade 1 précédent.

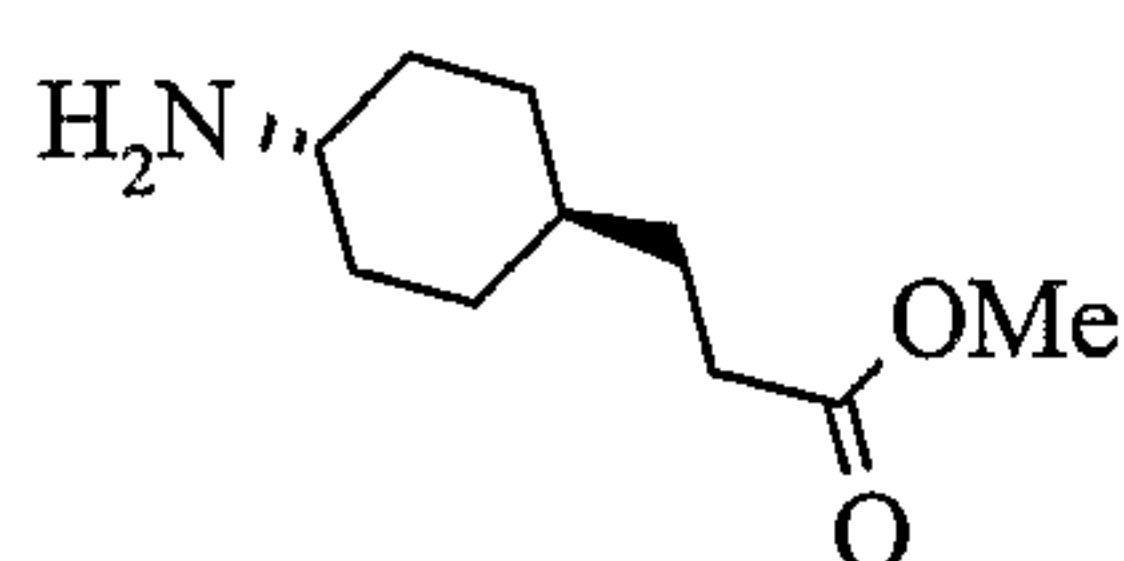
Rendement : 100 %

Stade 3 : *trans*-3-Aminocyclohexyl acétate de méthyle

Le produit (0,204g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 23, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

5 Rendement : 99 %

SM : MH+ 172

Préparation 25 : *trans*-3-(4-Aminocyclohexyl) propanoate de méthyle

10

Stade 1 : Acide *trans*-3-[4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-cyclohexyl]-propanoïque

Le produit (6,3 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 23 en utilisant comme substrat 20 g d'acide 4-nitrocinnamique.

Rendement : 22,4 %

15

Stade 2 : *trans*-3-[4-(*tert*-Butoxycarbonylamino)-cyclohexyl]-propanoate de méthyle

Le produit (0,52 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 6, en utilisant comme substrat 0,5 g du produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 99 %

20

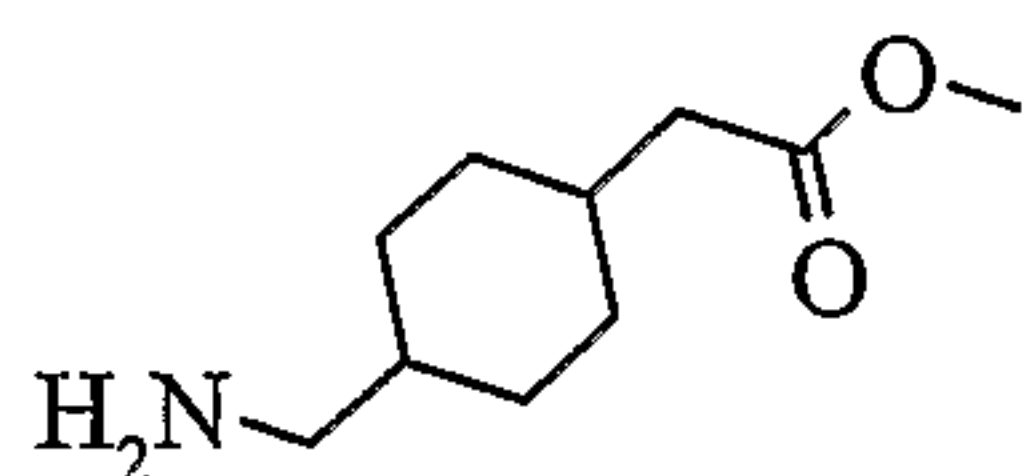
Stade 3 : *trans*-3-(4-Aminocyclohexyl) propanoate de méthyle

Le produit (0,201g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 23, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 99 %

25

SM : MH+ 186

Préparation 26 : 4-Aminométhylcyclohexyl acétate de méthyle

30

Stade 1 : Acide 4-[(*tert*-butoxycarbonylamino)méthyl]-cyclohexyl acétique

Le produit (1,9 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 23 en utilisant comme substrat 3,99 g d'acide 4-aminométhyl-phényl acétique.

Rendement : 40,7 %

Stade 2 : 4-[(tert-Butoxycarbonylamino)méthyl]-cyclohexyl acétate de méthyle

Le produit (0,508 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 6, en utilisant
5 comme substrat 0,5 g du produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 96,4 %

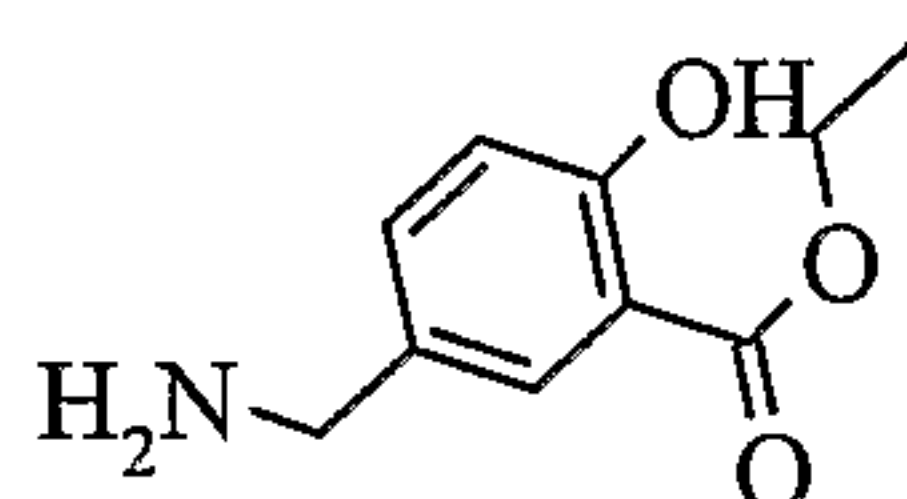
Stade 3 : 4-Aminométhylcyclohexyl acétate de méthyle

Le produit (0,216 g) est obtenu selon le procédé du stade 3 de la préparation 23, en
10 utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 100 %

SM : MH+ 186

Préparation 27 : Chlorhydrate de 5-aminométhyl-2-hydroxybenzoate d'éthyle



Stade 1 : 5-Iodo-2-hydroxybenzoate d'éthyle

Le produit (1,936 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6, en utilisant
comme substrat l'acide 5-iodo-2-hydroxybenzoïque.

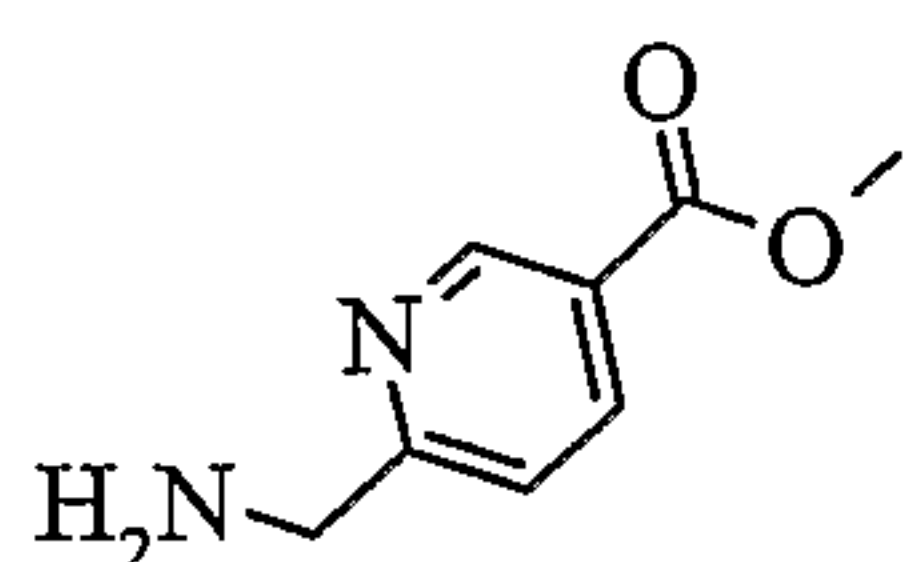
Rendement : 87,5%

Stade 2 : Chlorhydrate de 5-aminométhyl-2-hydroxybenzoate d'éthyle

Le produit (0,52 g) est obtenu selon le procédé des stades 2 et 3 de la préparation 8, en
utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 67 %

Préparation 28 : Bis-chlorhydrate de 6-aminométhylnicotinate de méthyle



Stade 1 : 6-Cyanonicotinate de méthyle

A une solution de 70 g d'acide méthyl 6-aminonicotinique dans un mélange 1/1 diéther/éthanol refroidi à 0°C sont additionnés sur une période d'une heure 803 ml (3,4 équivalents) de triméthylsilyldiazométhane 2,0 M en solution dans le diéther. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu solide orange obtenu est dissous dans 1,4 l d'acétate d'éthyle et lavé successivement à l'eau et une solution aqueuse de carbonate de sodium. Après extraction des phases aqueuses à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous pression réduite pour donner 80,5 g de produit attendu sous forme d'un solide orange.

Rendement : 100 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 9,29 (dd, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 4,02 (s, 3H)

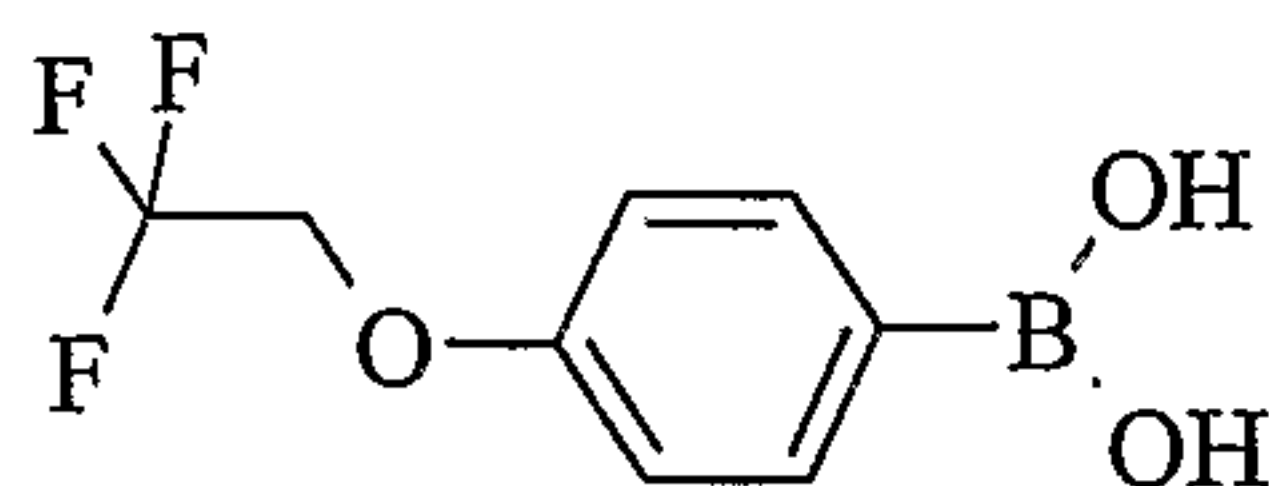
Stade 2 : Bis chlorhydrate de 6-aminométhylnicotinate de méthyle

A une solution de 70 g de produit obtenu au stade 1 précédent dans 1,4 l d'éthanol sont ajoutés 75,6 ml d'acide chlorhydrique à 36 % et 7 g (0,1 équivalent massique) de palladium sur charbon à 10%. Le milieu réactionnel est agité sous 1 bar d'hydrogène à température ambiante pendant une nuit, filtré et lavé à l'éthanol sous atmosphère d'azote. Après évaporation de l'éthanol, le solide obtenu est repris dans 1,4 l d'éthanol et chauffé à 50°C pendant une heure. Le milieu réactionnel est filtré à chaud et le solide obtenu est lavé avec de l'éthanol chaud (40°C). Après renouvellement de cette opération, les phases organiques sont combinées et concentrées sous pression réduite pour donner 60,8 g d'un solide vert, purifié successivement par traitement au charbon actif et cristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 47 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 9,07 (dd, 1H), 8,77 (br s, 4H), 8,33 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,90 (s, 3H)

Préparation 29 : Acide 4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-boronique



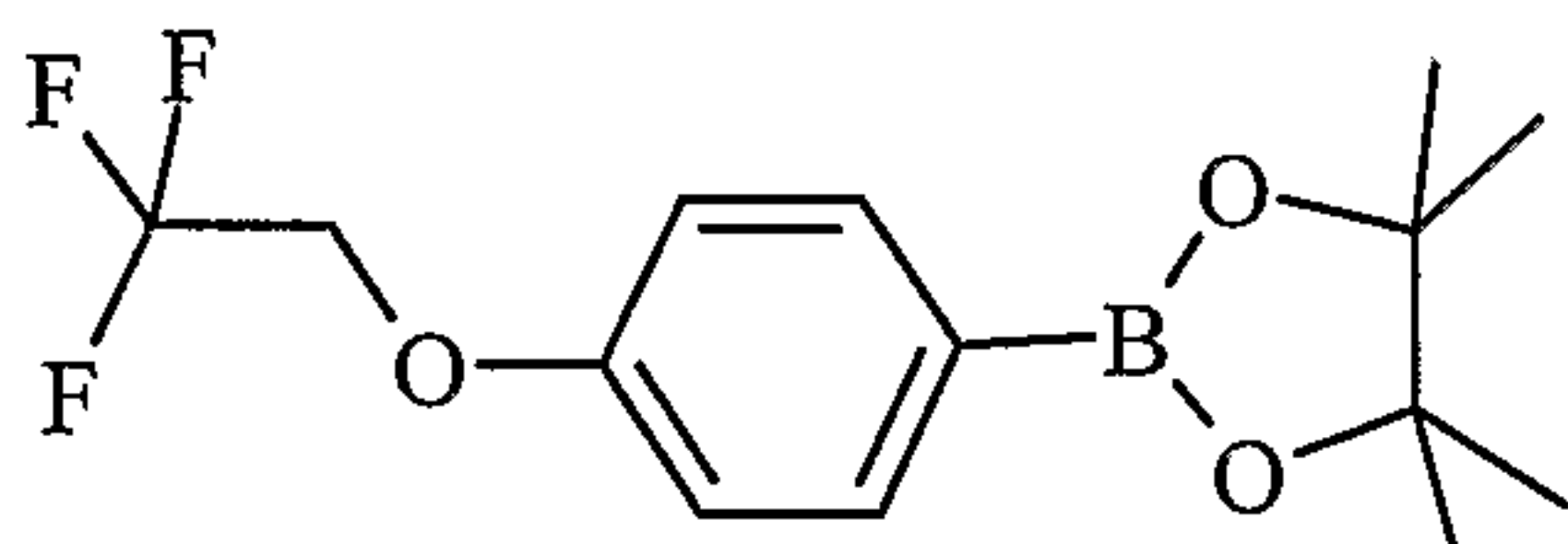
Stade 1 : 1-Bromo-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-benzène

Une solution de bromophénol (3 g) dans l'héxaméthylphosphoramide (17,3 ml) est ajoutée goutte à goutte sur de l'hydroxyde de sodium (1 équivalent) préalablement lavé à l'éther. Le milieu est agité à température ambiante jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Après addition du 2,2,2-trifluoroéthylméthane sulfonate (1,2 équivalents) la solution est irradiée sous micro-ondes à 140°C sous pression atmosphérique pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite dilué avec 150 ml d'éther diéthylique et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane 100%) du résidu permet d'isoler 1,28 g de produit attendu.

Rendement : 30 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,40 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,32 (m, 2H)

**Stade 2 : 4,4,5,5-Tétraméthyl-2-[4-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-phényl]
[1,3,2]dioxaborolane**



Le produit (642 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 42 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,76 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,39 (m, 2H), 1,32 (s, 1H)

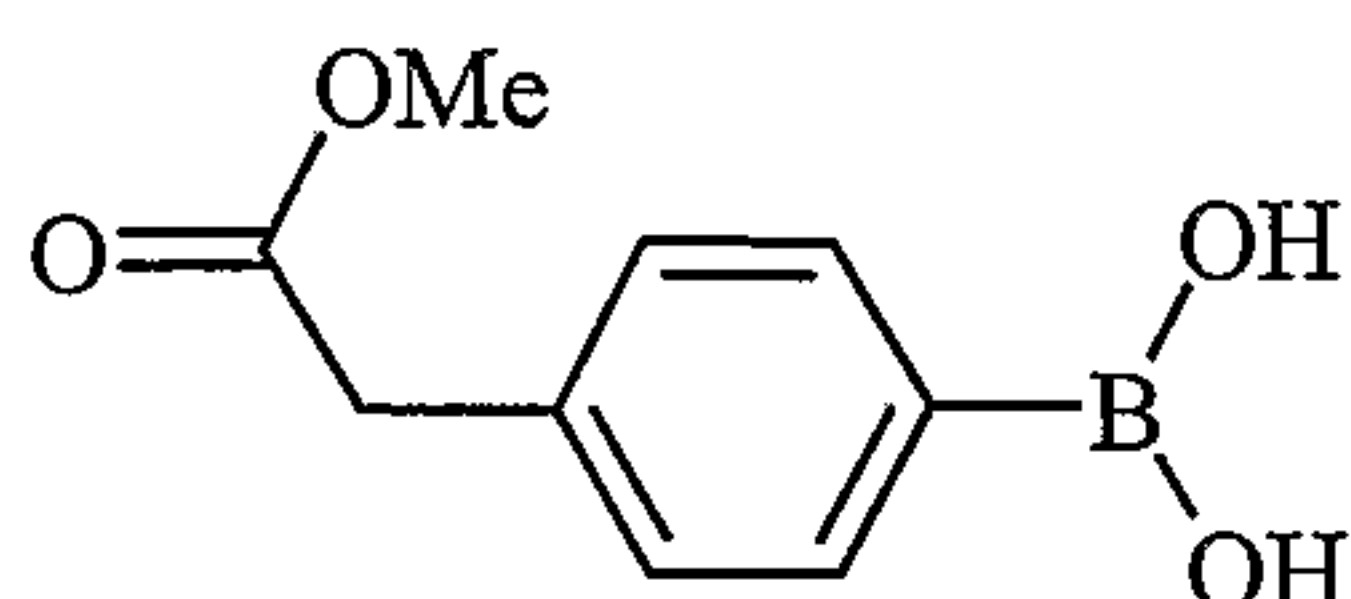
Stade 3 : Acide 4-(2,2,2-trifluoroéthoxy-phényl)-boronique

Le produit (54 mg) est obtenu selon le procédé du stade 5 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat 0,1 g du composé obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 74 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 7,95 (s, 2H), 7,79 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,78 (m, 2H)

Préparation 30 : Acide 4-[(méthoxycarbonylméthyl)phényl]boronique



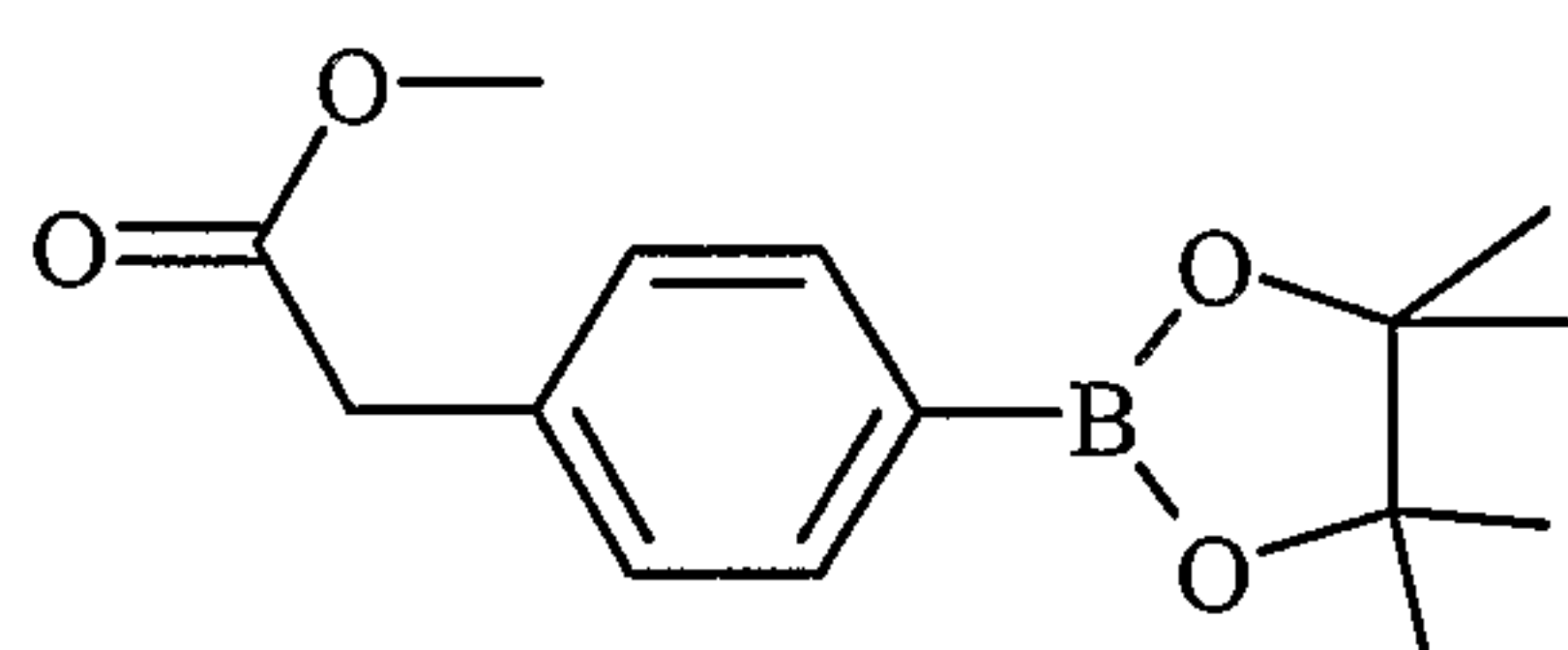
Stade 1 : (4-Bromophényl)-acétate de méthyle

Le produit (0,9 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de la préparation 6 en utilisant comme substrat l'acide 4-bromophénylacétique.

Rendement : 85 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,39 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 2H)

HPLC : 100 %

Stade 2 : 4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phényl]-acétate de méthyle

10

Le produit (0,44 g) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat 0,5 g du composé obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 73 %

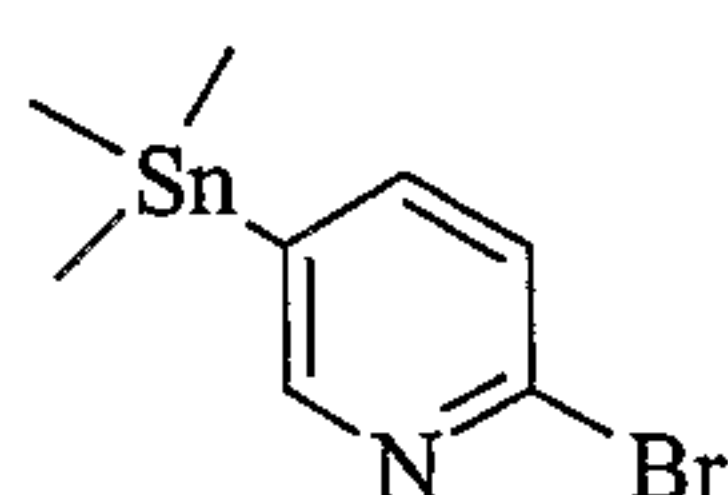
15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,79 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 1,32 (s, 12H)

Stade 3 : Acide 4-[(méthoxycarbonylméthyl)phényl]boronique

20 Le produit (193 mg) est obtenu selon le procédé du stade 5 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 63 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,00 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (s, 3H)

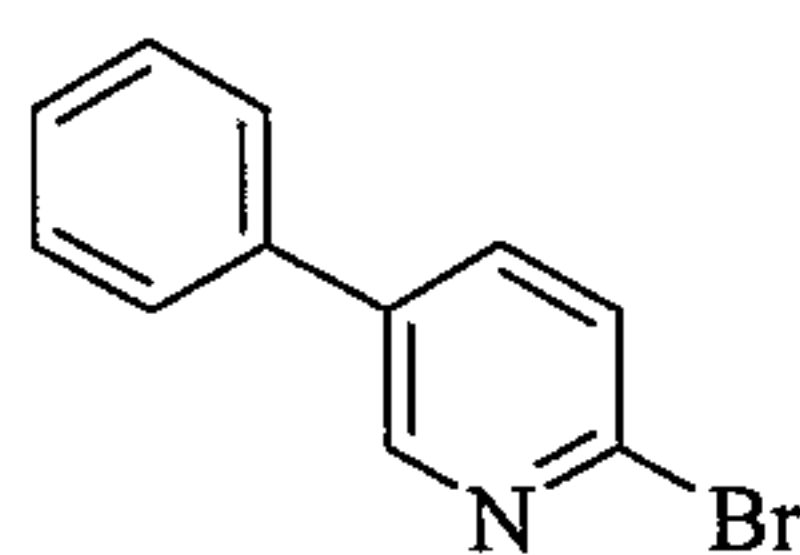
25 Préparation 31 : 2-Bromo-5-phénylpyridine**Stade 1 : 6-Bromo-3-triméthylstannyl-pyridine**

A une solution de 1 g de 2,5-dibromopyridine dans l'éther diéthylique anhydre (28 ml) refroidie à -78°C sont ajoutés goutte à goutte 1,77 ml d'une solution de n-butyllithium (1,0 M) dans le tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à -78°C pendant 4 heures puis 4,43 ml d'une solution de chlorure de triméthylétain (2,5 M) dans l'hexane sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 0,5 heure, dilué avec 100 ml d'éther diéthylique et lavé à l'eau (3x50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5) du résidu permet d'isoler 0,505 g du produit attendu.

Rendement : 37 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,35 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 0,30 (s, 9H)

Stade 2 : 2-Bromo-5-phénylpyridine



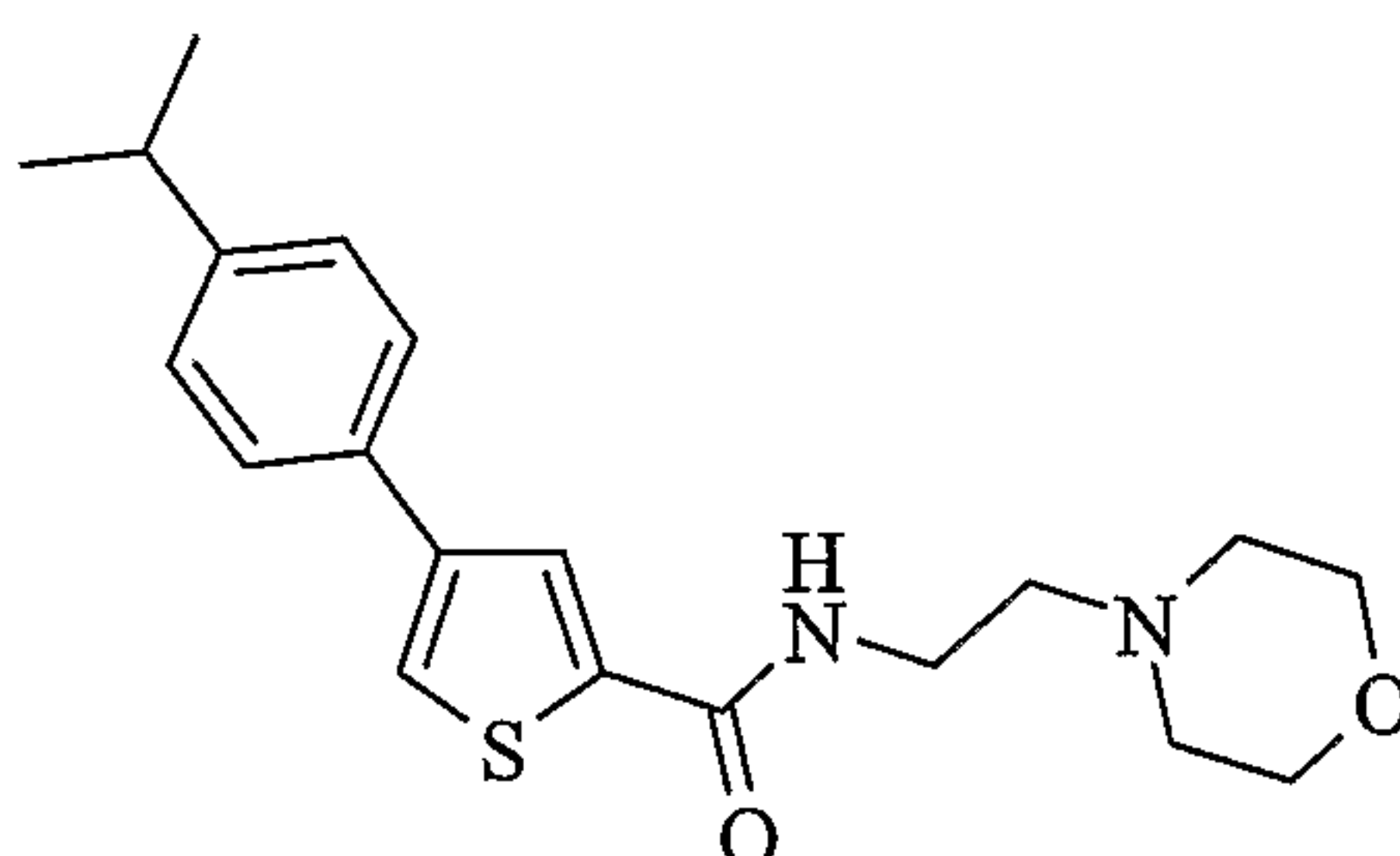
A une solution de 0,5 g du substrat obtenu au stade 1 précédent dans 5,0 ml de DME dégazé sont additionnés 191 µl de iodobenzène (1,1 équivalents) et 53,9 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (0,03 équivalent). Le milieu réactionnel est agité 24 heures à 80°C puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (75 ml). La phase organique est lavée à l'eau (3x30 ml), séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane : 100%) du résidu permet d'isoler 110,3 mg du produit attendu.

Rendement : 30 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,70 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,50 (m, 3H)

Exemple 1 : 4-(4-Isopropylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

60



A une solution sous azote de 100 mg du composé de la préparation 1 dans 3,0 ml de DME dégazé sont ajoutés 61,6 mg d'acide (4-isopropylphényl)boronique (1,2 équivalents), 10,8 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (0,03 équivalent) et 0,328 ml d'une solution de phosphate de potassium à 2,0 M (2,1 équivalents). Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 3 heures à 80°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 ml), lavé à l'eau (2x15 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu permet d'isoler 51,4 mg du produit attendu.

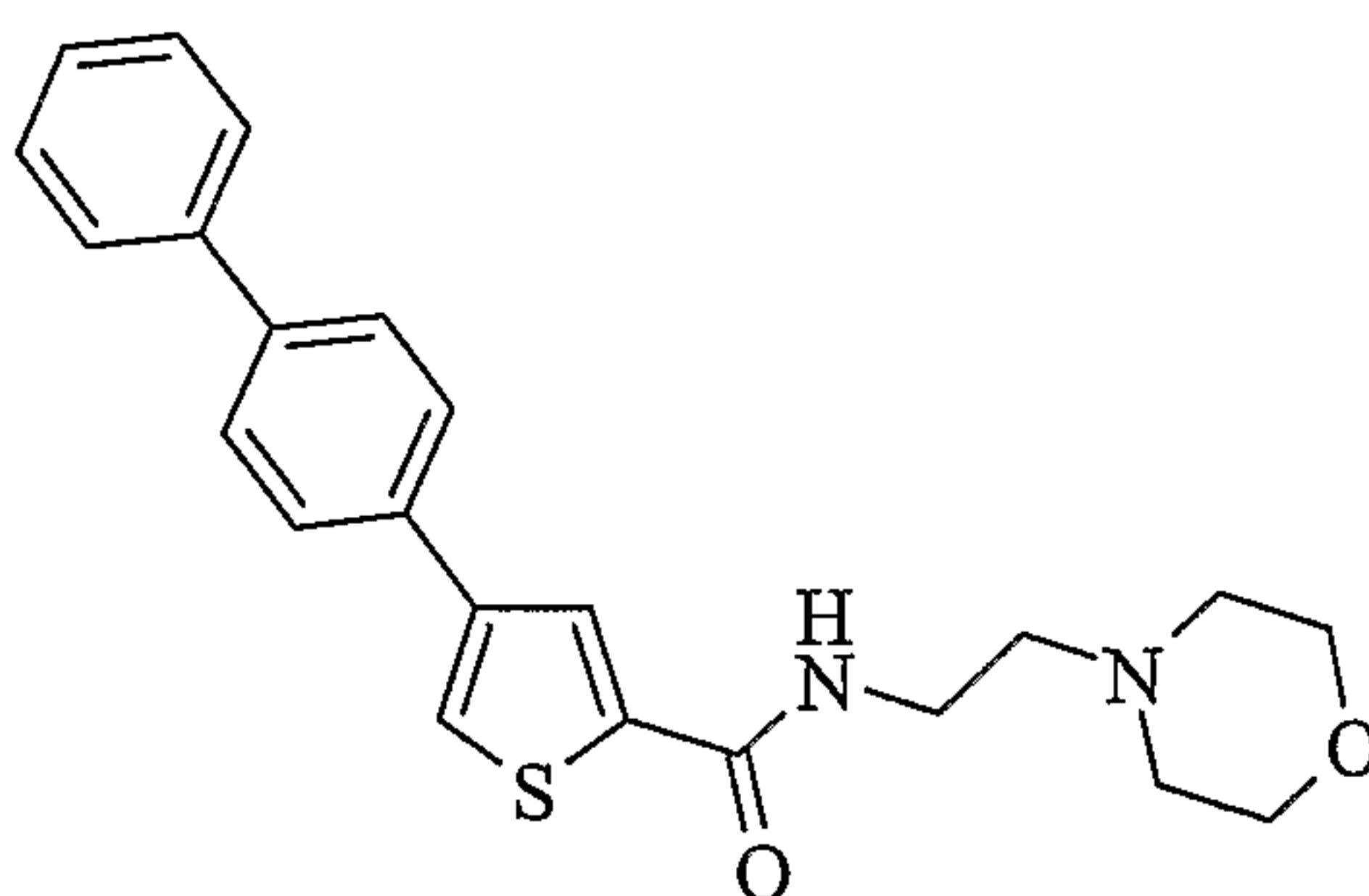
Rendement : 46 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,30 (d, 6H), 2,575 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 359

HPLC : 100 %

Exemple 2 : 4-(4-Biphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (57,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme co-substrat l'acide (1,1'-biphényl-4-yl)boronique.

Rendement : 47 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 7,375 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,75 (m, 6H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 393

HPLC : 98,2 %

Exemple 3 : 4-(4-Ethylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Le produit (15,8 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme co-substrat l'acide 4-éthylphénylboronique.

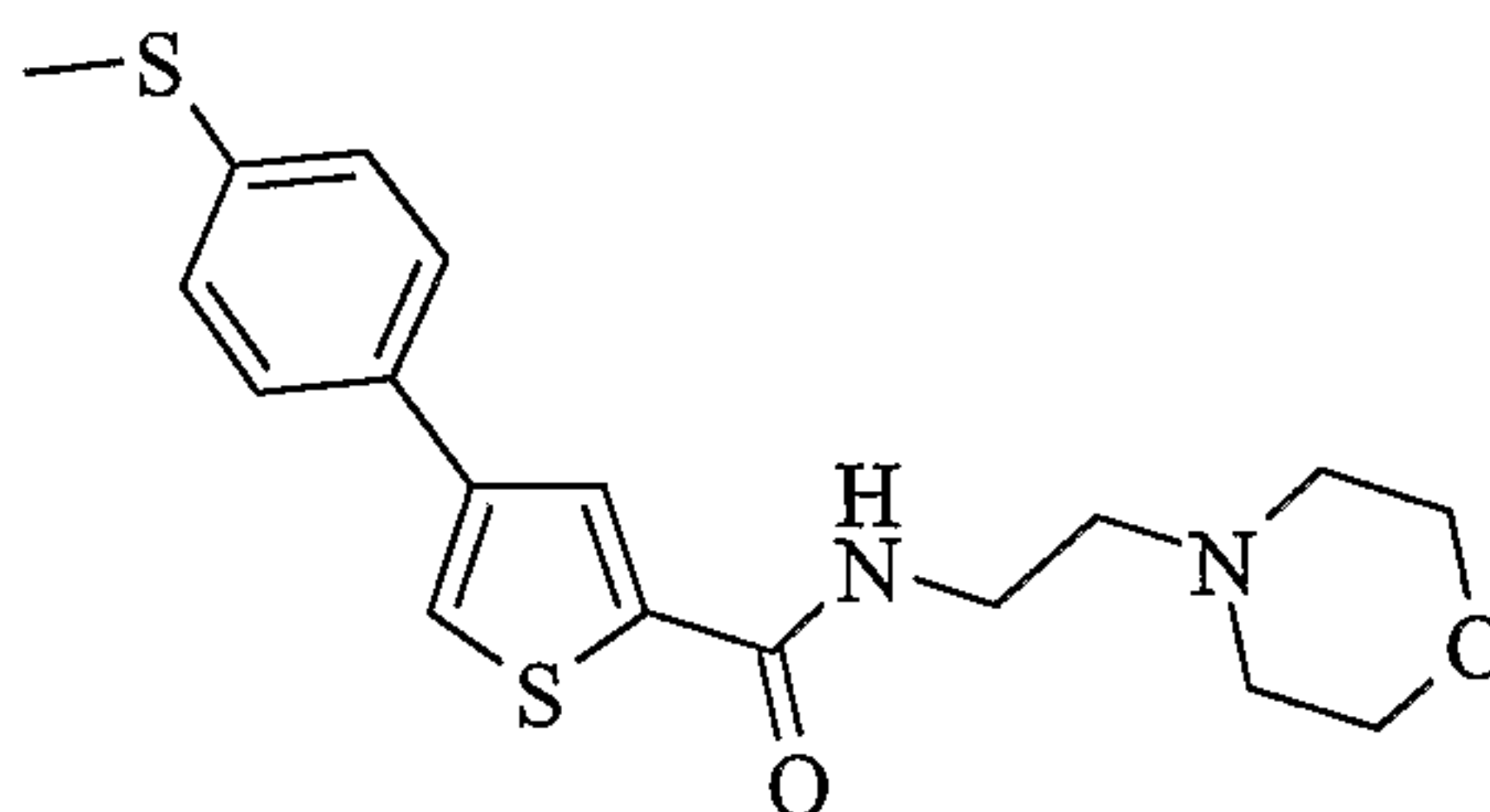
Rendement : 15 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,25 (t, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,70 (q, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,62 (bs, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 345

HPLC : 99,4%

Exemple 4 : 4-[4-(Méthylthio)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (64,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme co-substrat l'acide 4-(méthylthio)phénylboronique.

Rendement : 56 %

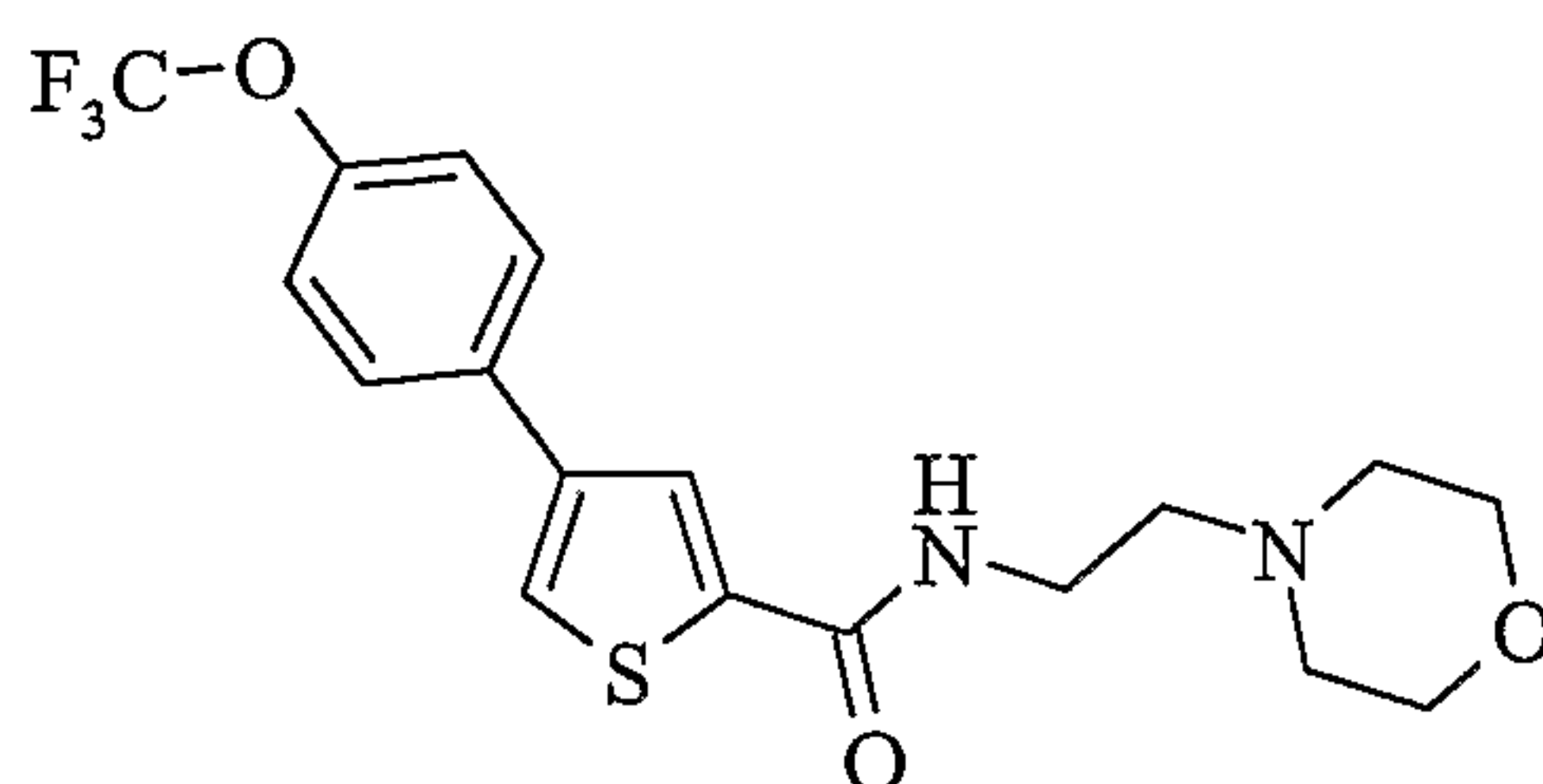
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,52 (m, 7H), 2,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,625 (bs, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 363

HPLC : 94,9 %

Exemple 5 : 4-[4-(Trifluorométhoxy)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

62



Le produit (166,2 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme co-substrat l'acide 4-(trifluorométhoxy)phénylboronique.

Rendement : 44 %

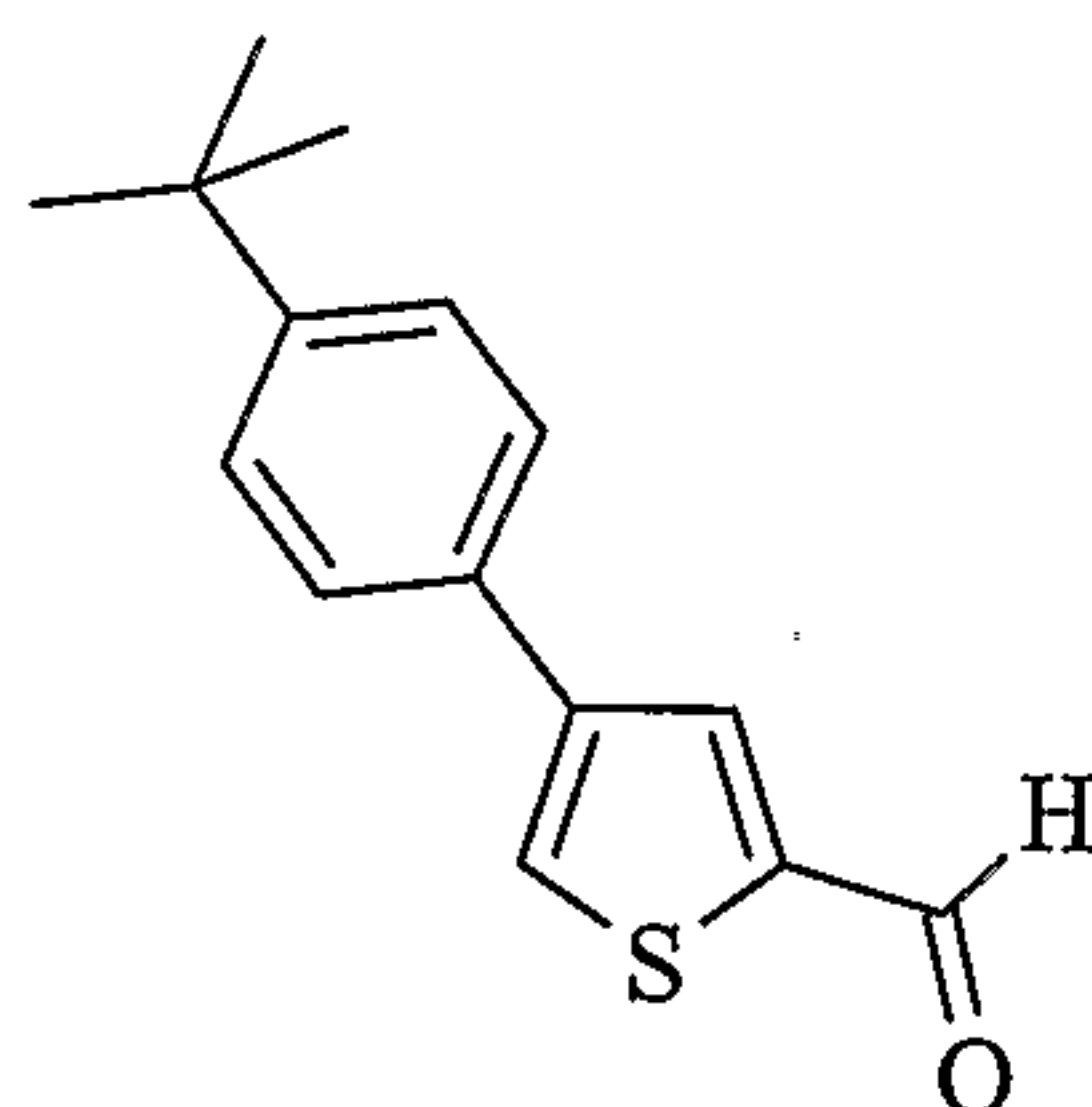
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,50 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,62 (bs, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 401

HPLC : 98,4 %

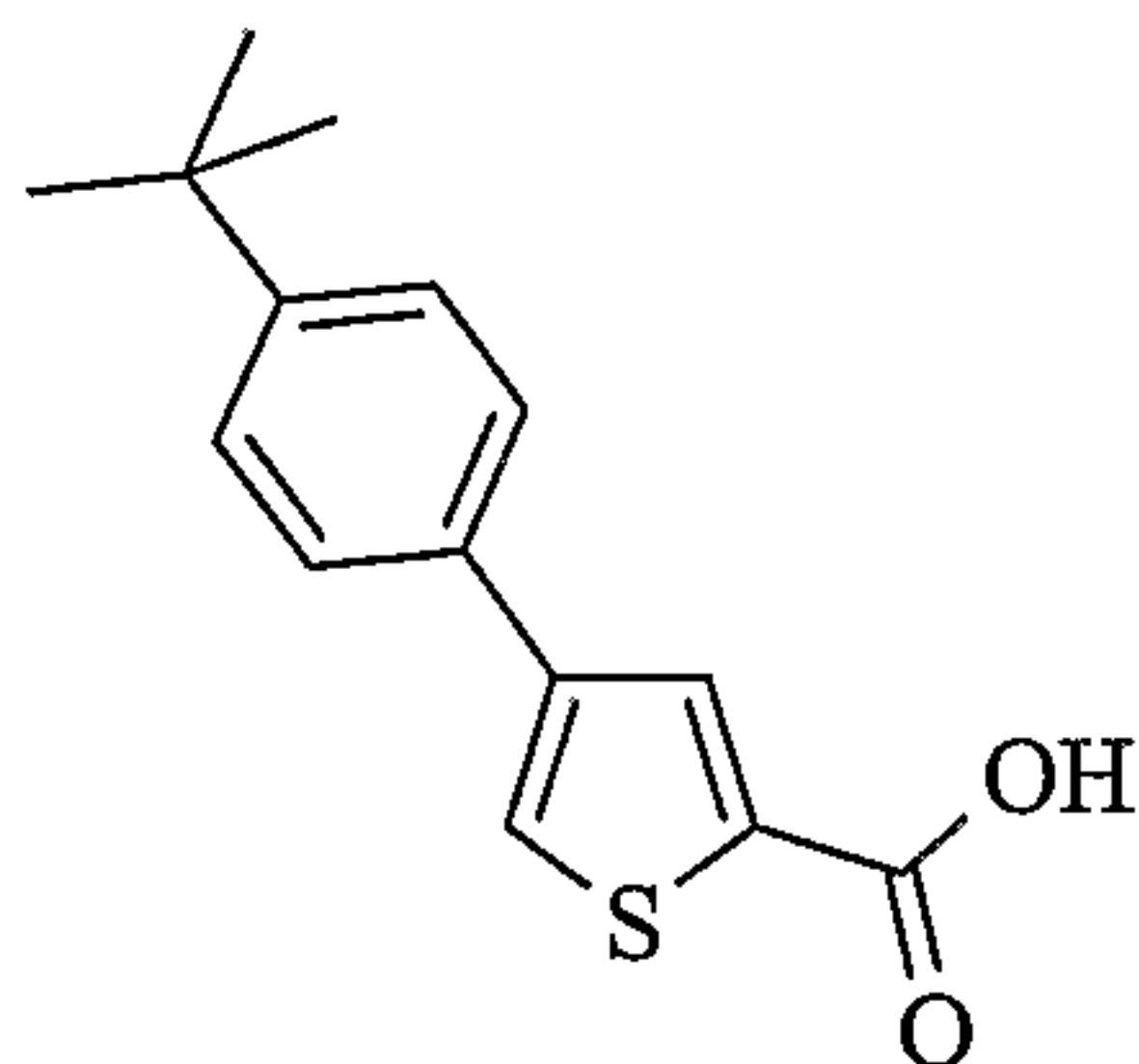
10 **Exemple 6 :** 4-[4-(*tert*-Butyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Stade 1 : 4-(4-*tert*-Butylphényl)thiophène-2-carbaldéhyde



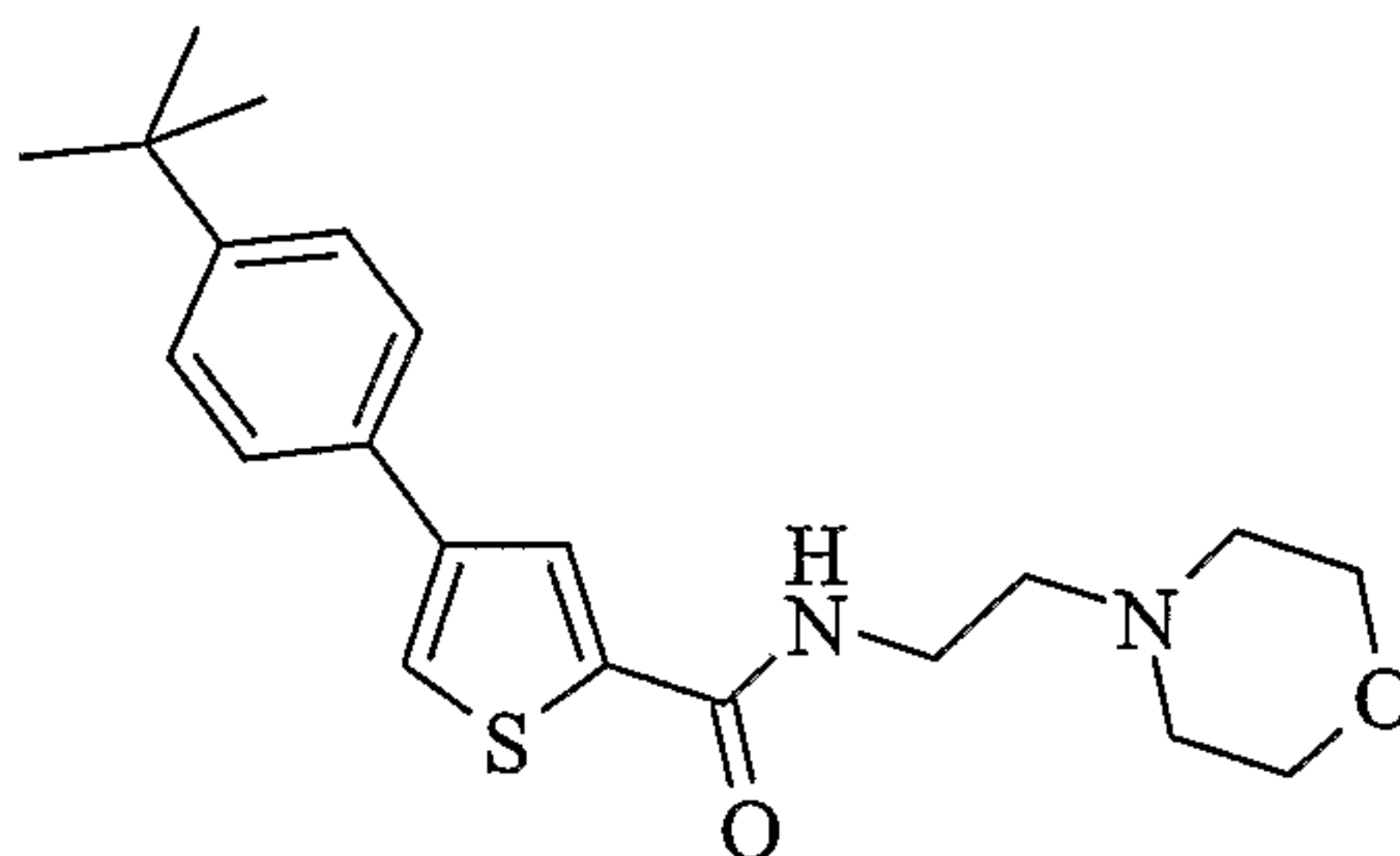
15 Le produit (199,8 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 9 en utilisant comme substrat le 4-bromothiophène-2-carbaldéhyde et comme co-substrat l'acide 4-*tert*-butylphénylboronique.

Rendement : 78 %

Stade 2 : Acide 4-(4-tert-butylphényl)thiophène-2-carboxylique

Le produit (39,3 mg) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 5 en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1 précédent.

5 Rendement : 37 %

Stade 3 : 4-[4-(tert-Butyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

10 A une solution de 39,3 mg du composé obtenu au stade 2 précédent dans 1,0 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés 21,8 µl de 2-morpholin-4-yl-éthanamine (1,1 équivalents), 63,2 mg de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU) et 57,9 µl de N-éthyl-N,N-diisopropylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle (15 ml), lavé à l'eau

15 (2x8 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu permet d'isoler 9,0 mg du produit attendu.

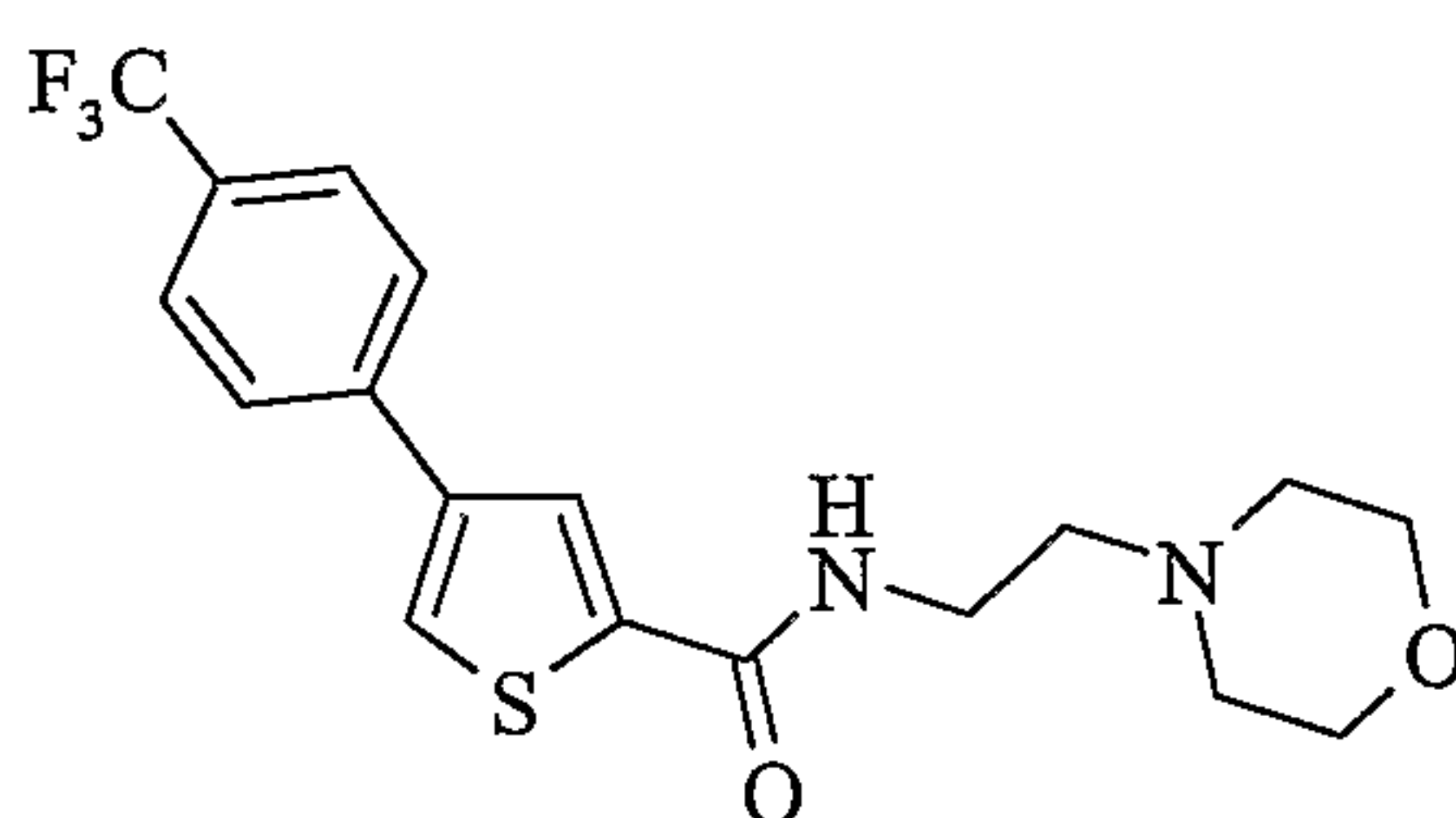
Rendement : 16 %

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,55 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH⁺ 373

HPLC : 95,8 %

Exemple 7 : 4-[4-(Trifluorométhyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (16,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 6 des stades 1 à 3, en utilisant au stade 1 comme co-substrat l'acide 4-(trifluorométhyl)phénylboronique au lieu de l'acide 4-tert-butylphénylboronique.

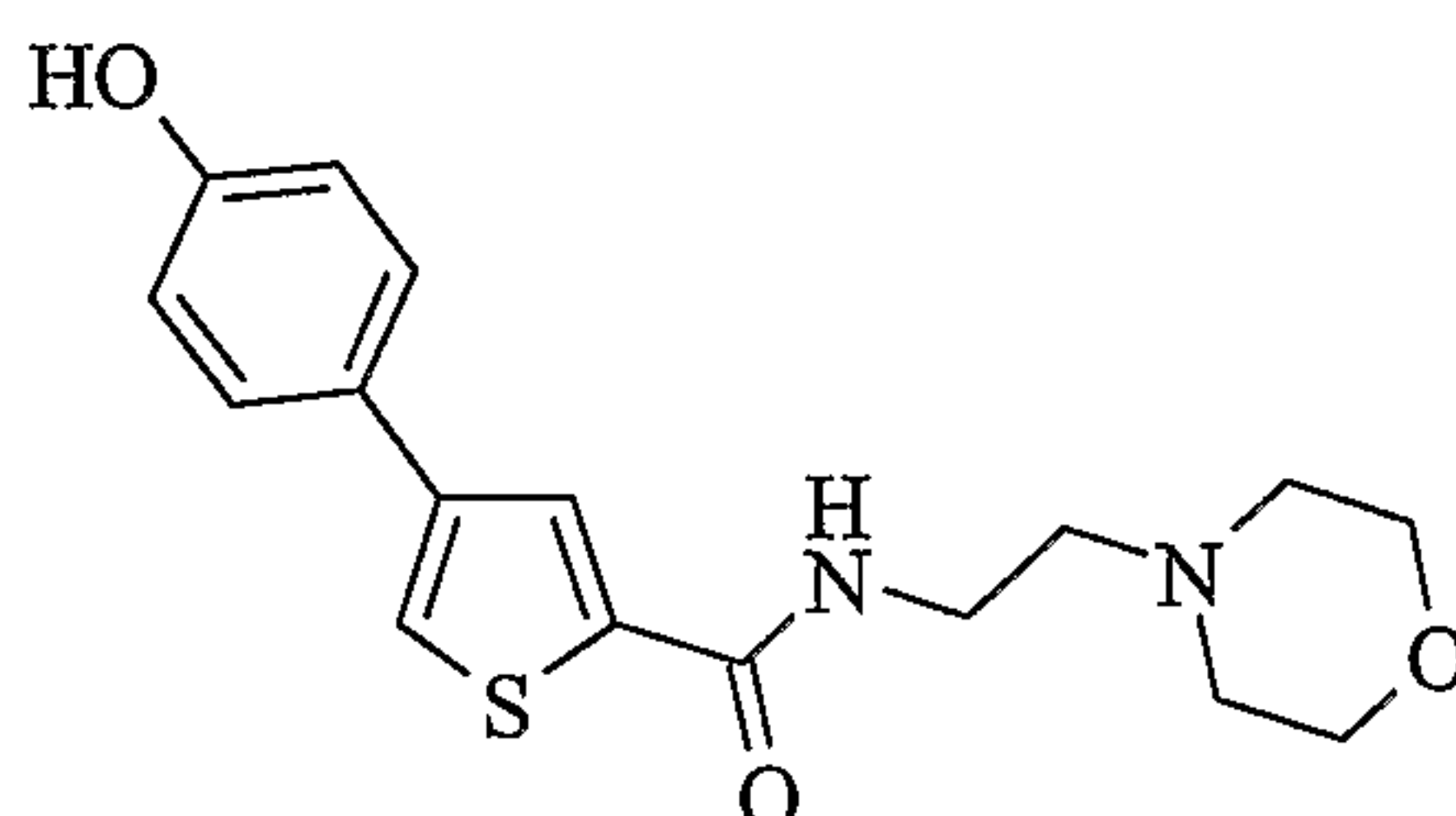
Rendement : 26 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,55 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,72 (bs, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,675 (s, 4H), 7,80 (s, 1H)

SM : MH^+ 385

HPLC : 97,2 %

Exemple 8 : 4-(4-Hydroxyphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (2,73 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme co-substrat l'acide (4-hydroxyphényl)boronique au lieu de l'acide (4-isopropylphényl)boronique.

Rendement : 54 %

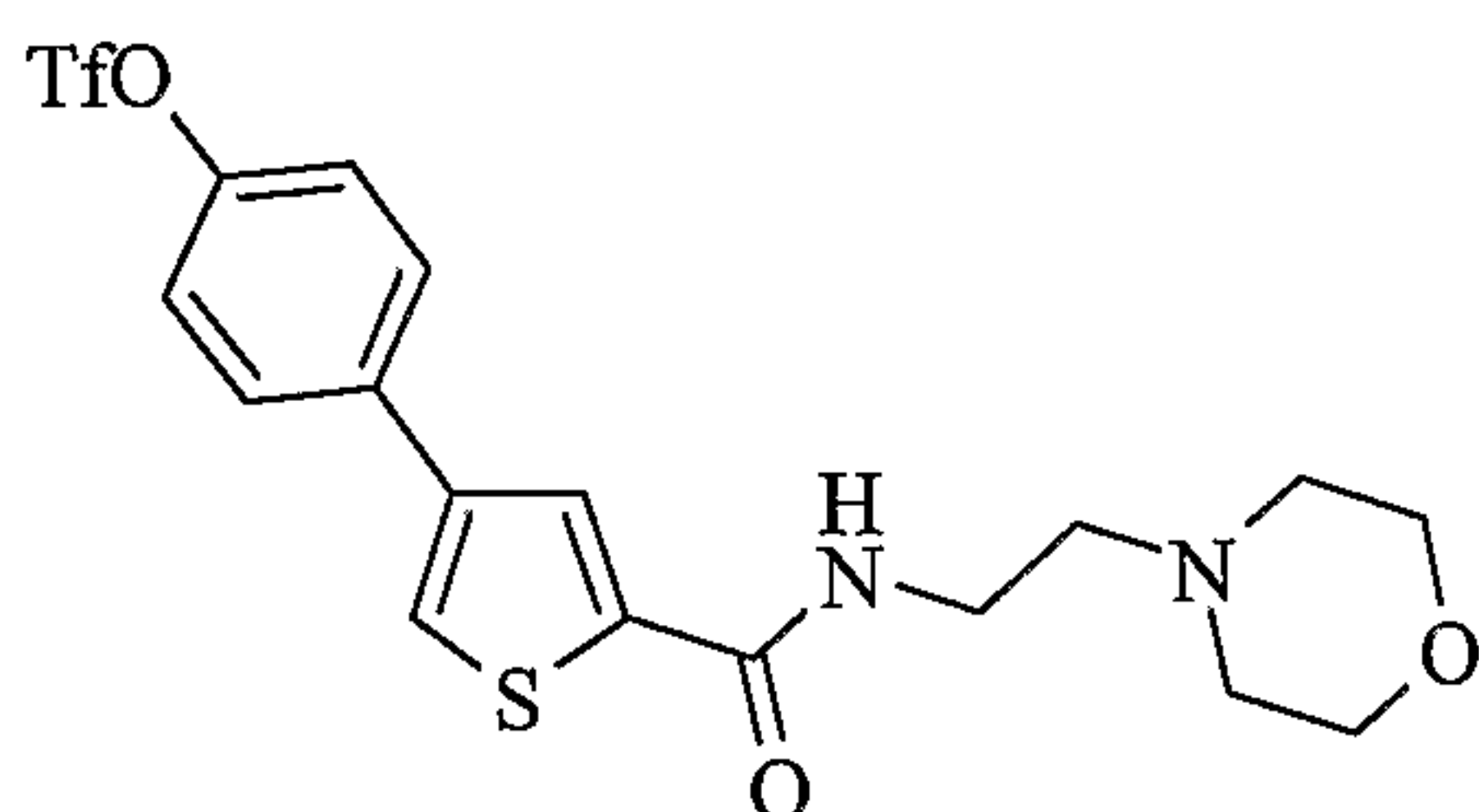
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,42 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 6,80 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (bs, 1H), 9,55 (s, 1H)

SM : MH^+ 333

HPLC : 97,8 %

Exemple 9 : 4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Stade 1: 4-(5-[(2-Morpholin-4-yléthyl)amino]carbonyl)thièn-3-yl)phényltrifluorométhane sulfonate



A une solution de 2,73 g du composé obtenu dans l'exemple 8 dans 50 ml de dichlorométhane anhydre sont ajoutés goutte à goutte 0,798 ml de pyridine (1,2 équivalents) et 1,45 ml d'anhydride trifluorométhanesulfonique (1,1 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à température ambiante, dilué avec 250 ml de dichlorométhane, lavé à l'eau (3x100 ml), séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu obtenu permet d'isoler 2,62 g du produit désiré.

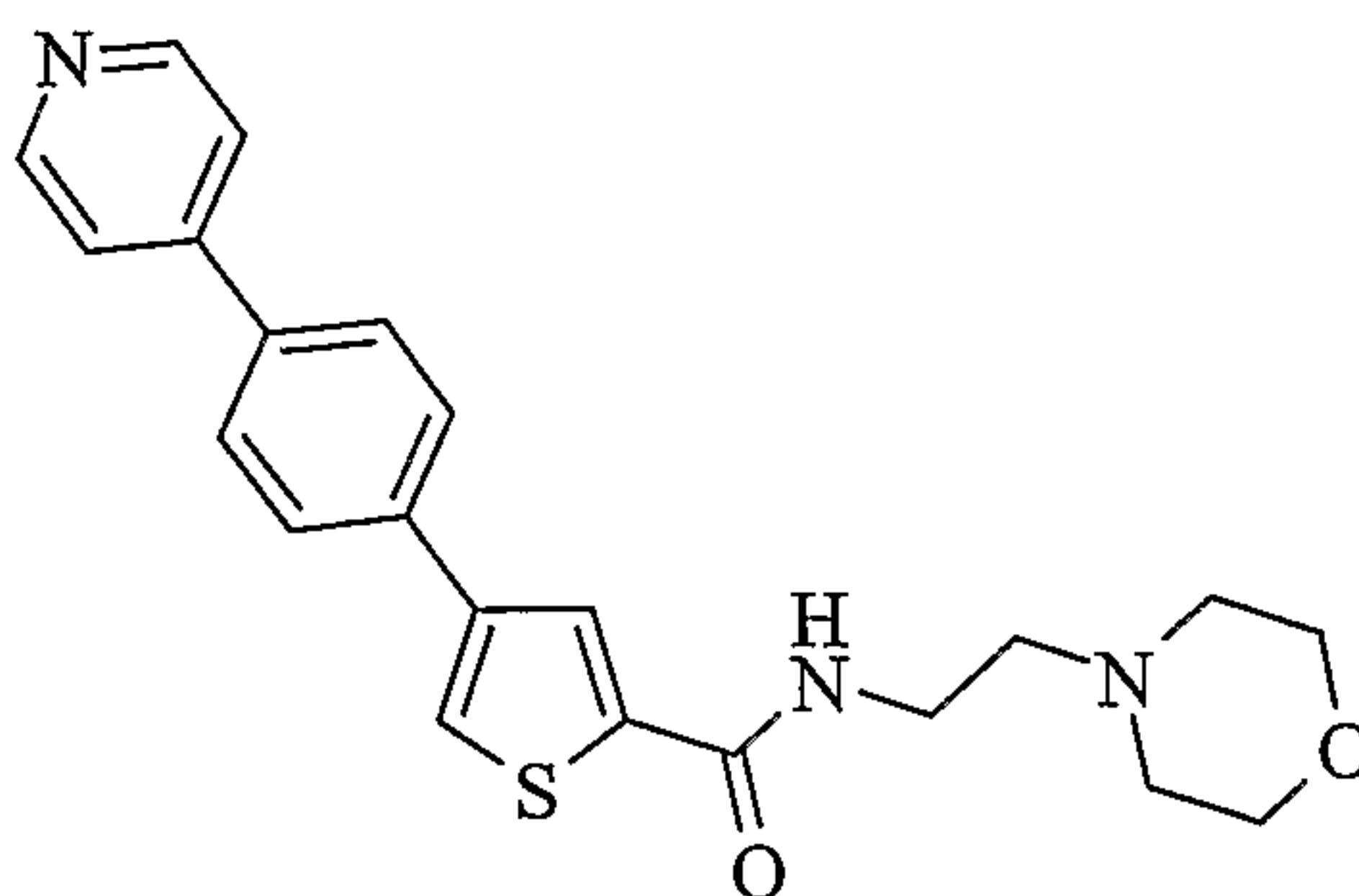
Rendement : 68 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,47 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 6,50 (bs, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,70 (s, 2H)

SM : MH⁺ 465

HPLC : 98,1 %

Stade 2 : 4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (23,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent et comme co-substrat l'acide (4-pyridyl)boronique au lieu de l'acide (4-isopropylphényl)boronique.

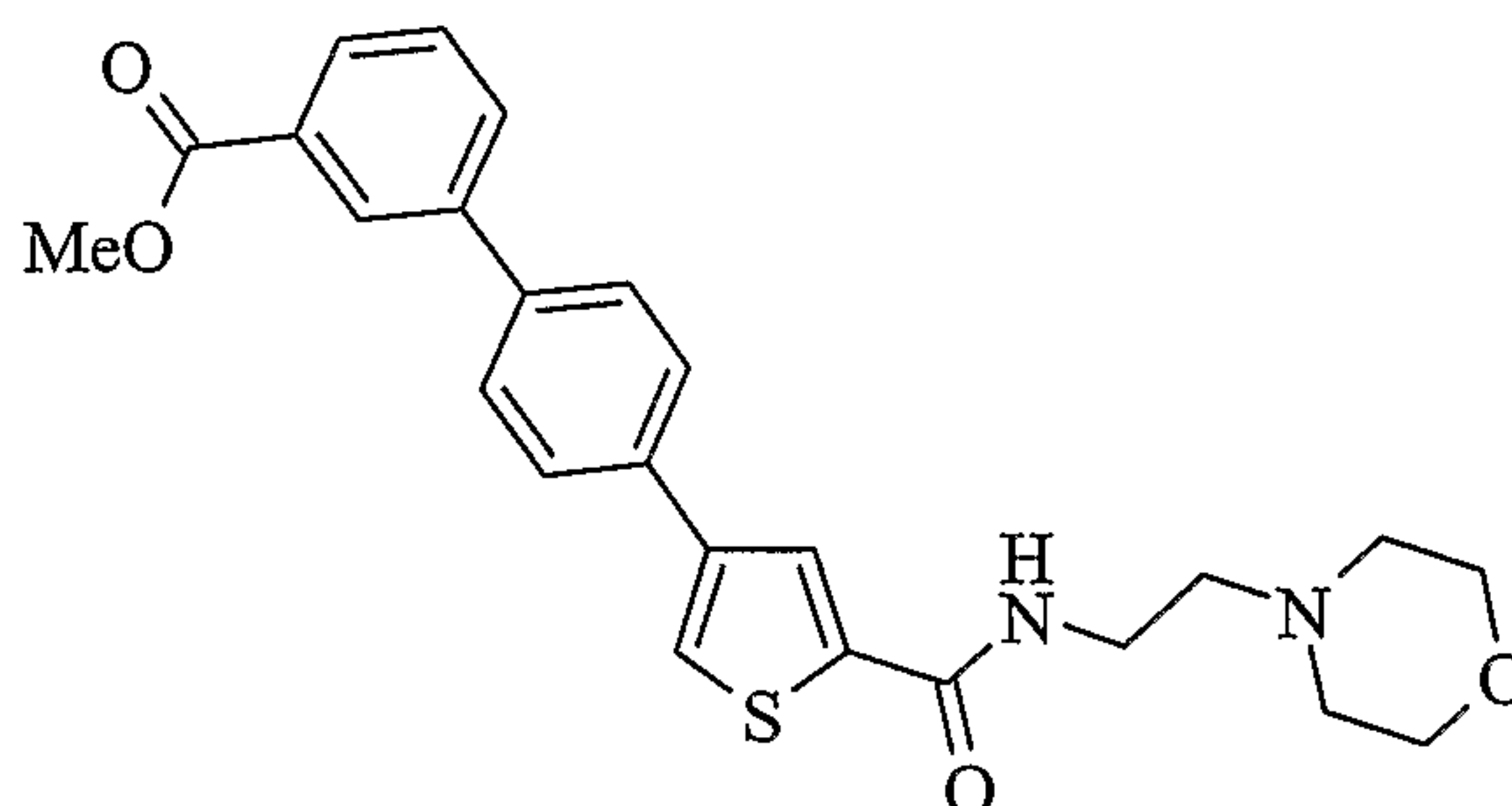
Rendement : 17 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,55 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,82 (s, 1H), 8,70 (d, 2H)

SM : MH^+ 394

HPLC : 94,5 %

Exemple 10 : 4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]biphényle-3-carboxylate de méthyle



Le produit (200,2 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit du stade 1 de l'exemple 9 et comme co-substrat l'acide [3-(méthoxycarbonyl))phényl]boronique au lieu de l'acide (4-isopropylphényl)boronique.

15 Rendement : 68 %

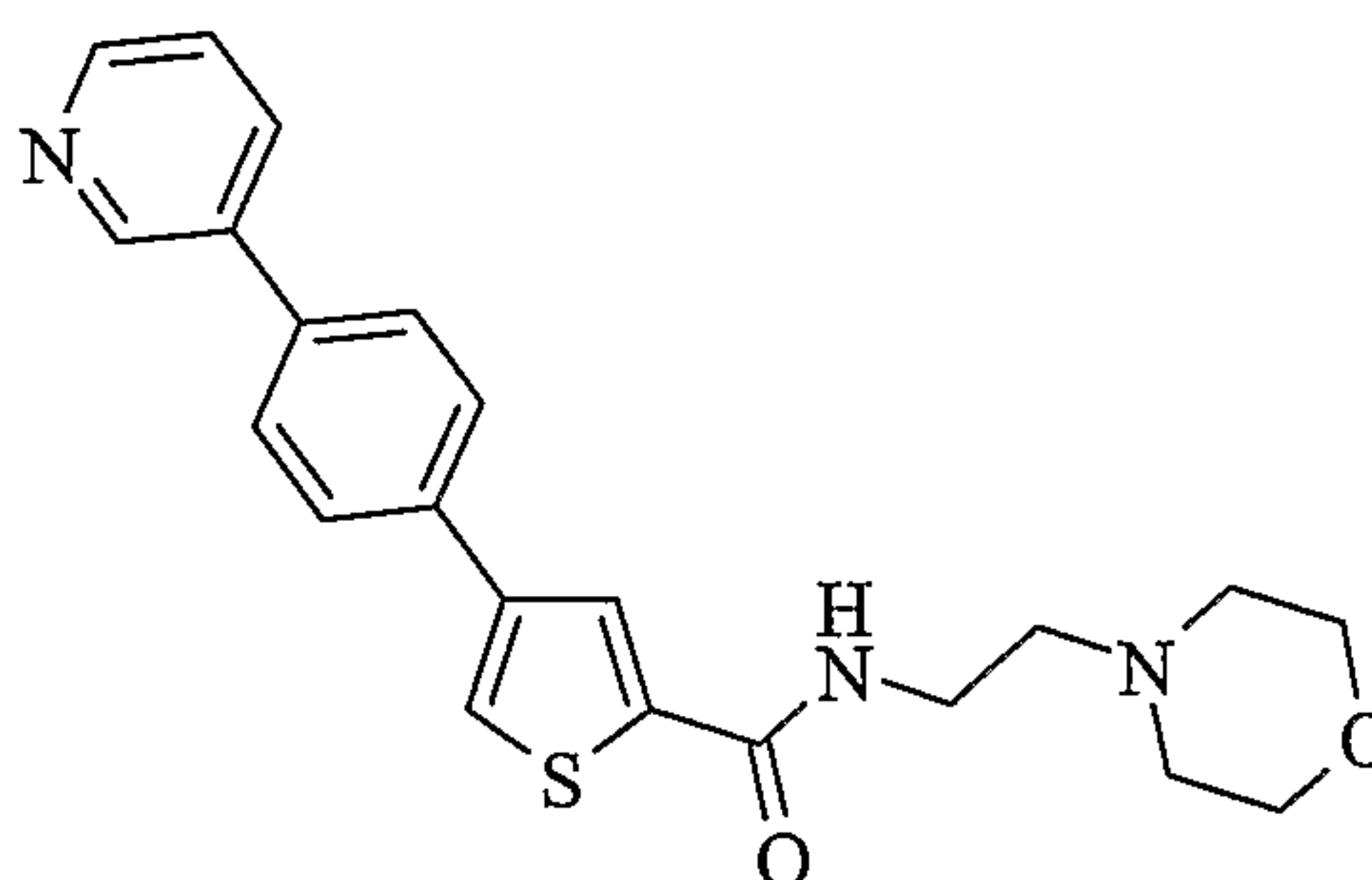
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,55 (m, 4H), 2,625 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,65 (bs, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,625 (s, 1H), 7,70 (s, 4H), 7,82 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,30 (s, 1H)

SM : MH^+ 451

20 HPLC : 95,7 %

Exemple 11: 4-[4-(Pyridin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

67



Le produit (95,2 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 de l'exemple 9 et comme co-substrat l'acide (3-pyridyl)boronique au lieu de l'acide (4-isopropylphényl)boronique.

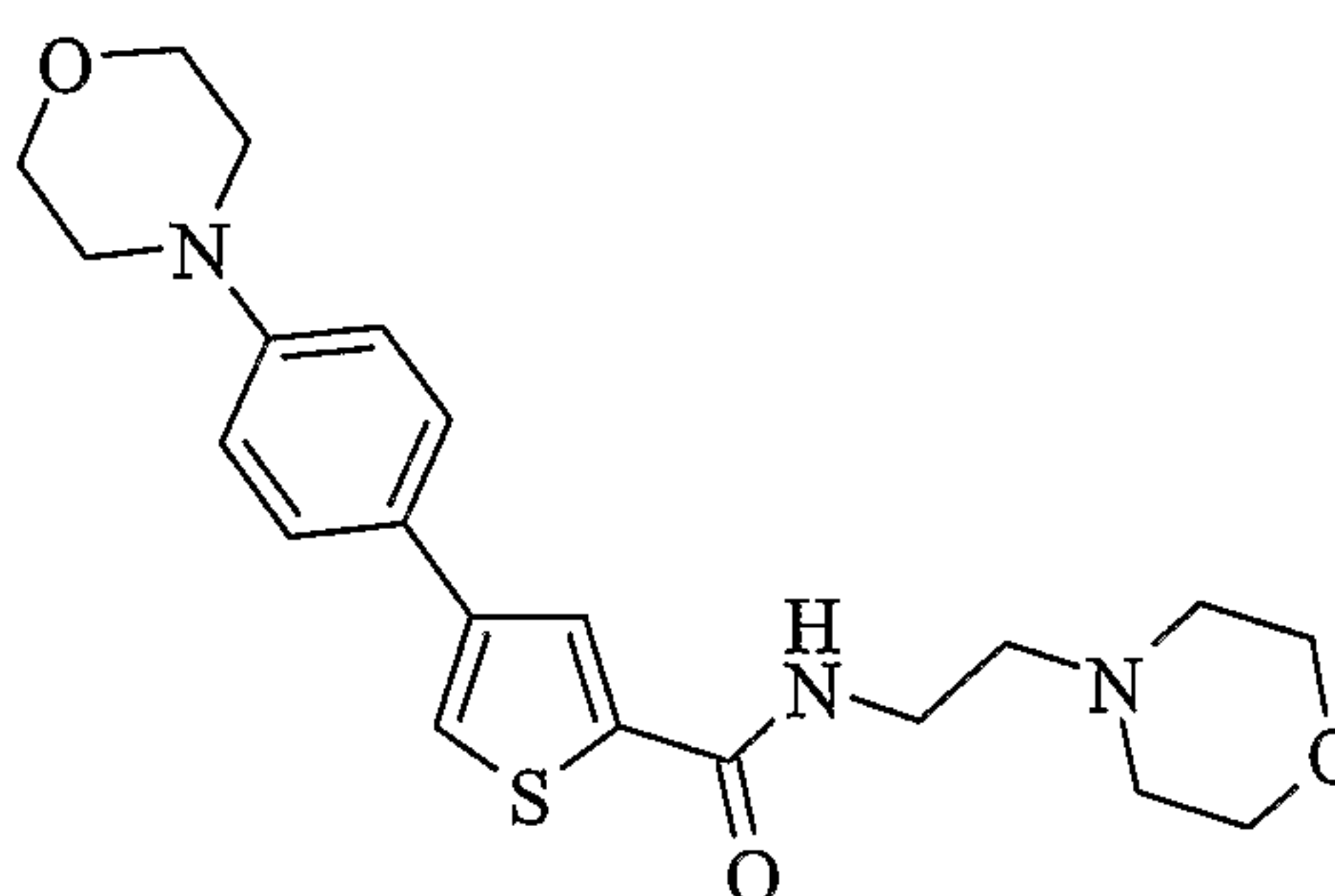
5 Rendement : 45 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,55 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,65 (bs, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,90 (s, 1H)

SM : MH^+ 394

10 HPLC : 100 %

Exemple 12 : 4-[4-(Morpholin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



15 A une solution de 100 mg du composé obtenu au stade 1 de l'exemple 9 dans 2,0 ml de DME dégazé sont ajoutés sous azote 23 μl de morpholine (1,2 équivalents), 5,9 mg de tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (0,03 équivalent), 3,8 mg de 2-(di-*t*-butylphosphino)biphényl (0,06 équivalent) et 64 mg de phosphate de potassium. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à 80°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 ml), lavé avec de l'eau (2x10 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression

20 réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu obtenu permet d'isoler 25,2 mg du produit attendu.

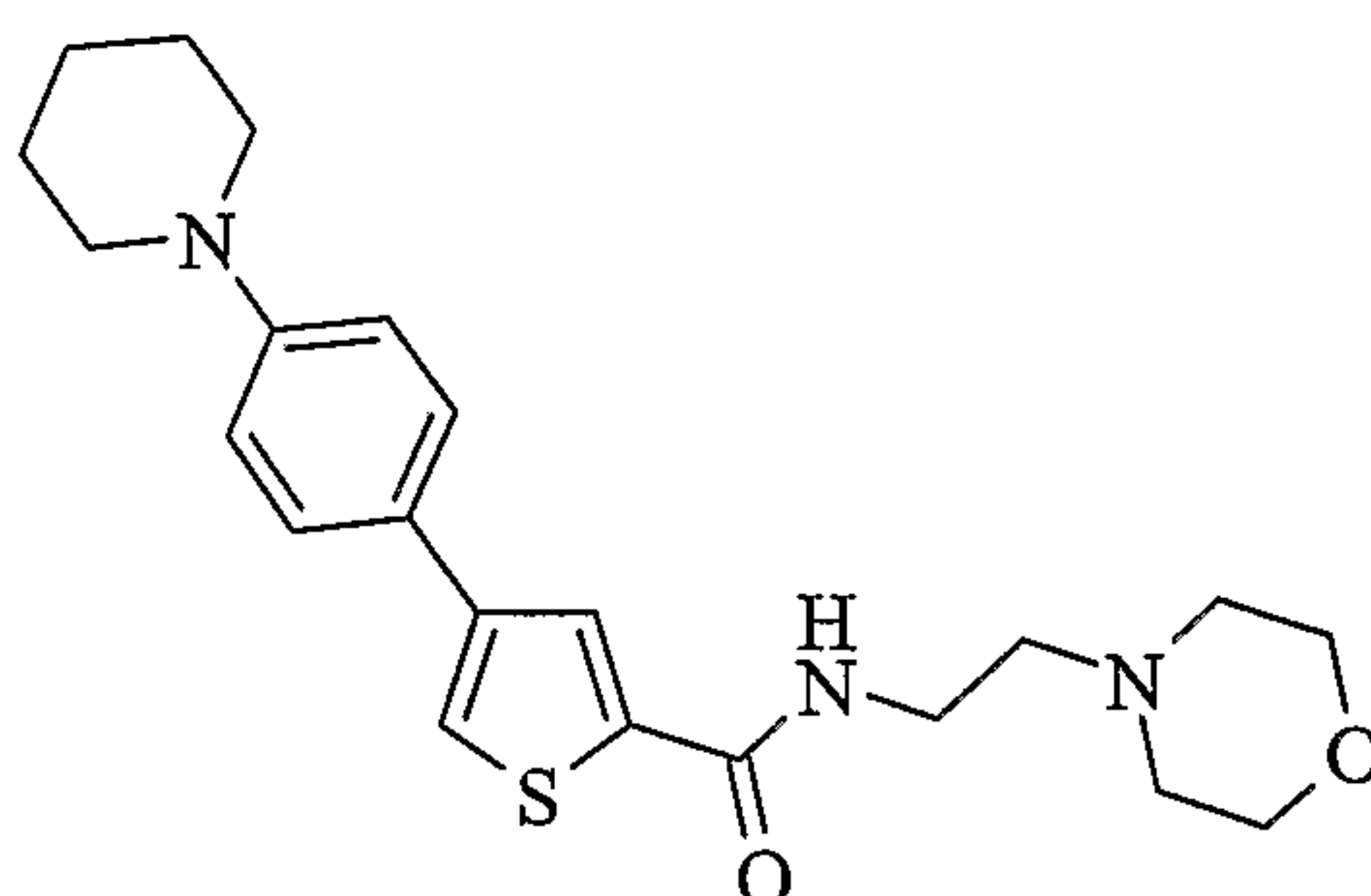
Rendement : 29 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,50 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,87 (m, 4H), 6,60 (bs, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 402

5 HPLC : 100 %

Exemple 13 : 4-(4-Pipéridinophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



10 Le produit (40,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 12, en utilisant comme co-substrat la pipéridine à la place de la morpholine.

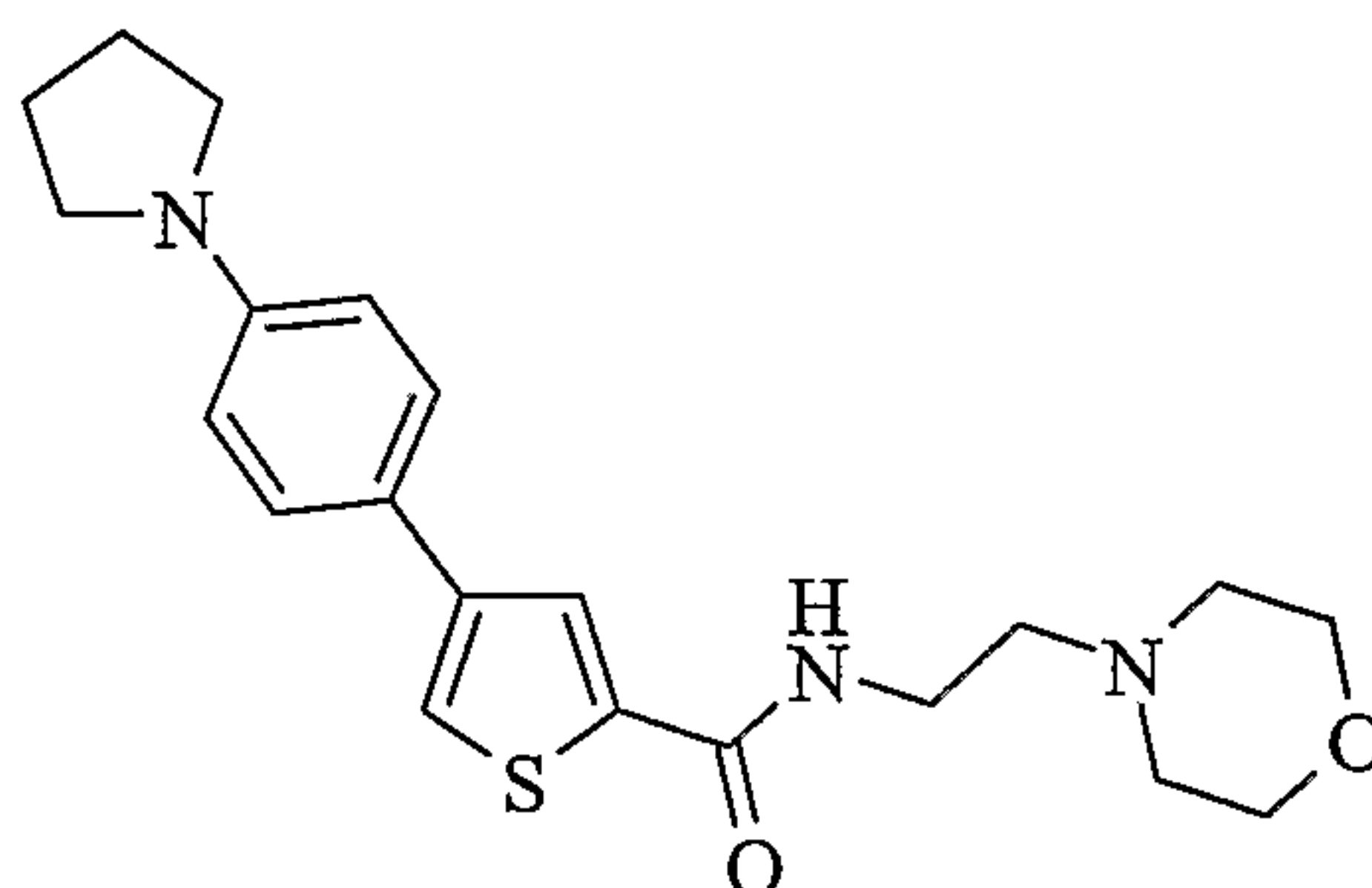
Rendement : 50 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,60 (m, 2H), 1,725 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (4H), 6,60 (bs, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,72 (s, 1H)

15 SM : MH^+ 400

HPLC : 98,3 %

Exemple 14 : 4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (45,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 12, en utilisant comme co-substrat la pyrrolidine à la place de la morpholine.

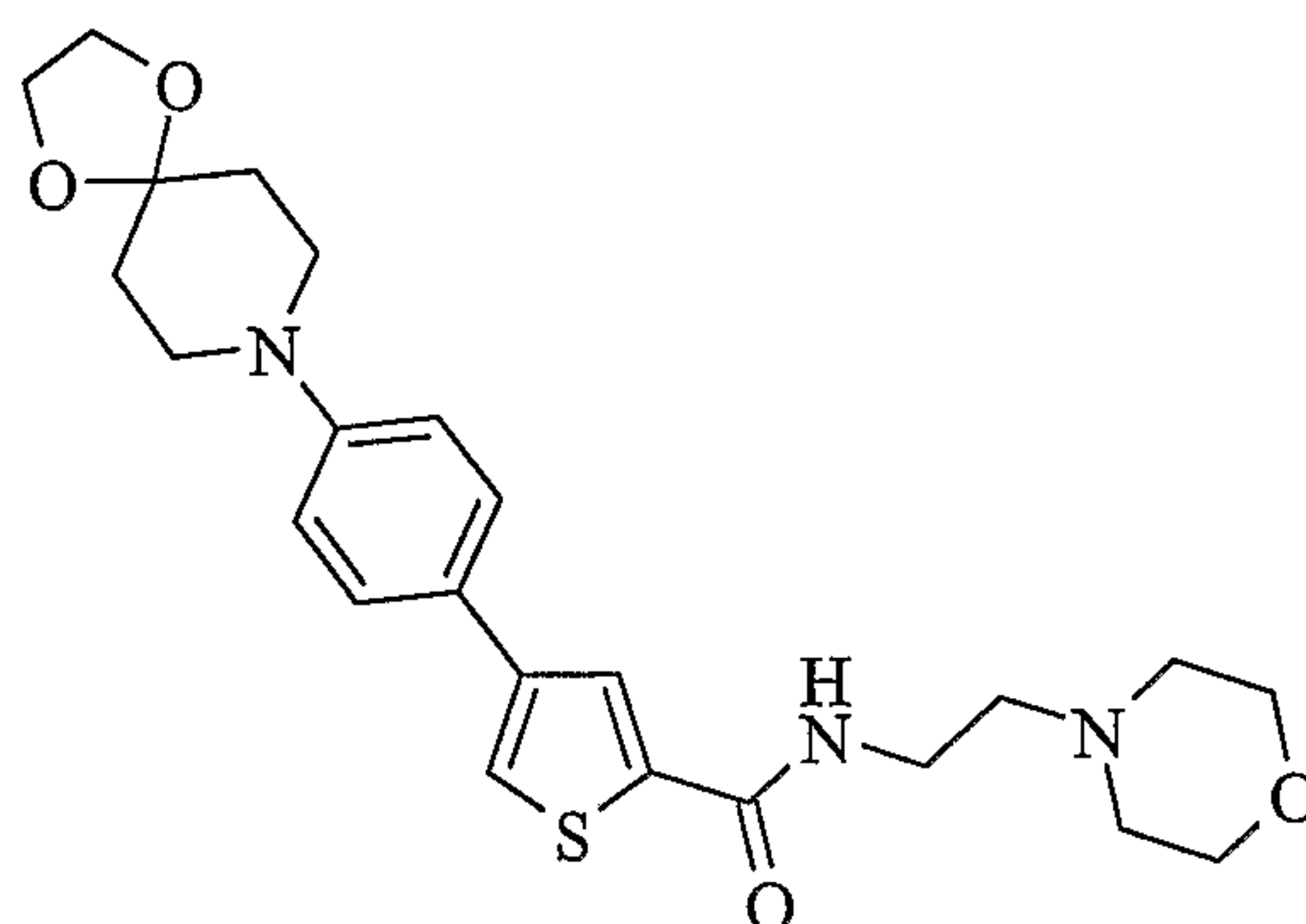
Rendement : 36 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,05 (m, 4H), 2,55 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 3,35 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,60 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,75 (s, 2H)

SM : MH^+ 386

HPLC : 99,2 %

Exemple 15 : 4-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (82,1 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 12, en utilisant comme co-substrat le 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decane à la place de la morpholine.

Rendement : 41 %

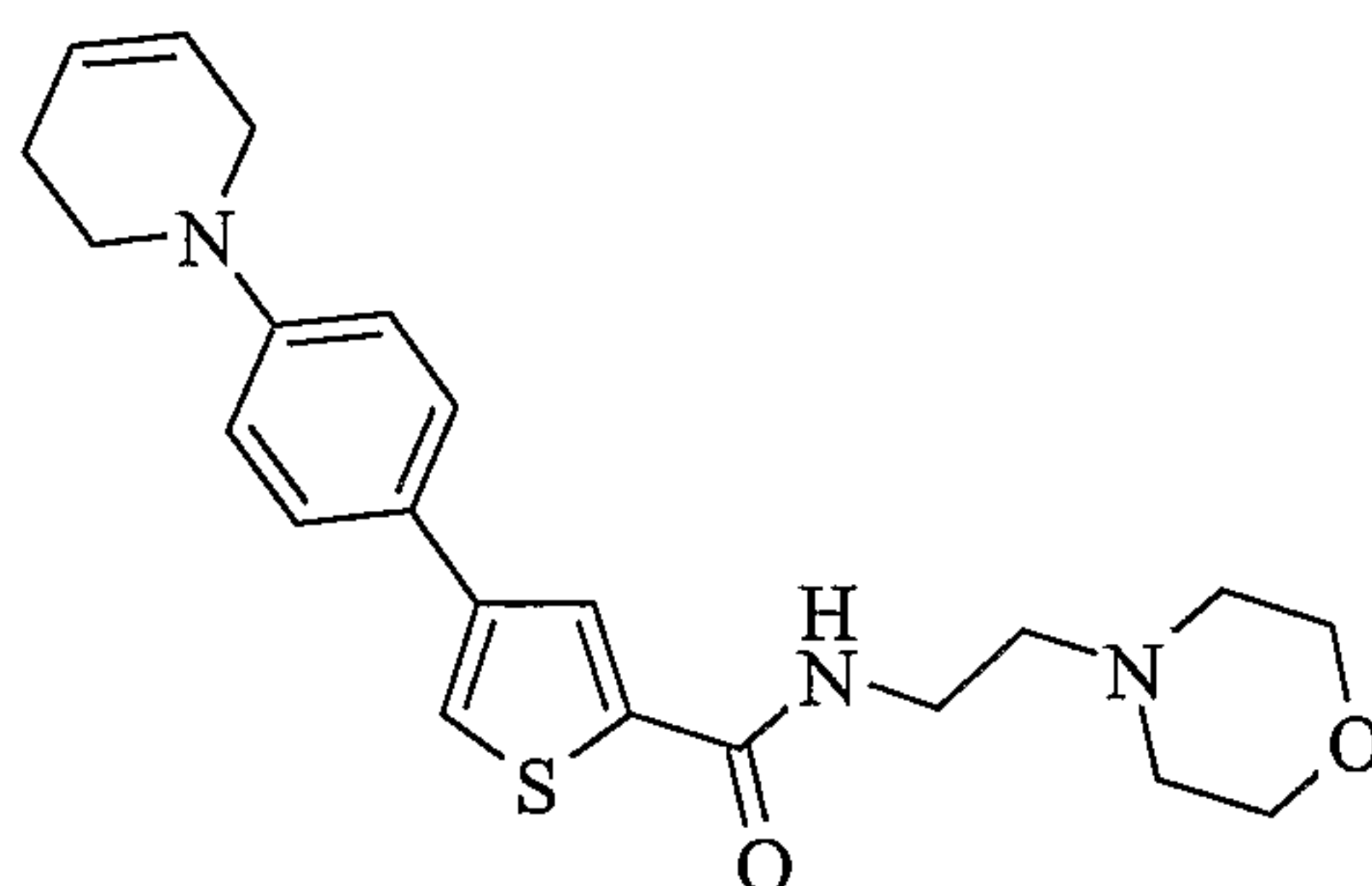
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,87 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 4,00 (s, 4H), 6,62 (bs, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,75 (s, 1H)

SM : MH^+ 458

HPLC : 100 %

Exemple 16 : 4-[4-(1,2,3,6-Tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

70



Le produit (33,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 12, en utilisant comme co-substrat la 1,2,3,6-tetrahydropyridine à la place de la morpholine.

Rendement : 26 %

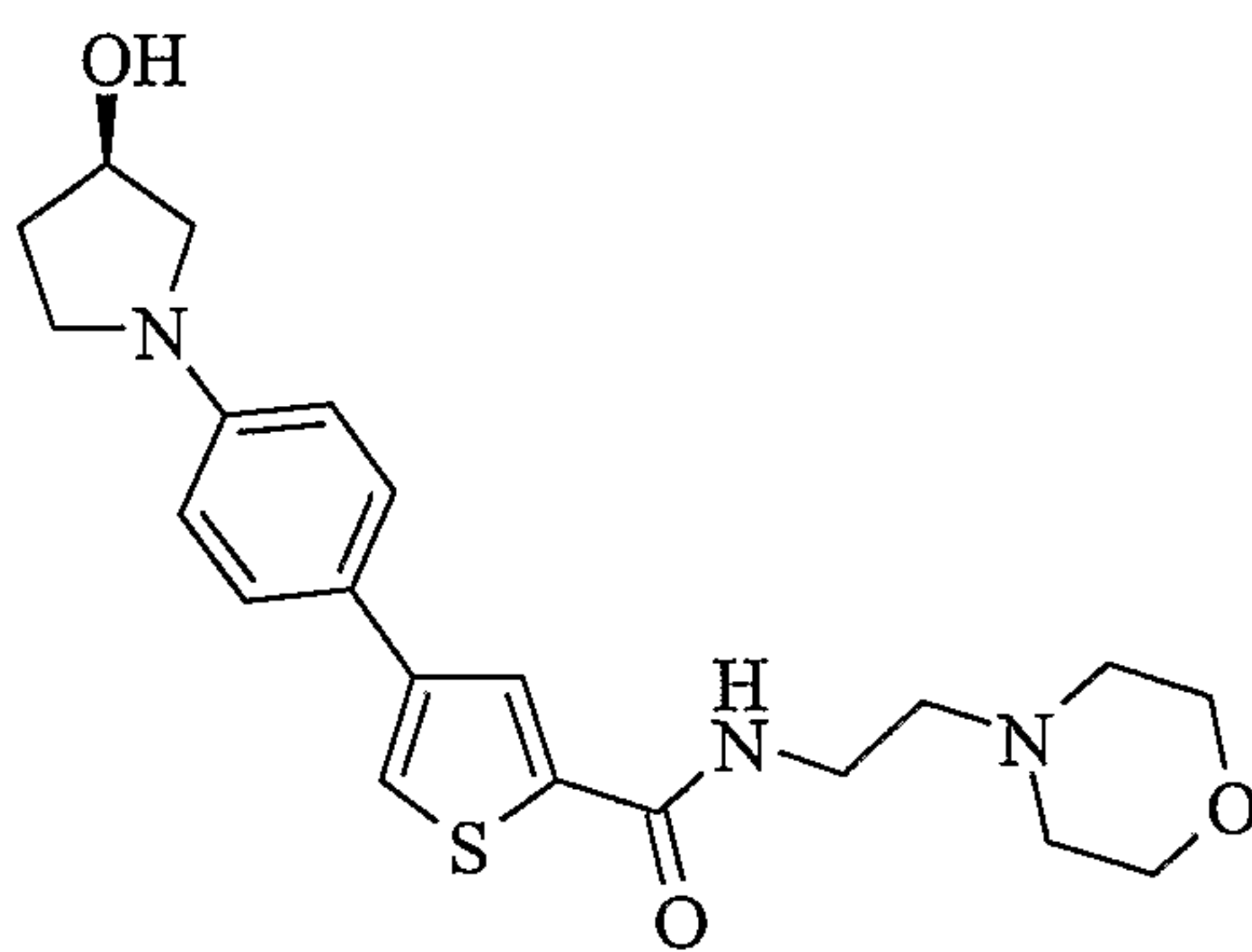
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,25 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,67 (s, 6H), 5,75 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 6,65 (bs, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,67 (s, 1H)

SM : MH^+ 398

HPLC : 94,0 %

10

Exemple 17 : 4-[4-(3-(3*R*)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



15 Le produit (66,5 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 12, en utilisant comme co-substrat la (3*R*)-pyrrolidin-3-ol à la place de la morpholine.

Rendement : 38 %

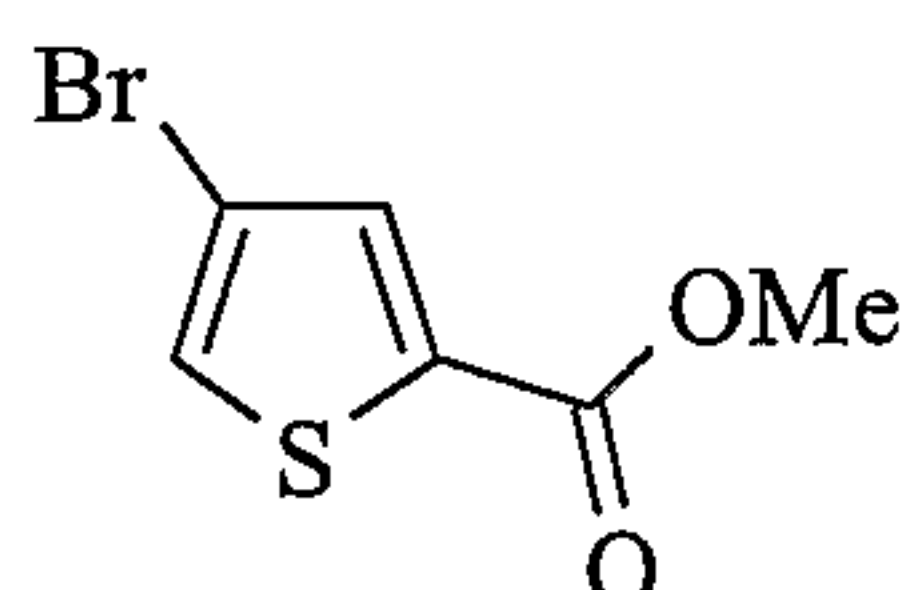
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,65 (m, 4H), 4,55 (bs, 1H), 6,55 (d, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,65 (s, 1H)

20 SM : MH^+ 402

HPLC : 100 %

Exemple 18 : 4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Stade 1 : 4-Bromothiophène-2-carboxylate de méthyle

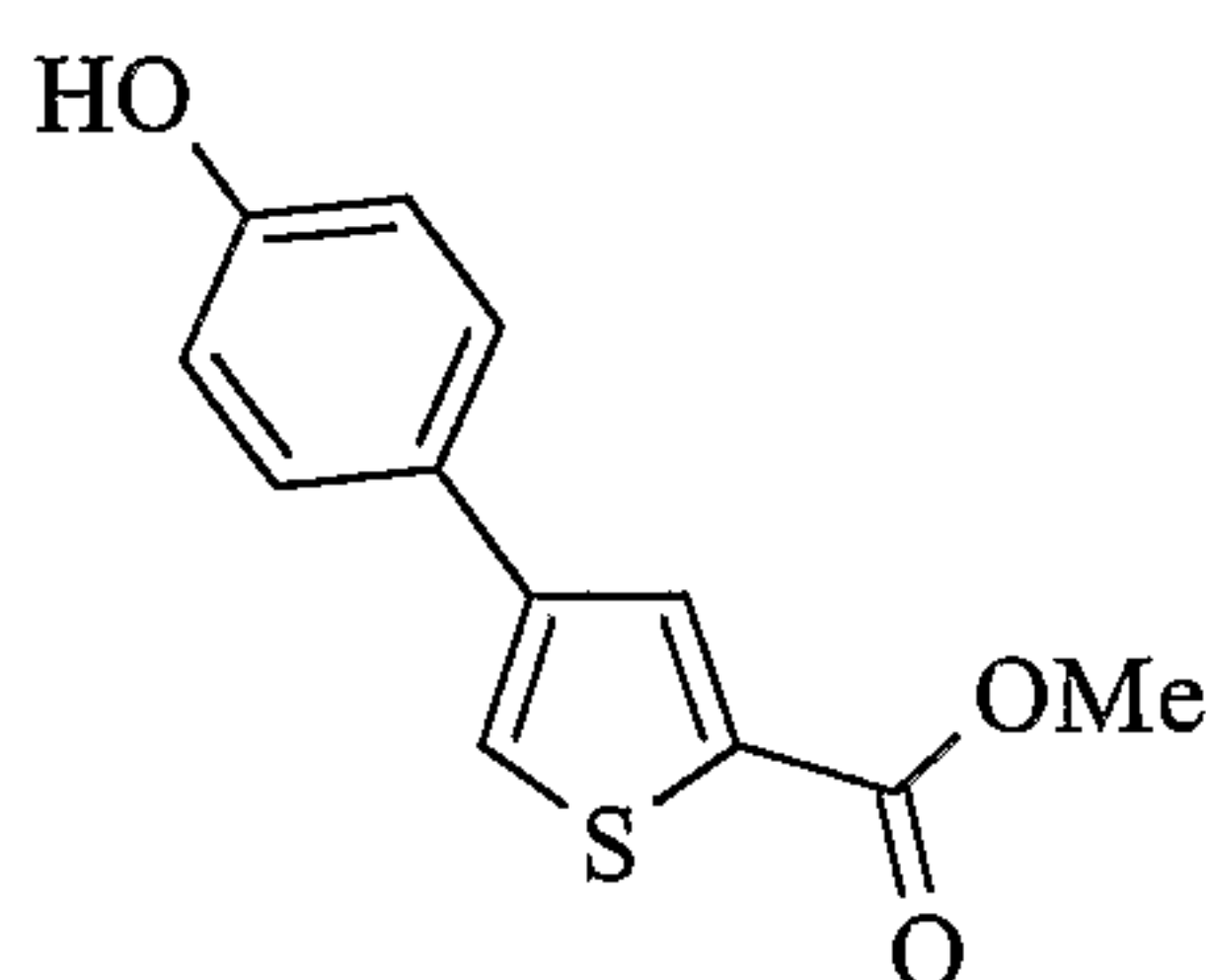


- 5 A une solution de 5,0 g du composé obtenu lors du stade 1 de la préparation 1 dans 25 ml de méthanol sont ajoutés quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à 65°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est solubilisé avec de l'acétate d'éthyle (200 ml), lavé à l'eau (3x100 ml), séché sur sulfate de sodium puis concentré sous pression réduite afin d'obtenir
- 10 5,24 g du produit désiré.

Rendement : 98 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,90 (s, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,70 (s, 1H)

Stade 2 : 4-(4-Hydroxyphényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle



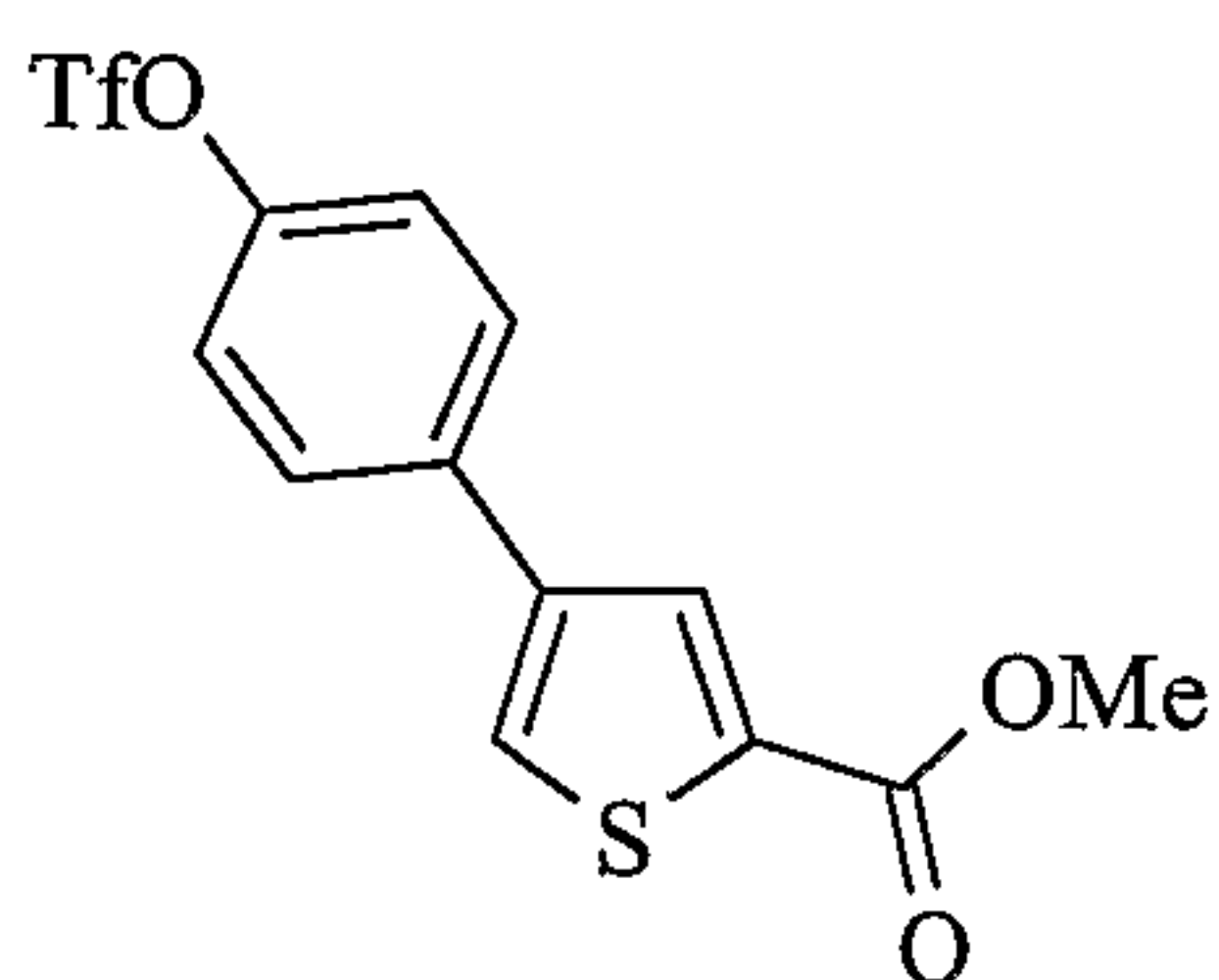
- 15 Le produit (1,43 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 précédent et comme co-substrat l'acide (4-hydroxyphényl)boronique à la place de l'acide (4-isopropylphényl)boronique.

Rendement : 37 %

- RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 3,82 (s, 3H), 5,25 (s, 1H), 6,80 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,95 (s, 1H)
- 20

HPLC : 98,8 %

Stade 3 : 4-{4-[(Trifluorométhylsulfonyl)oxy]phényl}thiophène-2-carboxylate de méthyle



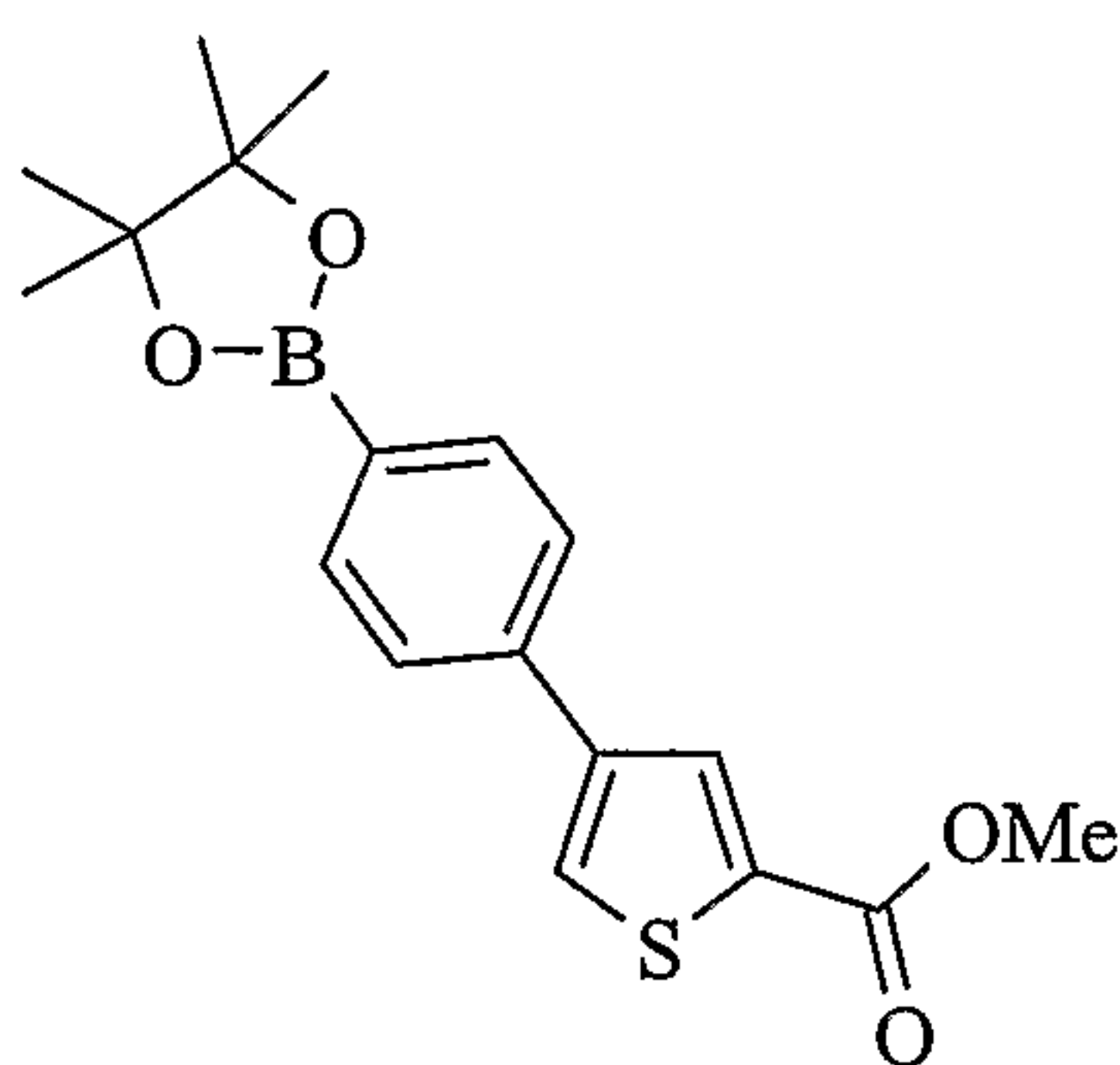
Le produit (1,74 g) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 9, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 précédent.

Rendement : 78 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 4,925 (s, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,675 (m, 3H), 8,05 (s, 1H)

HPLC : 100 %

Stade 4 : 4-[4-(Pinacolboro)phényl]thiophène-2-carboxylate de méthyle

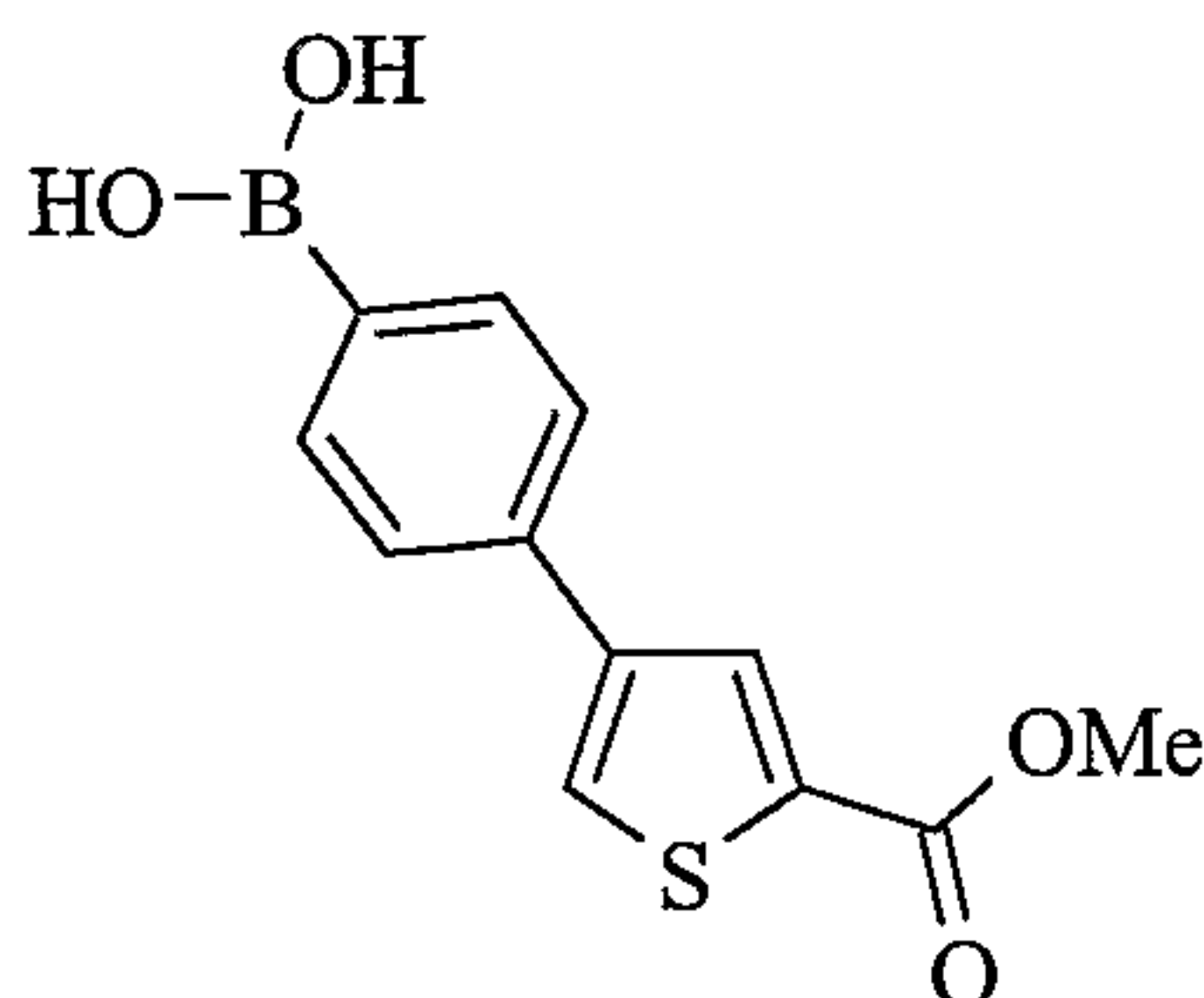


10 A une solution de 1,61 g du produit obtenu au stade 3 précédent dans 35 ml de 1,4-dioxane dégazé sont ajoutés sous azote 1,34 g de bis(pinacolate)di-bore (1,2 équivalents), 96,3 mg de dichloro[[1,1']-bis(diphénylphosphino)ferrocène]palladium (II) (0,03 équivalent), 146,1 mg de [1,1']-bis(diphénylphosphino)ferrocène (0,06 équivalents) et 1,29 g d'acétate de potassium (3 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à 80°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (100 ml), lavé à l'eau (3x60 ml), séché sur sulfate de sodium et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane : 100%) du résidu permet d'obtenir 1,11 g du produit désiré.

15 Rendement : 73 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 1,30 (s, 12H), 3,82 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)

20 HPLC : 89 %

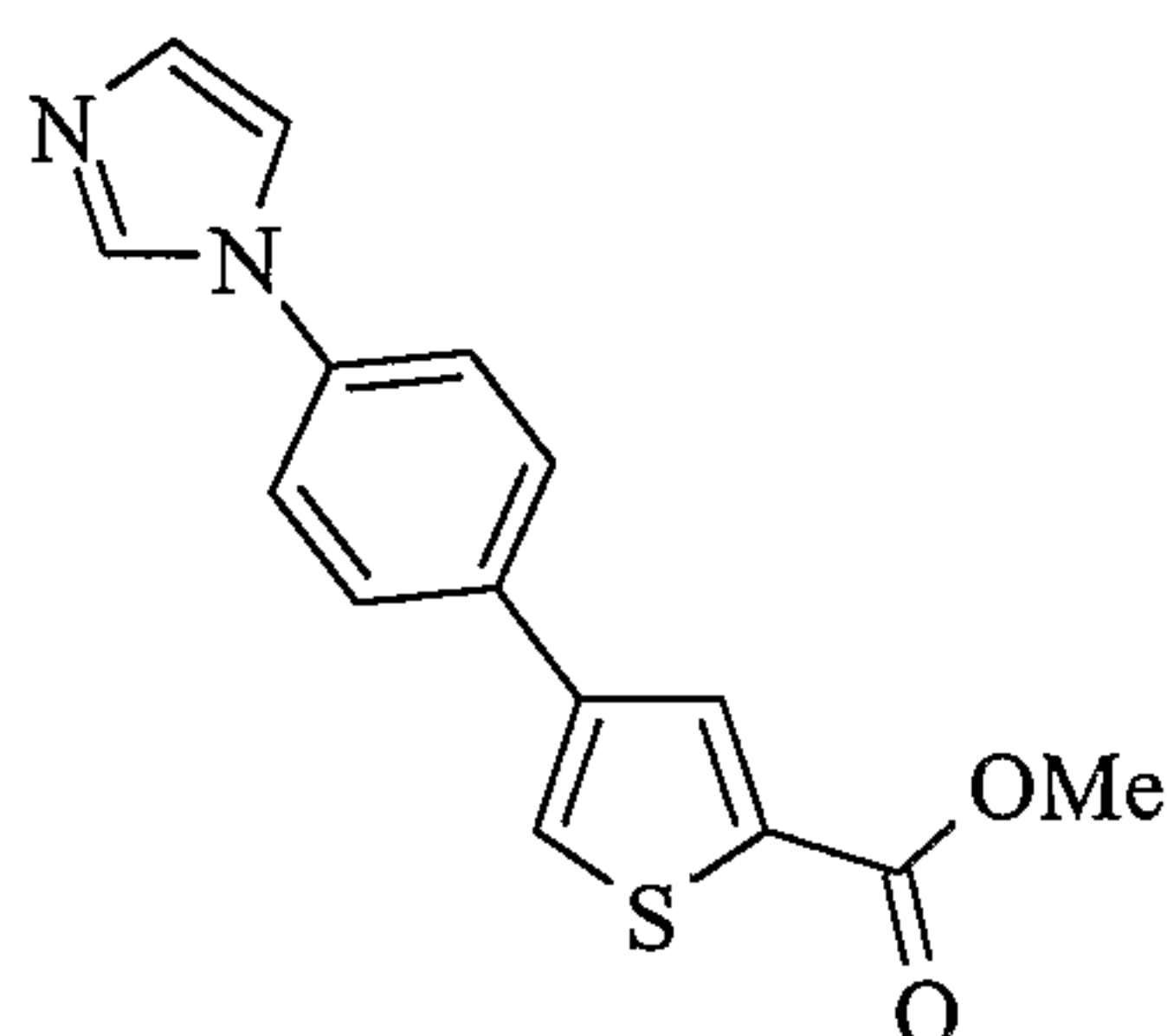
Stade 5 : 4-[4-(Dihydroxyboro)phényl]thiophène-2-carboxylate de méthyle

A une solution de 1,11 g du composé obtenu au stade 4 précédent dans 10 ml d'acétone sont ajoutés 10 ml d'eau et 2,07 g de sodium periodate (3,0 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à 60°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé avec de l'acétate d'éthyle (50 ml), lavé avec une solution d'acide chlorhydrique à 1,0 mol/l puis avec de l'eau (3x20 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 90/10) du résidu permet d'obtenir 608 mg du produit désiré.

Rendement : 71 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,85 (s, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (s, 1H)

SM : MH⁺(+HCO₂H) 307

Stade 6 : 4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phényl]thiophène-2-carboxylate de méthyle

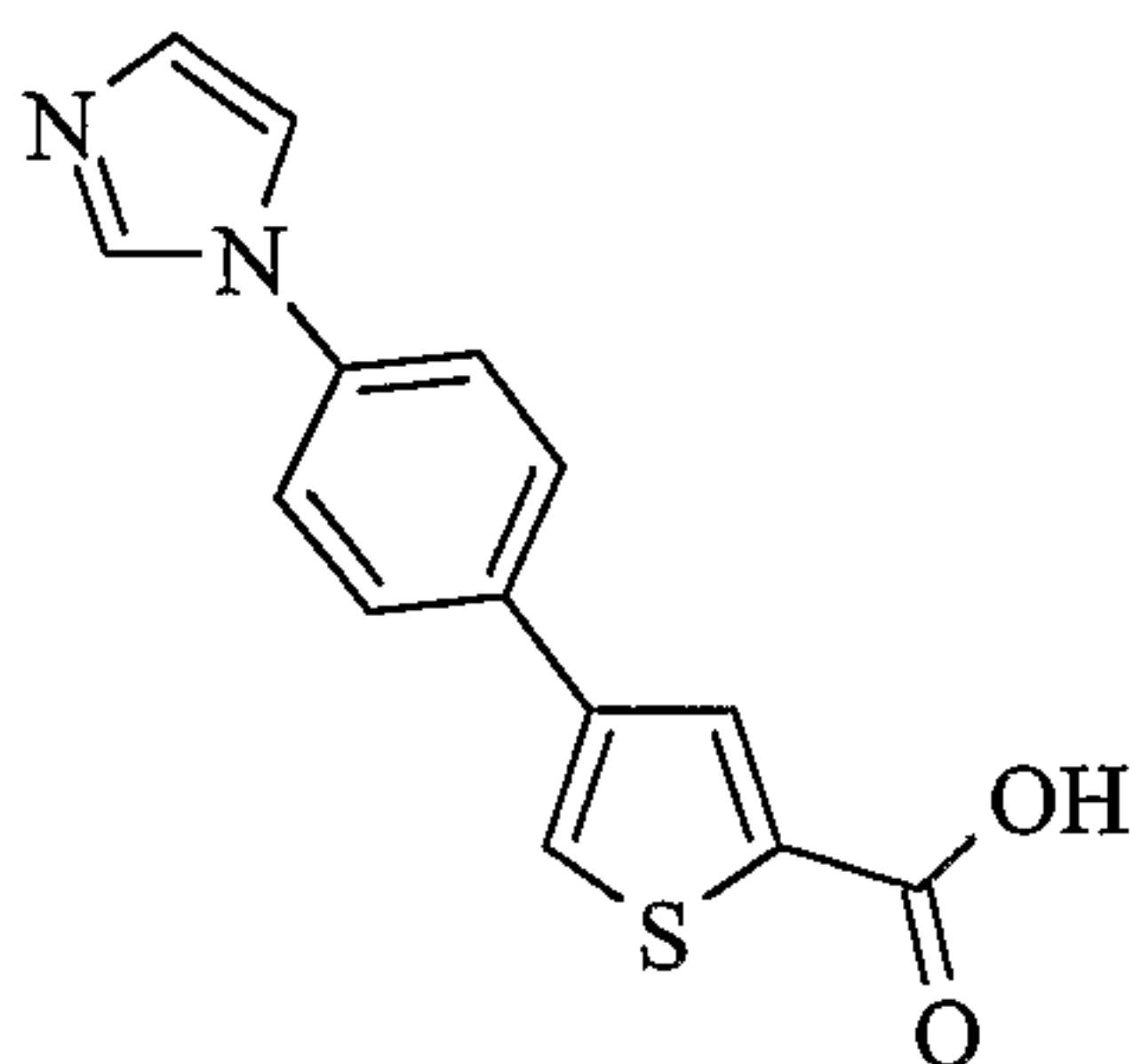
A une solution de 200 mg du composé obtenu au stade 5 dans 2,5 ml de dichlorométhane anhydre sont ajoutés 24 mg d'imidazole (0,5 équivalent), 103,5 mg d'acétate de cuivre (II) (0,75 équivalent), 61 µl de pyridine (1 équivalent) et 20 mg de tamis moléculaire à 4 Å. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante, filtré, dilué avec du dichlorométhane (20 ml), lavé à l'eau (2x10 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 92/10) du résidu permet d'obtenir 40 mg du produit désiré.

Rendement : 37 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 3,87 (s, 3H), 7,35 (bs, 1H), 7,77 (d, 2H), 8,00 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (bs, 1H)

HPLC : 97,9 %

5 **Stade 7 : Acide 4-[4-(1H-imidazol-1-yl)phényl]thiophène-2-carboxylique**



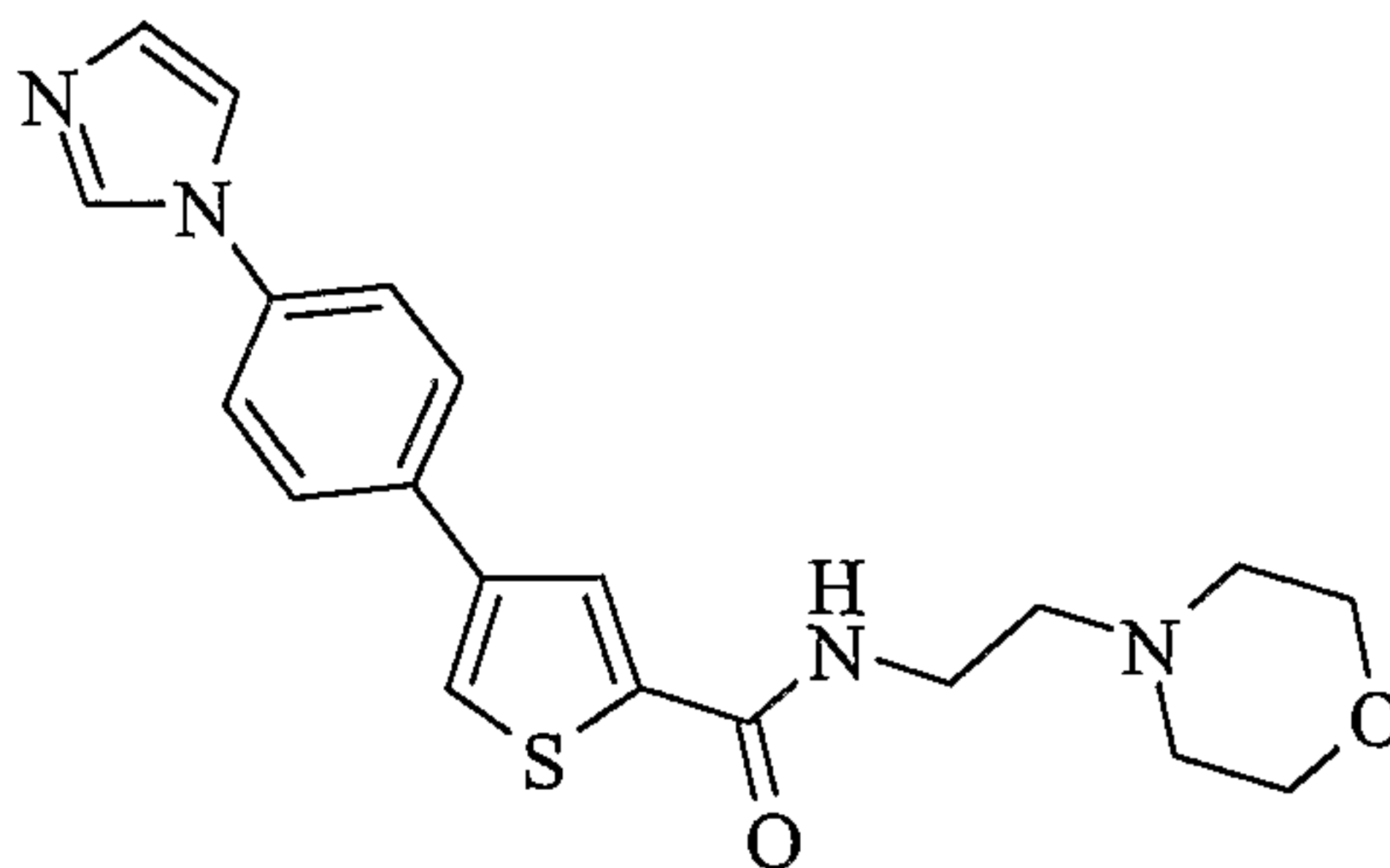
A une solution de 40 mg du composé obtenu au stade 6 dans 1,0 ml de méthanol sont ajoutés 0,5 ml d'eau et 16,8 mg d'hydroxyde de lithium (5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 45°C puis concentré sous pression réduite. Le solide blanc obtenu est repris avec 5,0 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 1,0 mol/l. Le précipité formé est alors filtré sur un verre fritté, lavé avec de l'eau (2x3,0 ml) puis séché à l'étuve pendant 1 nuit permettant ainsi d'obtenir 31 mg du produit désiré.

Rendement : 81 %

SM : MH⁺ 271

15 HPLC : 97,4 %

Stade 8 : 4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (22,1 mg) est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 7 précédent.

Rendement : 50 %

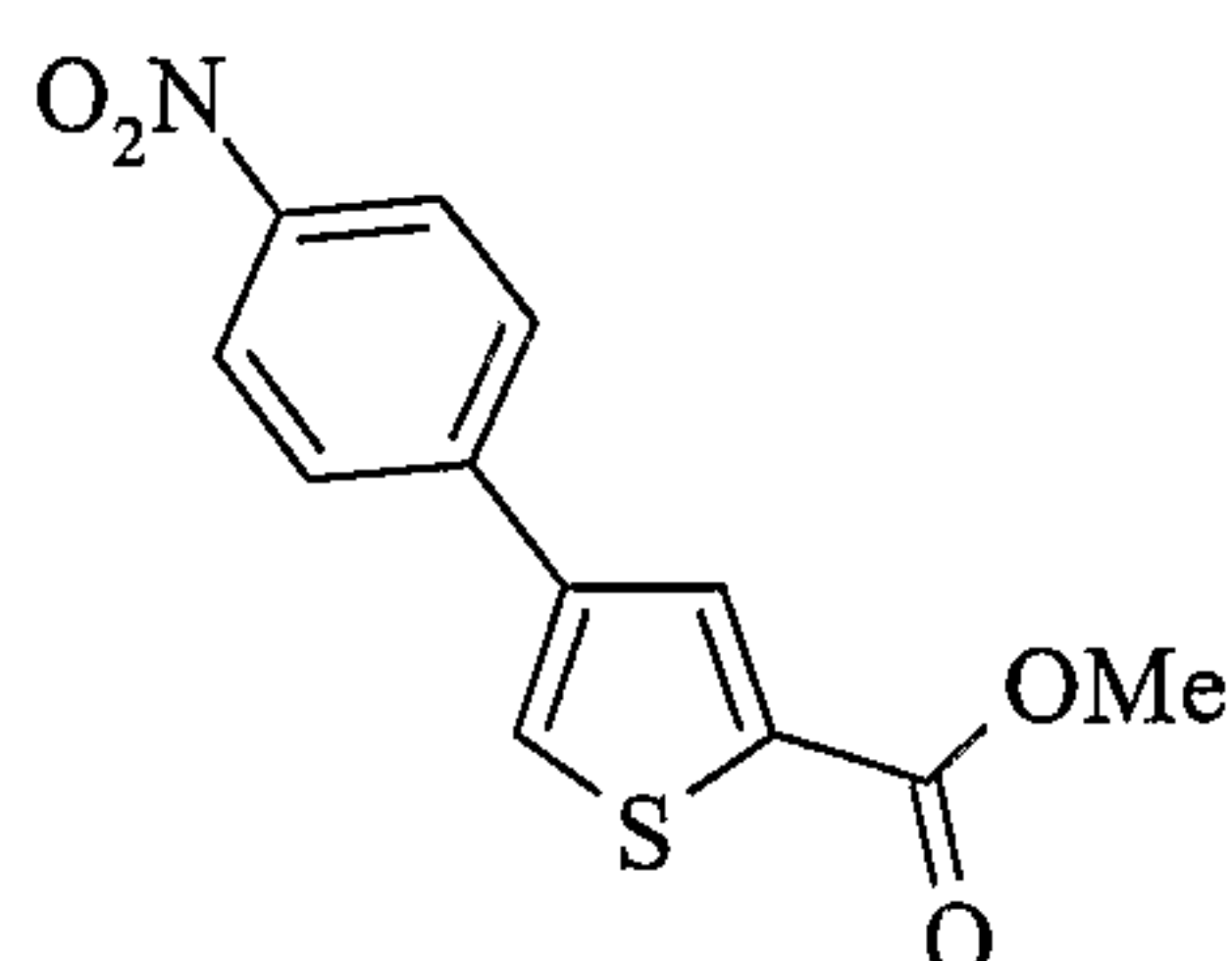
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,50 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 6,57 (bs, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)

SM : MH^+ 383

5 HPLC : 97,9 %

Exemple 19 : N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényl]-thiophène-2-carboxamide

Stade 1 : 4-(4-Nitrophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle

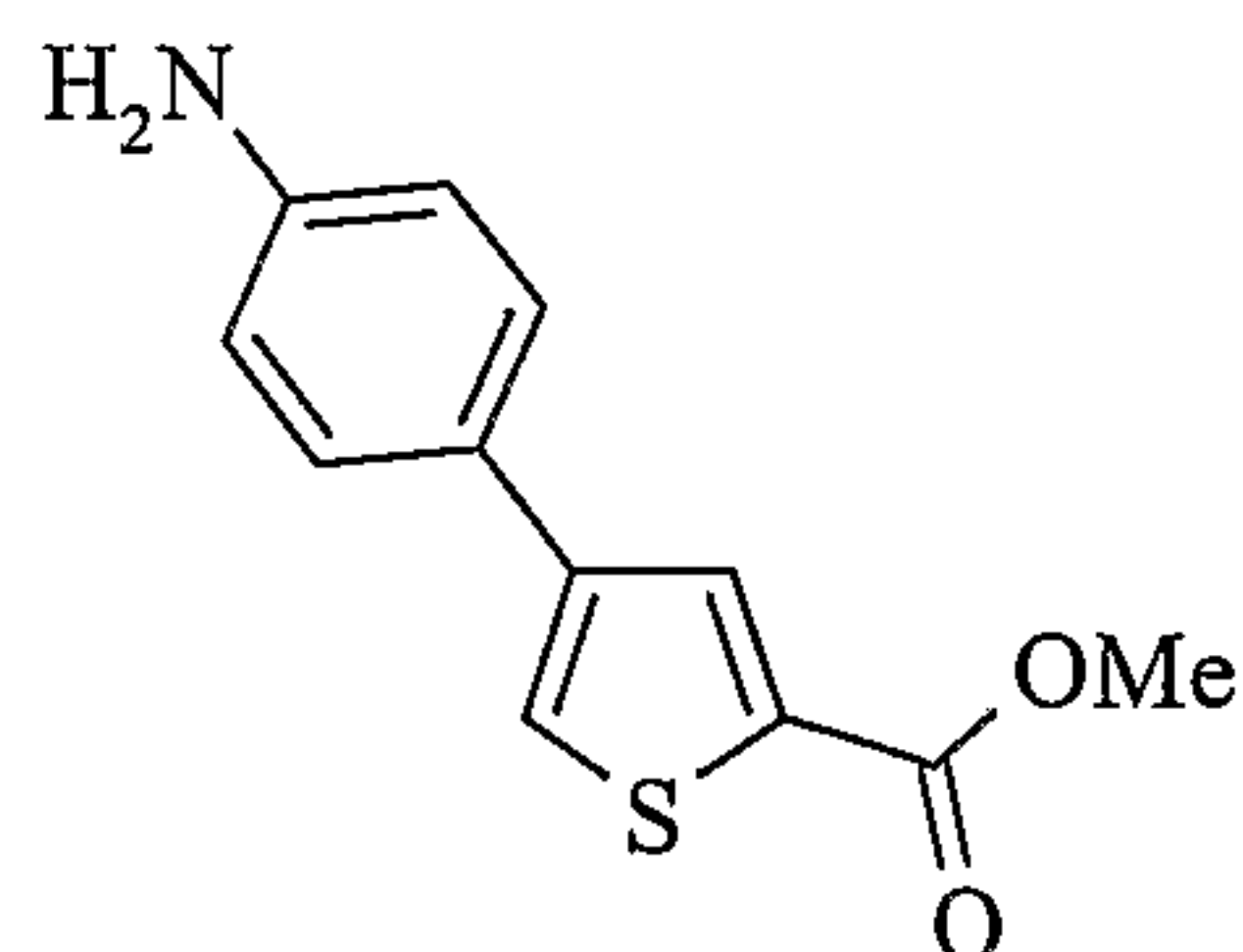


10 Le produit (1,94 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le 4-bromothiophène-2-carboxylate de méthyle et comme co-substrat l'acide (4-nitrophényl)boronique.

Rendement : 78 %

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,92 (s, 3H), 7,75 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,30 (d, 2H)

Stade 2 : 4-(4-Aminophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle



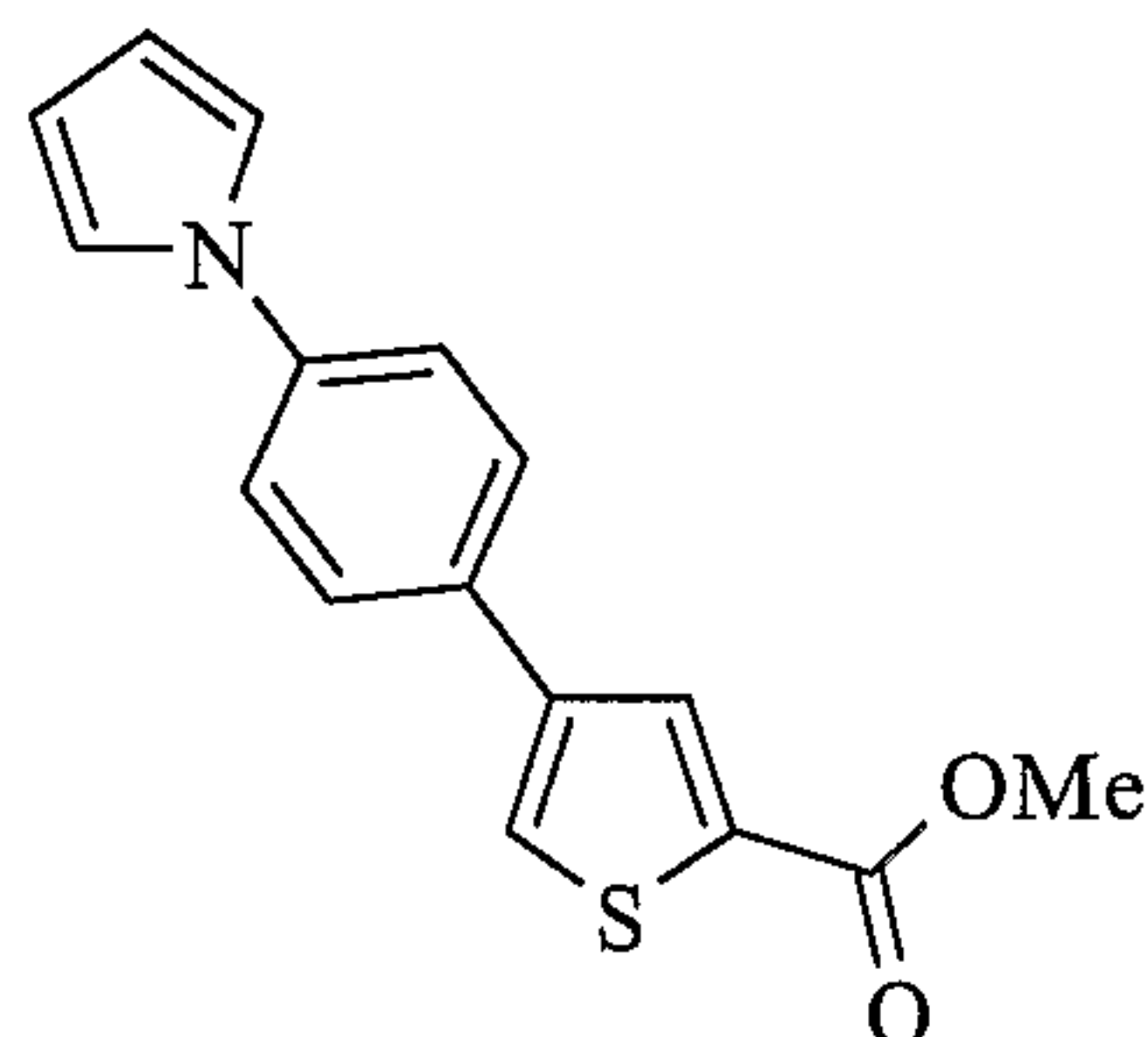
20 Une solution de 1,94 g du composé obtenu au stade 1 précédent dans 20 ml de méthanol contenant 194 mg de palladium sur charbon à 10% est agitée dans un autoclave pendant 6 heures à 50°C sous 10 bars d'hydrogène. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite et concentré sous pression réduite permettant d'obtenir 1,51 g du produit désiré.

Rendement : 88 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 3,82 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,60 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

SM : MH^+ 234

5 **Stade 3 : 4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényl]thiophène-2-carboxylate de méthyle**



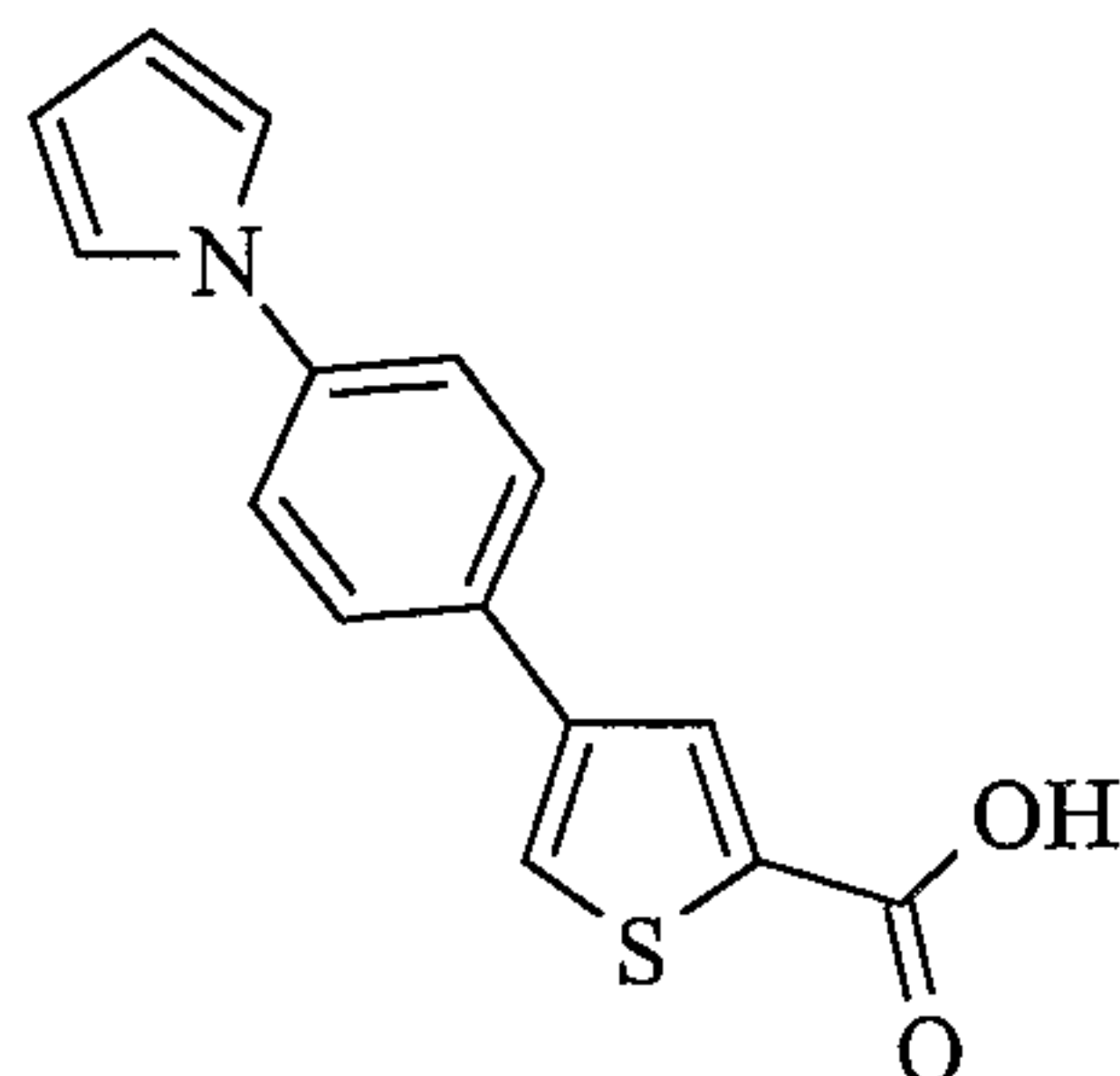
10 A une solution de 150 mg du composé obtenu au stade 2 précédent dans 1,0 ml d'acide acétique sont ajoutés 87 μl de 2,5-diméthoxytetrahydrofurane (1,05 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à 110°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (25 ml), lavé avec une solution d'hydroxyde de sodium à 1,0 mol/l (10 ml) puis à l'eau (2x10 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et enfin concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane : 100%) du résidu permet d'obtenir 96,3 mg du produit désiré.

Rendement : 53 %

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,87 (s, 3H), 6,30 (s, 2H), 7,05 (s, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,02 (s, 1H)

HPLC : 95,9 %

Stade 4 : Acide 4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényl]thiophène-2-carboxylique



20 Le produit (69,5 mg) est obtenu selon le procédé du stade 7 de l'exemple 18, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

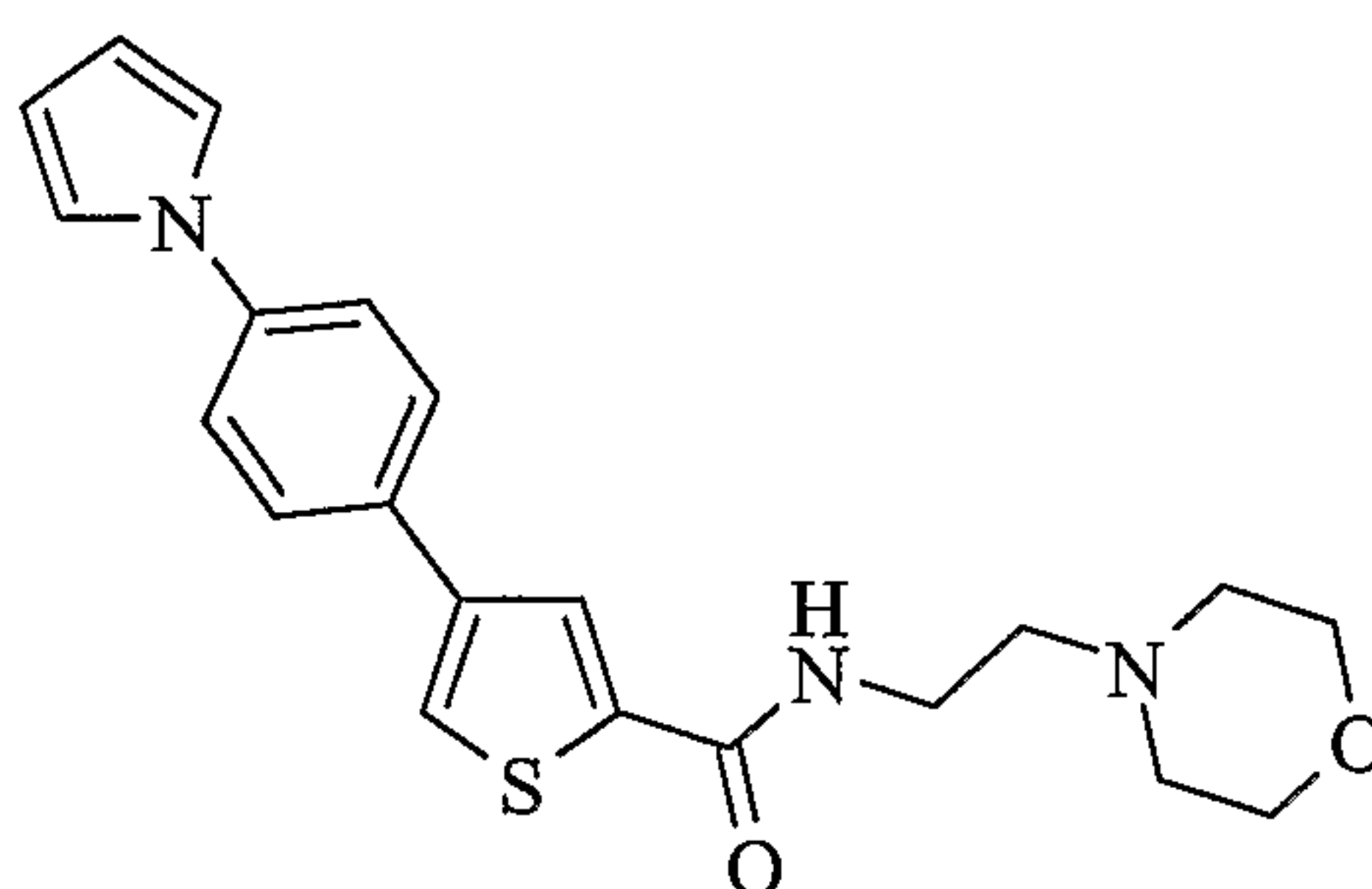
Rendement : 81 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 6,27 (s, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 13,10 (bs, 1H)

SM : MH⁻ 268

5 HPLC : 93,5 %

Stade 5 : *N*-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényle]thiophène-2-carboxamide



10 Le produit (99,1 mg) est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 4 précédent.

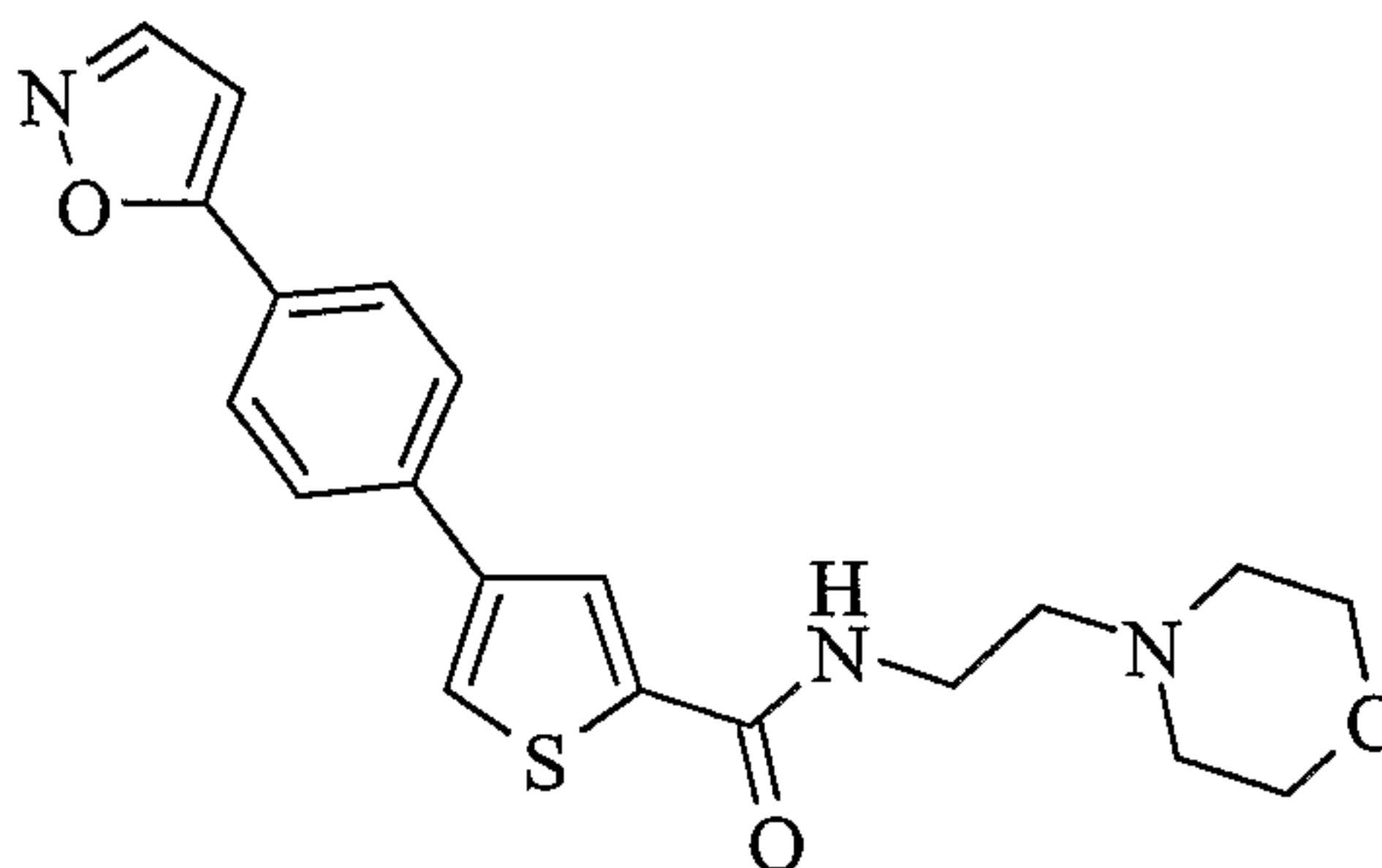
Rendement : 57 %

RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,52 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 6,35 (s, 2H), 6,60 (bs, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,625 (d, 2H), 7,77 (s, 1H)

SM : MH⁺ 382

15 HPLC : 98,9 %

Exemple 20 : 4-[4-(Isoxazol-5-yl)phényle]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



A une solution de 150 mg du composé obtenu lors de la préparation 2 dans 2,0 ml de dioxane dégazé sont ajoutés sous azote 83,3 mg de 5-(4-bromophényl)isoxazole (1,0 équivalent), 47,3 mg de chlorure de lithium (3,0 équivalents), 8,2 mg de bromure de cuivre(II) (0,1 équivalent) et 12,9 mg de tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (0,03 équivalent). Le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures à 80°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 ml), lavé à l'eau (10 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu permet d'obtenir 64,2 mg du produit désiré.

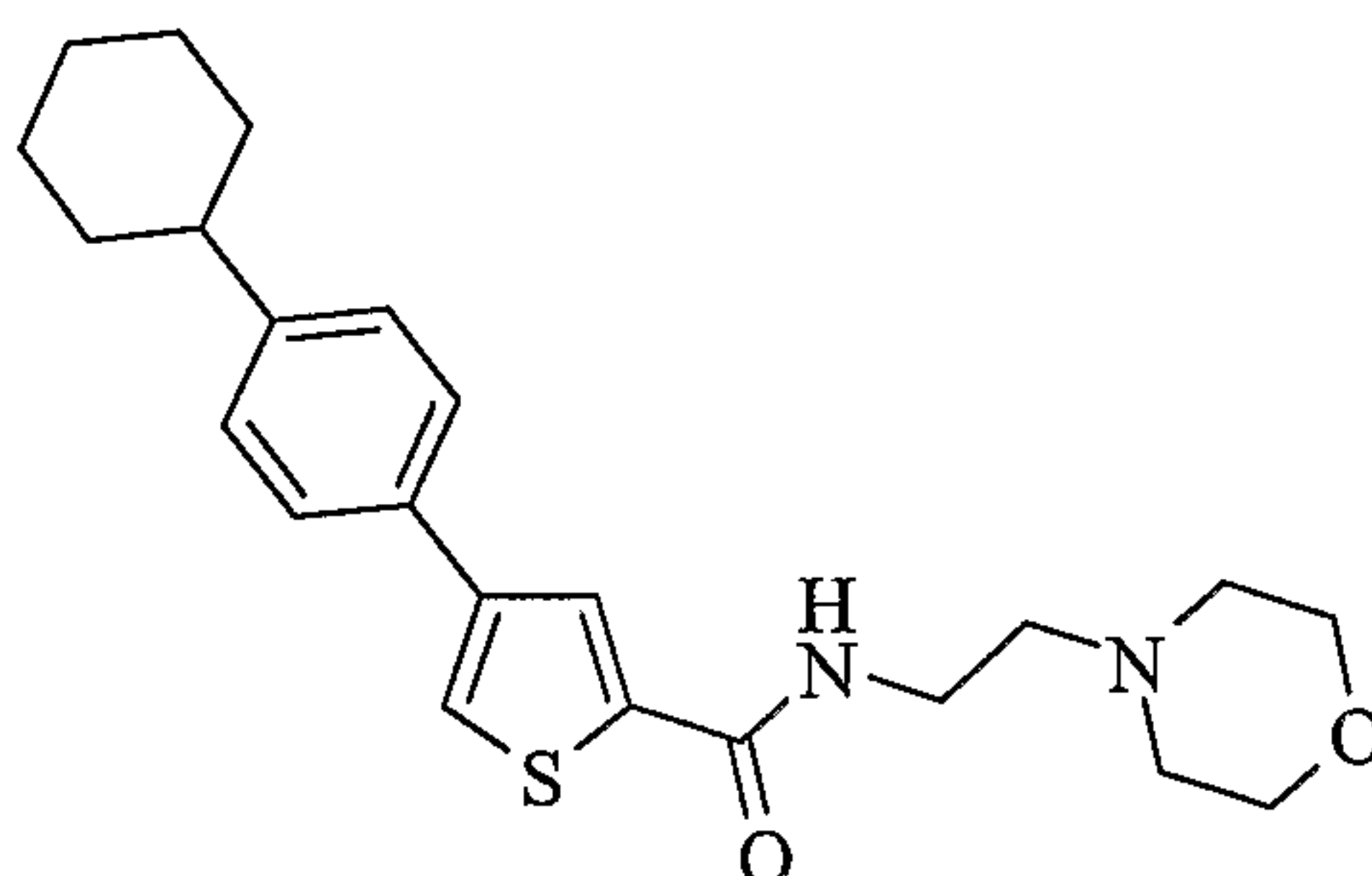
Rendement : 45 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,75 (s, 1H), 7,82 (s, 4H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H)

SM : MH⁺ 384

HPLC : 100,0 %

Exemple 21 : 4-[4-(Cyclohexyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (14,8 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20, en utilisant comme co-substrat le 1-bromo-4-cyclohexylbenzène.

Rendement : 9 %

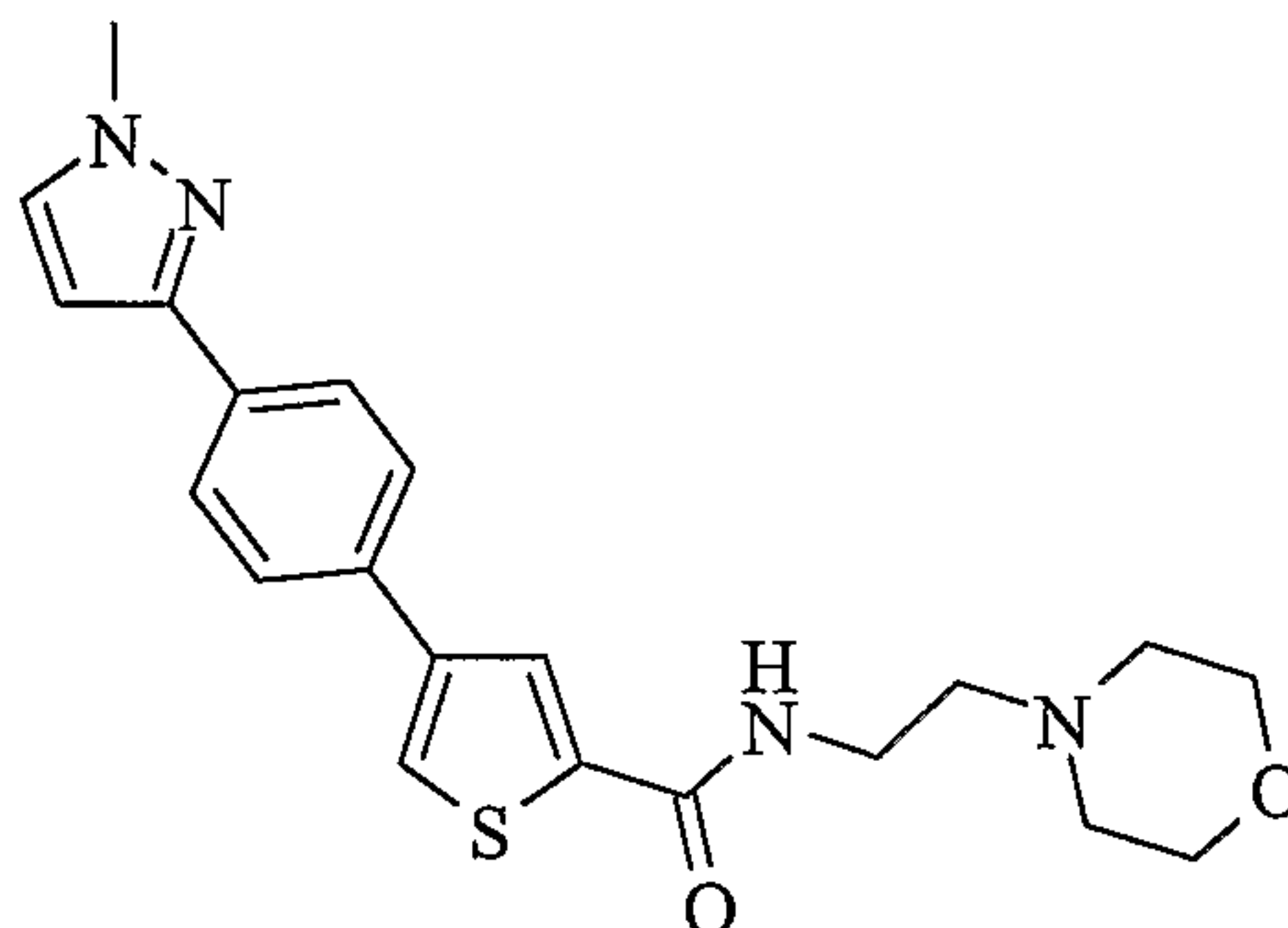
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,30 (m, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,85 (m, 4H), 2,55 (m, 5H), 2,65 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 6,75 (bs, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,77 (s, 1H)

SM : MH⁺ 399

HPLC : 97,0 %

Exemple 22 : 4-[4-(1-Méthyl-1H-pyrazol-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)

79

thiophène-2-carboxamide

Le produit (36 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20, en utilisant comme co-substrat le 3-(4-bromophényl)-1-méthyl-1H-pyrazole.

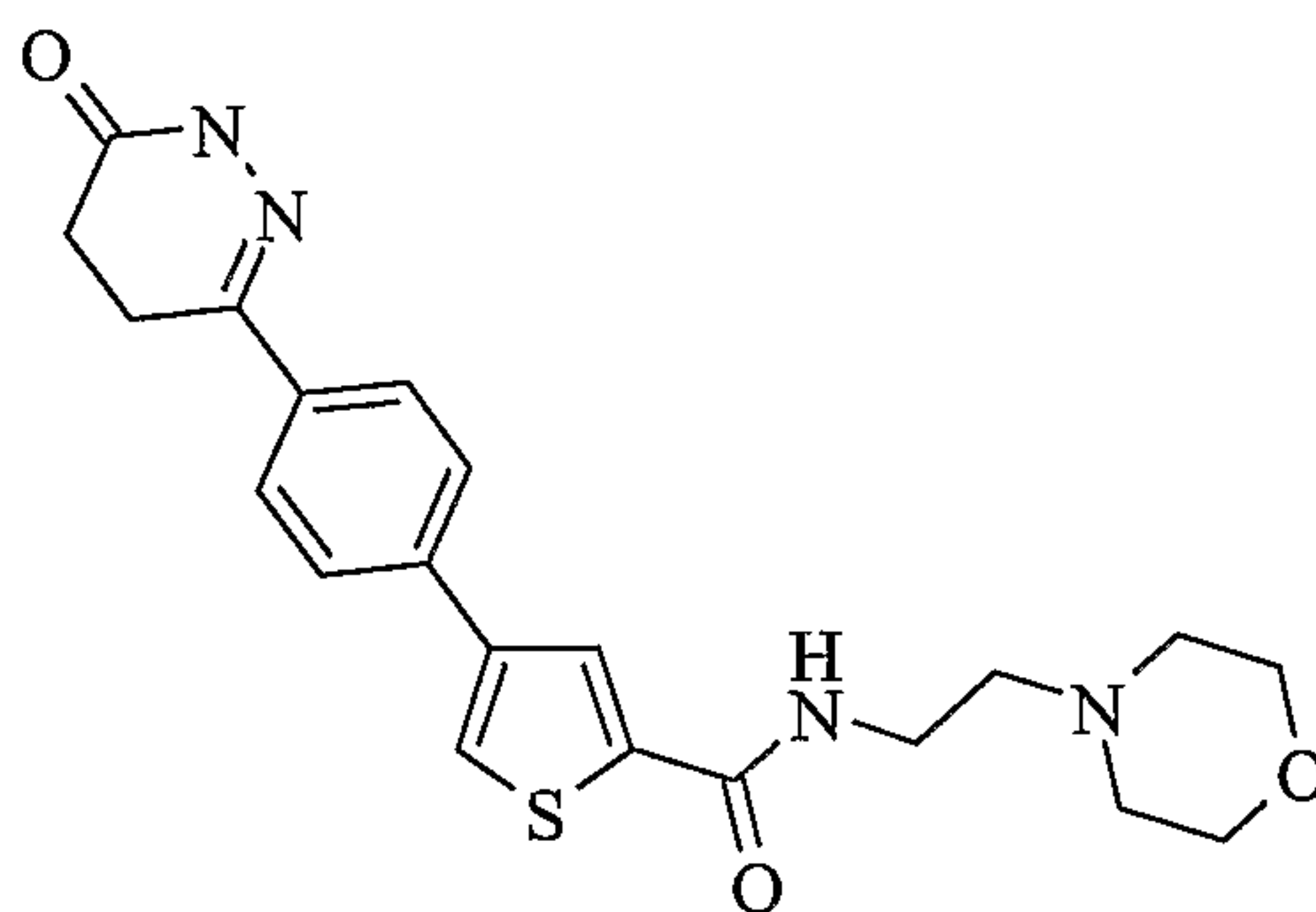
5 Rendement : 23 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,90 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 398

10 HPLC : 97,6 %

Exemple 23 : 4-[4-(6-Oxo-1,4,5,6-tétrahydro-pyridazin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



15 Le produit (8,1 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20, en utilisant comme co-substrat la 6-(4-bromophényl)-4,5-dihydropyridazin-3(2H)-one.

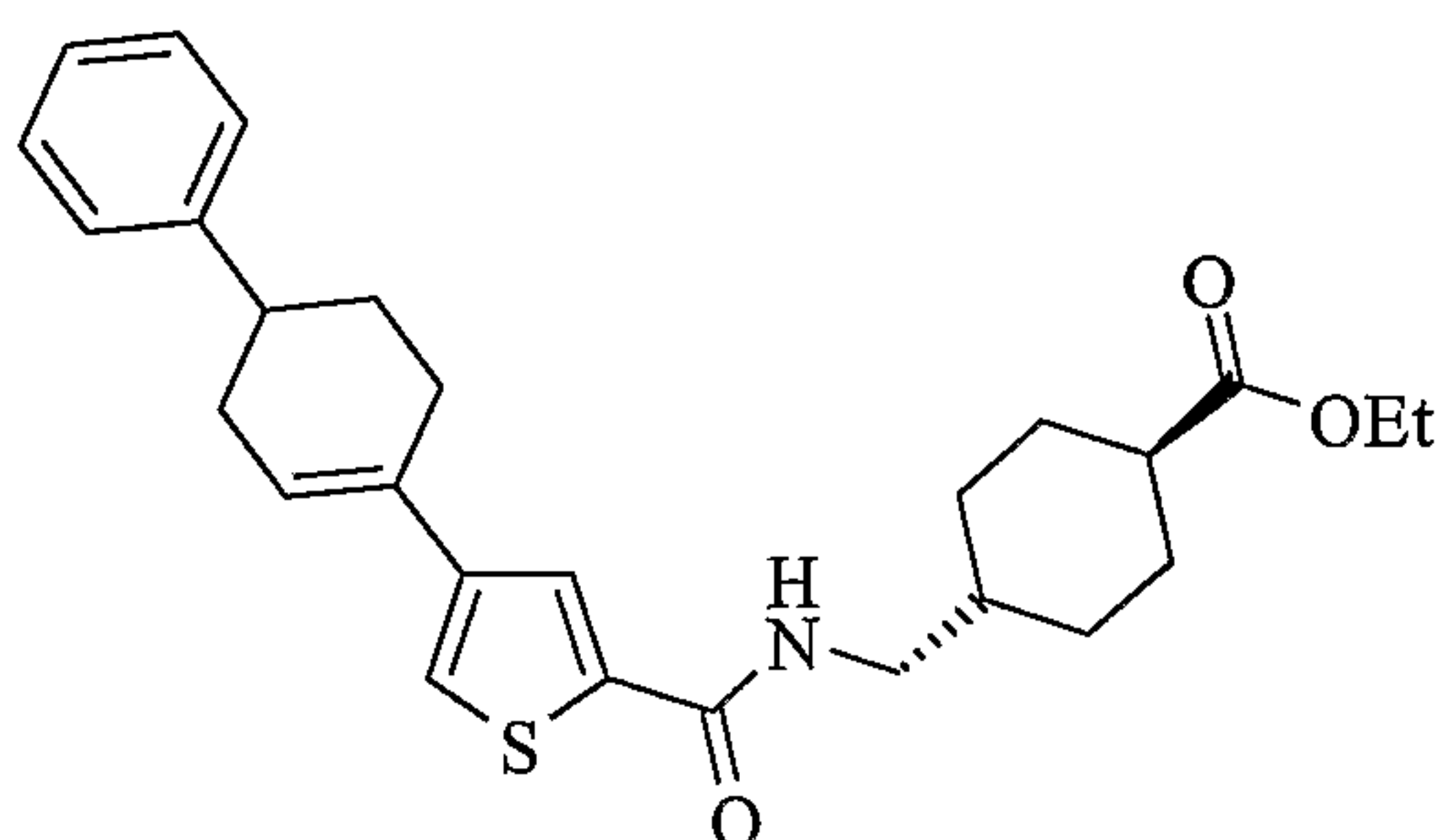
Rendement : 5 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H), 10,95 (s, 1H)

SM : MH^+ 413

20 HPLC : 98,0 %

Exemple 24 : *trans* 4-{[4-(4-Phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl}-cyclohexane carboxylate de méthyle



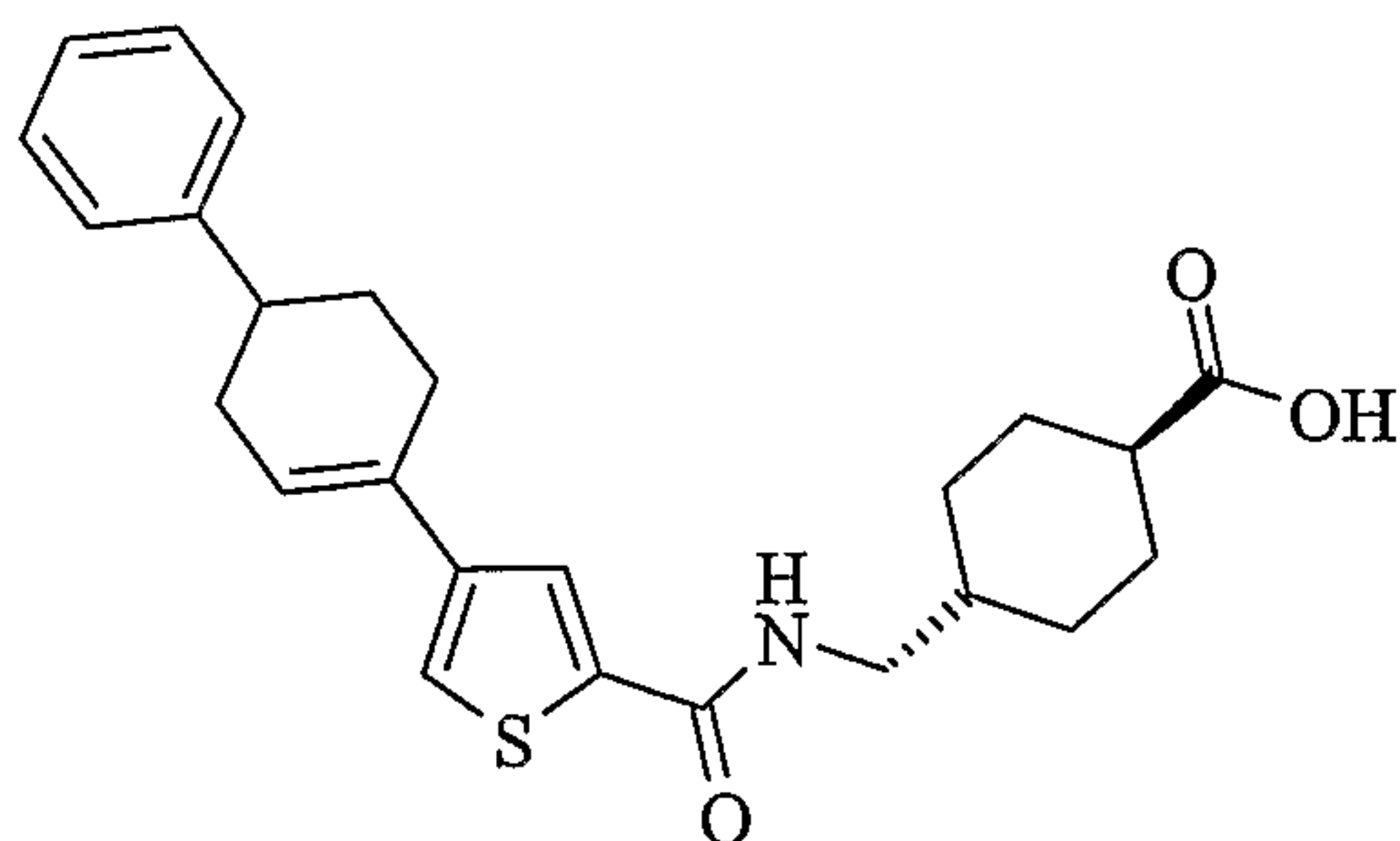
A une solution de 100 mg du produit de la préparation 3 dans 2,0 ml de diméthylformamide dégazé sont ajoutés sous azote 80 mg du composé de la préparation 4 (1,2 équivalents), 10 mg de tris(dibenzilidèneacétone)dipalladium(0) (0,05 équivalent) et 6,6 mg de triphénylarsine (0,1 équivalent). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 45°C, dilué avec de l'acétate d'éthyle (20 ml), lavé à l'eau (3x25 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/2) du résidu permet d'isoler 61,2 mg du produit attendu.

Rendement : 62 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,05 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,45 (q, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,90 (d, 3H), 2,05 (d, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,52 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,00 (bs, 1H), 6,25 (bs, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,32 (m, 2H), 7,65 (s, 1H)

HPLC : 100,0 %

Exemple 25 : *trans* Acide 4-{[4-(4-phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl}-cyclohexane carboxylique



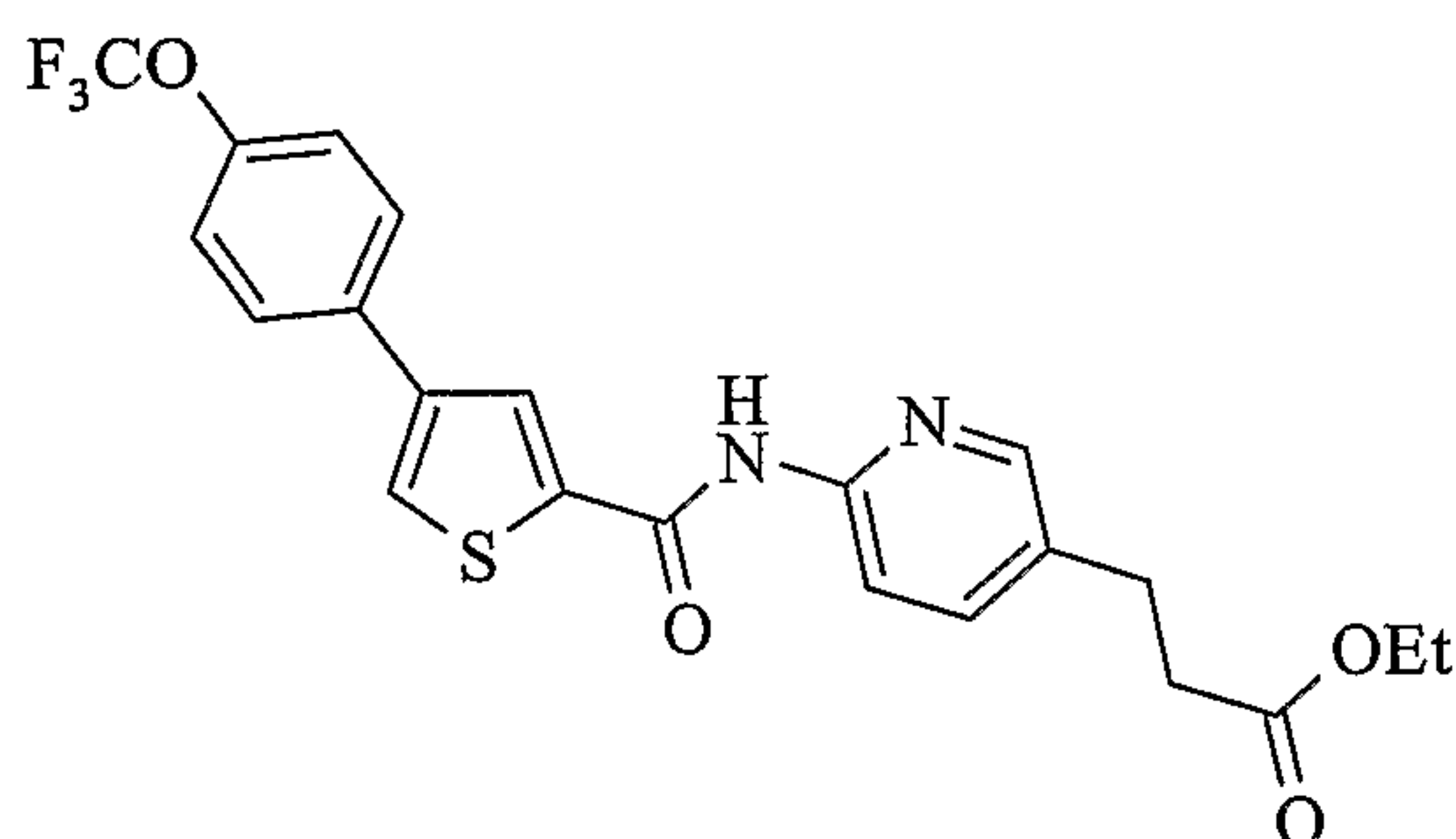
Le produit (48,2 mg) est obtenu selon le procédé du stade 7 de l'exemple 18, en utilisant comme substrat le produit obtenu lors de l'exemple 24.

Rendement : 88 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 1,05 (q, 2H), 1,45 (q, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 2,10 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 6,05 (bs, 1H), 6,25 (bs, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,65 (s, 1H)

HPLC : 99,4 %

Exemple 26 : 3-(6-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}pyridin-3-yl)-propanoate d'éthyle



10

A une solution de 0,173 g du composé de la préparation 5 dans 5 ml de dichlorométhane sont ajoutés, à 0°C, 0,1 g (1,1 équivalents) du composé de la préparation 6, puis 0,15 ml (2,1 équivalents) de triéthylamine. Après 17 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est hydrolysé, lavé successivement avec une solution aqueuse 1,0 M d'acide chlorhydrique, une solution saturée en NaHCO₃, une solution saturée en NaCl, puis séché sur sulfate de sodium, filtré et évaporé sous pression réduite. Une cristallisation dans le diisopropyléther permet d'isoler 0,093 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc.

15

Rendement : 36 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,6 (bs, 1H), 8,5 s, 1H), 8,4 (m, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,2 (q, 3H)

20

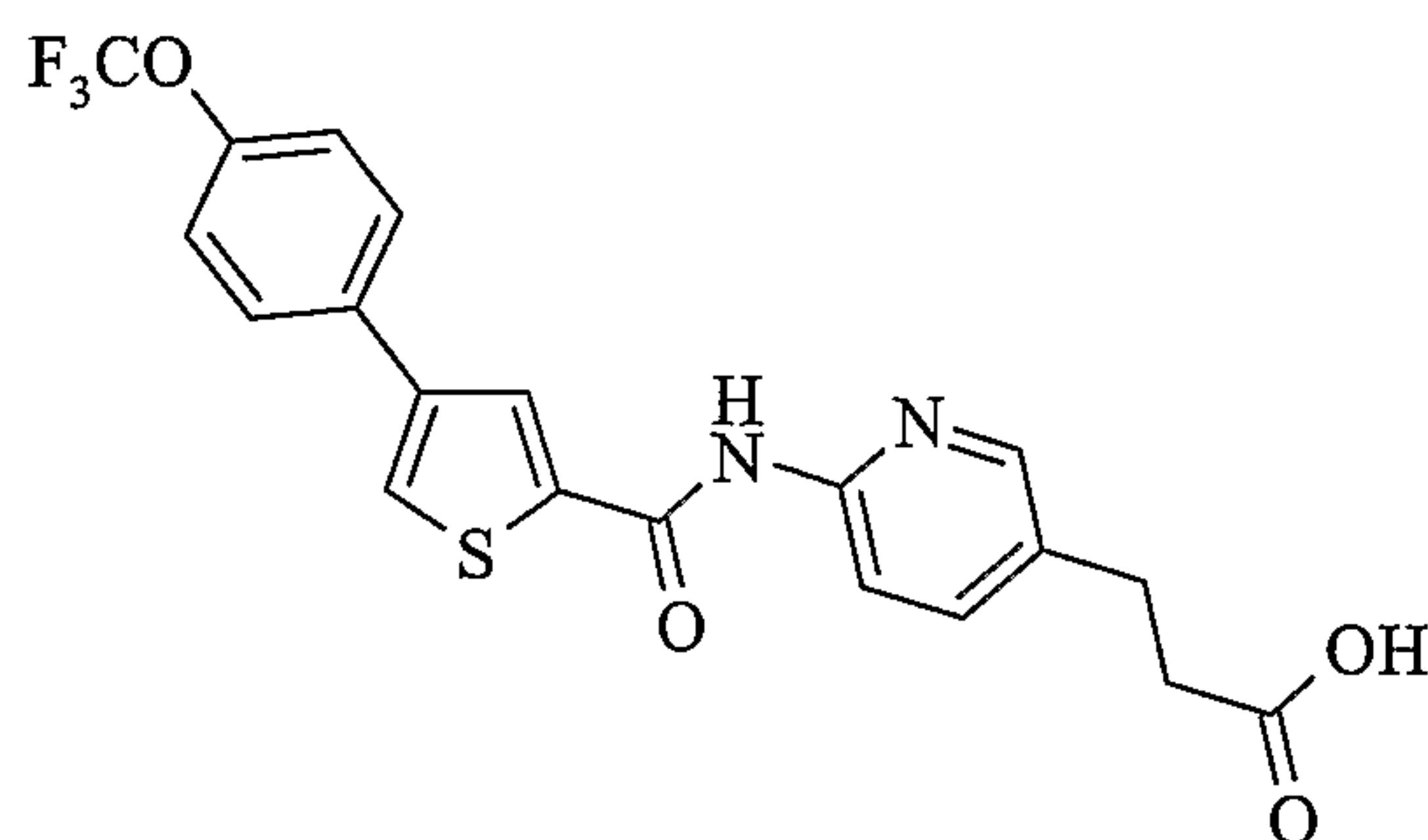
SM : MH⁺ 465

HPLC : 100 %

Exemple 27 : Acide 3-(6-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}pyridin-3-yl)-propanoïque

25

82



A une solution de 0,093 g du composé de l'exemple 26 dans 6,0 ml d'un mélange éthanol/eau (1/1 :v/v) est additionné 0,038 g (6 équivalents) d'hydroxyde de lithium . Le milieu réactionnel est agité 17 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite pour éliminer l'éthanol. La phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse 1,0 M d'acide chlorhydrique puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée, puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir 0,0087 g du produit attendu.

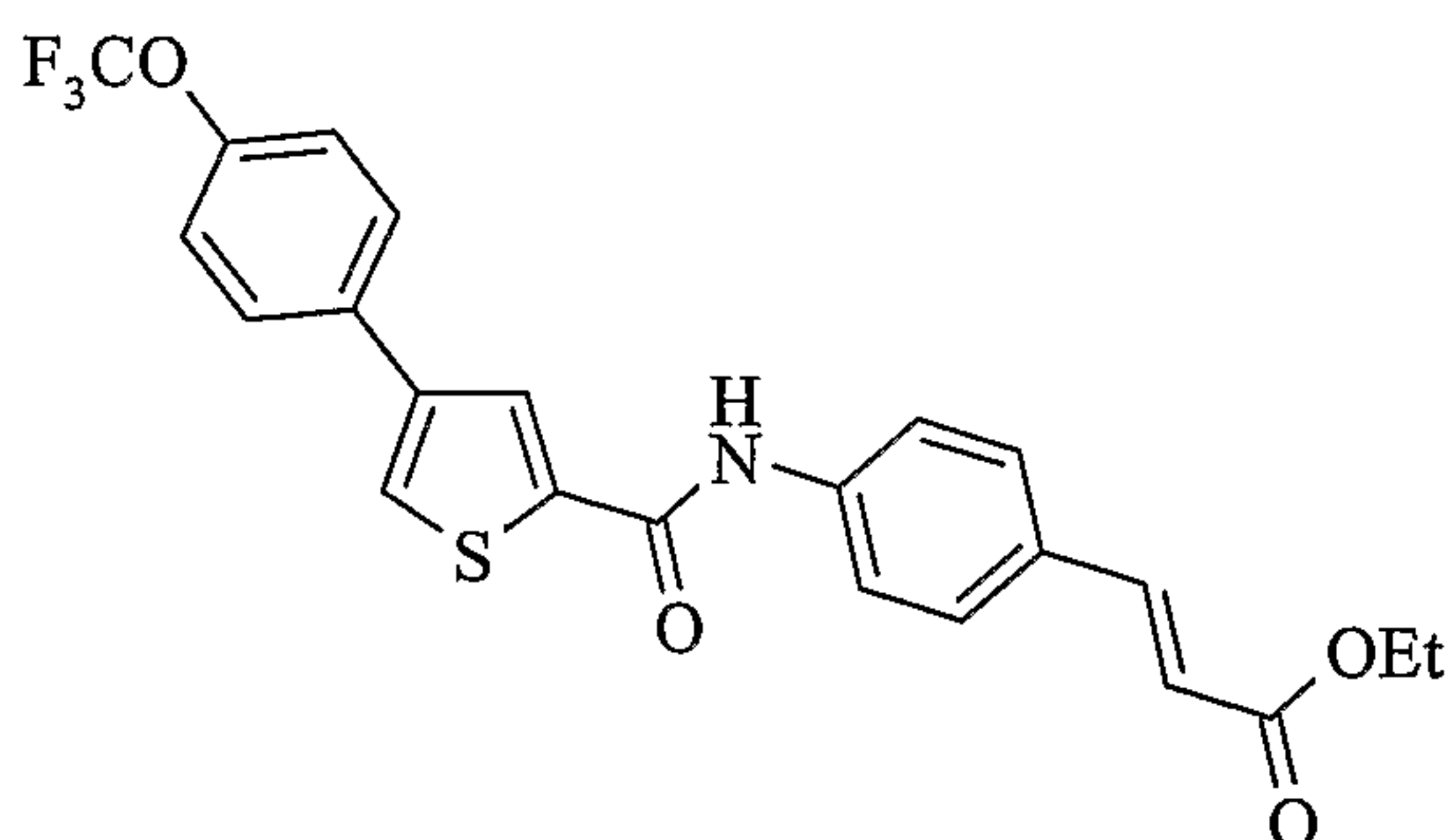
Rendement : 17 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 2,6 (t, 2H)

SM : MH^+ 437, MH^- 435

HPLC : 97,2 %

Exemple 28 : 3-(4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)-propénoate d'éthyle



Le produit (0,146 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 7.

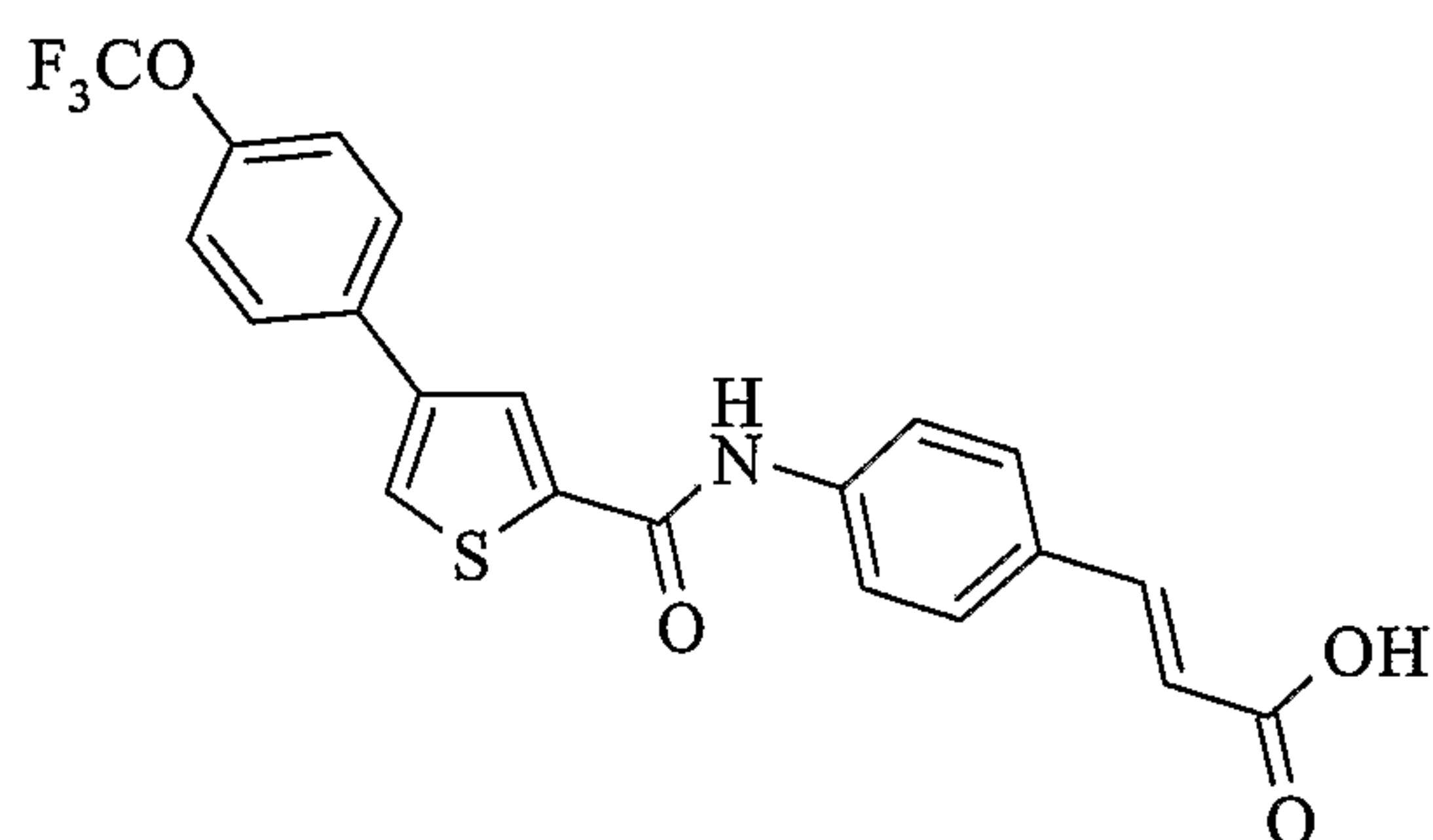
Rendement : 48 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,9 (s, 1H), 7,7 (bs, 1H), 7,6 (m, 6H), 7,5 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,4 (d, 1H), 4,2 (q, 2H), 1,25 (t, 3H)

SM : MH⁻ 460

HPLC : 100 %

Exemple 29 : Acide 3-(4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)-propénoïque



5

Le produit (0,094 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 28.

Rendement : 69 %

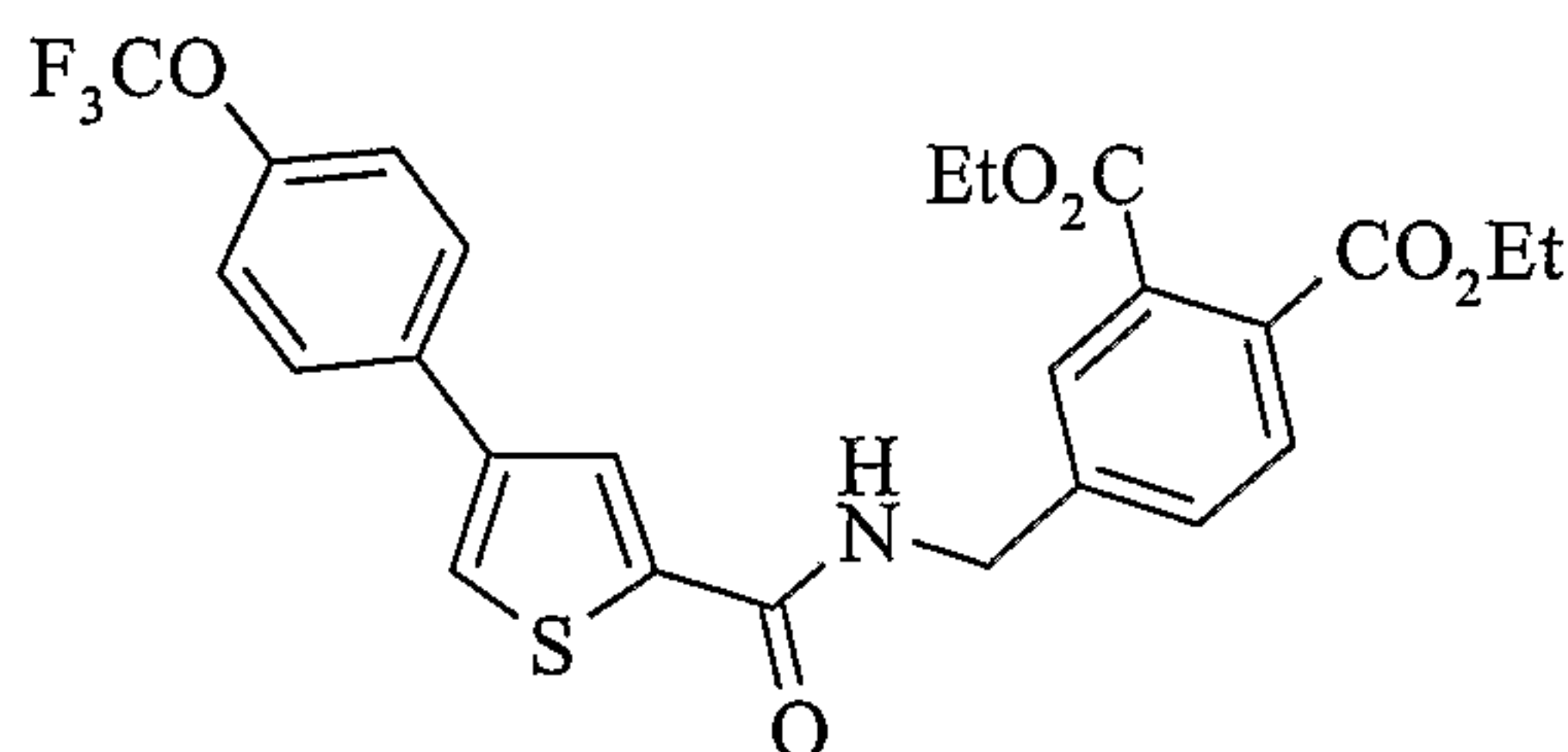
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm): 10,45 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,8 (dd, 2H), 7,7 (dd, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,4 (d, 1H)

10

SM: MH⁻ 432

HPLC : 96,2 %

Exemple 30 : 4-([4-(Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)phthalate de diéthyle



15

Le produit (0,106 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 8.

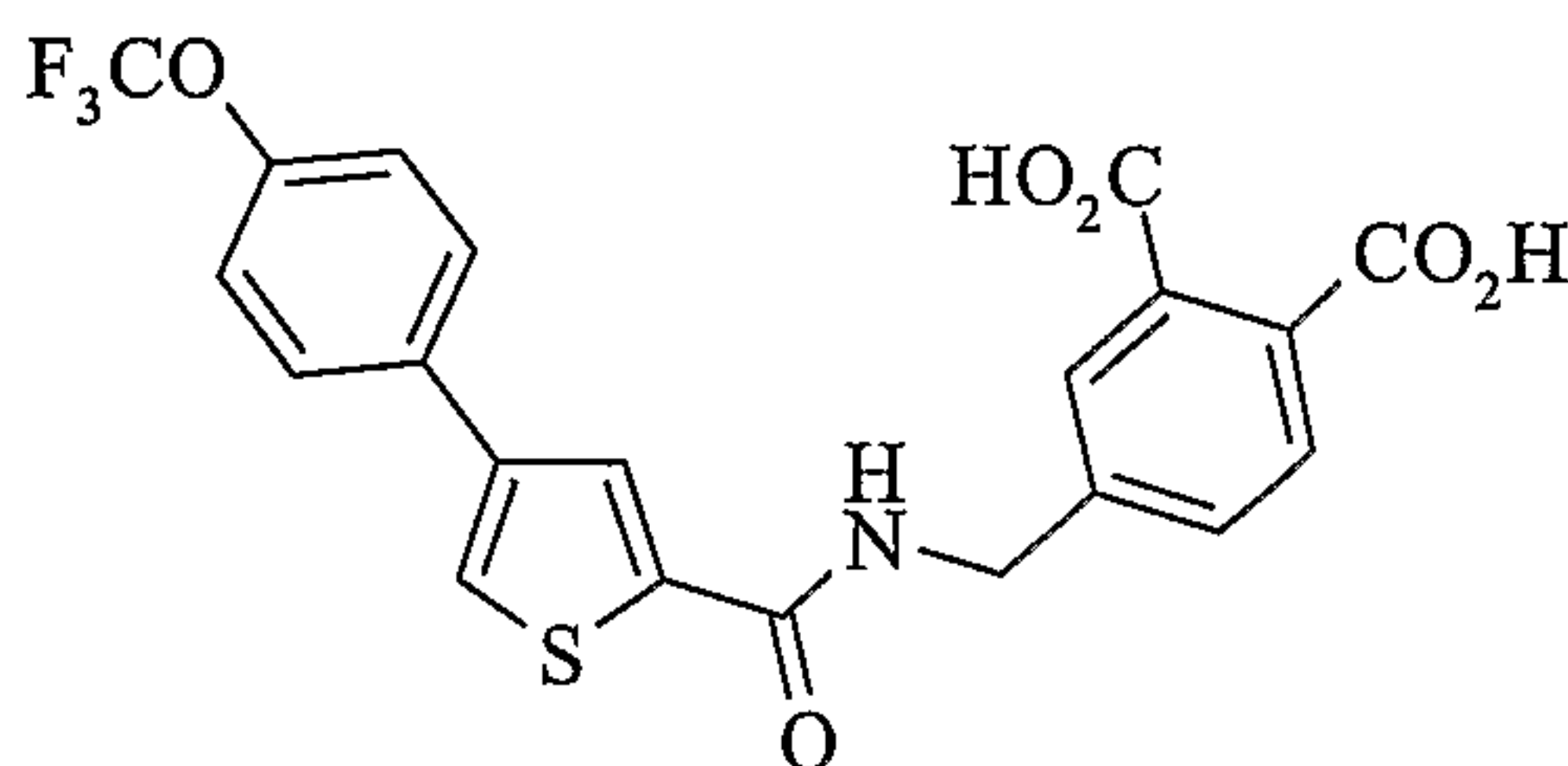
Rendement : 22 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,2 (m, 1H), 6,4 (bs, 1H), 4,8 (d, 2H), 4,3 (m, 4H), 1,4 (t, 6H)

20

HPLC : 91 %

Exemple 31 : Diacide 4-([4-(trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)-phtalique



Le produit (0,0729 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme
5 substrat le composé obtenu dans l'exemple 30.

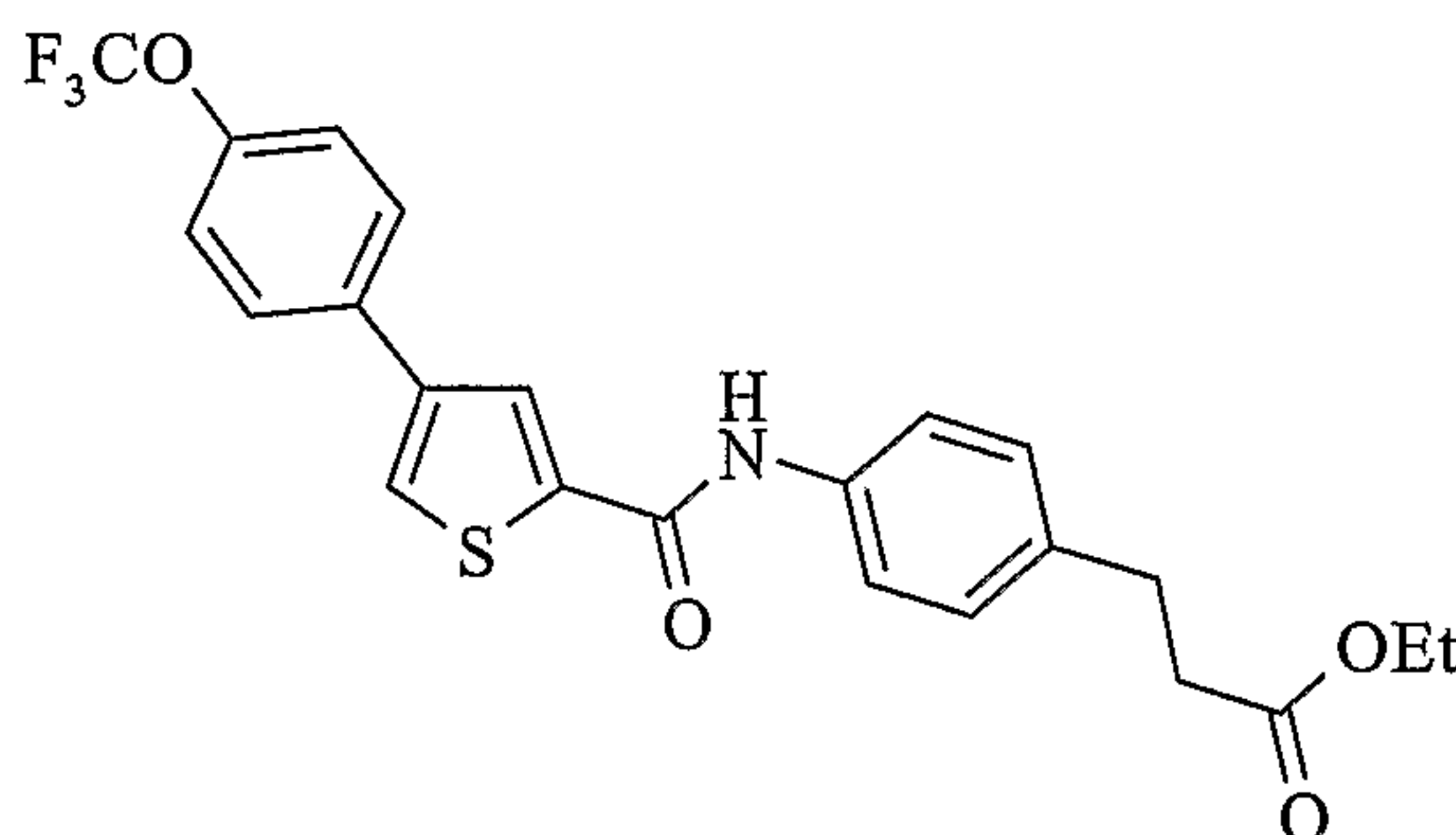
Rendement : 77,5 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,2 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H), 7,4 (dd, 2H), 4,5 (d, 2H)

SM : MH^- 464

10 HPLC : 96,2 %

Exemple 32 : 3-(4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} phényl)-propanoate d'éthyle



Le produit (0,483 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-
15 substrat le produit obtenu dans la préparation 9.

Rendement : 80 %

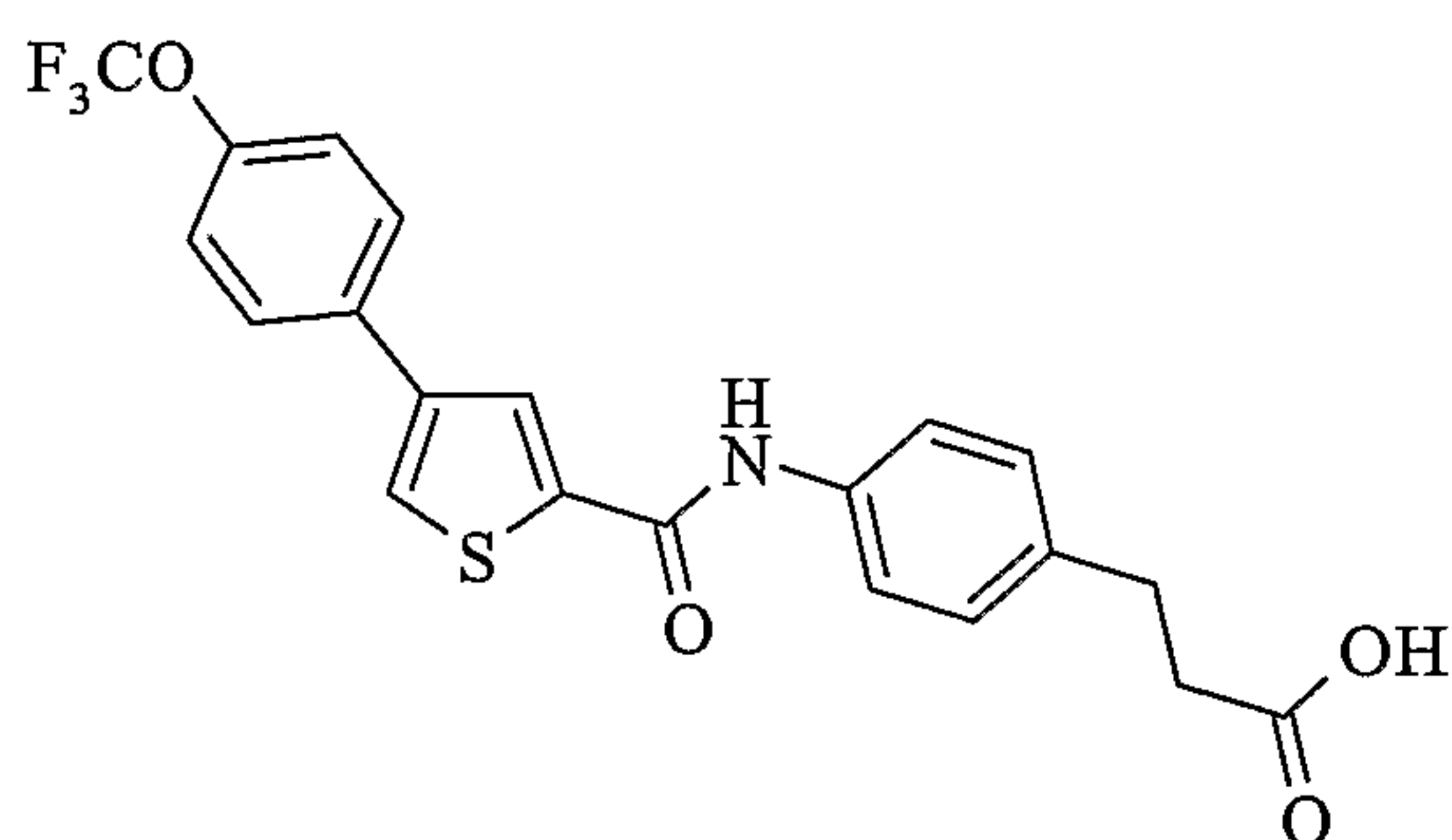
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,9 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,5 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 4,1 (q, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 1,25 (t, 3H)

SM : MH^+ 464, MH^- 462

20 HPLC: 100 %

Exemple 33 : Acide 3-(4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} phényl)-propanoïque

85



Le produit (0,279 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 32.

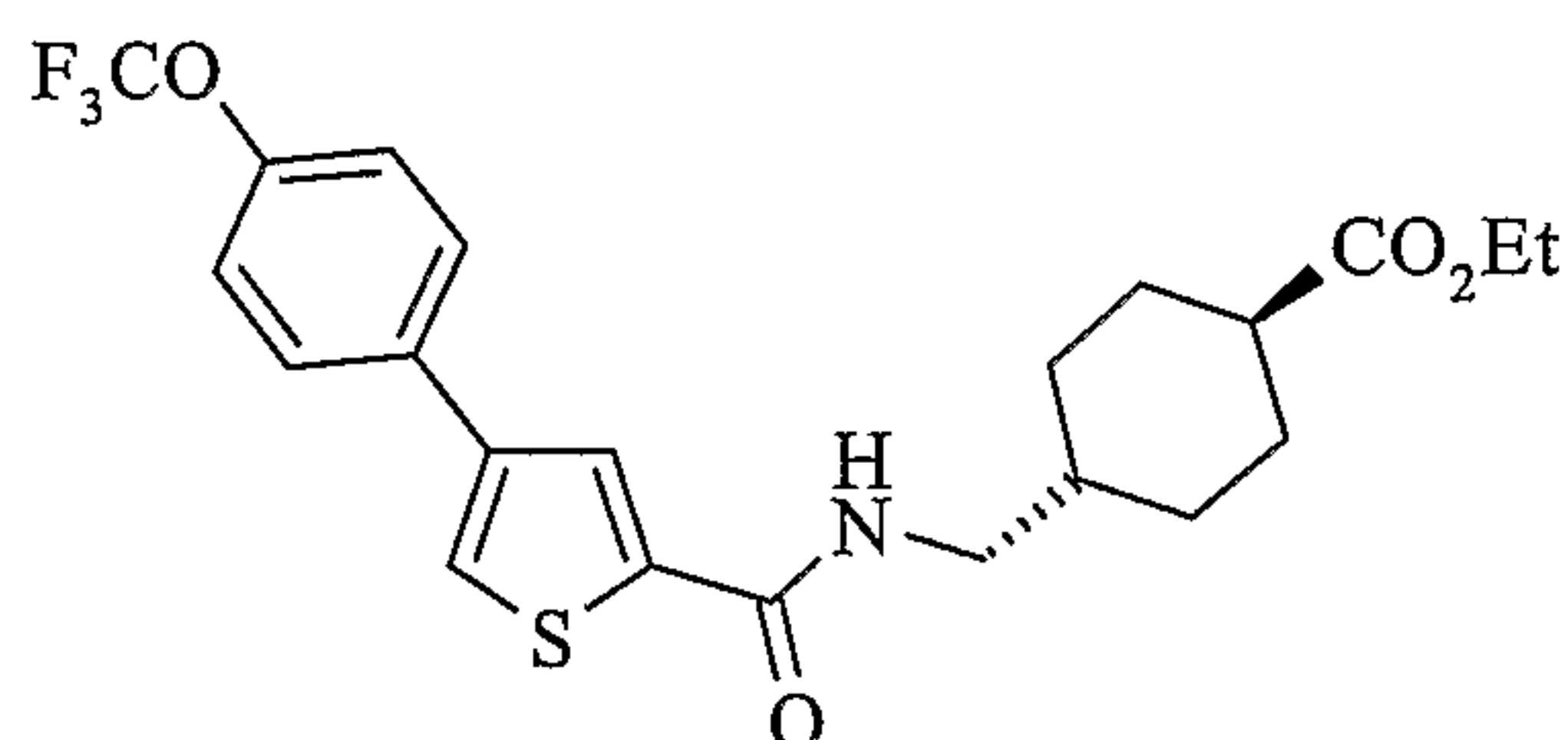
Rendement : 61 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,6 (dd, 2H), 7,4 (dd, 2H), 7,2 (dd, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (m, 2H)

SM : MH⁺ 434

HPLC : 100 %

10 **Exemple 34 :** *trans* 4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-cyclohexane carboxylate de méthyle



Le produit (0,120 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 10.

Rendement : 41 %

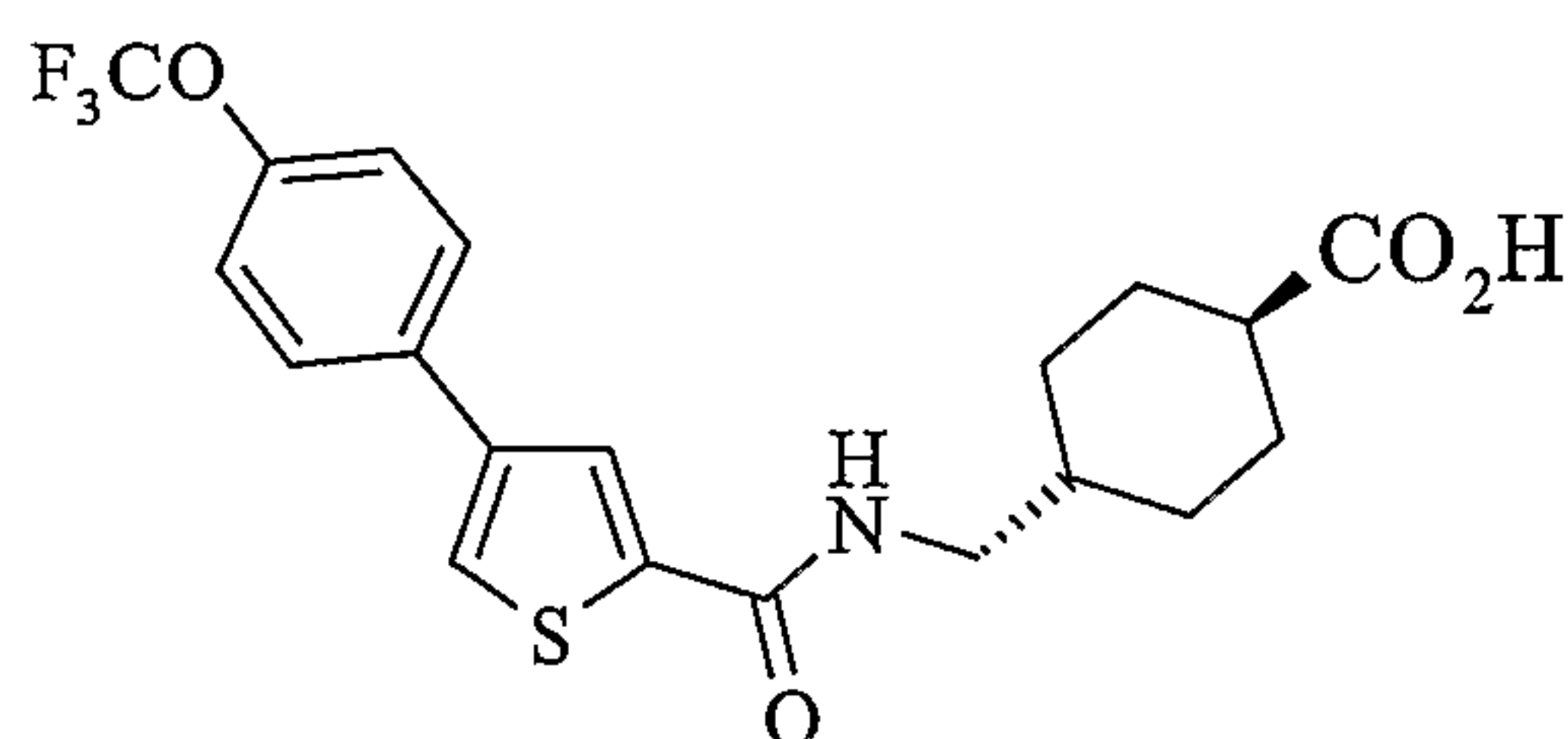
15 RMN ^1H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 6,0 (bs, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,4 (t, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,10 (q, 2H)

SM : MH⁺ 456, 500 (+ HCOOH)

HPLC : 98,6 %

20 **Exemple 35 :** Acide *trans* 4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-cyclohexane carboxylique

86



Le produit (0,112 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 34.

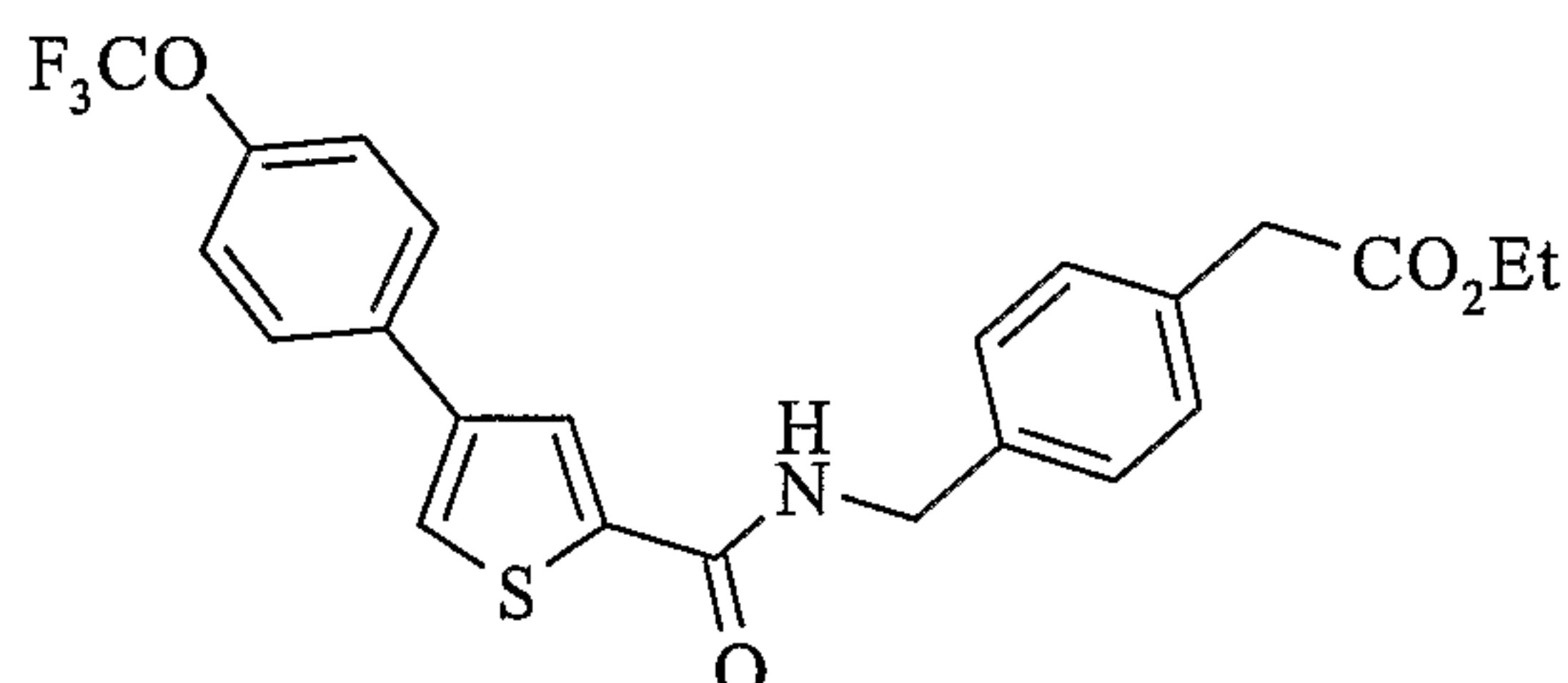
Rendement : 100 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 8,4 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,6 (dd, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,2 (m, 2H), 1,0 (m, 2H)

SM : MH^- 426

HPLC : 100%

10 **Exemple 36 :** 2-[4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]-acétate d'éthyle



Le produit (0,036 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 11.

15 Rendement : 27 %

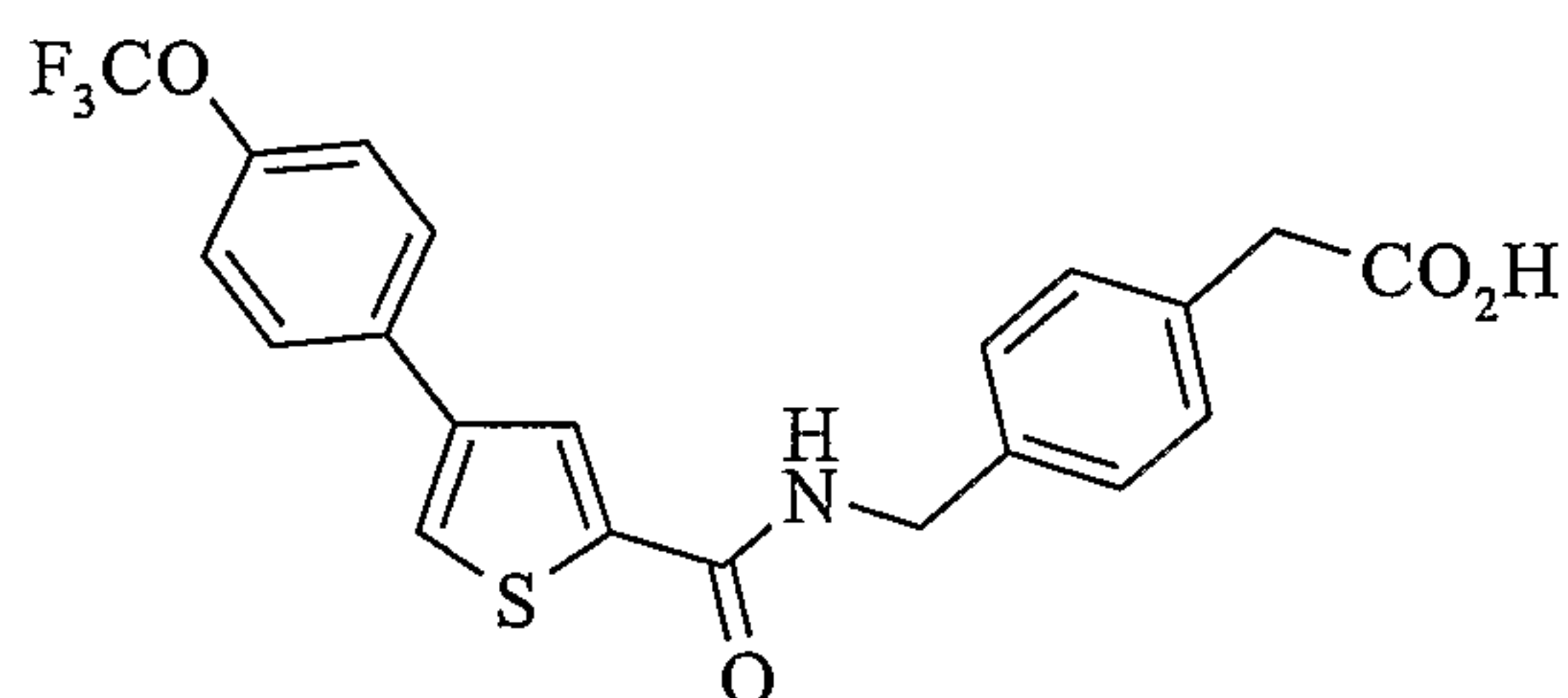
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,25 (m, 6H), 6,45 (bs, 1H), 4,60 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,6 (s, 2H), 1,25 (t, 3H)

SM: MH^+ 463,7, 508 (+ HCOOH)

HPLC : 94,9 %

20 **Exemple 37 :** Acide 2-[4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]-acétique

87



Le produit (0,0556 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 36.

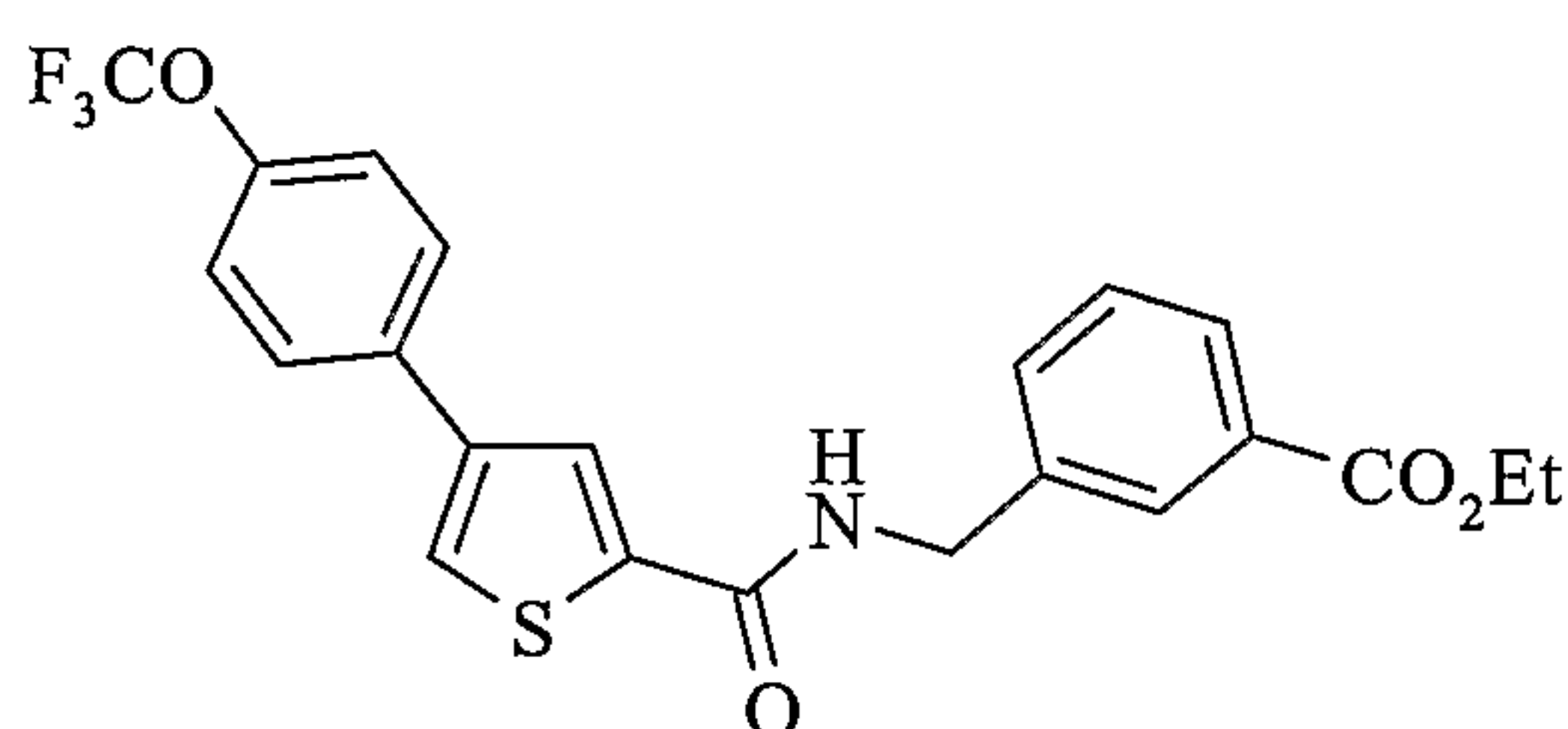
Rendement : 70 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 4,4 (d, 2H), 3,4 (s, 2H)

SM : MH^- 480

HPLC : 100 %

Exemple 38 : 3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl) benzoate d'éthyle



Le produit (0,070 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 12.

Rendement : 20 %

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,05 (bs, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,4 (q, 2H), 1,4 (t, 3H)

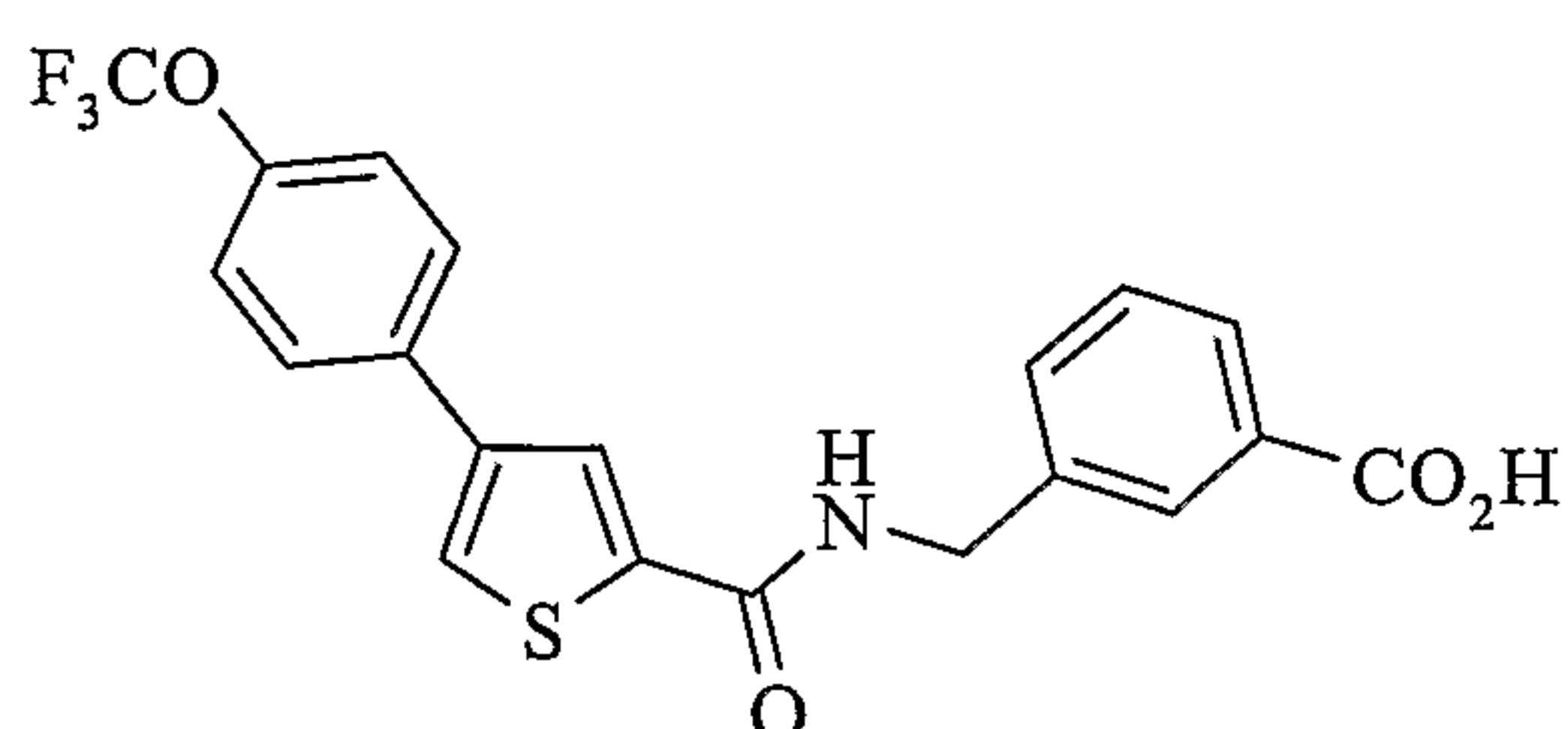
SM : MH^+ 450, 494 (+HCOOH)

HPLC : 97,2 %

Exemple 39 : Acide 3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoïque

20

88



Le produit (0,0076 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 38.

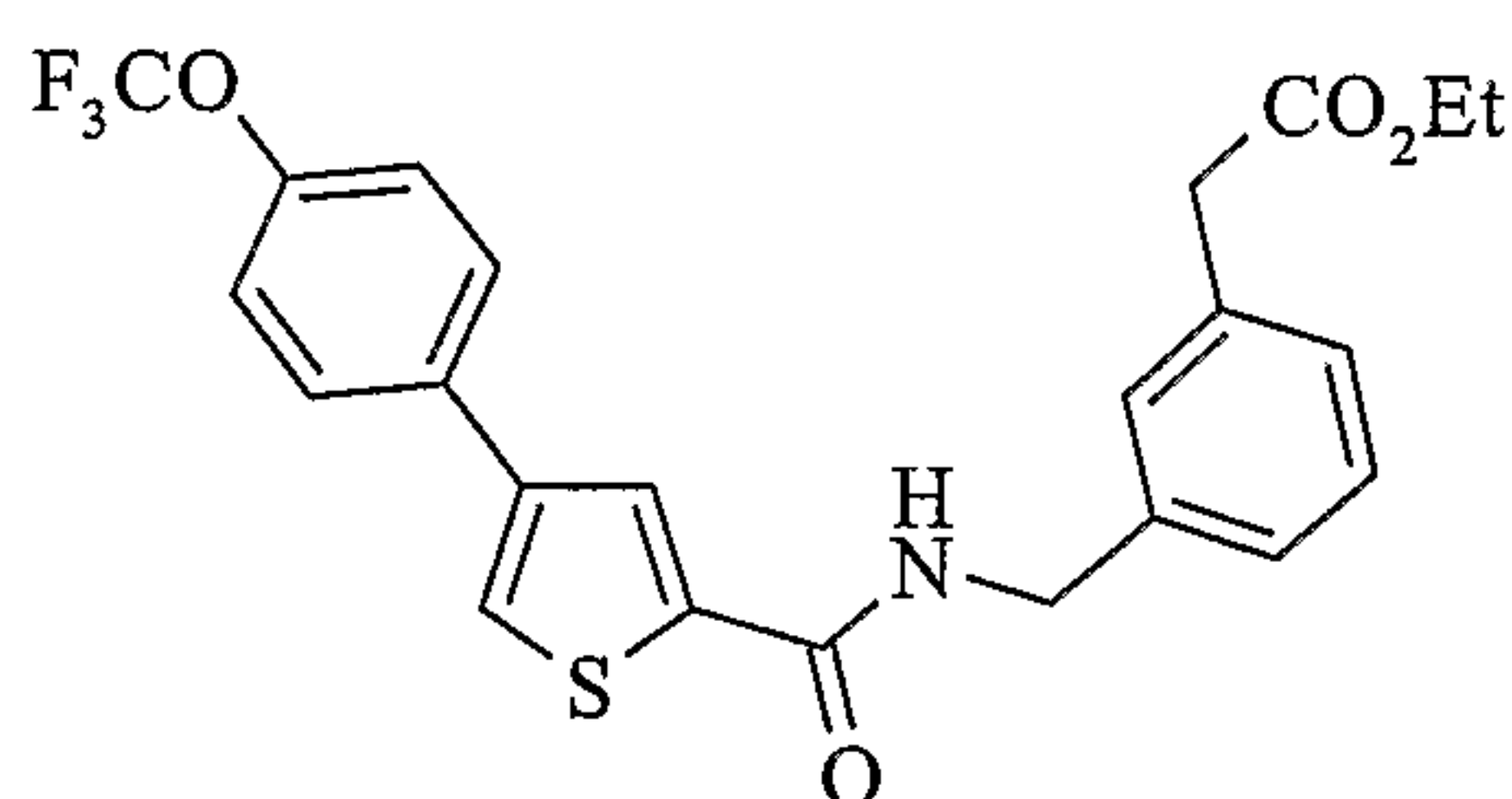
Rendement : 11 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,05 (bs, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,4 (t, 1H), 7,2 (m, 2H), 4,7 (d, 2H)

SM : MH^+ 422, MH^- 420

HPLC : 100 %

Exemple 40 : 2-[3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétate d'éthyle



Le produit (0,038 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 13.

Rendement : 27 %

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 6H), 6,45 (bs, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 1,2 (t, 3H)

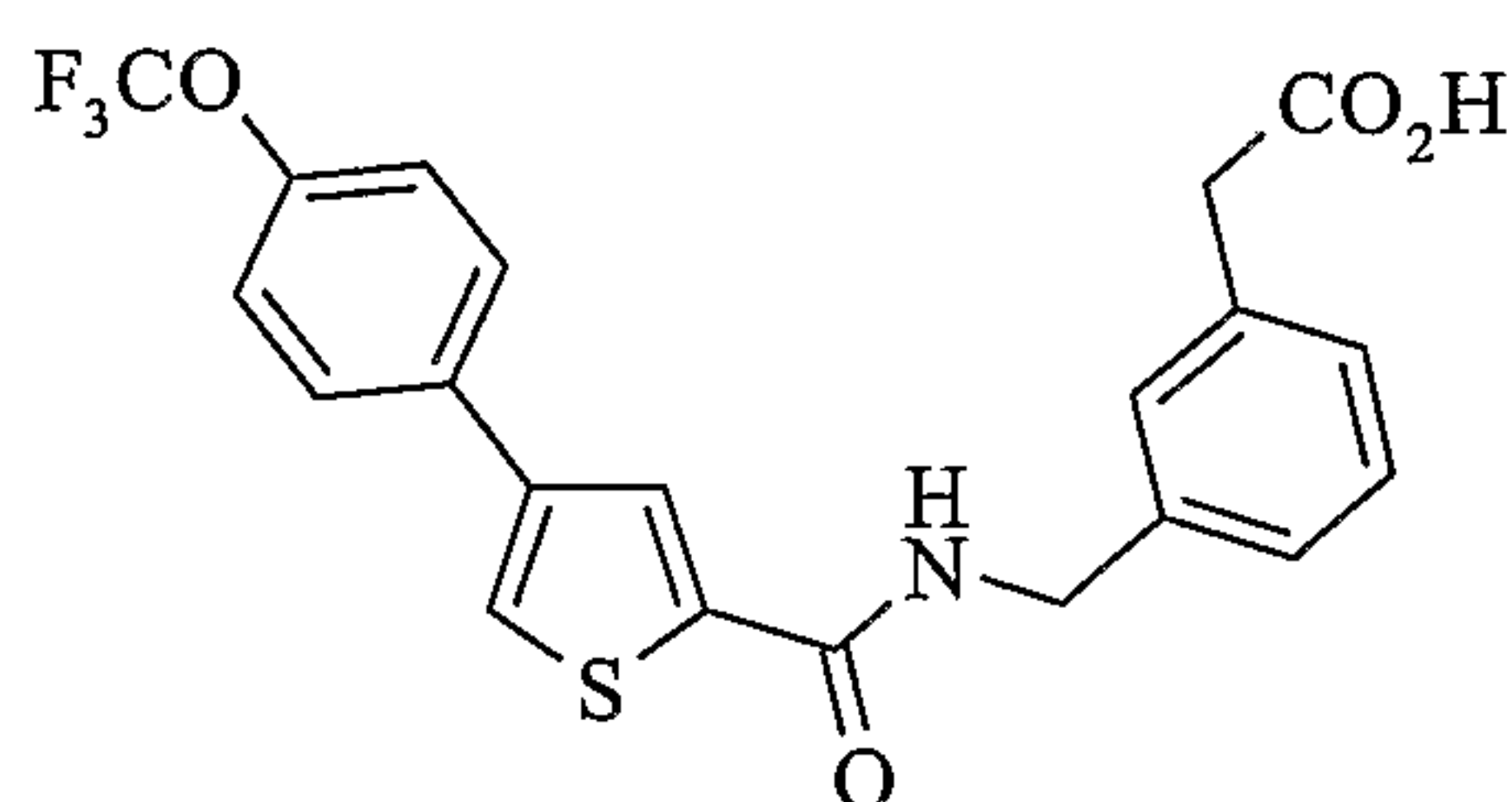
SM : MH^+ 463,7, 508 (+HCOOH)

HPLC : 94,9 %

Exemple 41 : Acide 2-[3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique

20

89



Le produit (0,023 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 40.

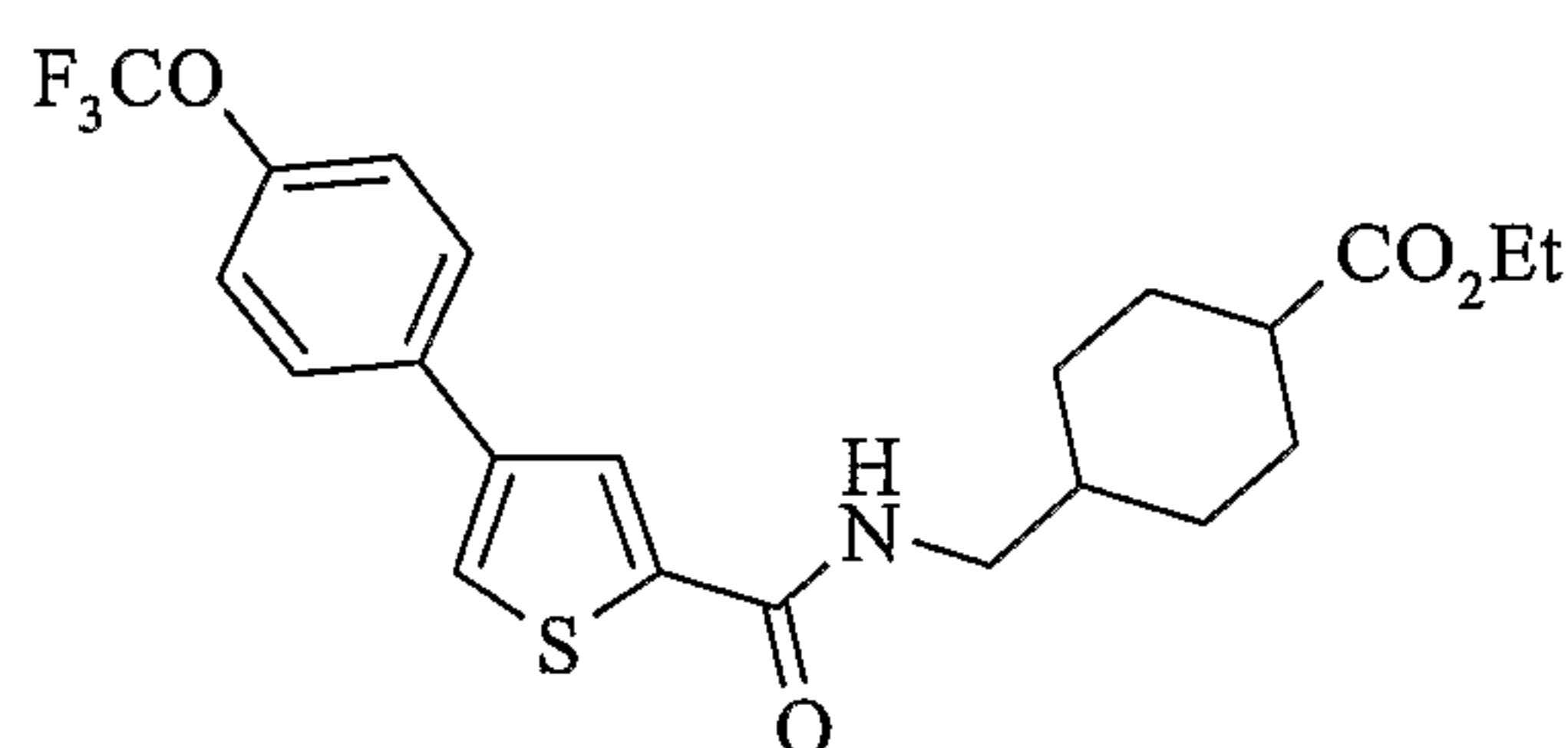
Rendement : 65 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 4,7 (d, 2H), 3,6 (s, 2H)

SM : MH^+ 436, MH^- 435

HPLC : 98,4 %

10 **Exemple 42 :** 4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)-cyclohexane carboxylate d'éthyle



Le produit (0,116 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans la préparation 14.

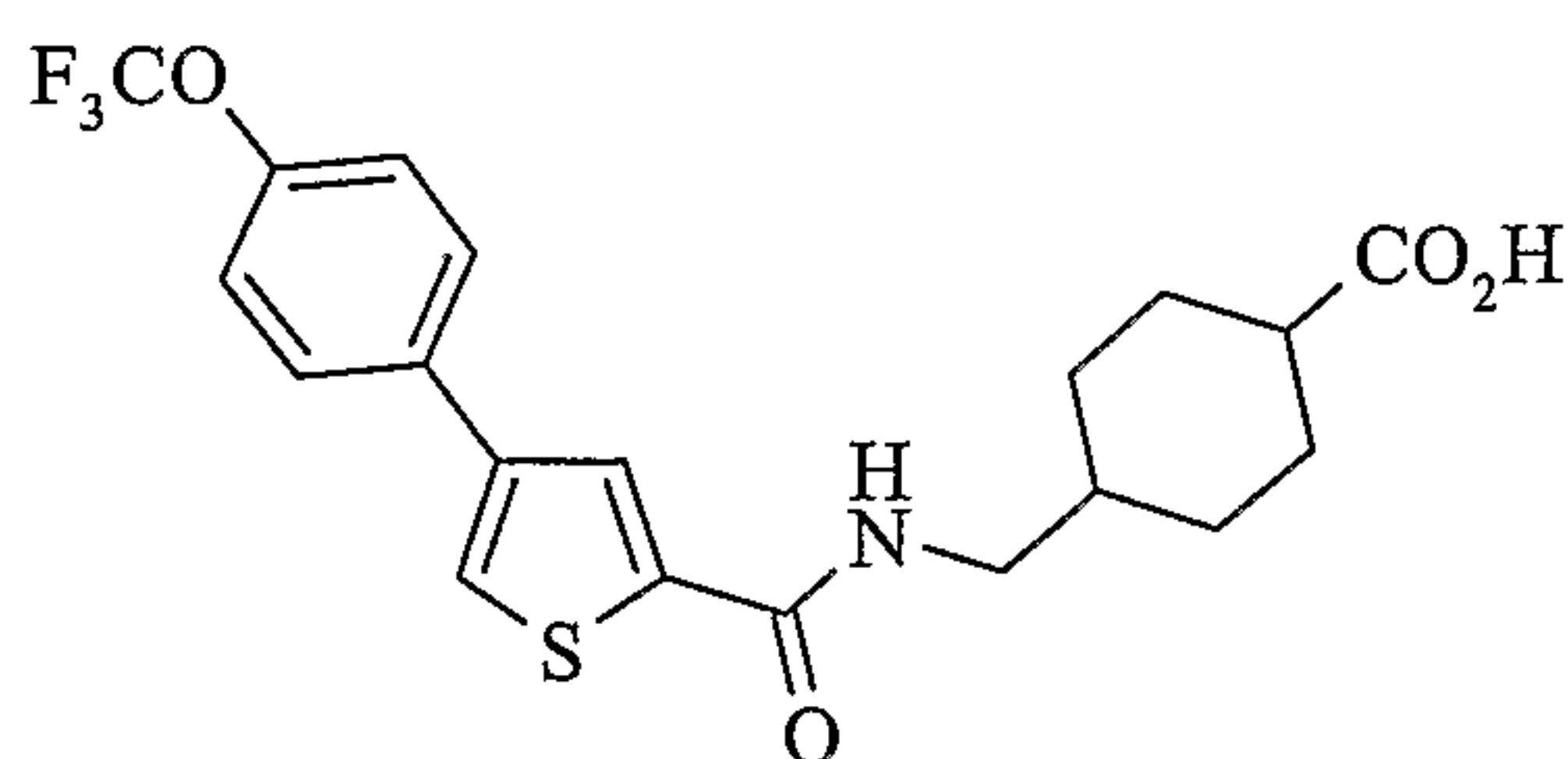
Rendement : 23 %

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 6,20 (bs, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,3 (t, 3H), 1,0 (m, 2H)

HPLC : 100 %

20 **Exemple 43 :** Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl]carboxamido)Méthyl)-cyclohexane carboxylique

90



Le produit (0,082 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 42.

Rendement : 78,5 %

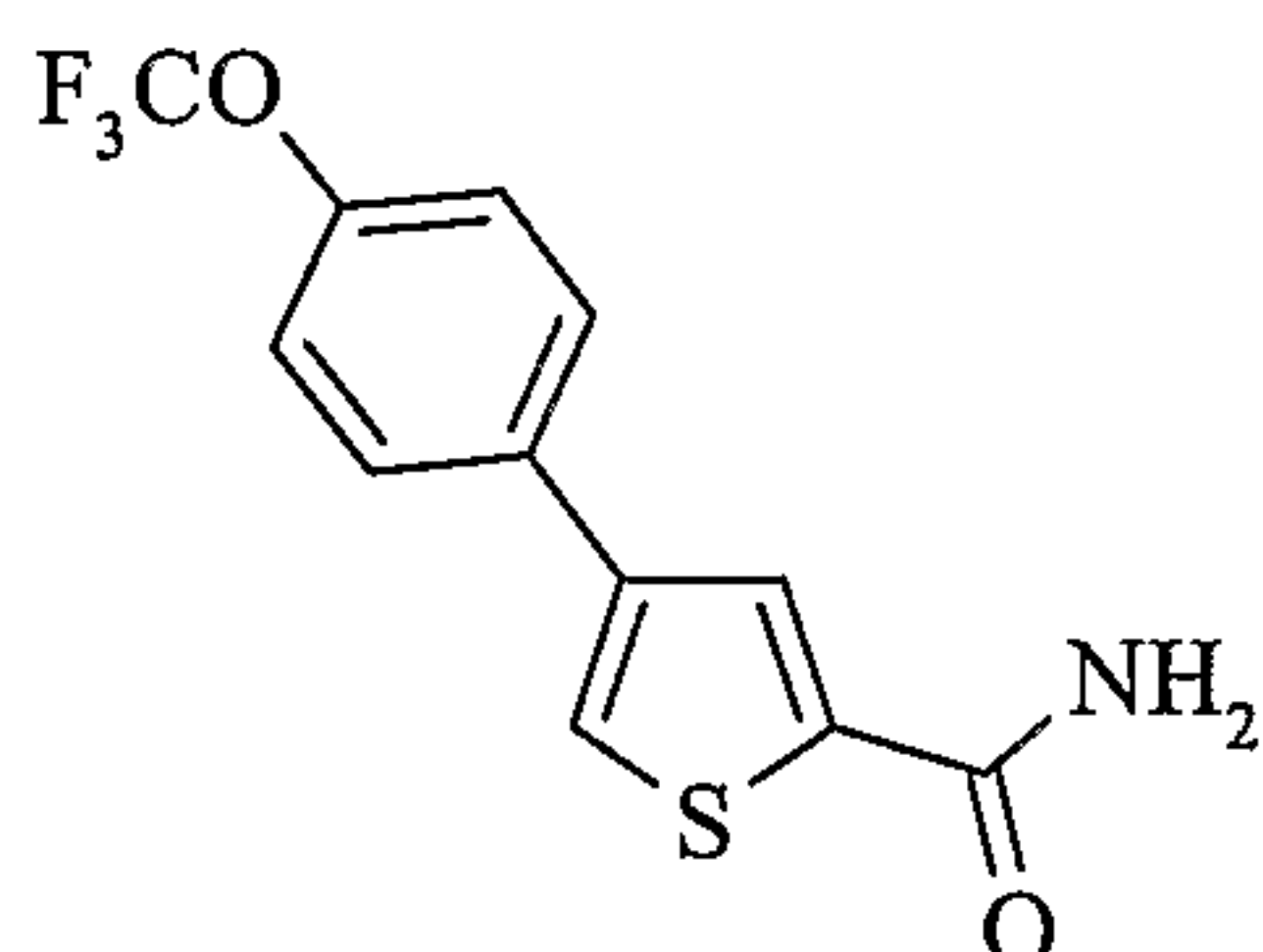
5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 3,1 (t, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,0 (m, 2H)

SM : MH⁺ 472

HPLC : 100 %

10 **Exemple 44 :** 6-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl-nicotinate de méthyle

Stade 1 : 4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide



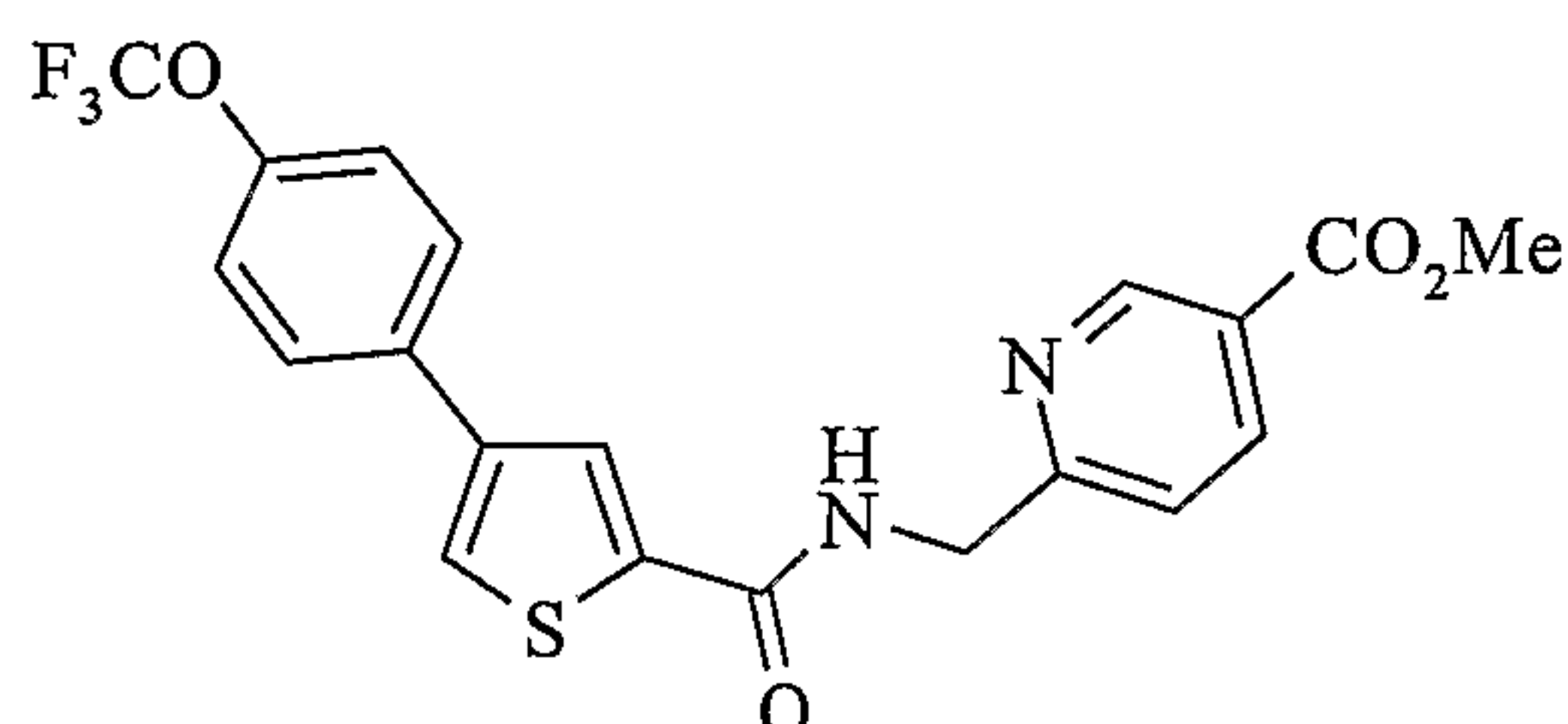
15 A une solution de 2,744 g du composé de la préparation 5 dans 25 ml de tétrahydrofurane est ajouté, à -78°C, 0,34 ml d'une solution d'ammoniac dans 5 ml de tétrahydrofurane. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, hydrolysé à l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une cristallisation permet d'isoler 1,569 g du produit attendu sous
20 forme d'un solide blanc.

Rendement : 61,7 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,0 (bs, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,50 (m, 2H)

HPLC : 96,92 %

Stade 2 : 6-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)-nicotinate de méthyle



- 5 Une solution de 0,0347 g d'hydruure de sodium à 60% dans 2,0 ml de DMF à 0°C est agitée 2 heures à 40°C. Une solution de 0,249 g du composé obtenu au stade 1 précédent et de 0,2 g du composé de la préparation 15 dans 1 ml de DMF est agitée à 40°C pendant 2 heures.

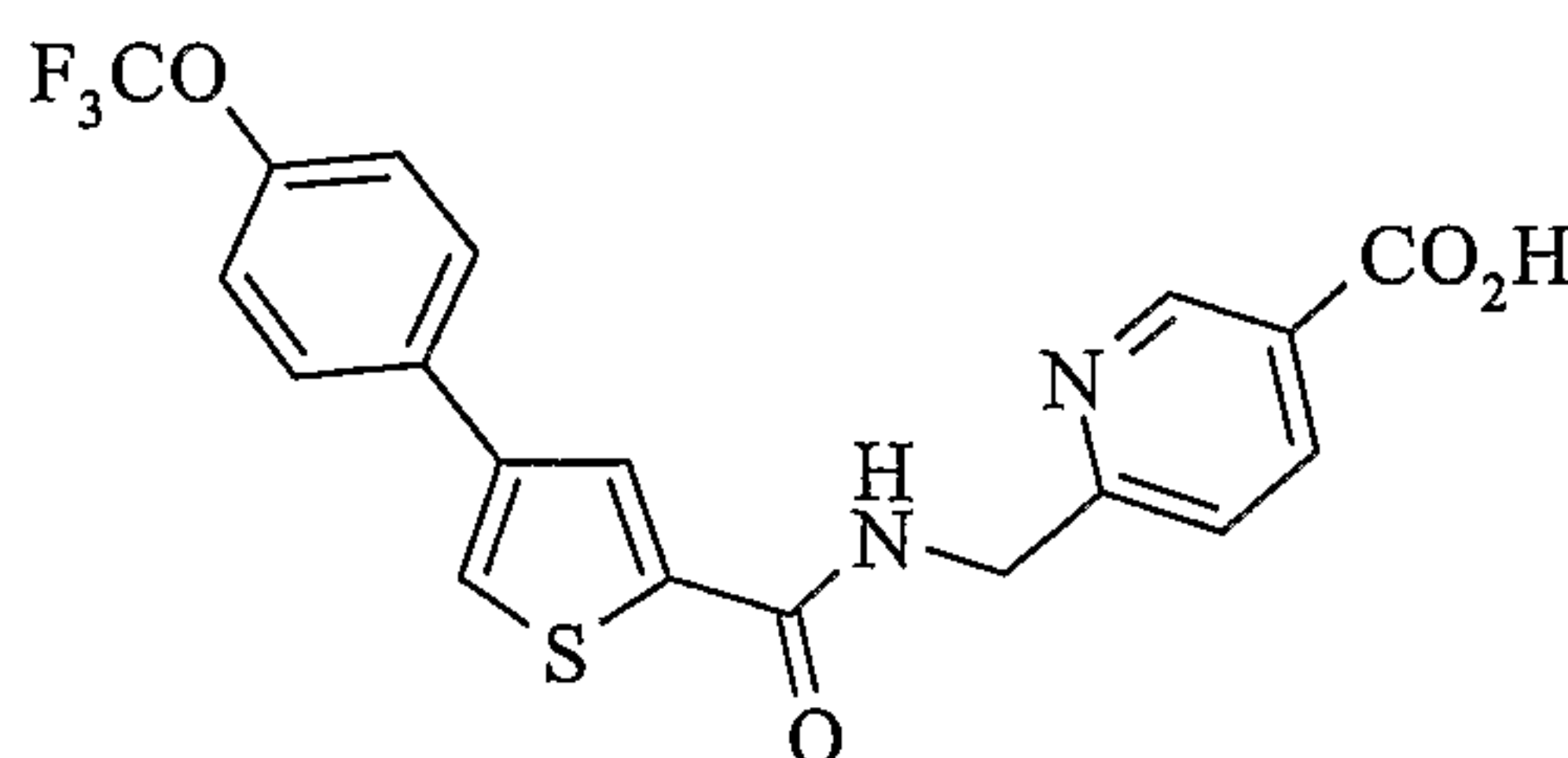
10 Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le milieu réactionnel est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium, pour obtenir après filtration et concentration sous pression réduite 0,139 g d'une gomme verte. Une purification sur colonne semi-préparative permet d'obtenir 0,012 g d'une poudre blanche correspondant au produit attendu.

Rendement : 3 %

15 SM : MH⁺ 437

HPLC : 100 %

Exemple 45 : Acide 6-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)-nicotinique



- 20 Le produit (0,006 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 44.

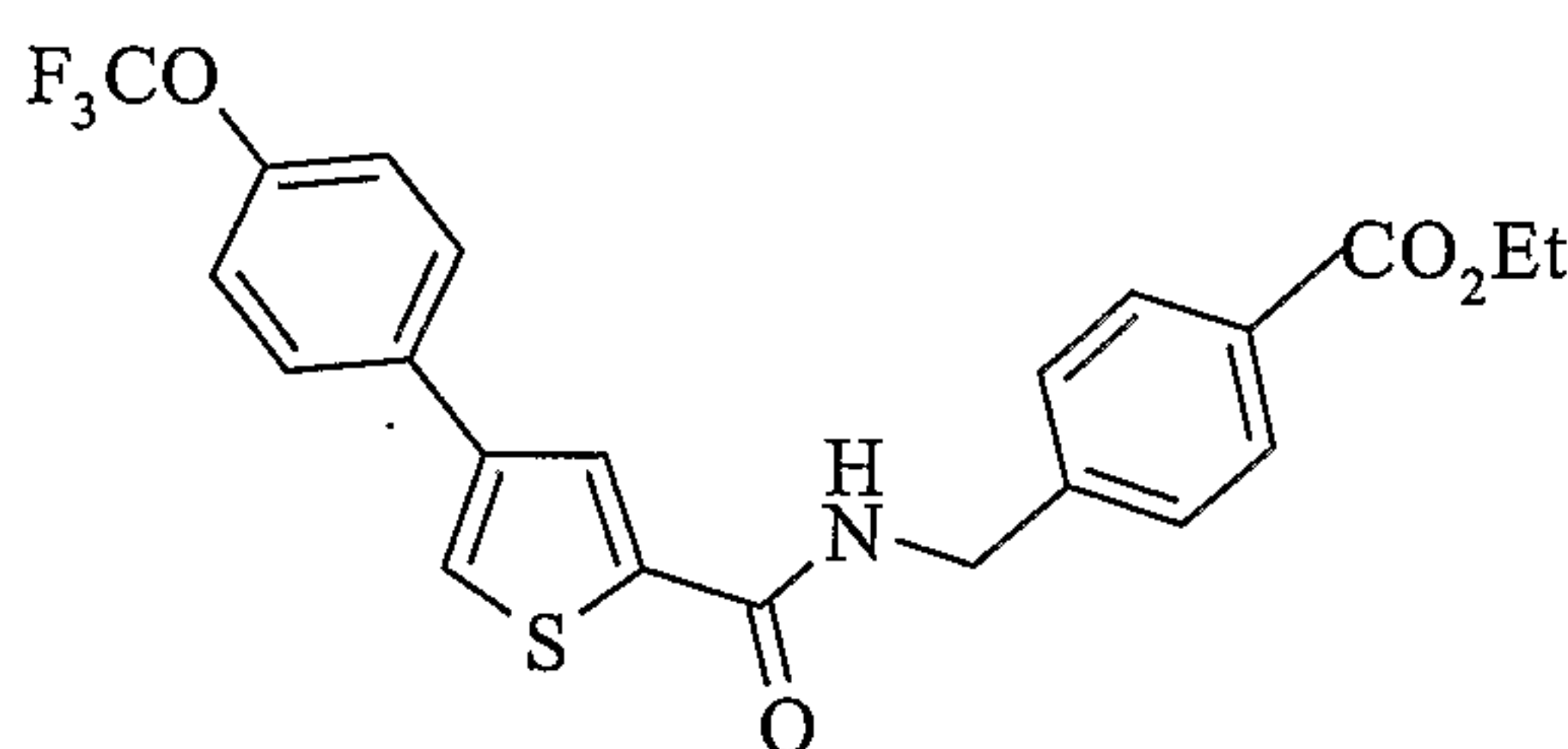
Rendement : 79 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 13,2 (s, 1H), 9,25 (bs, 1H), 9,0 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 4,6 (d, 2H)

SM : MH^+ 423, MH^- 421

HPLC : 100 %

5 **Exemple 46 :** 4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) benzoate d'éthyle



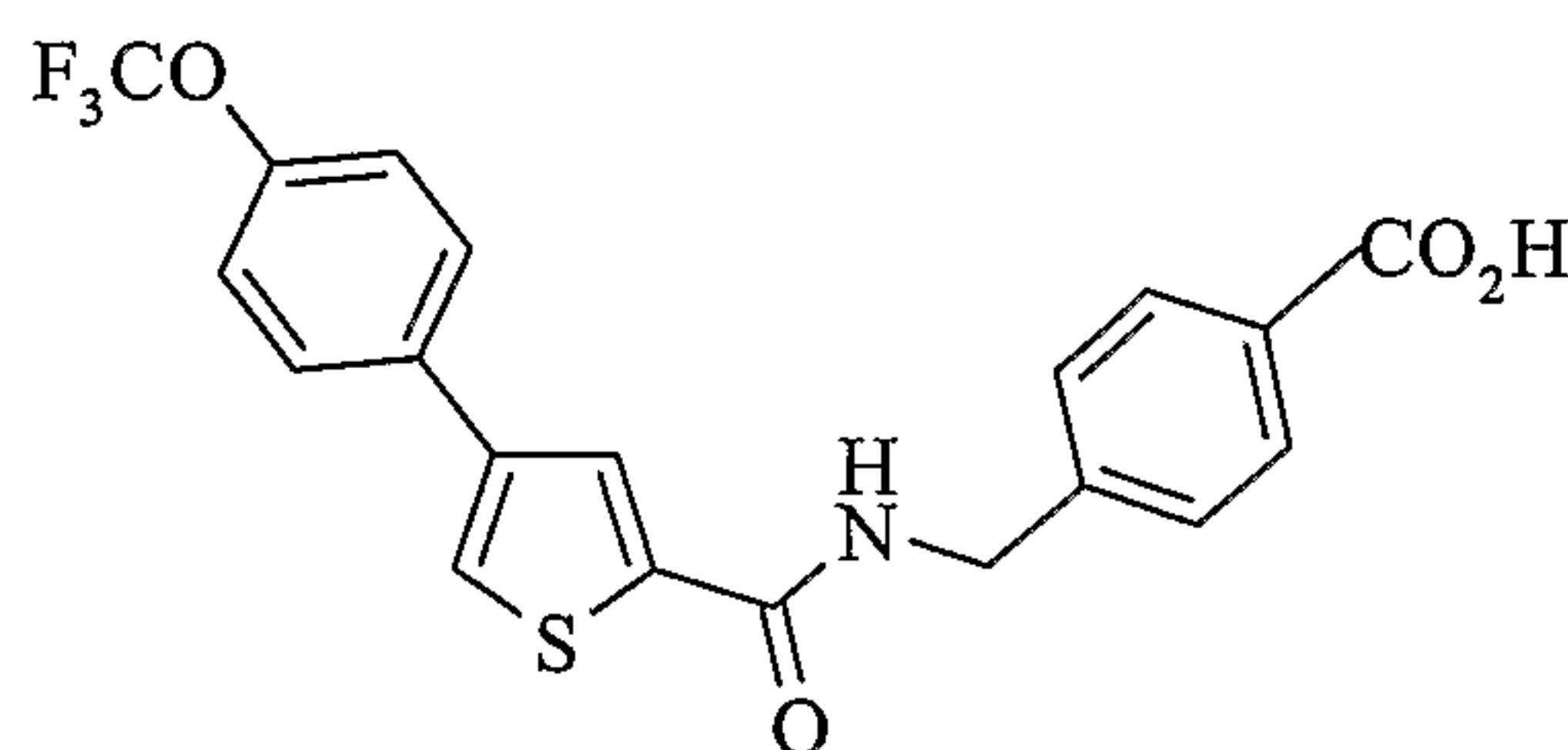
10 Le produit (0,051 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1 en utilisant comme substrat le composé obtenu lors de la préparation 17 et comme co-substrat l'acide 4-(trifluorométhoxy)phényl-boronique.

Rendement : 42 %

SM : MH^+ 450

HPLC : 94 %

15 **Exemple 47 :** Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque



Le produit (0,008 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 46.

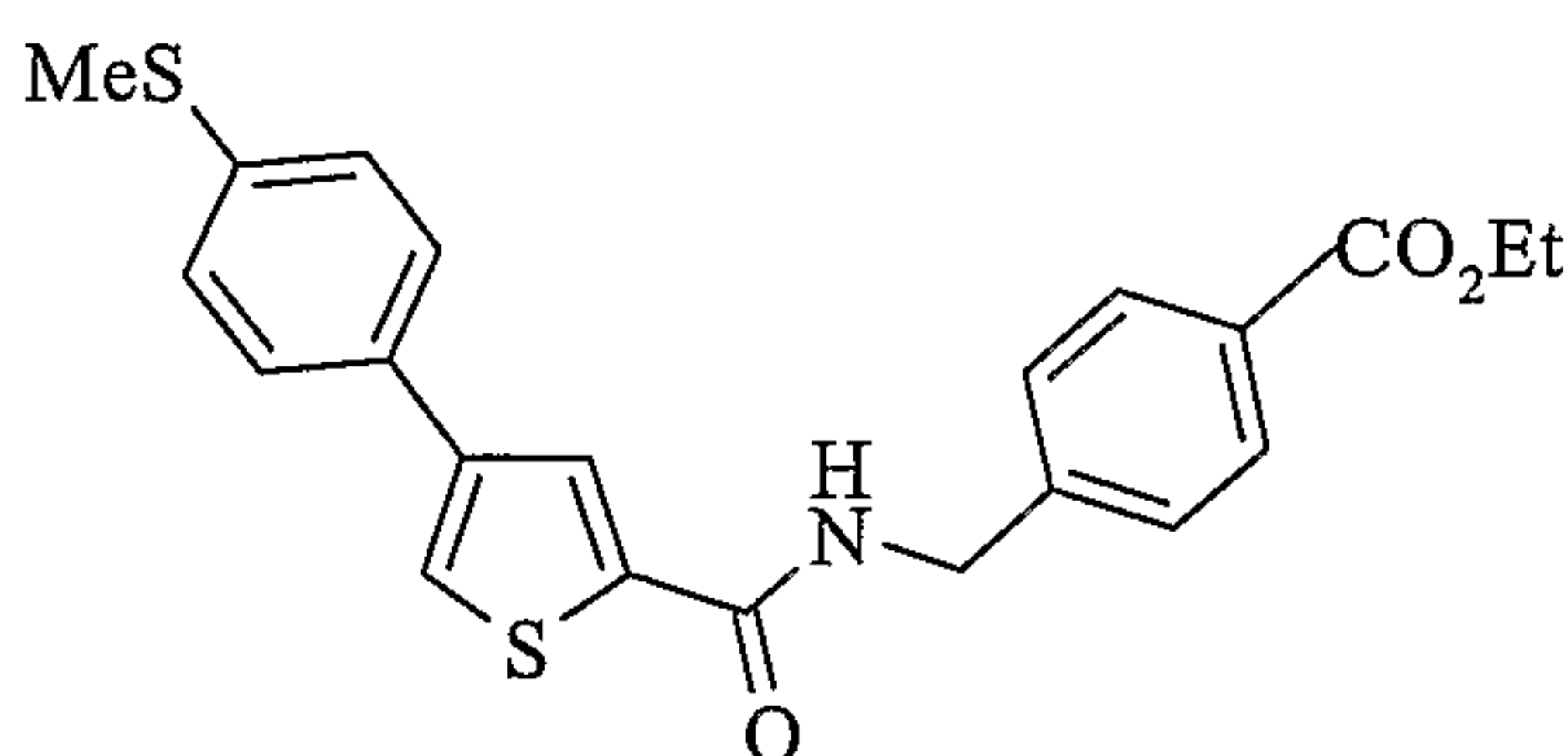
Rendement : 17 %

20 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,2 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 4,5 (d, 2H)

SM : MH^- 420

HPLC : 100 %

Exemple 48 : 4-([4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle



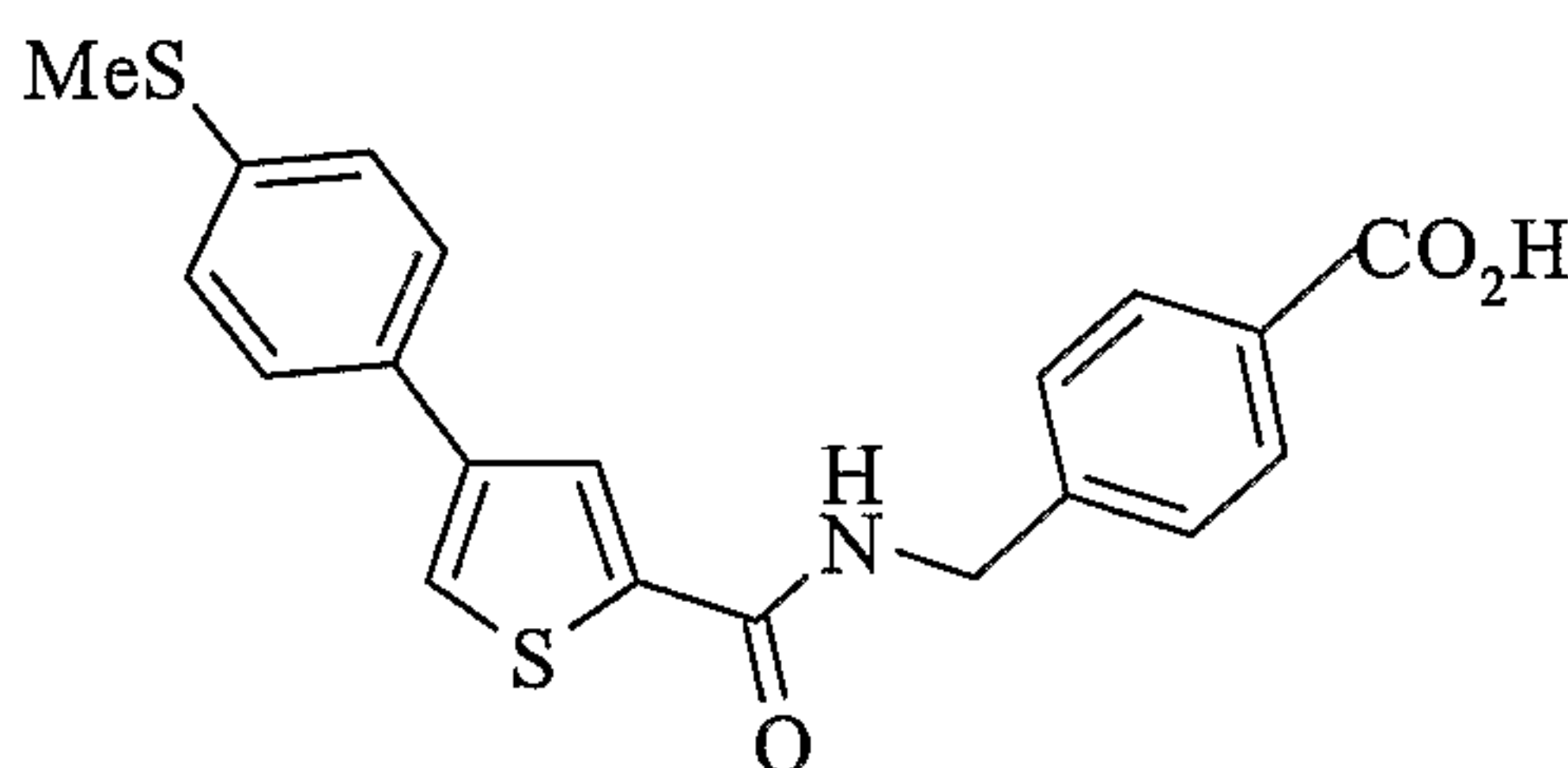
Le produit (0,1 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 46, en utilisant comme co-substrat l'acide 4-(méthylthio)phénylboronique.

Rendement : 42 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,1 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (bs, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,4 (t, 3H)

HPLC : 90,1 %

Exemple 49 : Acide 4-([4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque



Le produit (0,0162 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 48.

Rendement : 17 %

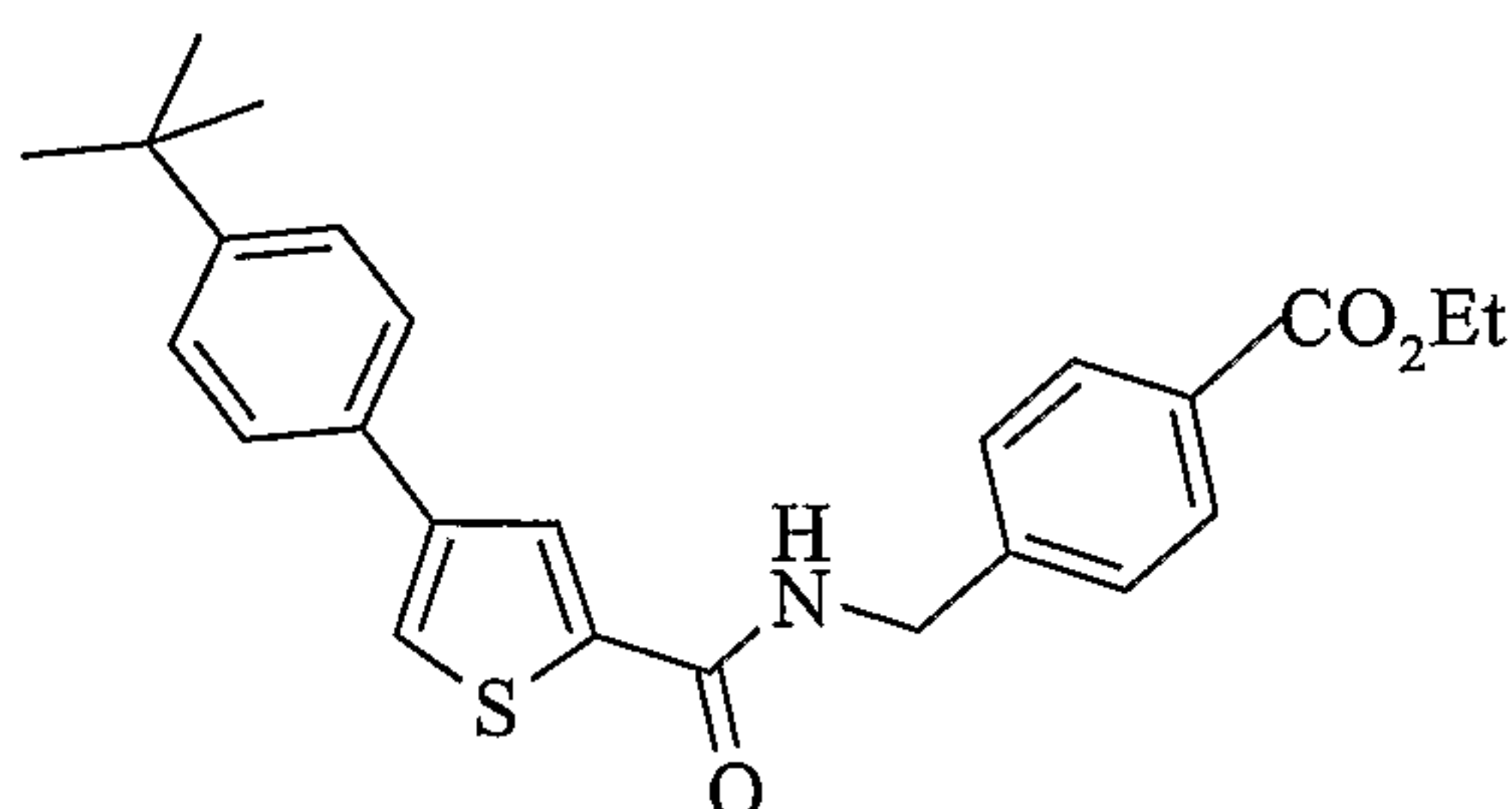
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,9 (s, 1H), 9,2 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,3 (s, 3H)

SM : MH^+ 384, 428 (+HCOOH)

HPLC : 96,3 %

Exemple 50 : 4-([4-(4-*tert*-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle

94



Le produit (0,16 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 46, en utilisant comme co-substrat l'acide 4-(*t*-butyl)phénylboronique.

Rendement : 67 %

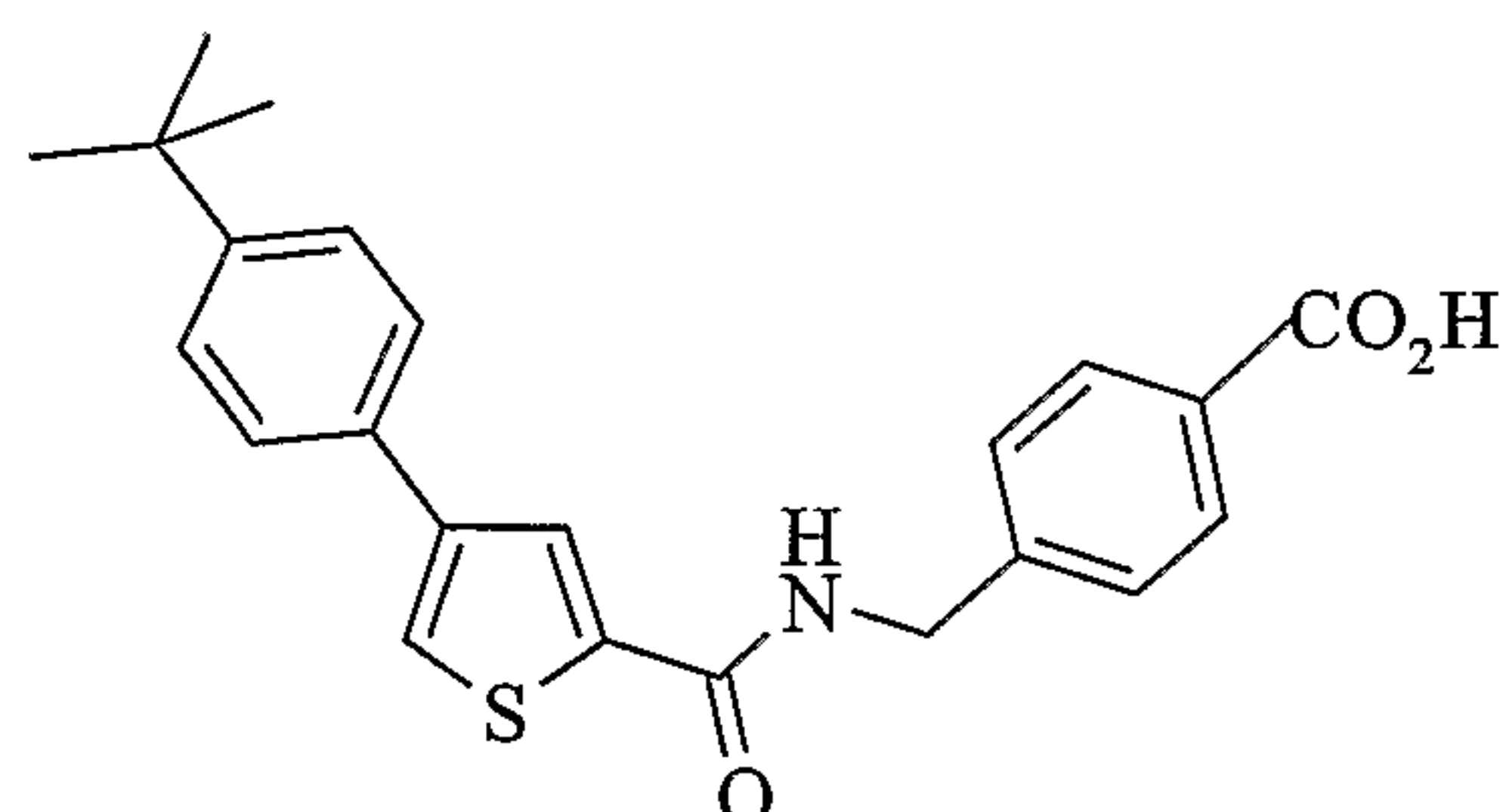
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,0 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 6,3 (bs, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 1,4 (t, 3H)

SM : MH^+ 422

HPLC : 100 %

Exemple 51 : Acide 4-([4-(4-*tert*-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) benzoïque

10



Le produit (0,152 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 50.

Rendement : 85,4 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,9 (s, 1H), 9,2 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 4H), 4,5 (d, 2H), 1,3 (s, 9H)

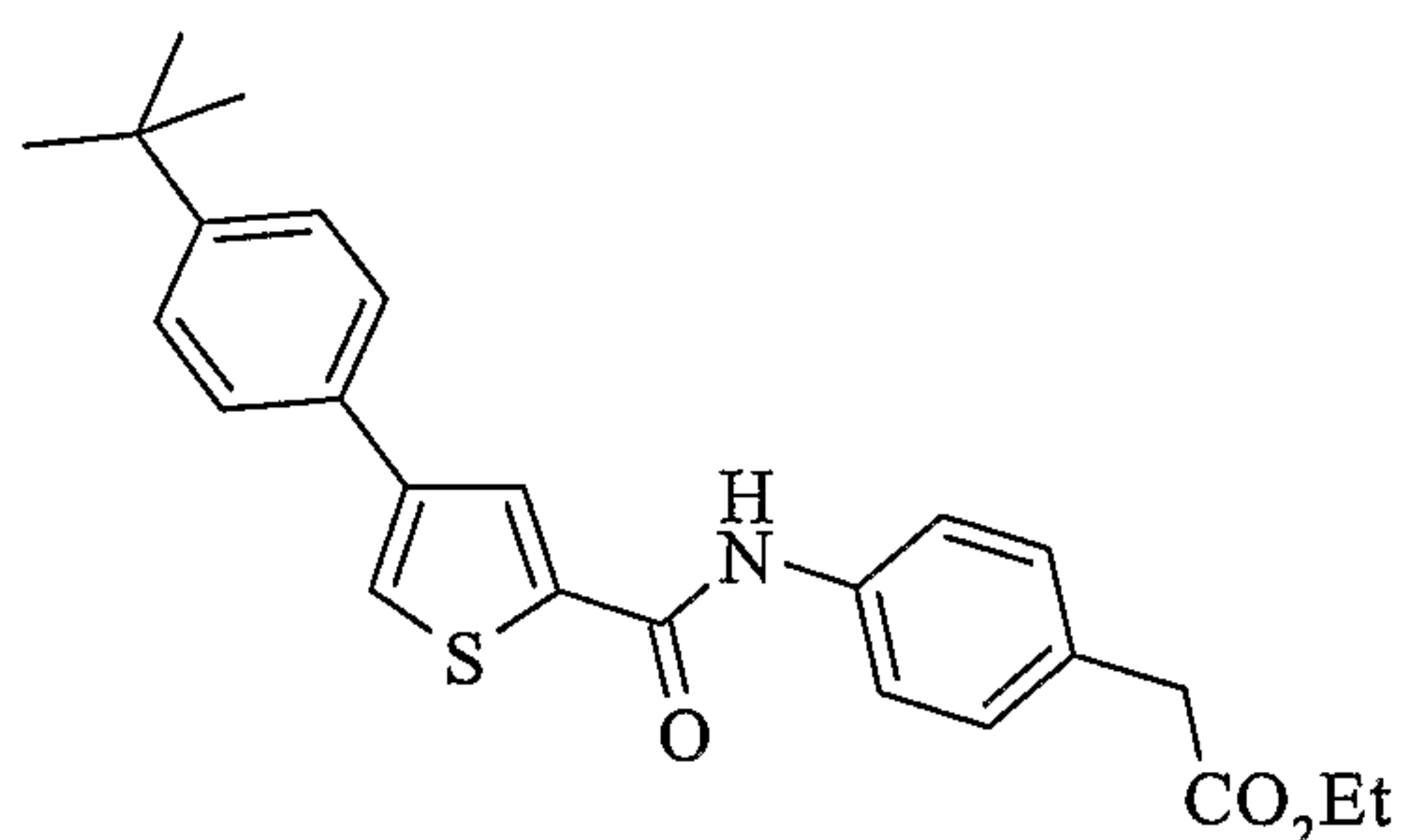
SM : MH^+ 394, MH^- 392

HPLC : 100 %

Exemple 52 : (4-([4-(4-*tert*-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétate d'éthyle

20

95



Le produit (0,141 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 46, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans la préparation 18 et l'acide 4-*tert*-butylphénylboronique.

Rendement : 60 %

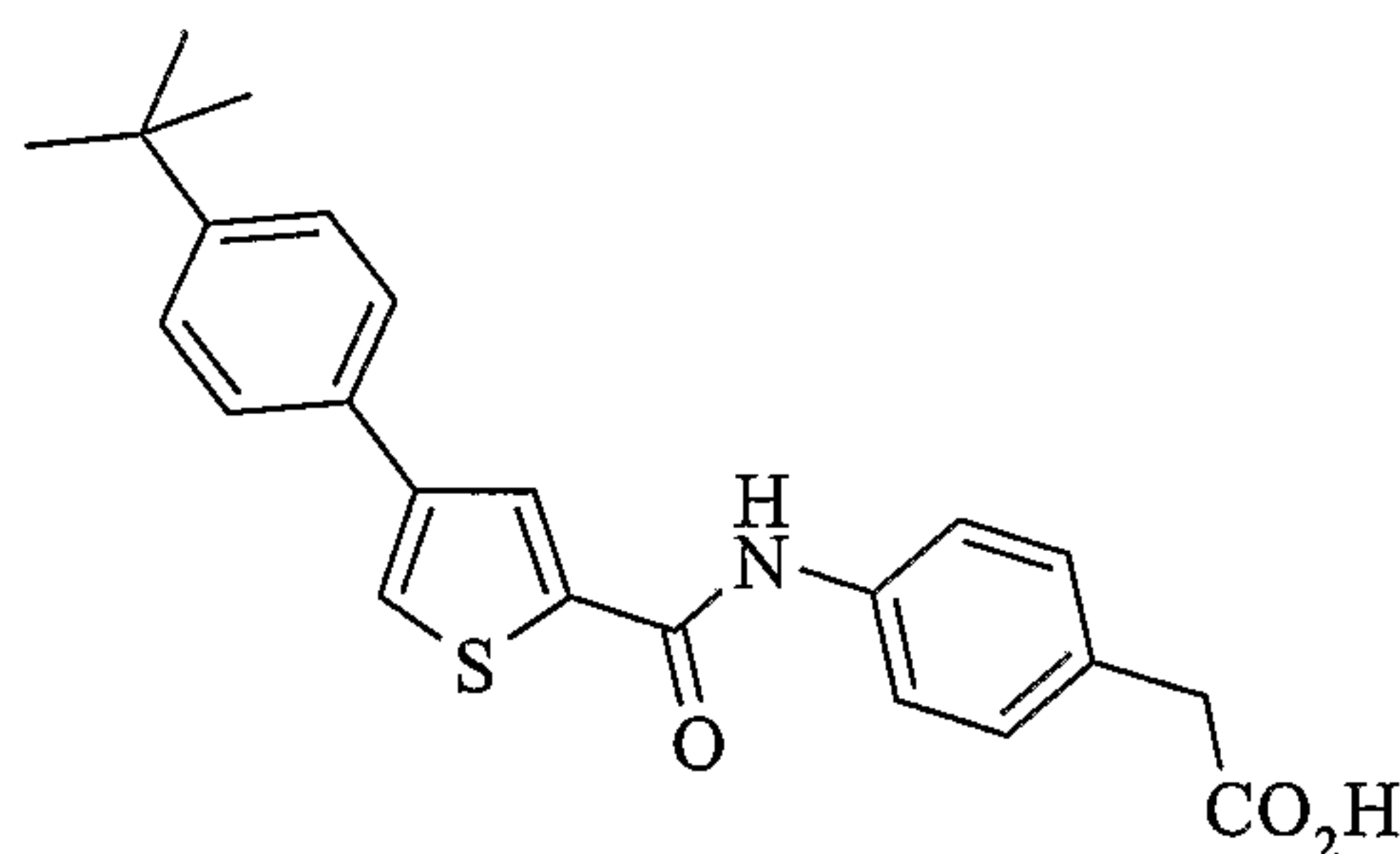
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,9 (bs, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,5 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,6 (s, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,25 (t, 3H)

SM : MH^+ 422

HPLC : 100 %

Exemple 53 : Acide (4-{[4-(4-*tert*-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)
acétique

10



Le produit (0,113 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 52.

Rendement : 85,4 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,7 (m, 4H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 1,4 (s, 9H)

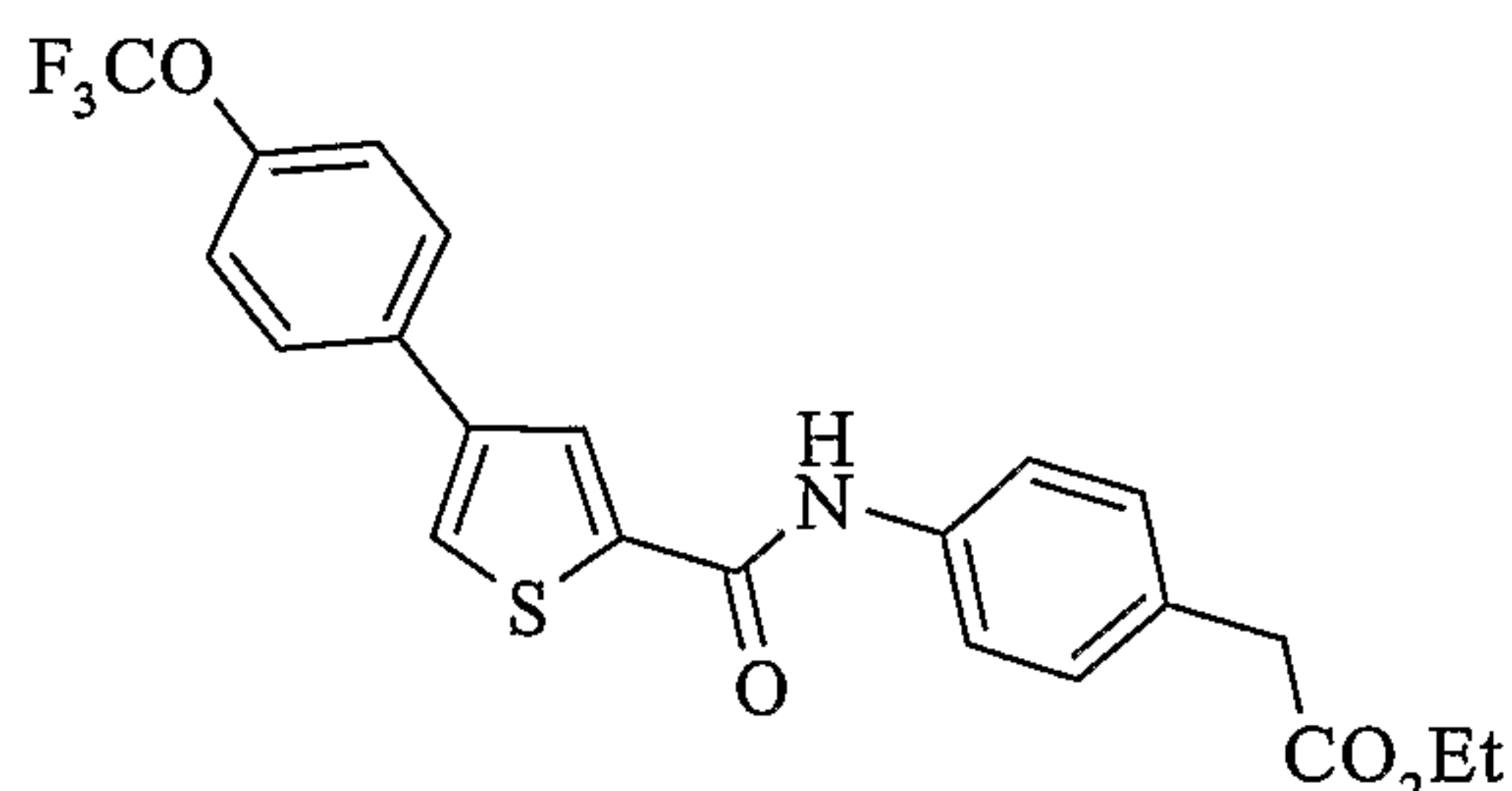
SM : MH^+ 394, MH^- 392

HPLC : 100 %

Exemple 54 : (4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)
acétate d'éthyle

20

96



Le produit (0,0675g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 46, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans la préparation 18 et comme co-substrat l'acide 4-(trifluorométhoxy)phényl-boronique.

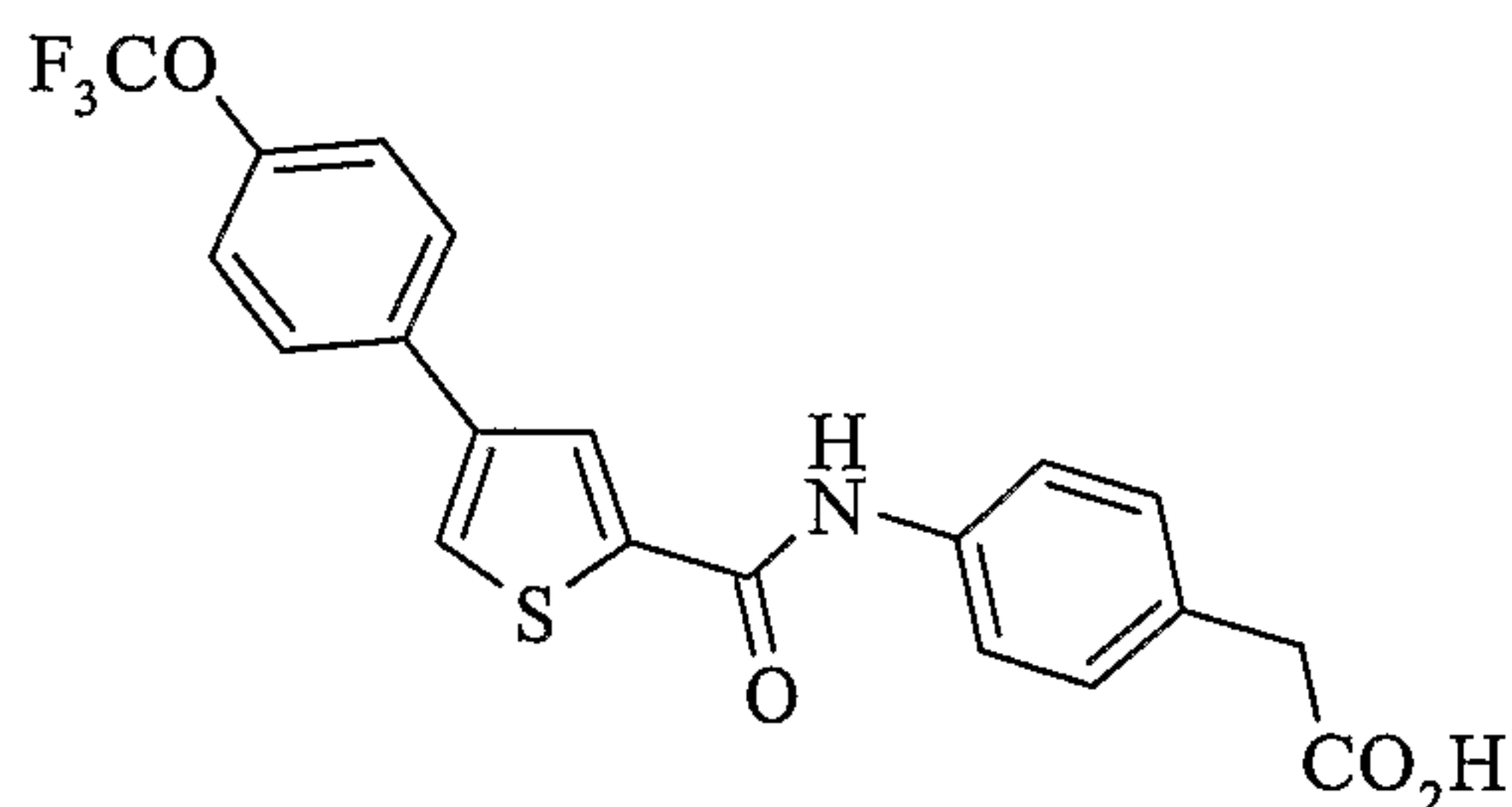
5 Rendement : 40 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,5 (m, 4H), 7,25 (m, 4H), 4,2 (q, 2H), 3,6 (s, 2H), 1,3 (t, 3H)

SM : MH^+ 449, 494 (+ HCOOH)

HPLC : 91 %

10 **Exemple 55 :** Acide (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)acétique



Le produit (0,080 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 54.

15 Rendement : 54 %

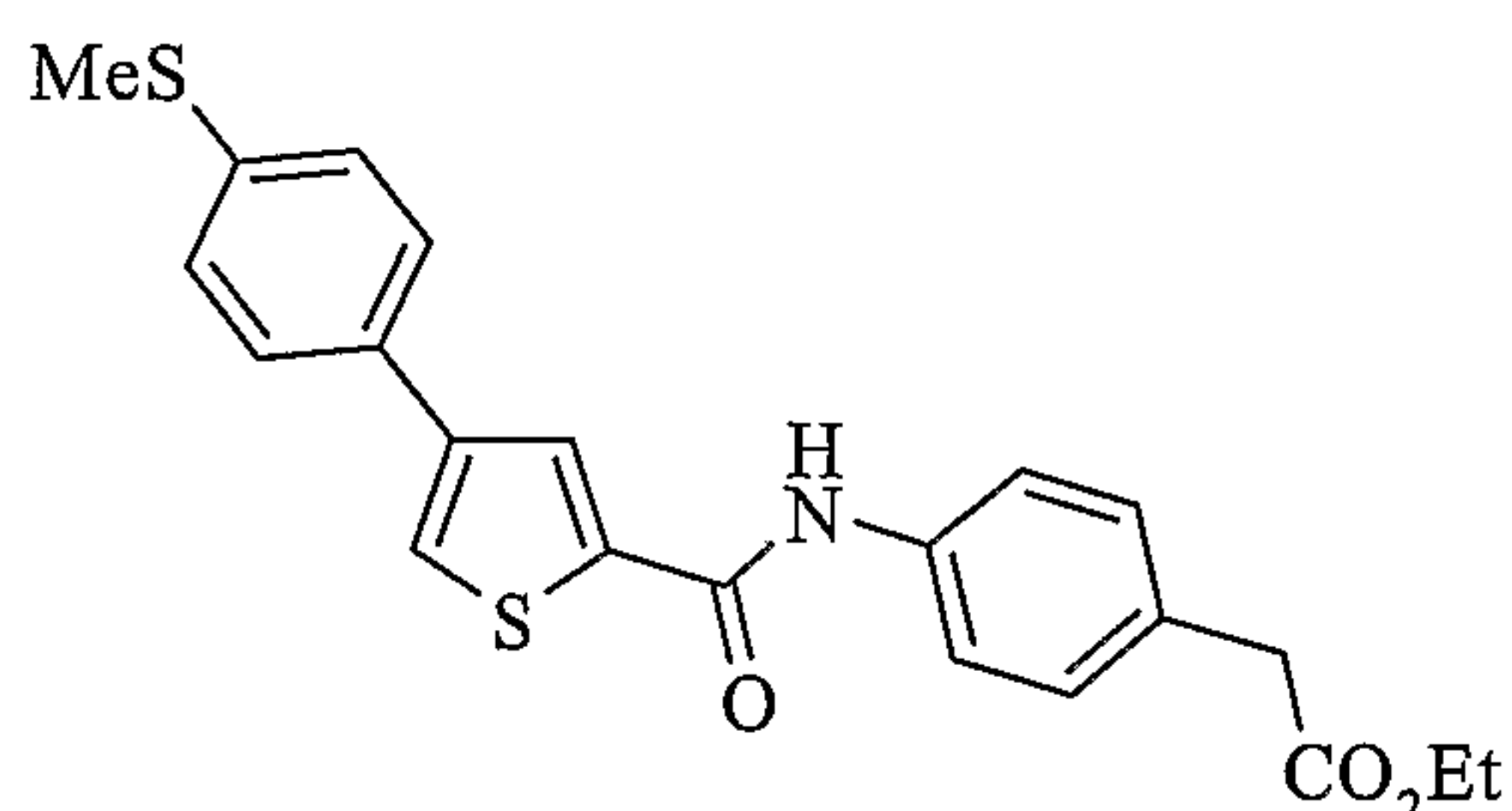
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 3,5 (s, 2H)

SM : MH^+ 422, MH^- 420

HPLC : 97,0 %

20 **Exemple 56 :** (4-{[4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)acétate d'éthyle

97



Le produit (0,119 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 46, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans la préparation 18 et comme co-substrat l'acide 4-(méthylthio)phénylboronique.

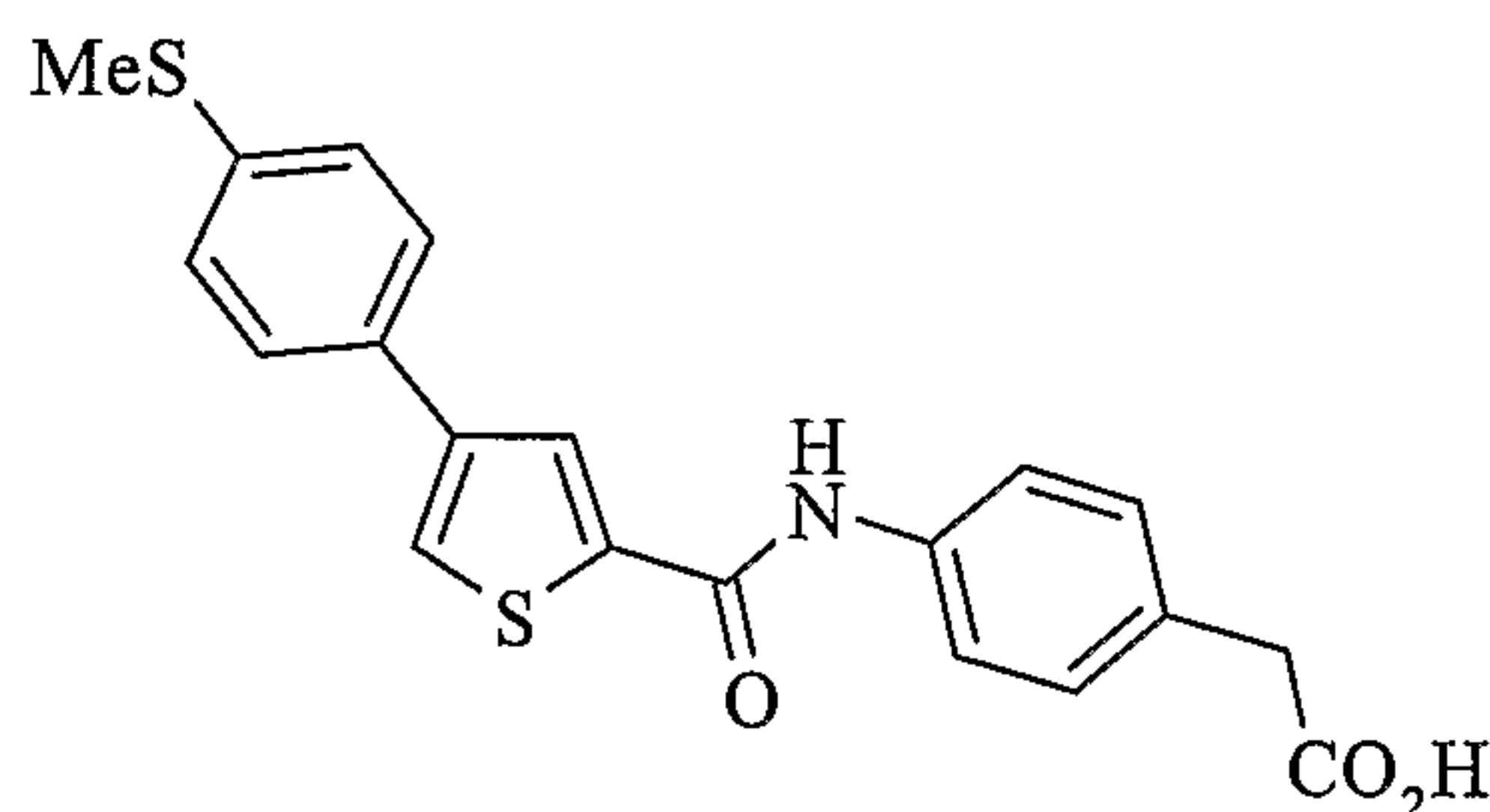
5 Rendement : 51 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 4,2 (q, 2H), 3,7 (s, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,3 (t, 3H)

SM : MH^- 411

HPLC : 97,7 %

10 **Exemple 57 :** Acide (4-{[4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl) acétique



Le produit (0,083 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 56.

15 Rendement : 75 %

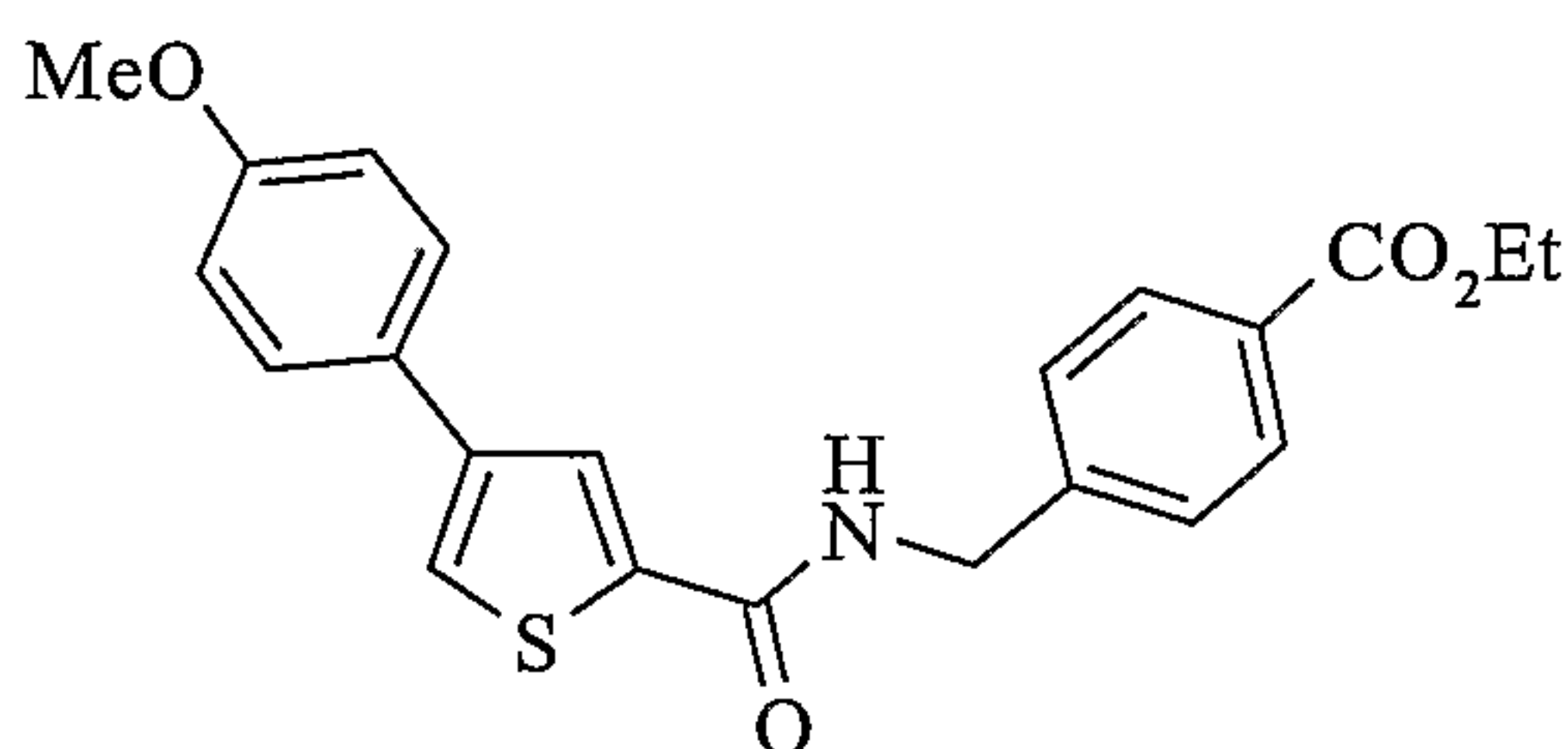
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 10,4 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 3,5 (s, 3H)

SM : MH^- 382

HPLC : 100 %

20 **Exemple 58 :** 4-([4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle

98



Le produit (0,300 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme substrats le produit de la préparation 19 et le 4-(aminométhyl)-benzoate d'éthyle.

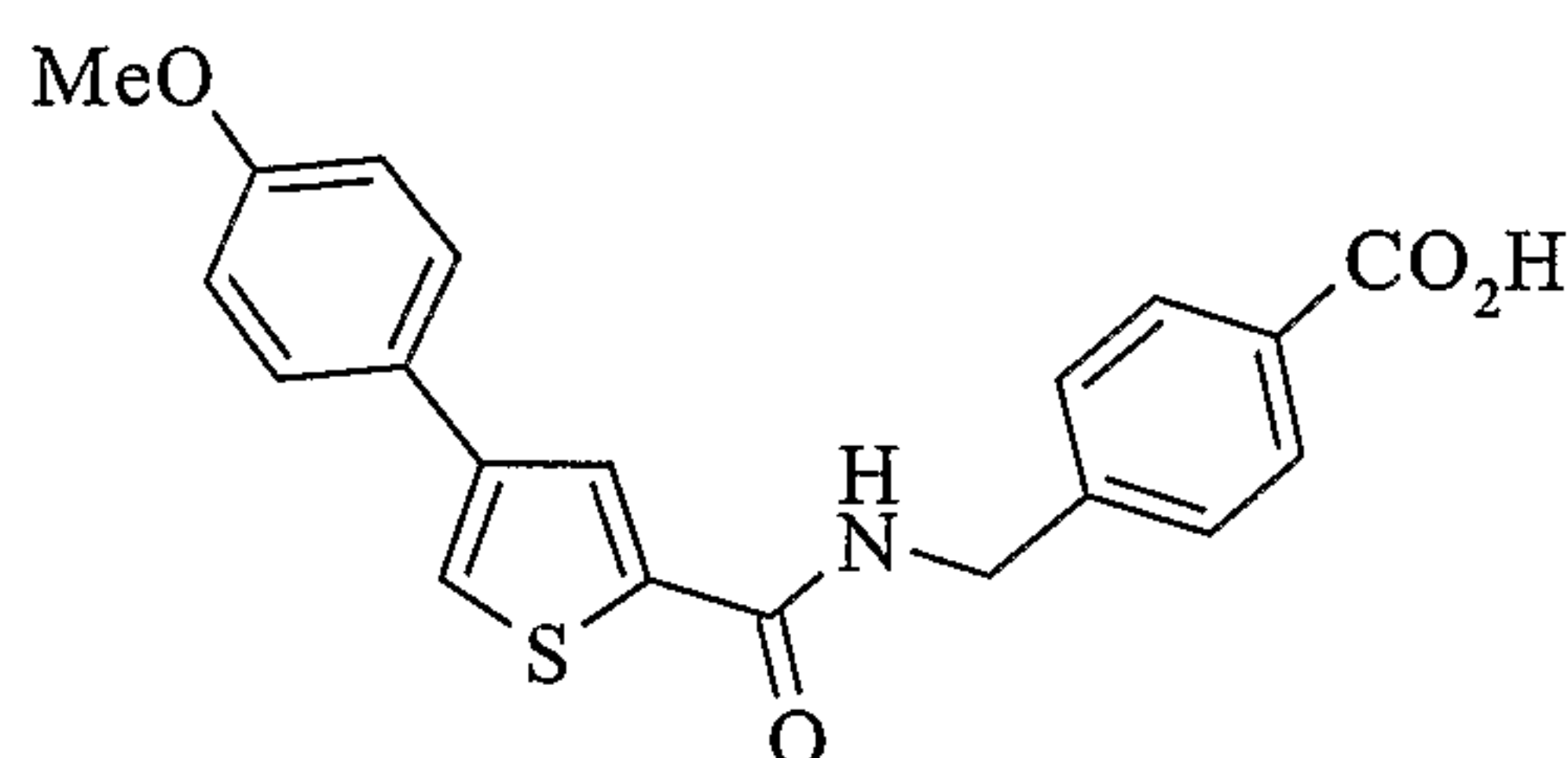
Rendement : 52 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,1 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 4,3 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 1,3 (t, 3H)

SM : MH^+ 383

HPLC : 97,2 %

Exemple 59 : Acide 4-({[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl) benzoïque



Le produit (0,060g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 58.

Rendement : 31 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ ppm : 12,9 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,5 (d, 2H), 3,8 (s, 3H)

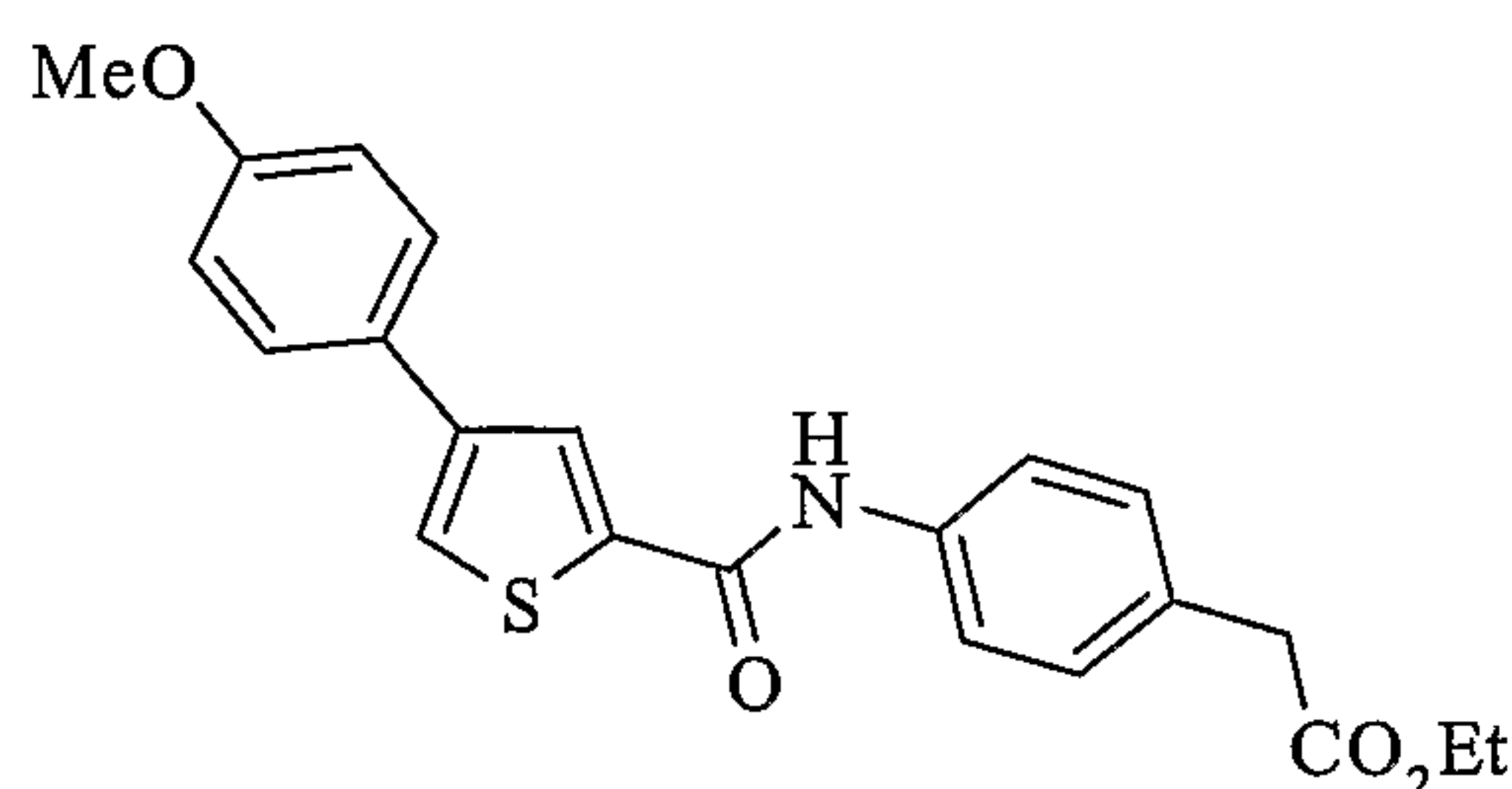
SM : MH^+ 368

HPLC : 100 %

Exemple 60 : (4-{{[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl) acétate d'éthyle

20

99



Le produit (0,16 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme substrats le produit de la préparation 19 et celui de la préparation 18 stade 1.

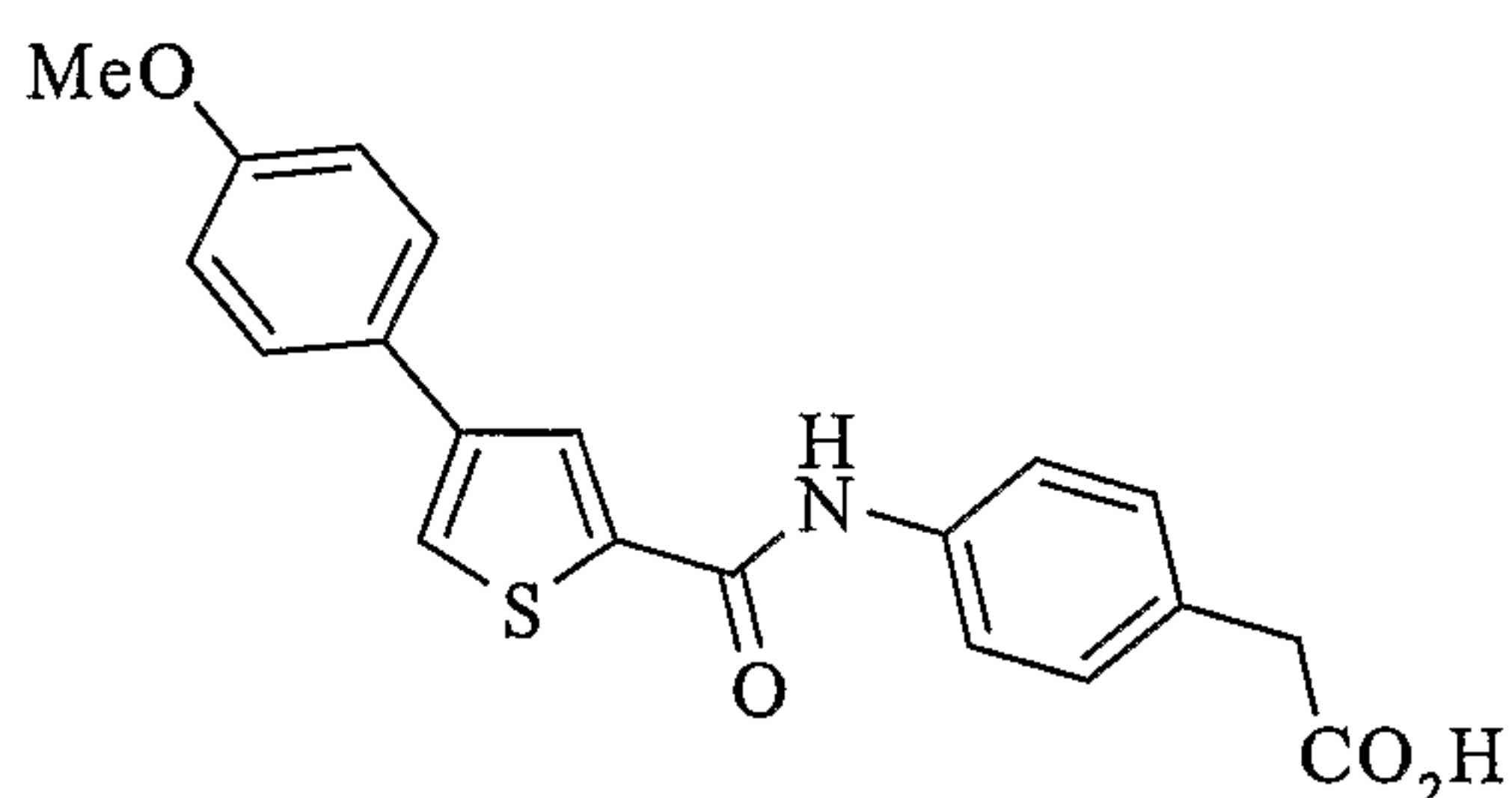
Rendement : 93 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 10,2 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,6 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (s, 2H), 1,3 (t, 3H)

SM : MH^+ 395

HPLC : 100 %

Exemple 61 : Acide (4-([4-(4-méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétique



Le produit (0,0615 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu de l'exemple 60.

Rendement : 41 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,2 (s, 1H), 10,2 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,3 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,5 (s, 2H)

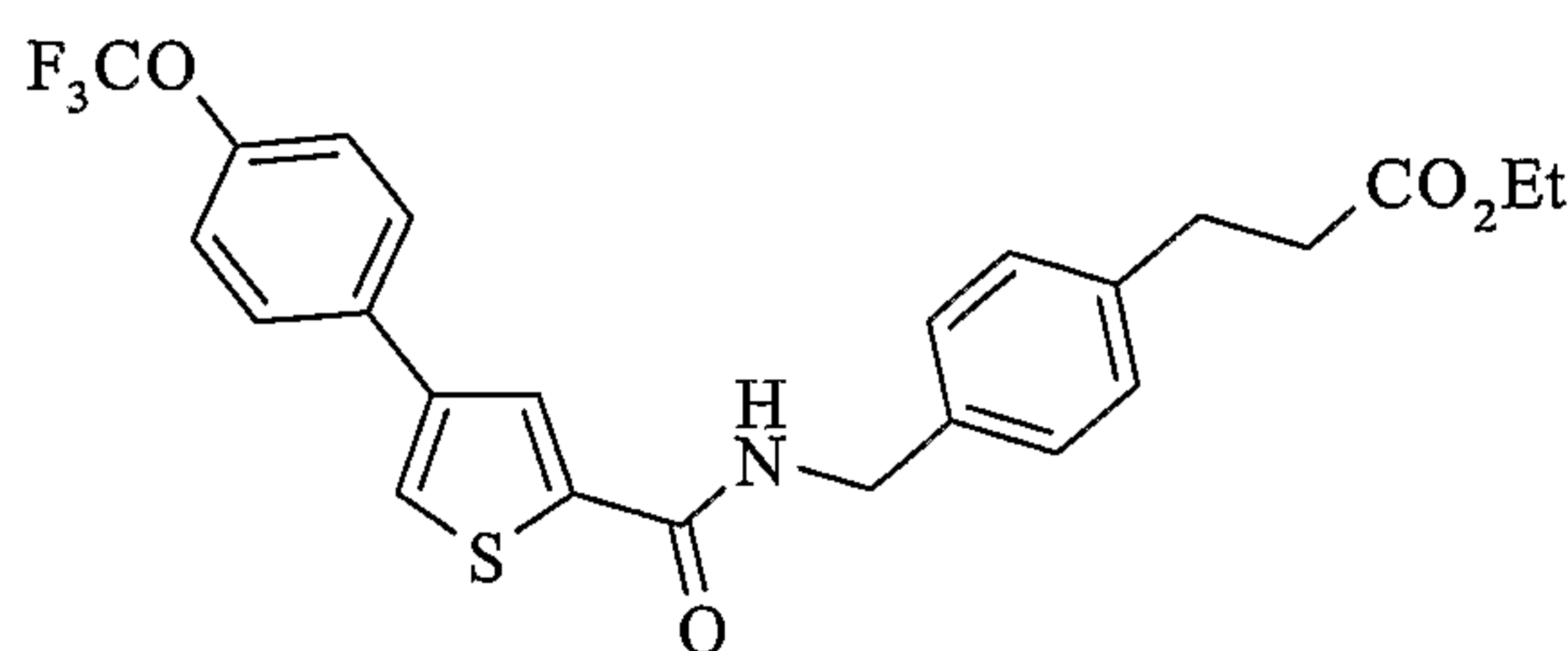
SM : MH^+ 368, MH^- 366

HPLC : 100 %

Exemple 62 : 3-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]propanoate d'éthyle

20

100



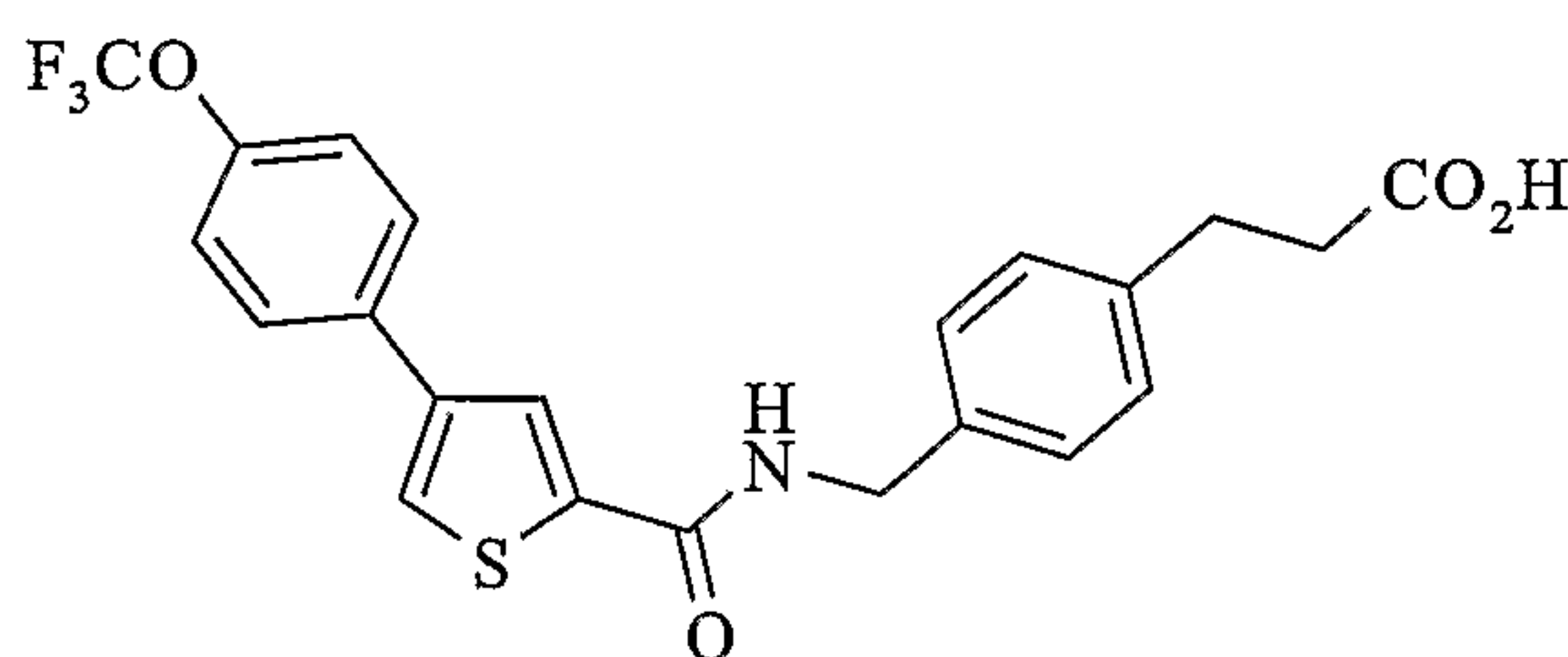
Le produit (0,084g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme substrats le produit de la préparation 5 et le produit de la préparation 20.

Rendement : 14 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 7,9 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 4H), 6,2 (bs, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,2 (q, 2H), 3,6 (s, 2H), 1,3 (t, 3H)

HPLC : 100 %

Exemple 63 : Acide 3-[4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]propanoïque



10

Le produit (0,0556 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 62.

Rendement : 95 %

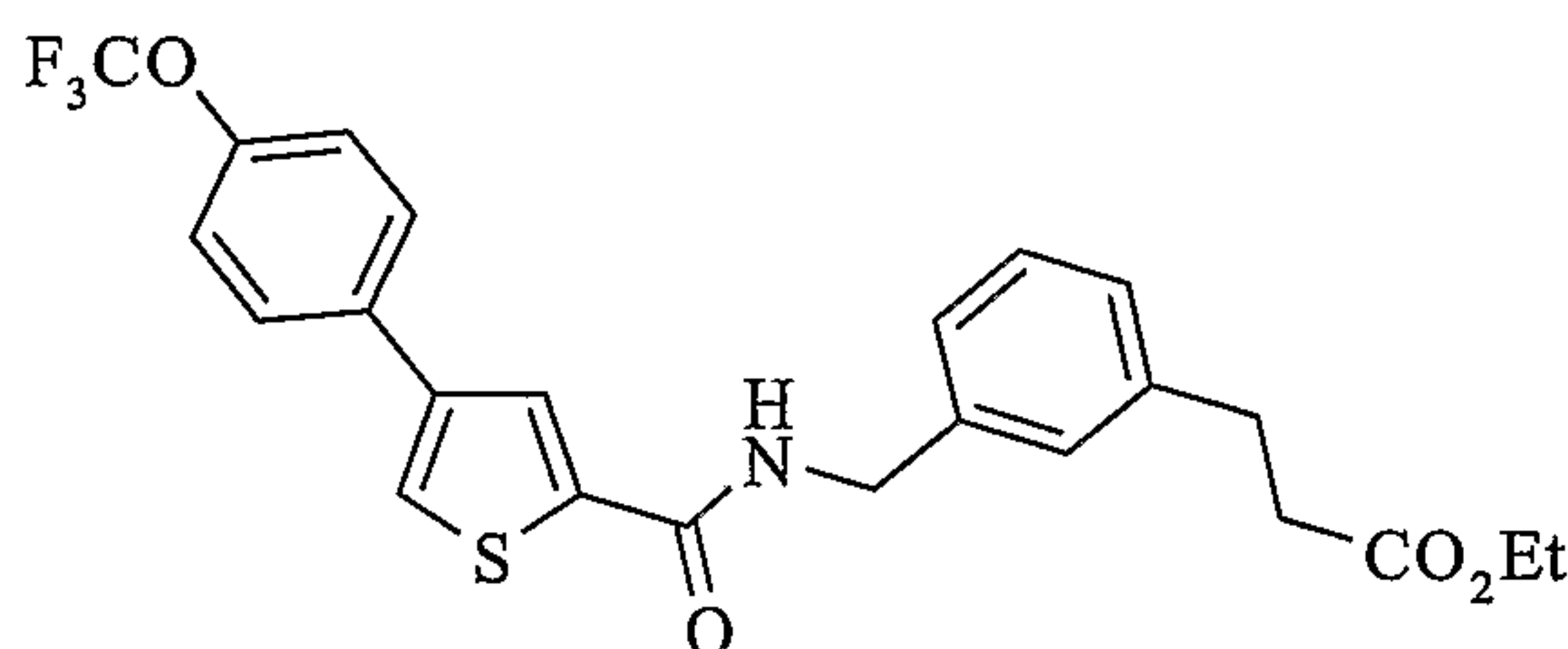
15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,7 (m, 2H)

SM : MH^- 494

HPLC : 100 %

Exemple 64 : 3-[3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]propanoate d'éthyle

101



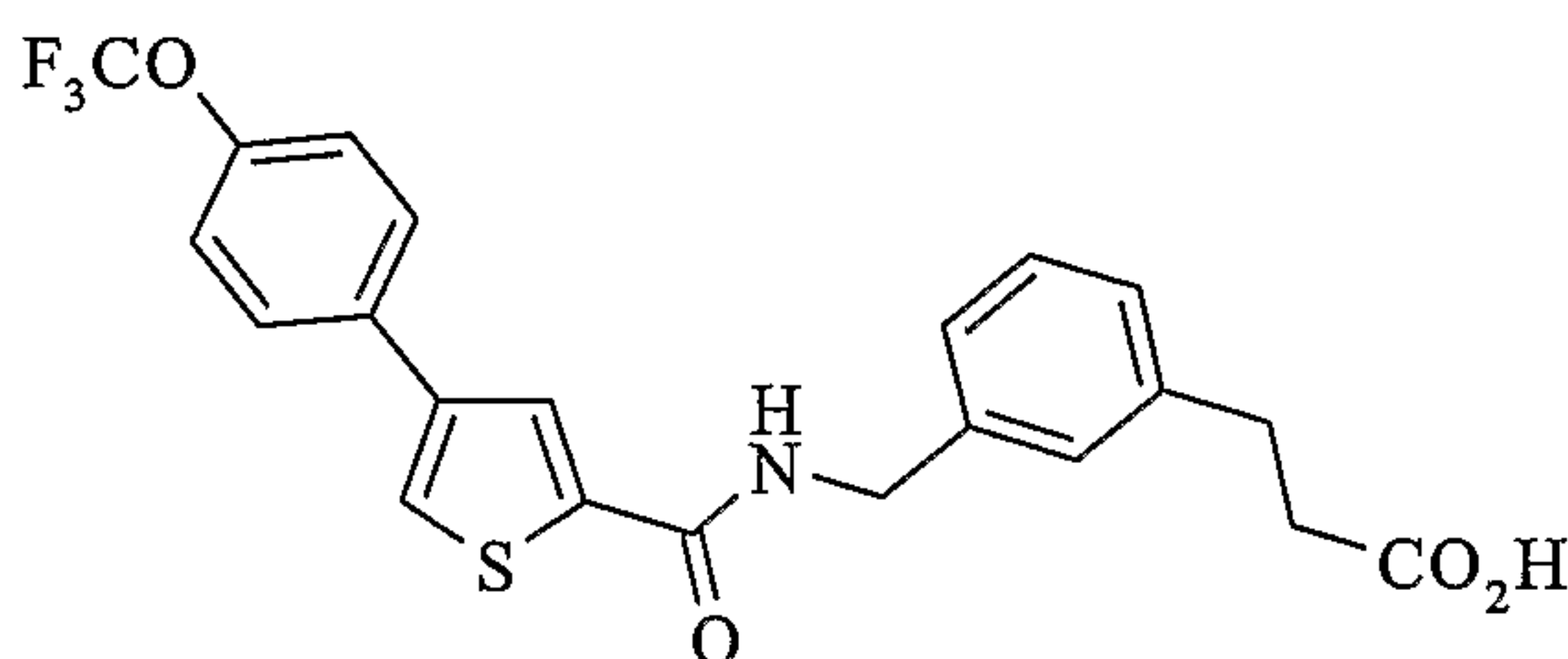
Le produit (0,243 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme substrats le produit de la préparation 5 le produit de la préparation 21.

Rendement : 41,3 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 7,8 (s, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,2 (m, 6H), 6,2 (bs, 1H), 4,7 (d, 2H), 4,1 (q, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,2 (t, 3H)

HPLC : 100 %

Exemple 65 : Acide 3-[3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido) méthyl]phényl]propanoïque



10

Le produit (0,1708 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 64.

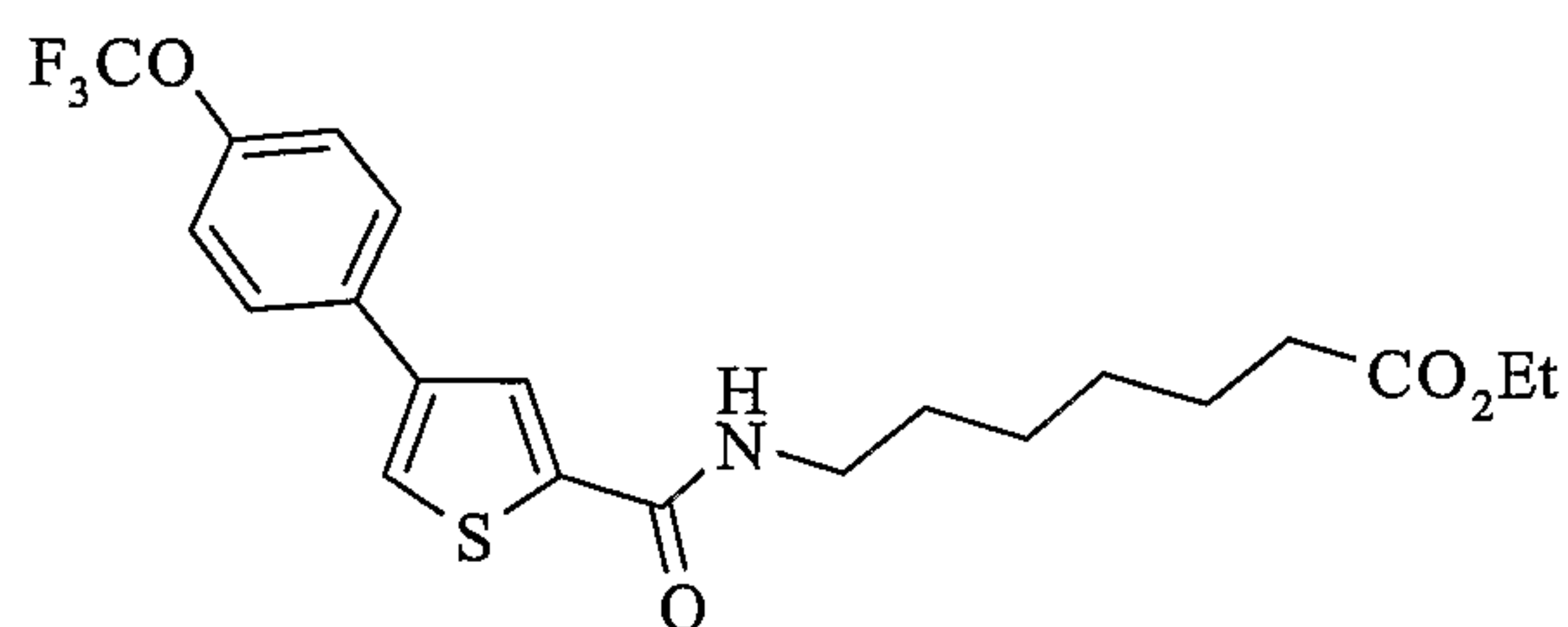
Rendement : 75 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (d, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H)

SM : MH⁻ 448

HPLC : 100 %

Exemple 66 : 7-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoate d'éthyle



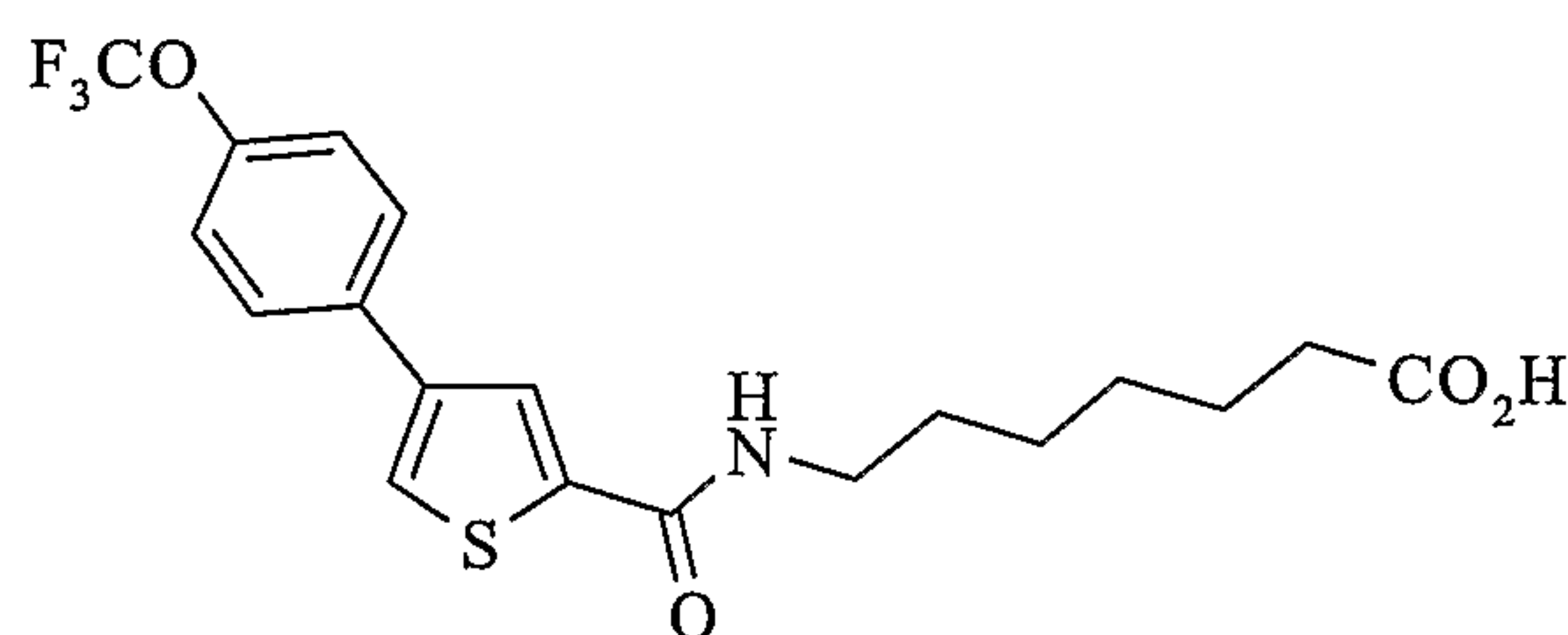
Le produit (0,363 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26, en utilisant comme substrats le produit de la préparation 5 et le produit de la préparation 22.

Rendement : 32 %

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 7,8 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,3 (bs, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,5 (q, 2H), 2,4 (t, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,5 (m, 2H), 1,3 (t, 3H)

HPLC : 100 %

Exemple 67 : Acide 7-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoïque



10

Le produit (0,284 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 66.

Rendement : 84 %

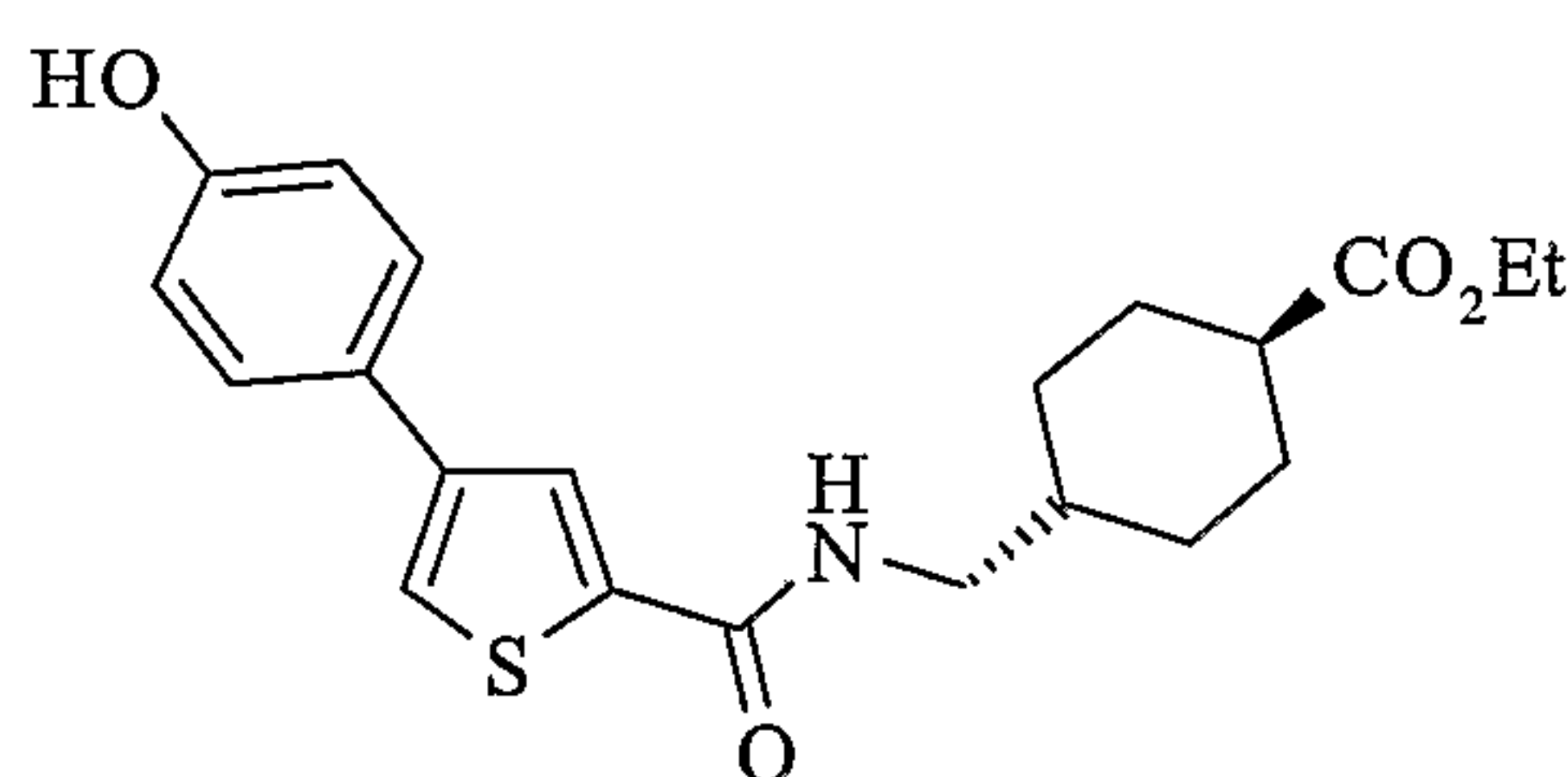
15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,5 (m, 4H), 1,3 (m, 2H)

SM : MH^+ 402, MH^- 400

HPLC : 100 %

Exemple 68 : 4-([4-(4-Hydroxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) cyclohexane carboxylate d'éthyle

103



Le produit (0,974 g) est obtenu selon le procédé de la préparation 5 stade 1, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans la préparation 3 stade 1 et l'acide (4-hydroxyphényl)boronique.

5 Rendement : 40%

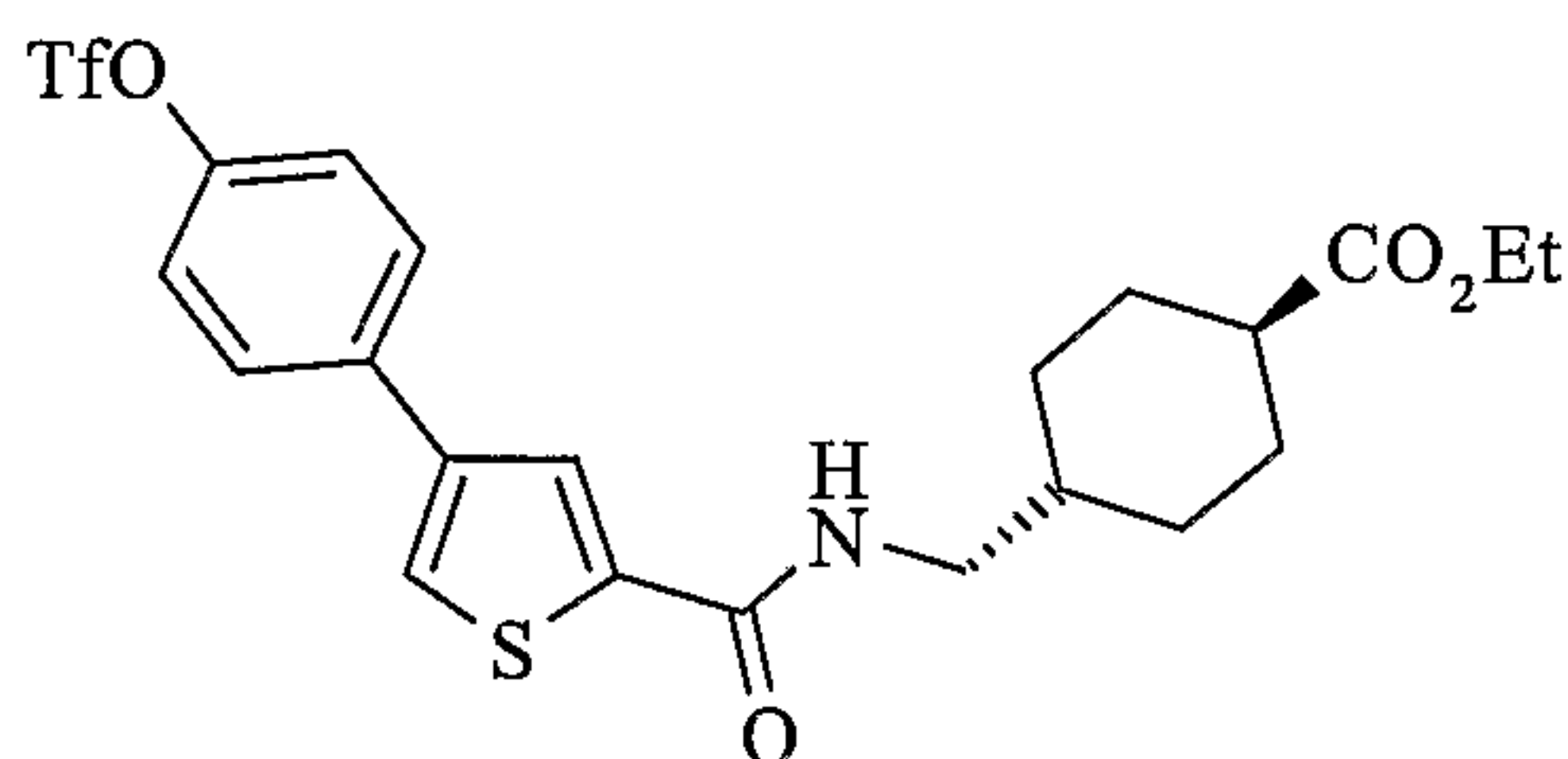
RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,4 (m, 3H), 6,8 (m, 2H), 6,2 (bs, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,1 (m, 2H)

SM : MH^+ 388

10 HPLC : 100 %

Exemple 69 : 4-[(4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle

Stade 1 : 4-[(4-[4-(4-Trifluorométhansulfonyloxy)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle



15

Le produit (1,136 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 18 stade 3, en utilisant comme substrat le produit obtenu à l'exemple 68.

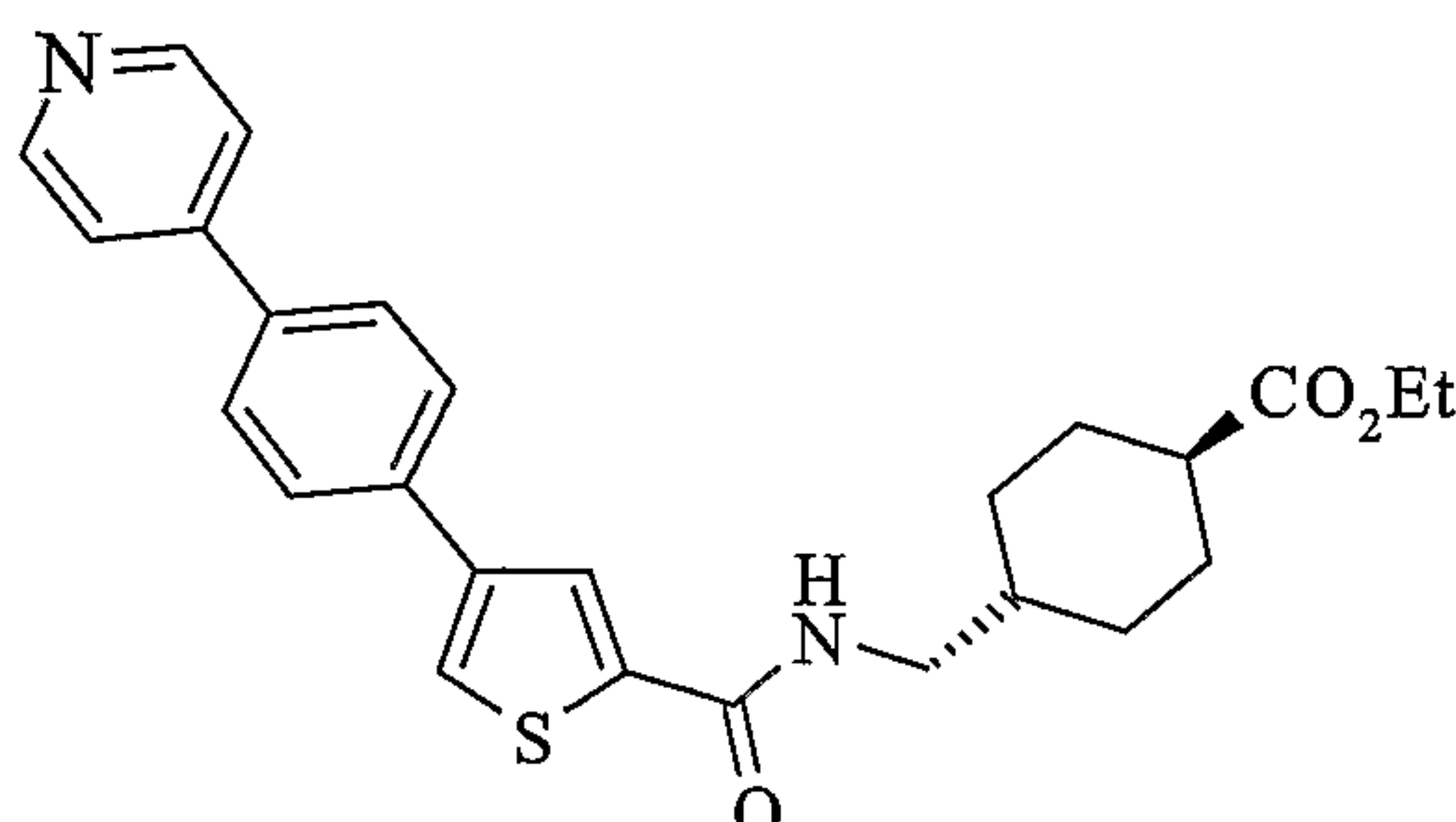
Rendement : 100 %

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,3 (bs, 1H), 4,1 (q, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,5 (t, 3H), 1,0 (m, 2H)

SM : MH^+ 520, 564 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Stade 2 : 4-[(4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle



Le produit (0,133 g) est obtenu selon le procédé de la préparation 5 stade 1, en utilisant
5 comme substrat le composé obtenu au stade 1 précédent et comme co-substrat l'acide pyridine-4-boronique.

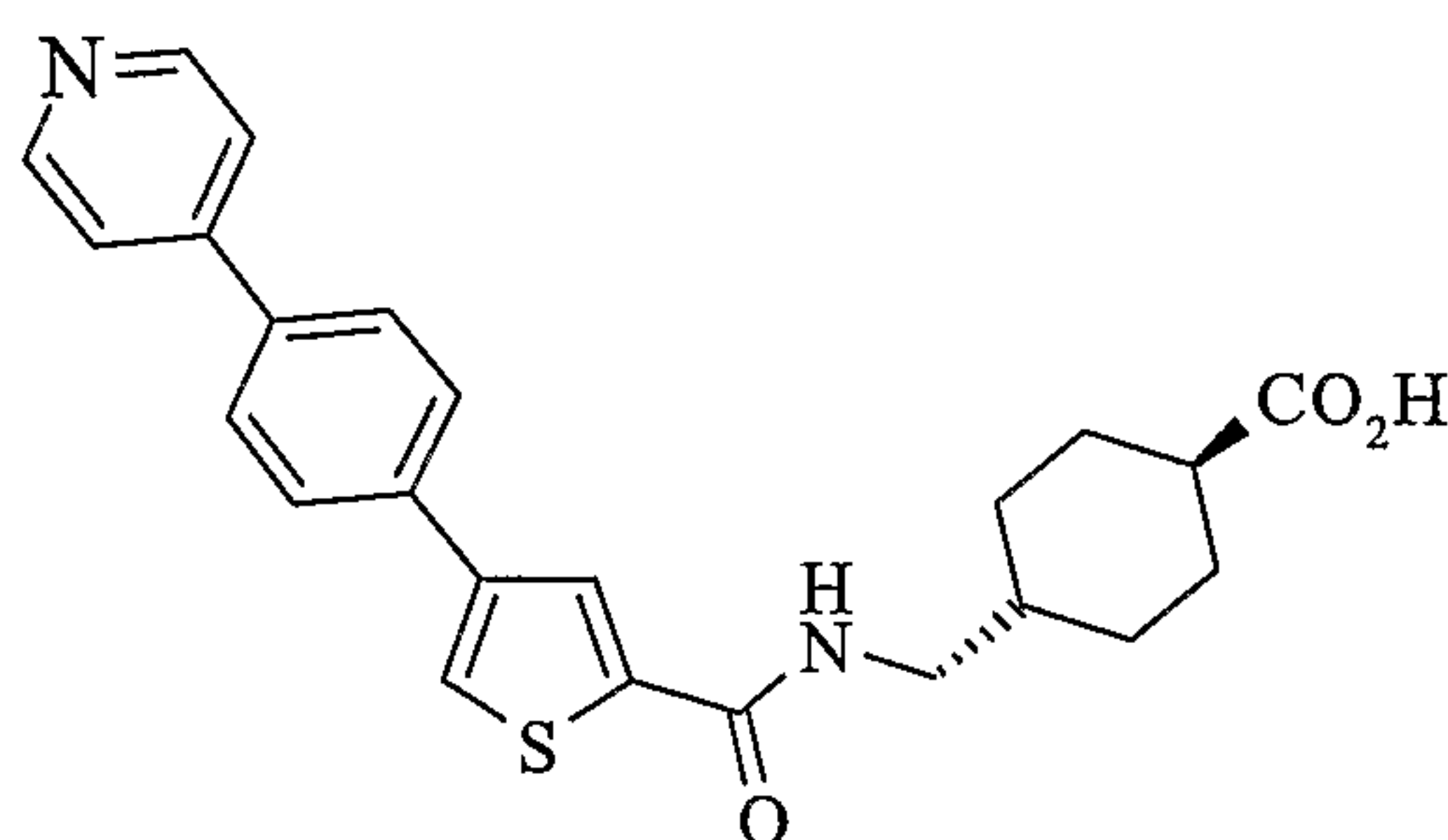
Rendement : 75 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,85
(m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 4,4 (d, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 2H)

10 SM : MH⁺ 448

HPLC : 100 %

Exemple 70 : Chlorhydrate d'acide 4-[(4-[4-(pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl] cyclohexane carboxylique



15 Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 69. Le solide est agité dans 2,0 ml de diéthyléther et 1,8 ml d'une solution 1,0 M HCl/Et₂O sont ajoutés goutte à goutte. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché à 60°C sous vide pour obtenir le produit attendu (0,0507 g).

Rendement : 15,2 %

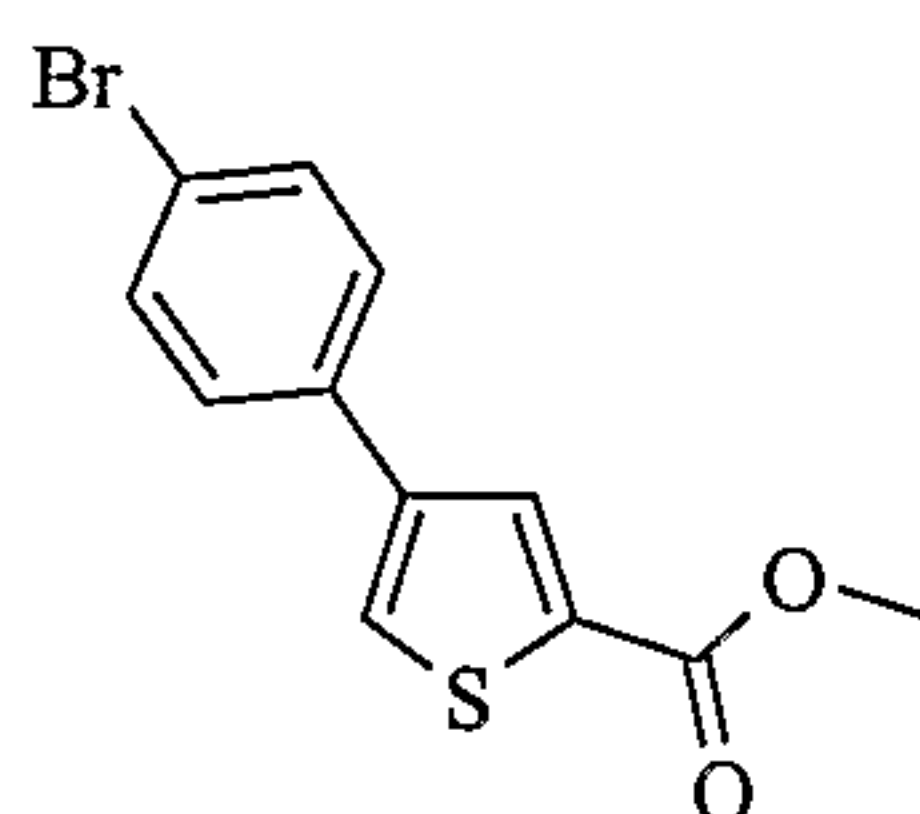
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,1 (s, 1H), 9,2 (m, 2H), 8,6 (s, 1H), 8,4 (m, 3H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 3,1 (d, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,3 (m, 2H), 1,0 (m, 2H)

SM : MH^+ 421

5 HPLC : 97,6 %

Exemple 71 : 4-(4-Bromophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Stade 1 : 4-(4-Bromophényl)thiophène-2-carboxylate de méthyle



10 A une solution de 103 mg de produit obtenu lors du stade 2 de l'exemple 19 dans 1,5 ml d'eau est ajouté 0,6 ml d'acide bromhydrique concentré. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C, puis une solution de 35,5 mg de nitrite de sodium (1,1 équivalents) dans 0,5 ml d'eau est ajoutée goutte à goutte. Après 1 heure d'agitation à 0°C, une solution de 68 mg de bromure de cuivre dans 0,5 ml d'acide bromhydrique concentré est ajoutée goutte à

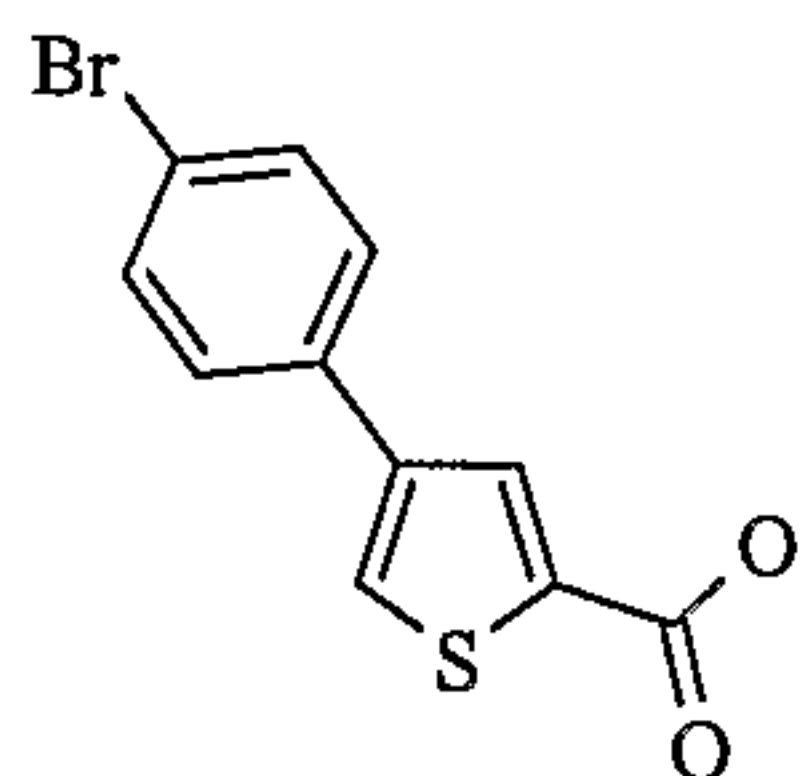
15 goutte. Le milieu réactionnel est de nouveau agité pendant 1 heure à 0°C puis dilué avec de l'acétate d'éthyle (30 ml), lavé avec de l'eau (3x15 ml), lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (15 ml) puis de nouveau avec de l'eau (15 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5) du résidu

20 permet d'isoler 52 mg du produit désiré.

Rendement : 40 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 3,92 (s, 3H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

HPLC : 91,4 %

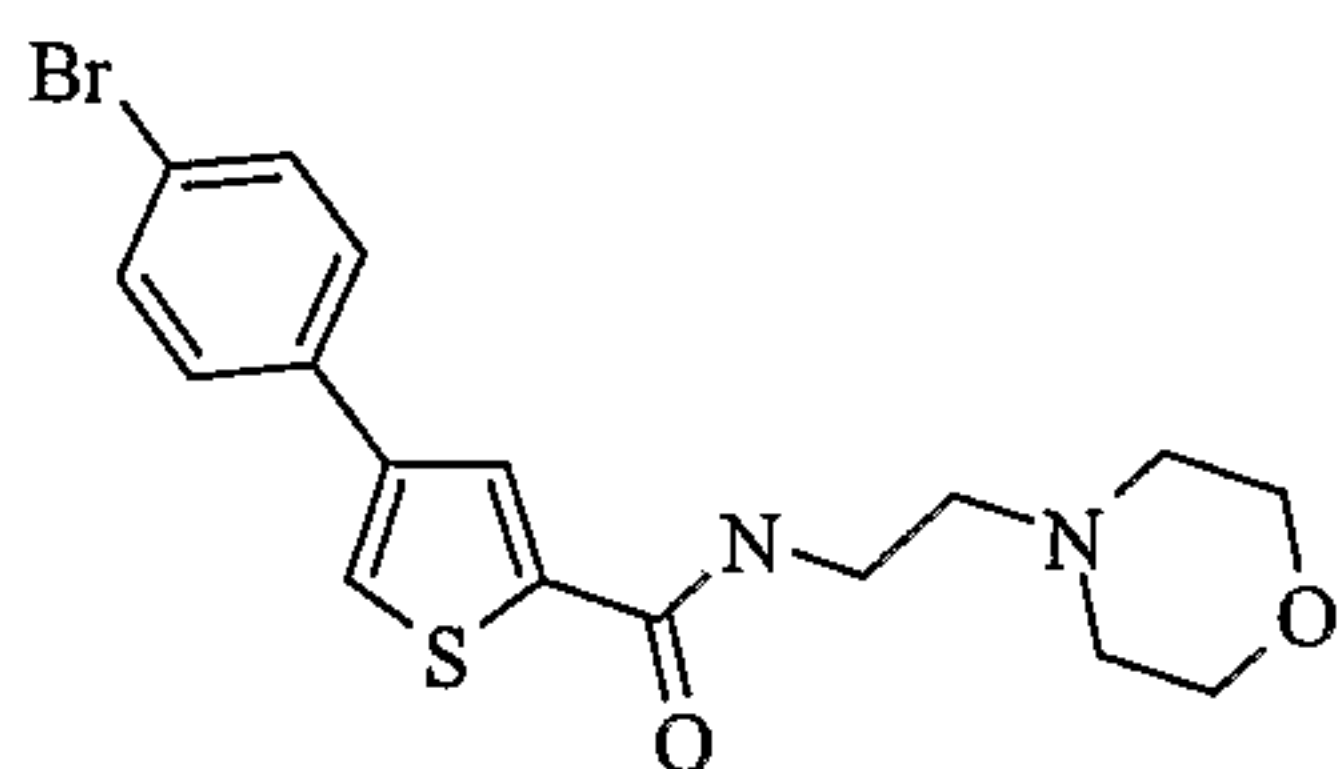
Stade 2 : Acide 4-(4-bromophényl)thiophène-2-carboxylique

Le produit (11,32 g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de l'exemple 19, en utilisant comme substrat le composé du stade 1 précédent.

5 Rendement : 99 %

SM : MH⁺ 282

HPLC : 99,3 %

Stade 3: 4-(4-Bromophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

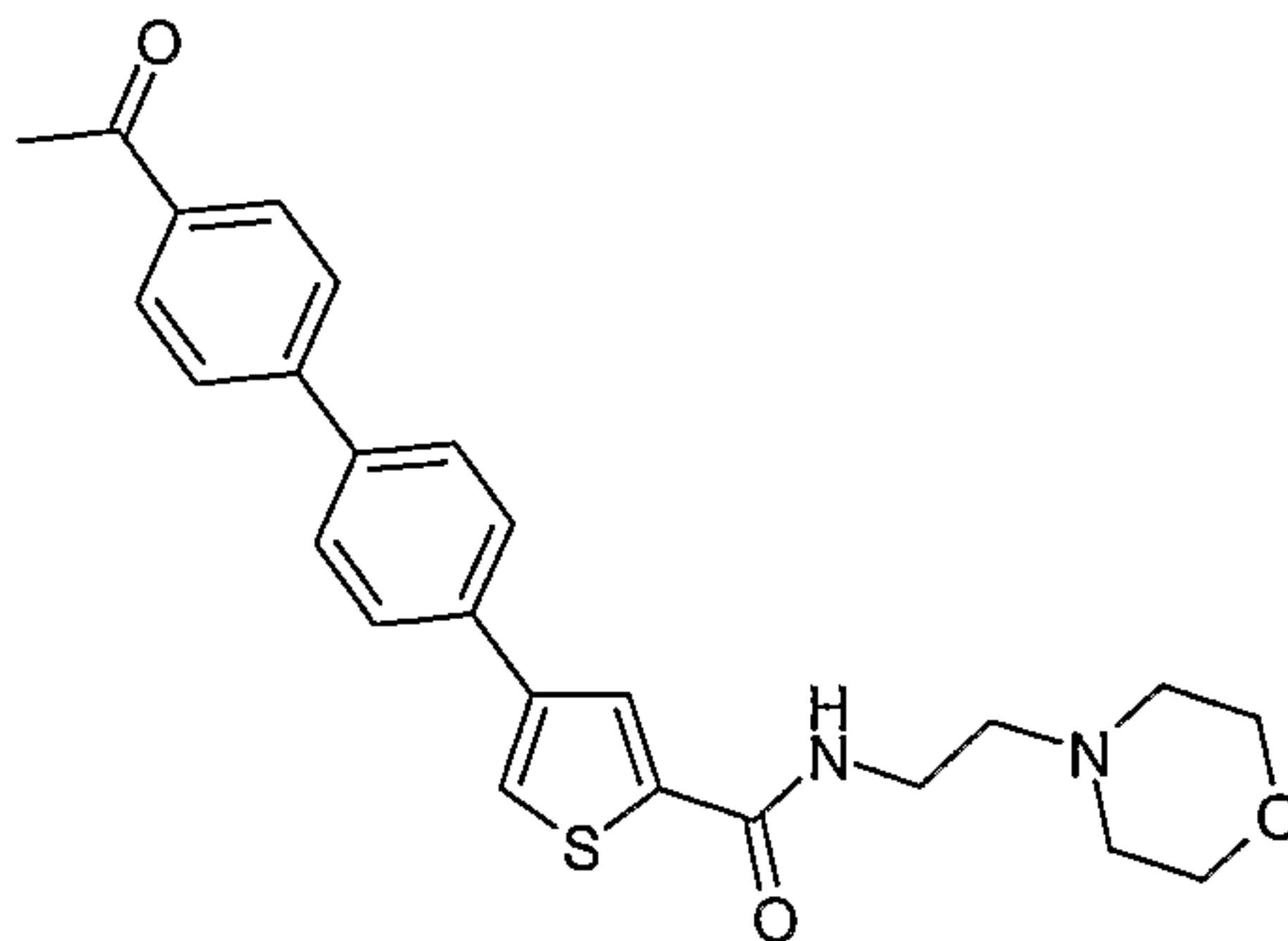
10 Le produit (11,58 g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 1, en utilisant comme substrat le composé du stade 2 précédent.

Rendement : 73 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,67 (m, 4H), 6,60 bs, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,67 (s, 1H)

15 SM : MH: 396

HPLC : 97,3 %

Exemple 72 : 4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

Le produit (86,8 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 5, en utilisant comme substrat le composé de l'exemple 71 et comme co-substrat l'acide (4-acétylphényl)boronique.

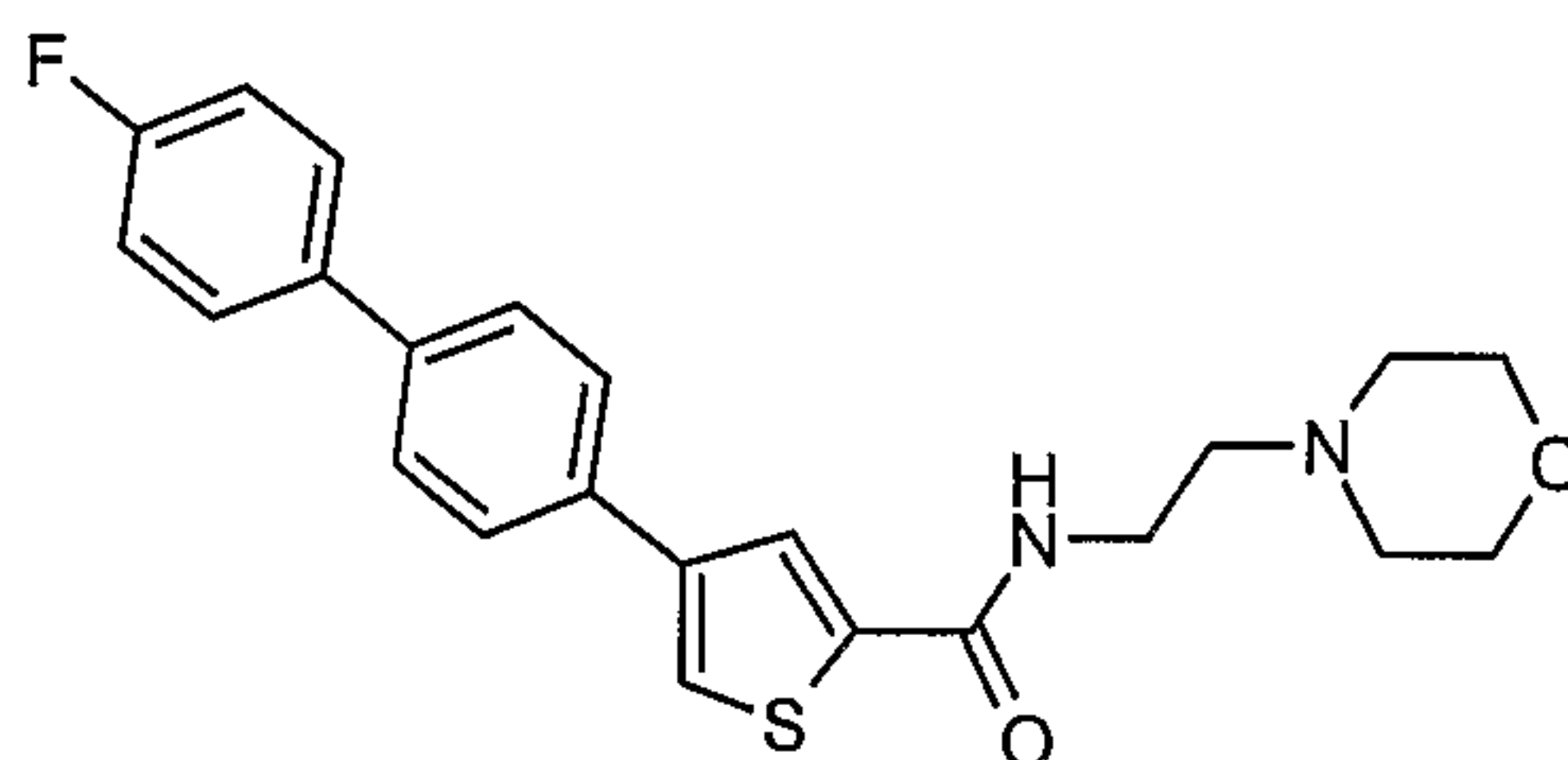
Rendement : 78 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,85 (m, 6H), 8,05 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 435

HPLC : 98,1 %

10 **Exemple 73 : 4-[4-(4-Fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide**



Le produit (84,5 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (4-fluorophényl)boronique.

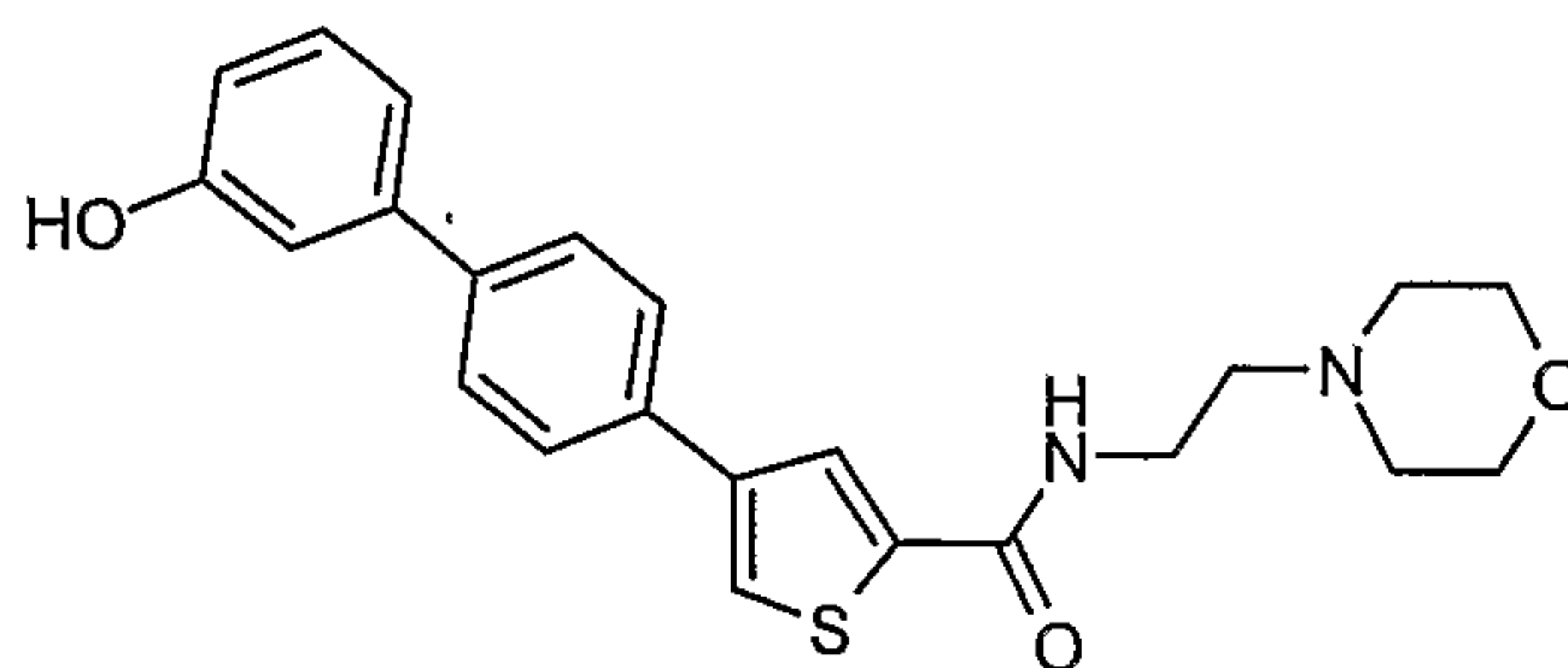
Rendement : 81 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 7,80 (m, 6H), 8,125 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 411

HPLC : 100 %

20 **Exemple 74 : 4-[4-(3-Hydroxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide**



Le produit (61,5 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (3-hydroxyphényl)boronique.

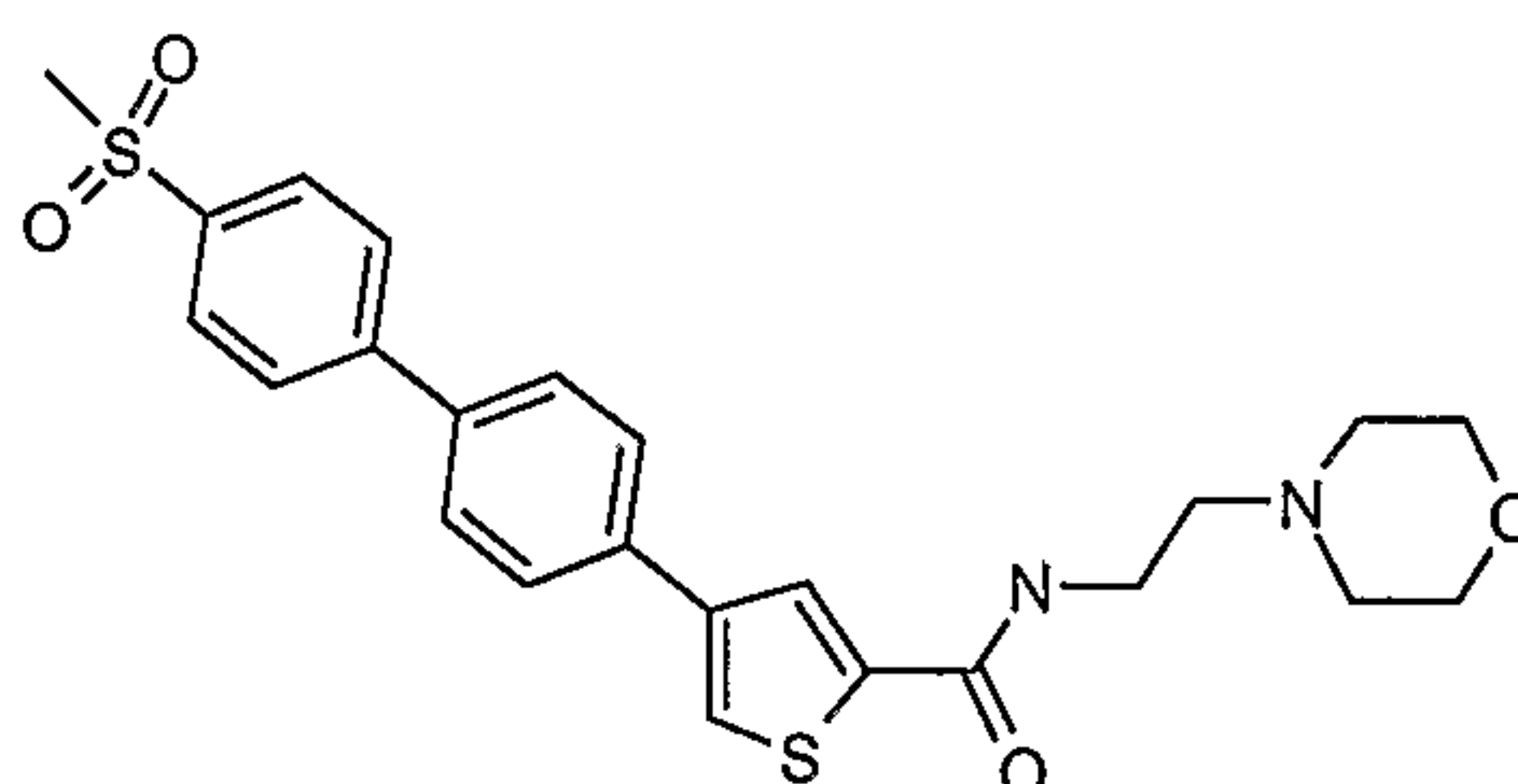
Rendement : 59 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 6,80 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,275 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H), 9,52 (s, 1H)

5 SM : MH^+ 409

HPLC : 100 %

Exemple 75 : 4-[4-(4-Méthylsulfonylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



10 Le produit (149,5 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide [(4-méthylsulfonyl)phényl]boronique.

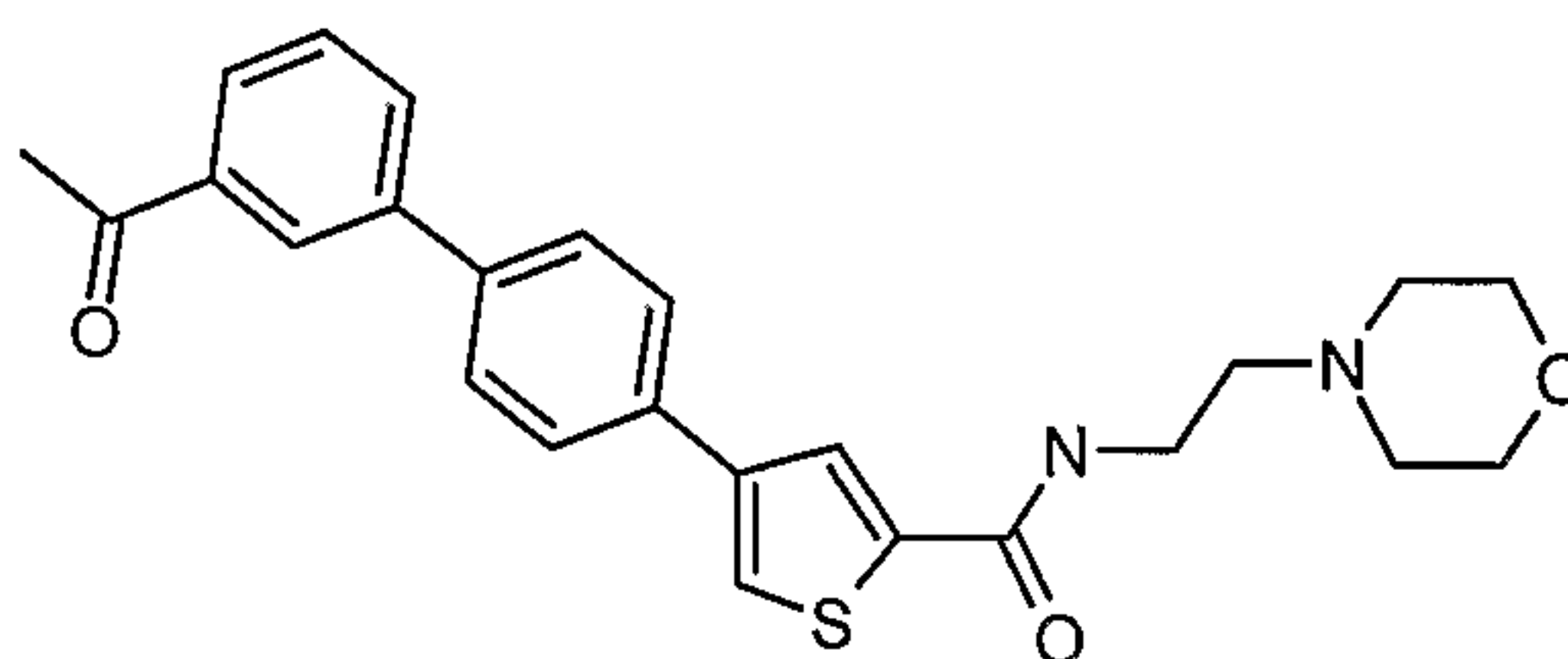
Rendement : 98 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,85 (m, 4H), 8,05 (s, 4H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H)

15 SM : MH^+ 471

HPLC : 98,1 %

Exemple 76 : 4-[4-(3-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



20 Le produit (113,6 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (3-acétylphényl)boronique.

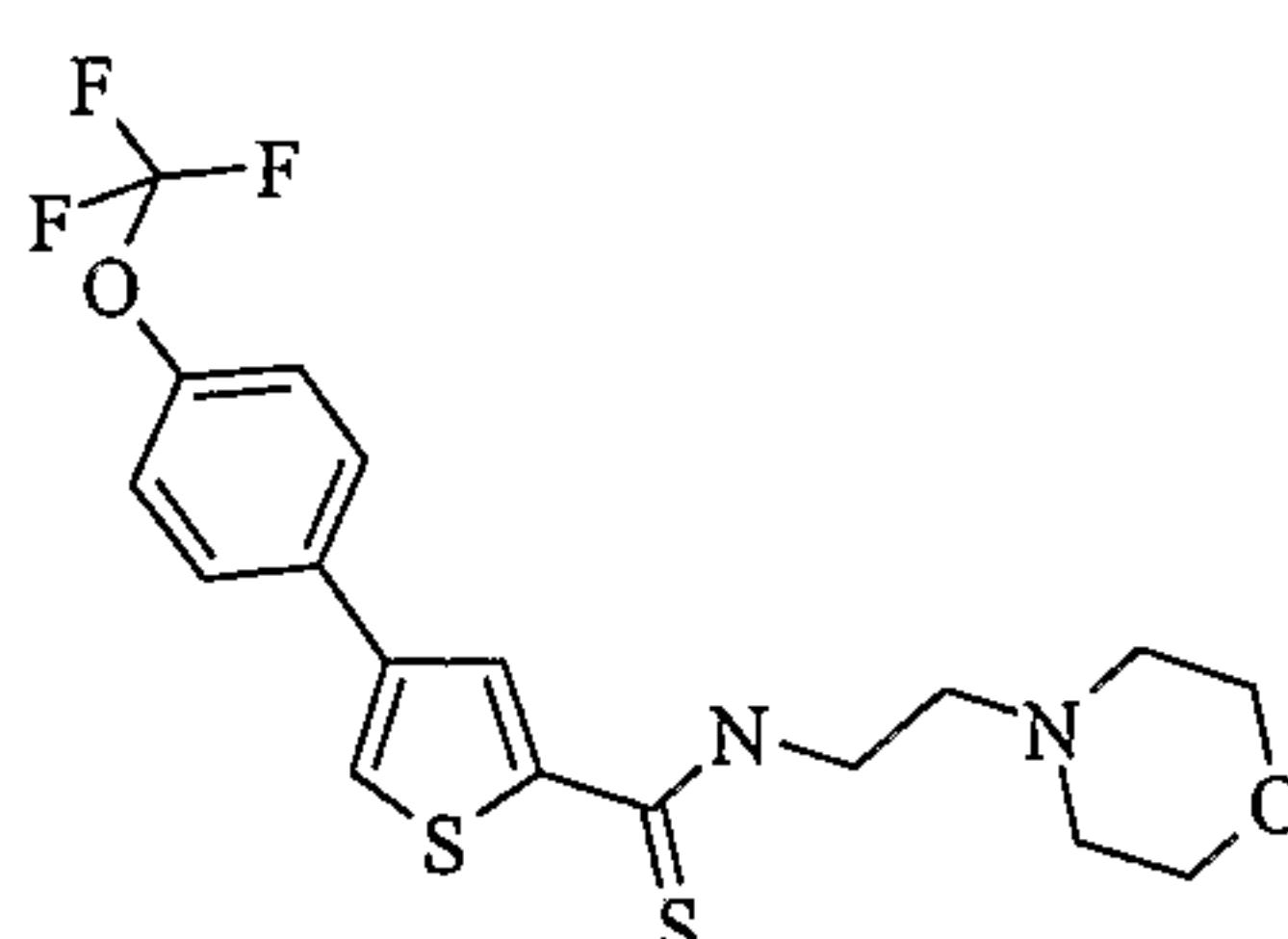
Rendement : 99 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,675 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 8,00 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,30 (m, 2H), 8,55 (bs, 1H)

SM : MH^+ 435

5 HPLC : 98,1 %

Exemple 77: N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbothioamide



10 A une solution de 100 mg du produit de l'exemple 5 dans 4 ml de toluène anhydre sont additionnés 151 mg (1,5 équivalents) de réactif de Lawesson. Le milieu réactionnel est porté à 60°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est hydrolysé et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous vide pour conduire à une huile jaune qui est purifiée sur silice éluée par un gradient dichlorométhane / méthanol (de 100/0 à 90/10 de 5 en 5%).

15 La fraction la plus pure est reprise dans un système éther/pentane et conduit par précipitation à la formation d'aiguilles jaunes correspondant au produit attendu (9 mg).

Rendement : 9 %

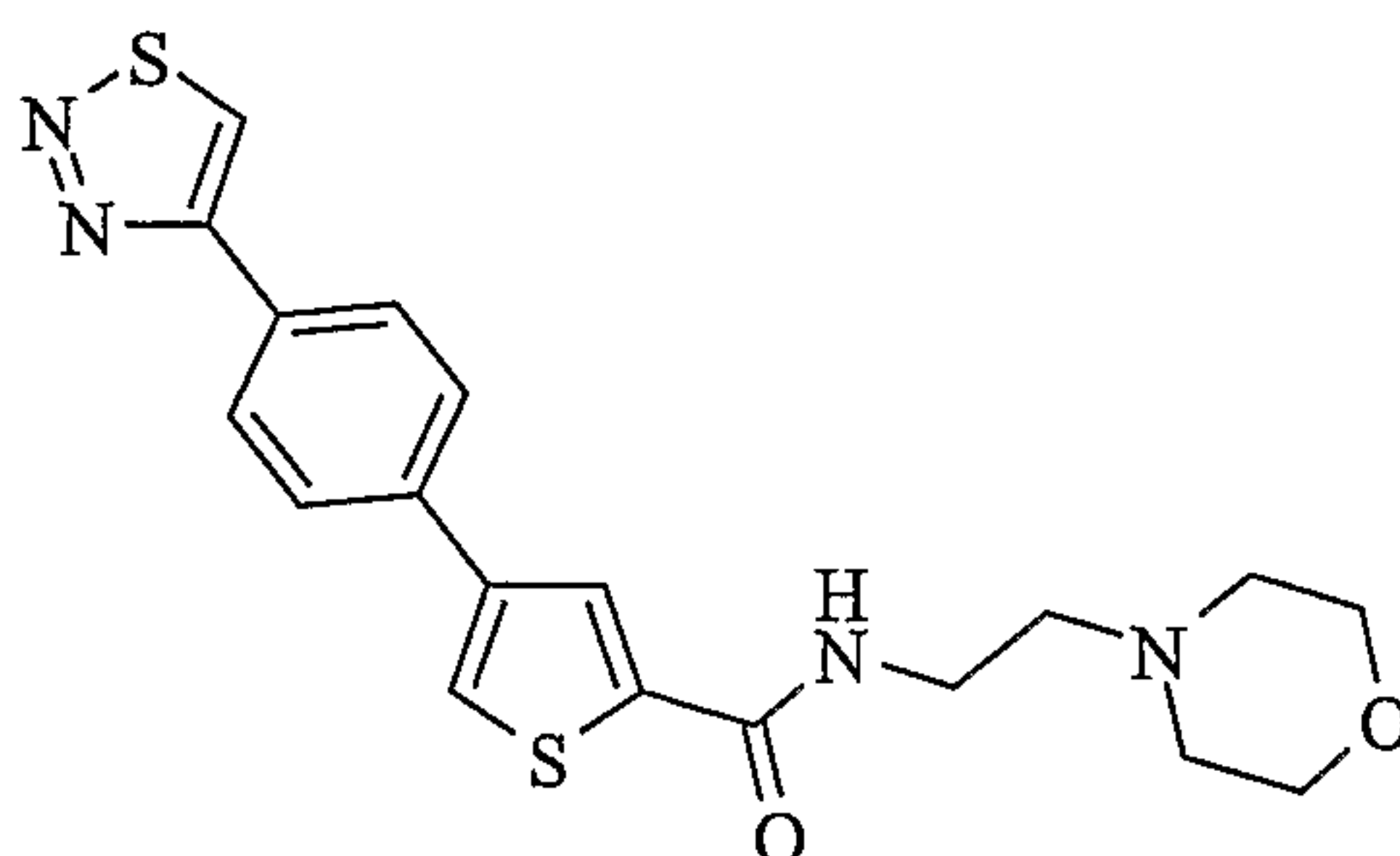
RMN ^1H (DMSO) δ ppm : 2,45-2,64 (m, 6H), 3,58 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 8,15 (m, 2H), 10,17 (s, 1H)

20 SM : MH^+ 417

HPLC : 99,5 %

Exemple 78 : N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phényl]thiophène-2-carboxamide

110



Le produit (21,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20, en utilisant comme co-substrat le 4-(4-bromophényl)-1,2,3-thiadiazole.

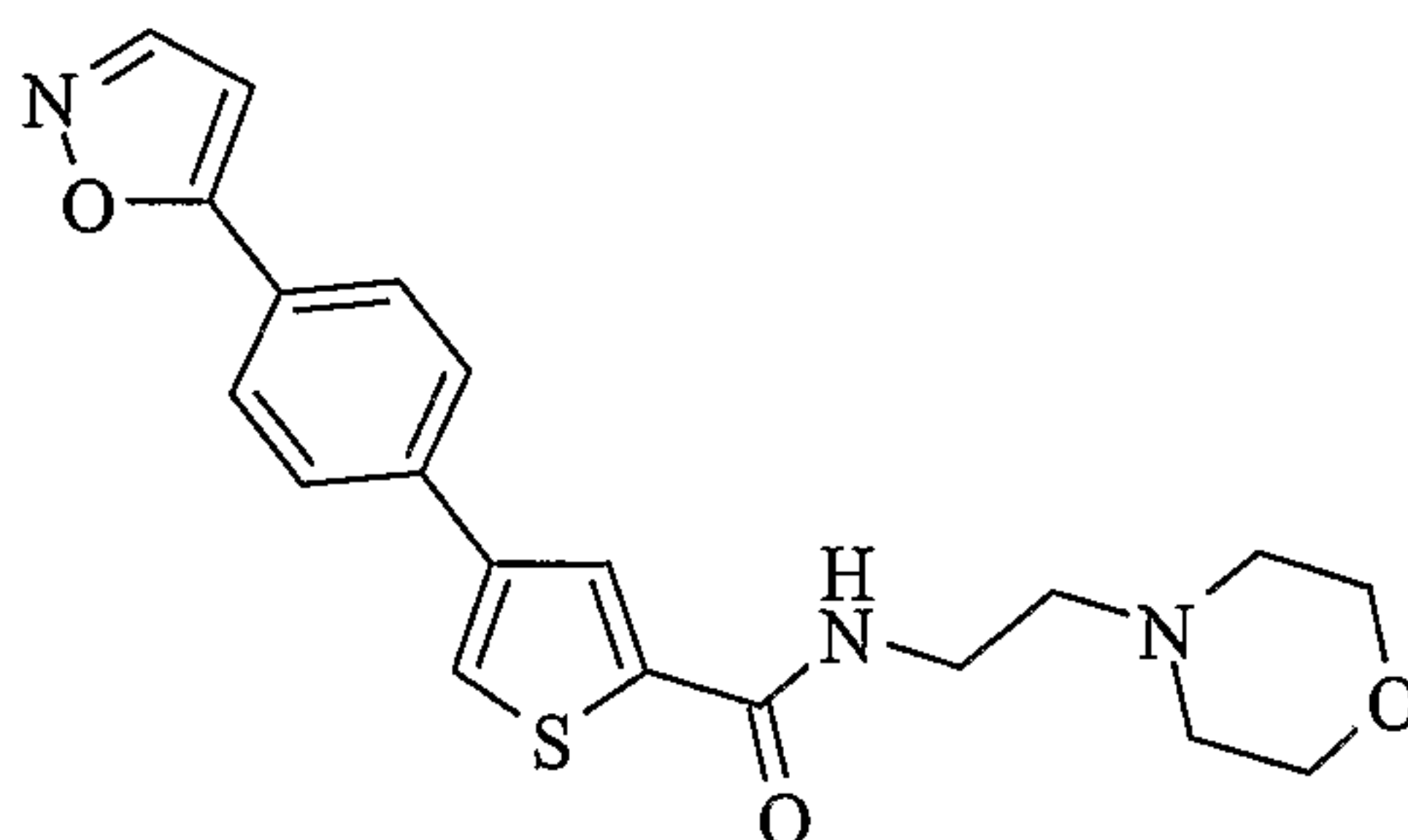
Rendement : 14,5 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,42 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 8,25 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H), 9,70 (s, 1H)

SM : MH^+ 401

HPLC : 99,3 %

10 **Exemple 79 : 4-(4-Isoxazol-5-ylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide**



Le produit (32,1 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20, en utilisant comme co-substrat le 5-(4-bromophényl)-isoxazole.

Rendement : 22,5 %

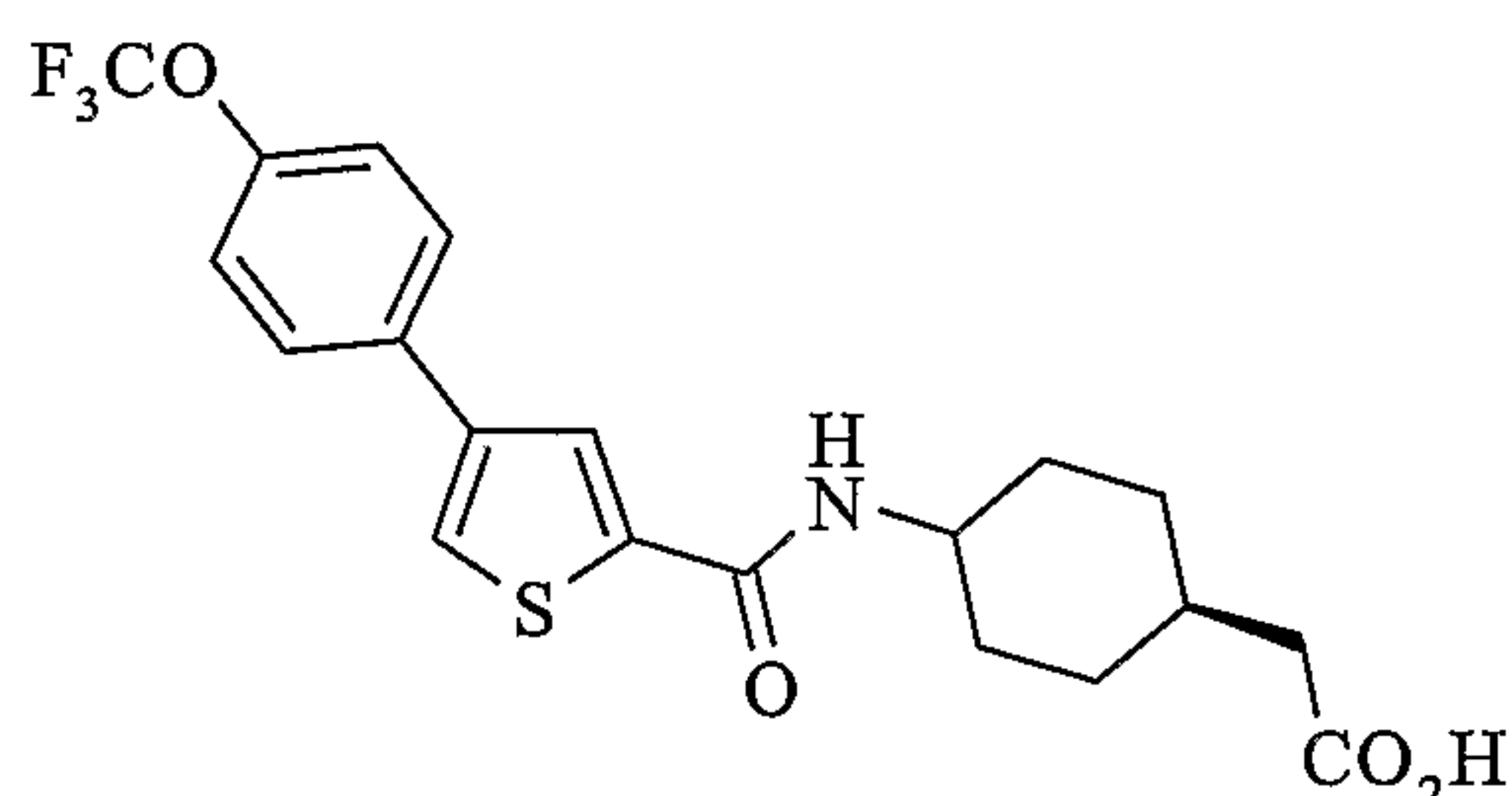
15 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 6,60 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,25 (s, 1H)

SM : MH^+ 384

HPLC : 100 %

20 **Exemple 80 : Acide *trans*-[4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)cyclohexyl] acétique**

111



**Stade 1 : *trans*-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)
cyclohexyl] acétate d'éthyle**

A une solution de 229 mg du composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 dans 4,0 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés 0,15 g de *trans*-(4-aminocyclohexyl)acétate d'éthyle préparé selon la méthode décrite dans *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 760-771 (1,1 équivalents), 365 mg de O-[(éthoxycarbonyl)cyanométhylèneamino]-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium tétrafluoroborate (TOTU) et 420 µl de *N*-éthyl-*N,N*-diisopropylamine. Le milieu réactionnel est agité pendant 17 heures à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est solubilisé dans l'acétate d'éthyle (50 ml), lavé avec de l'eau (2x20 ml), séché sur sulfate de sodium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 70/30) du résidu permet d'isoler 62,5 mg du produit attendu.

Rendement : 17 %

SM : MH⁺ 456

HPLC : 100 %

**Stade 2 : *Acide trans*-(4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}
cyclohexyl) acétique**

Le produit (62,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1.

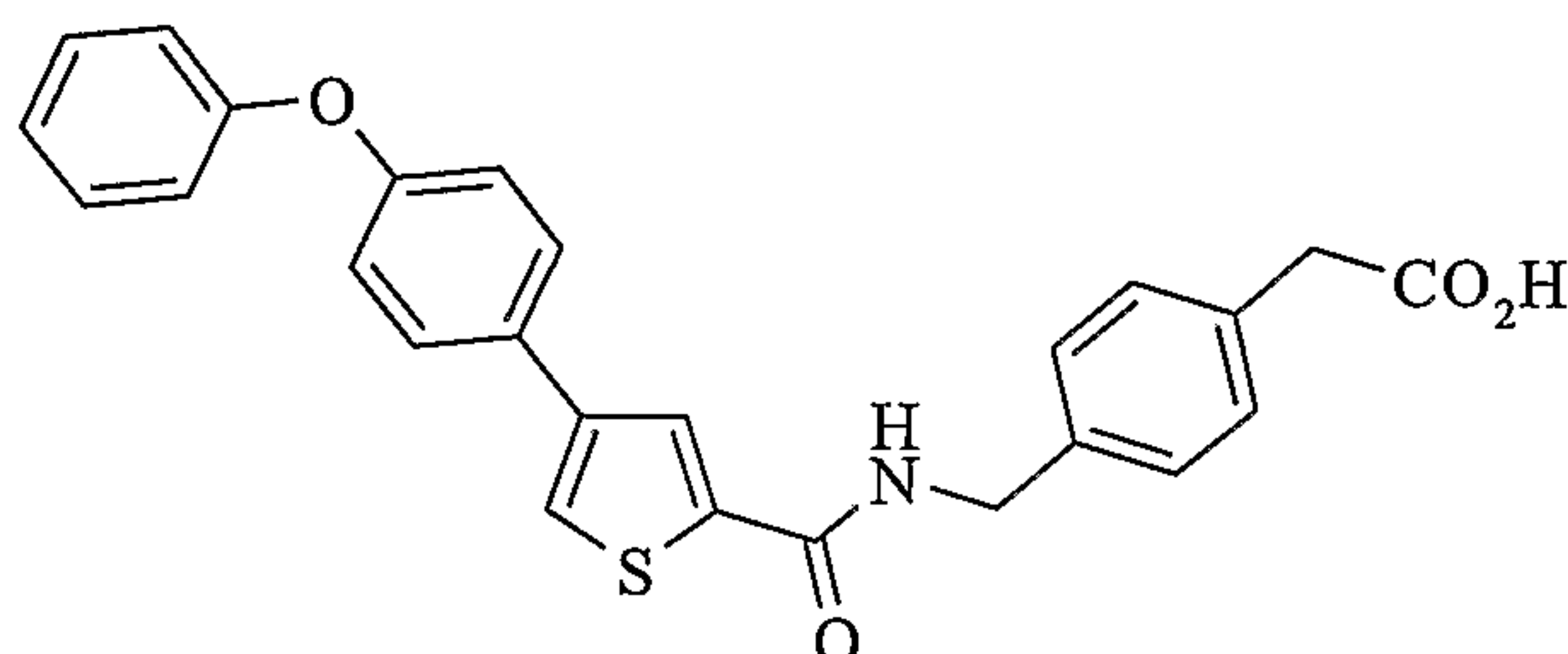
Rendement : 100 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,0 (s, 1H), 8,35 (bs, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,10 (m, 2H) ;

SM : MH⁺ 428; 472 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 81 : Acide 2-[4-({[4-(4-phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique



Stade 1 : 2-(4-{[(4-Bromothièn-2-yl)carboxamido]méthyl}phényl)acétate d'éthyle

5 Le produit (135,0 mg) est obtenu selon le procédé de la préparation 17, en utilisant comme substrat le produit obtenu dans la préparation 11.

Rendement : 49 %

SM : MH⁺383

Stade 2: 2-[4-{[4-(4-Phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl]phényl)-acétate d'éthyle

10

Le produit (164,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 et co-substrat l'acide (4-phénoxyphényl)boronique.

Rendement : 58 %

HPLC : 100 %

15

Stade 3: Acide 2-[4-({[4-(4-phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique

Le produit (122,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2.

20

Rendement : 97 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,1 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 7,0 (m, 4H), 4,5 (d, 2H), 3,5 (s, 2H)

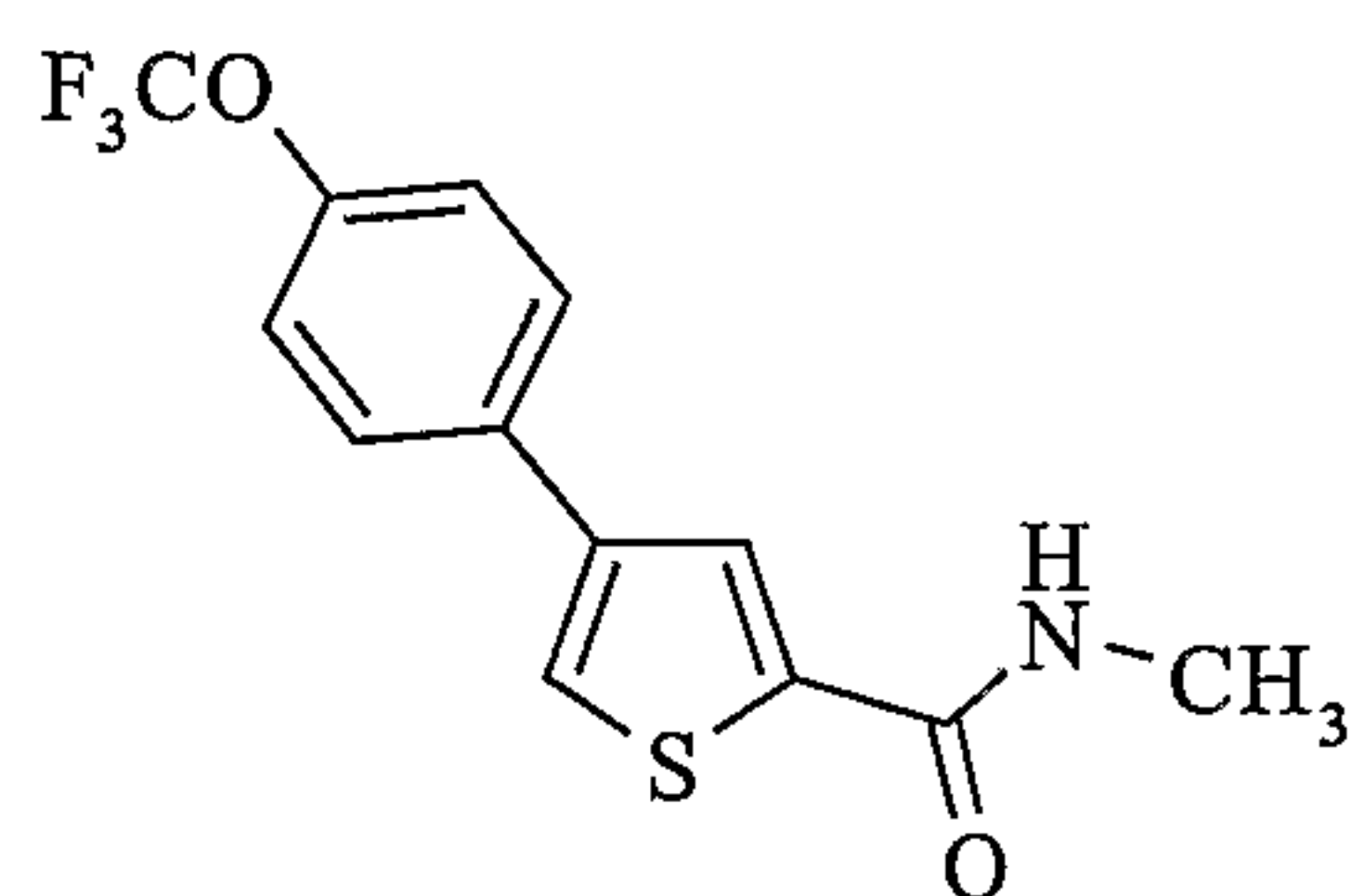
SM : MH⁻ 528

HPLC : 100 %

25

Exemple 82 : 4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-méthylthiophène-2-carboxamide

113



Le produit (112,9 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2 de la préparation 5 et co-substrat la méthylamine.

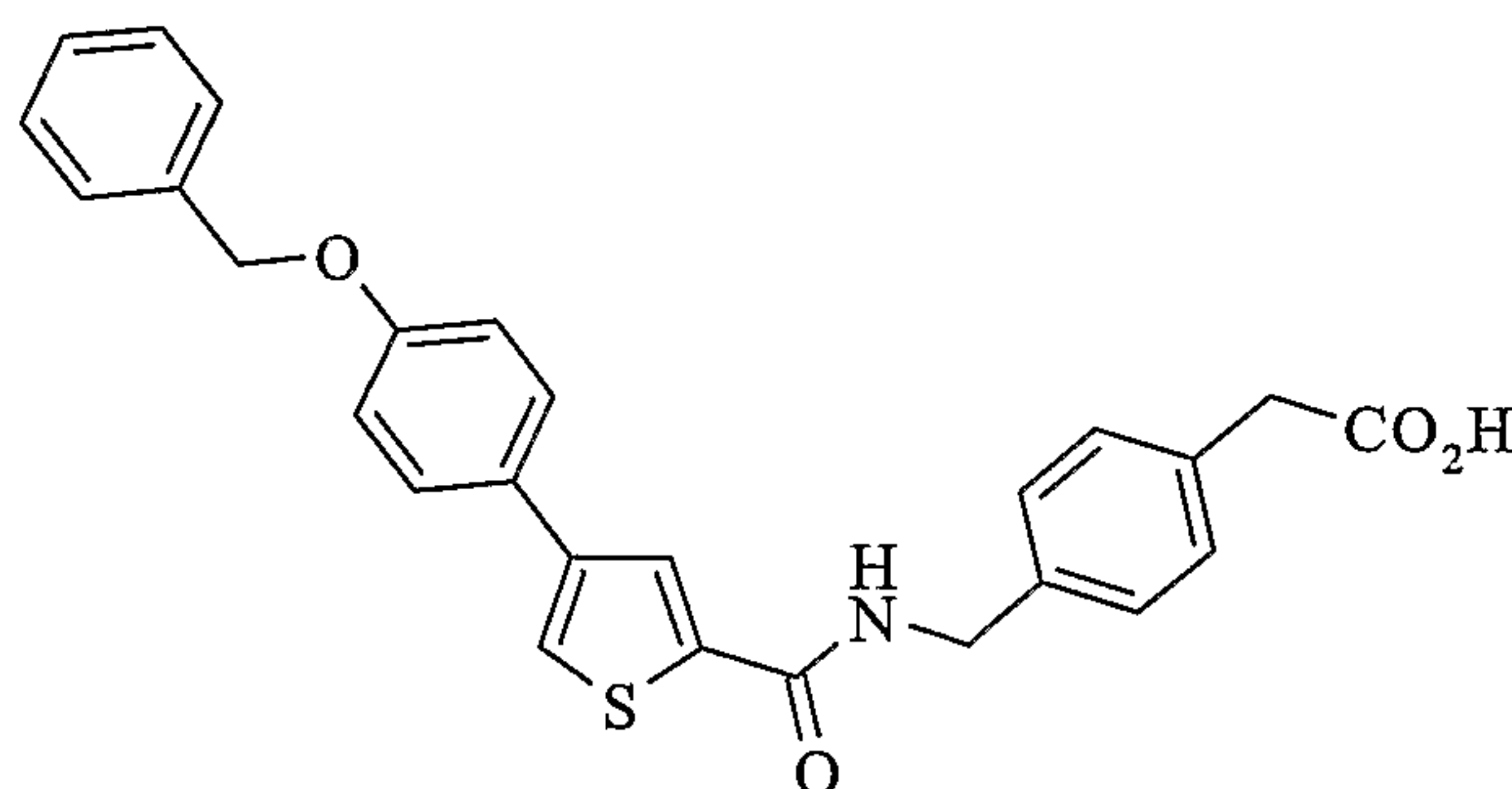
5 Rendement : 43 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,60 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 2,80 (d, 3H)

SM : MH^+ 302; 346 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

10 **Exemple 83 : Acide 2-[4-({[4-(4-benzyloxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique**



Stade 1: 2-[4-({[4-(4-Benzyloxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétate d'éthyle

15 Le produit (45,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 de l'exemple 81 et co-substrat l'acide (4-benzyloxyphényl)boronique.

Rendement : 47 %

HPLC : 100 %

20 **Stade 2: Acide 2-[4-({[4-(4-benzyloxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique**

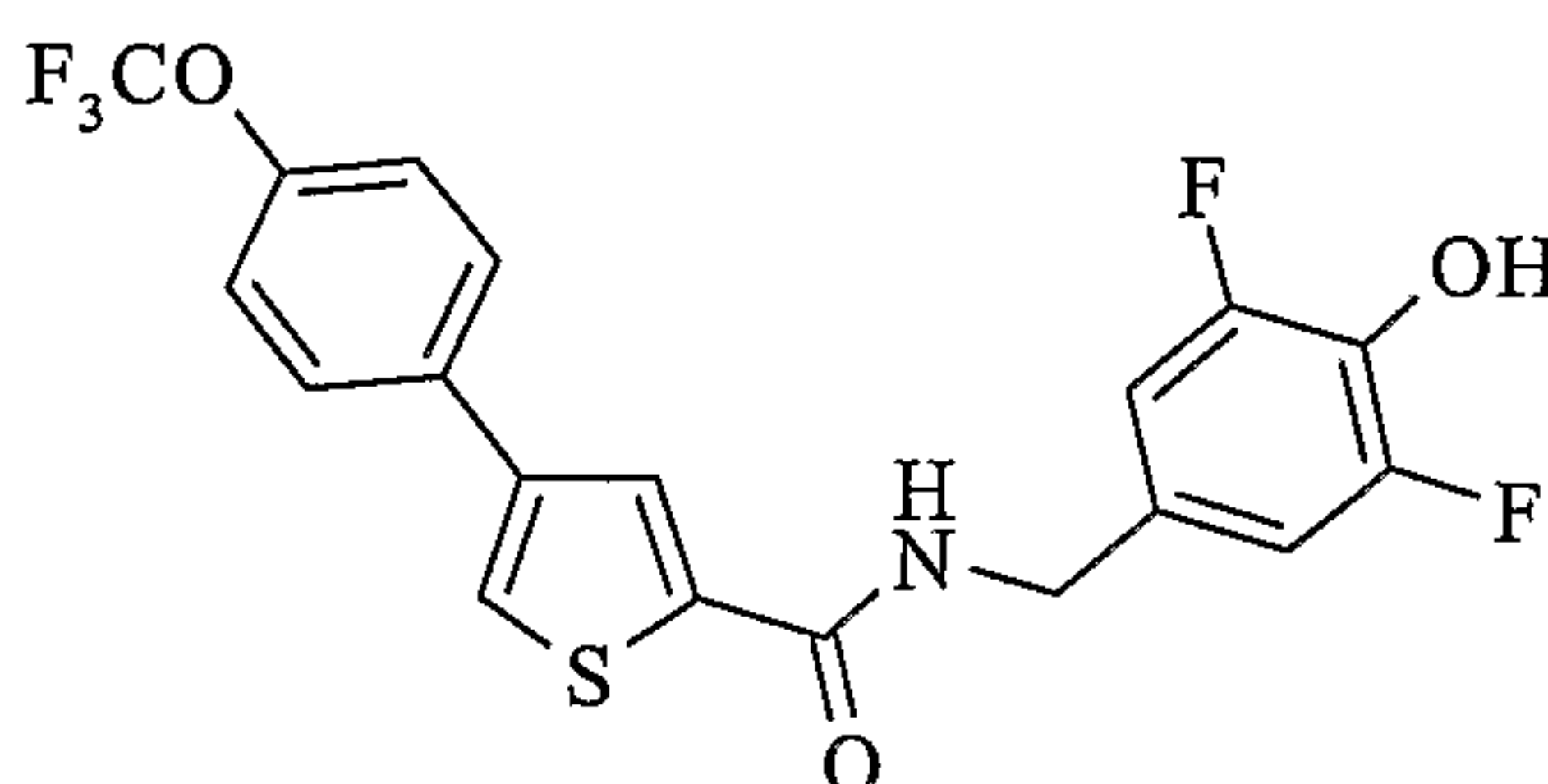
Le produit (40,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 2.

Rendement : 95 %

5 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (m, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 5,2 (s, 2H), 4,4 (d, 2H), 3,5 (s, 2H)

HPLC : 96,6 %

Exemple 84 : *N*-(3,5-Difluoro-4-hydroxybenzyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl) thiophène-2-carboxamide



10

Stade 1: 4-(Aminométhyl)-2,6-difluorophénol

Le produit (409,0 mg) est obtenu en appliquant le procédé décrit dans les stades 2 et 3 de la préparation 8, en utilisant comme substrat le 4-bromo-2,6-difluorophénol.

Rendement : 74 %

15 SM : MH⁺ 160, MH⁻ 158

HPLC : 100 %

Stade 2: *N*-(3,5-Difluoro-4-hydroxybenzyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl) thiophène-2-carboxamide

20 Le produit (49,0 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80, en utilisant comme substrat le produit obtenu au stade 1 et co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5.

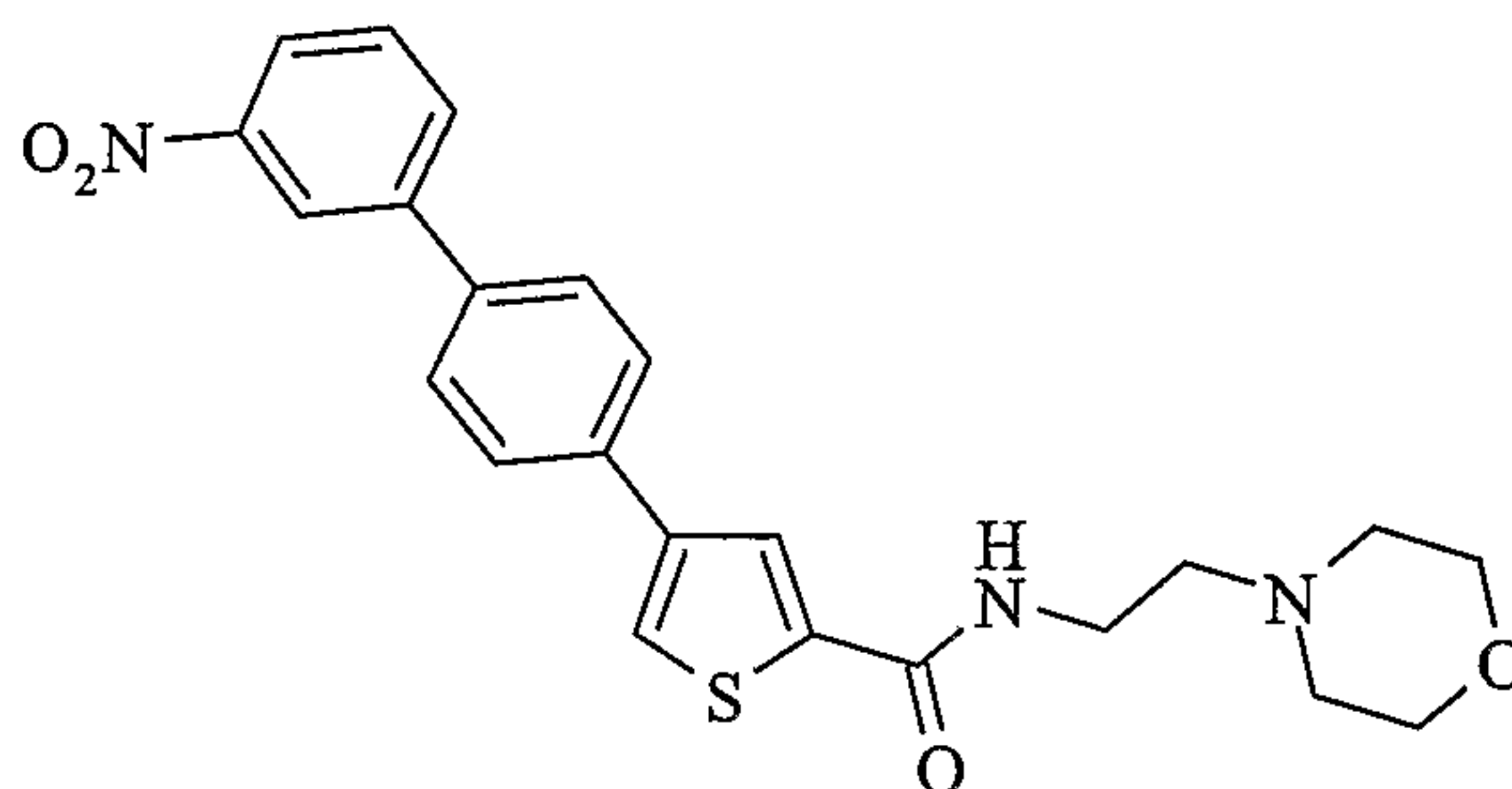
Rendement : 42 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 10,25 (s, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,4 (d, 2H)

25 HPLC : 100 %

SM : MH⁺ 430, MH⁻ 428

Exemple 85 : 4-[4-(3-Nitrophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)
thiophène-2-carboxamide



Le produit (66,2 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-
substrat l'acide (3-nitrophényl)boronique.

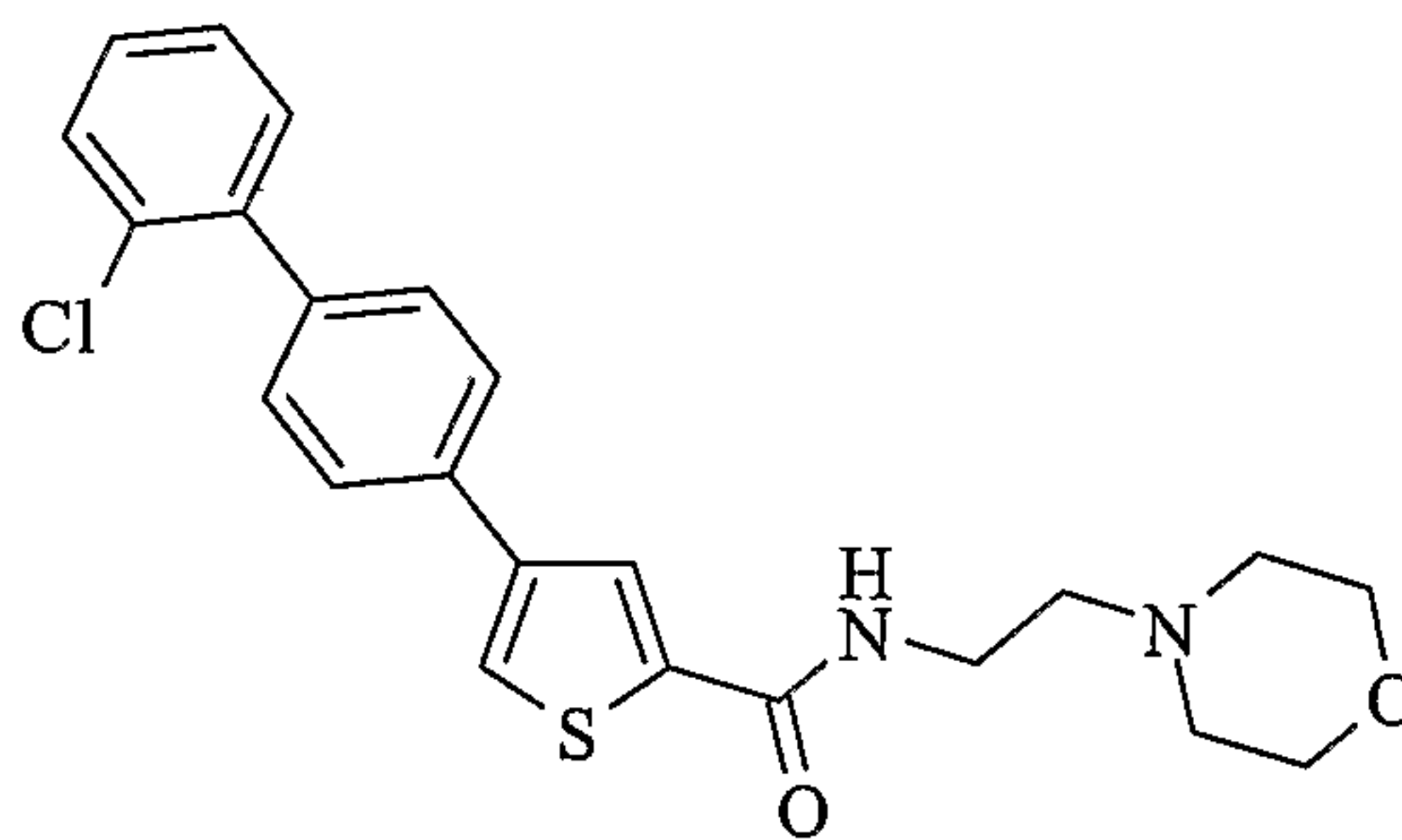
Rendement : 59,8 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,80
(m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,92 (m, 2H), 8,22 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (m, 2H)

SM : MH^+ 438

HPLC : 99,2 %

Exemple 86 : 4-[4-(2-Chlorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)
thiophène-2-carboxamide



Le produit (36,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-
substrat l'acide (2-chlorophényl)boronique.

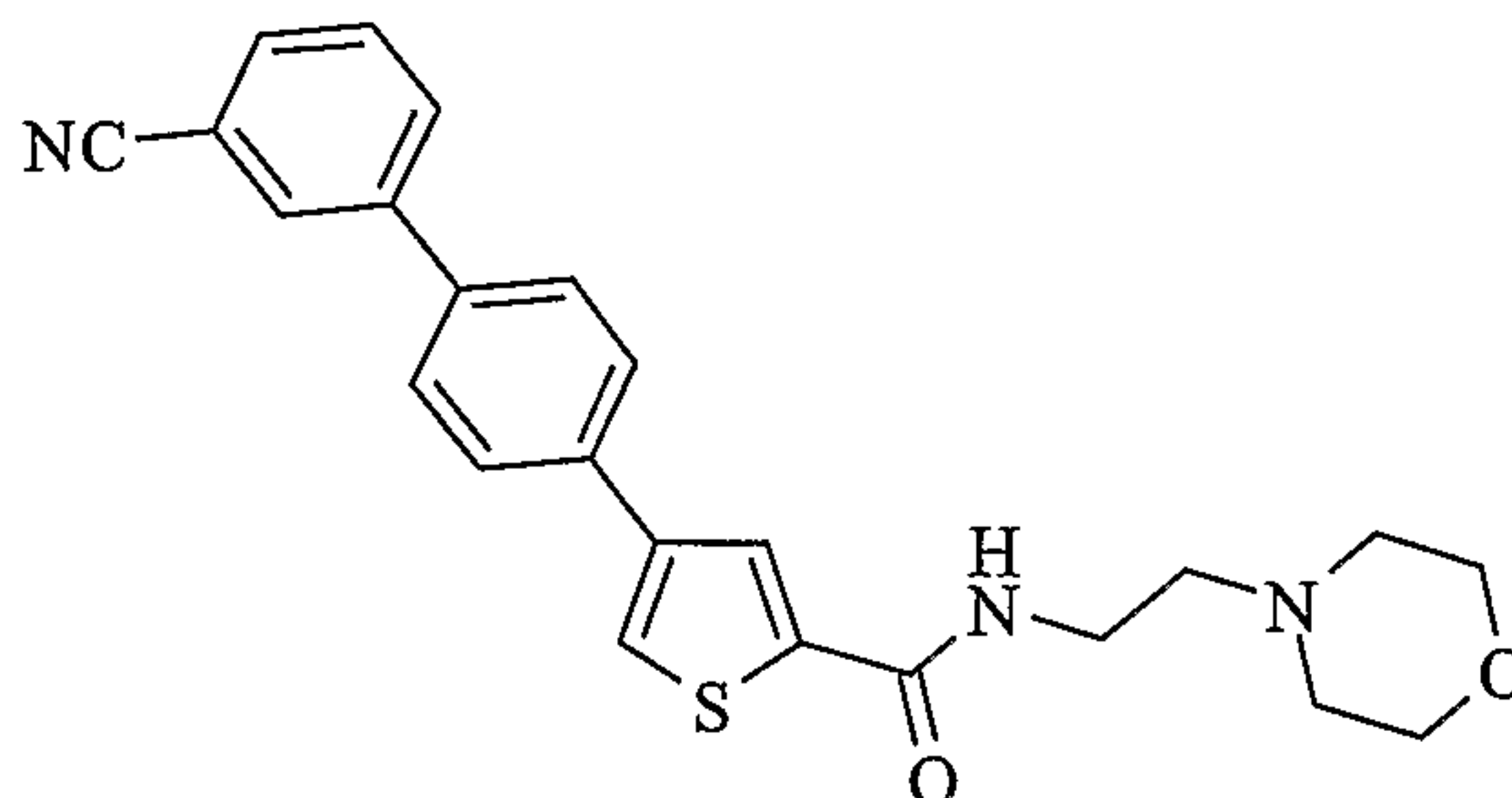
Rendement : 33,6 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,45
(m, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 427,5

HPLC : 97,7 %

Exemple 87 : 4-[4-(3-Cyanophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)

thiophène-2-carboxamide

Le produit (66,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (3-cyanophényl)boronique.

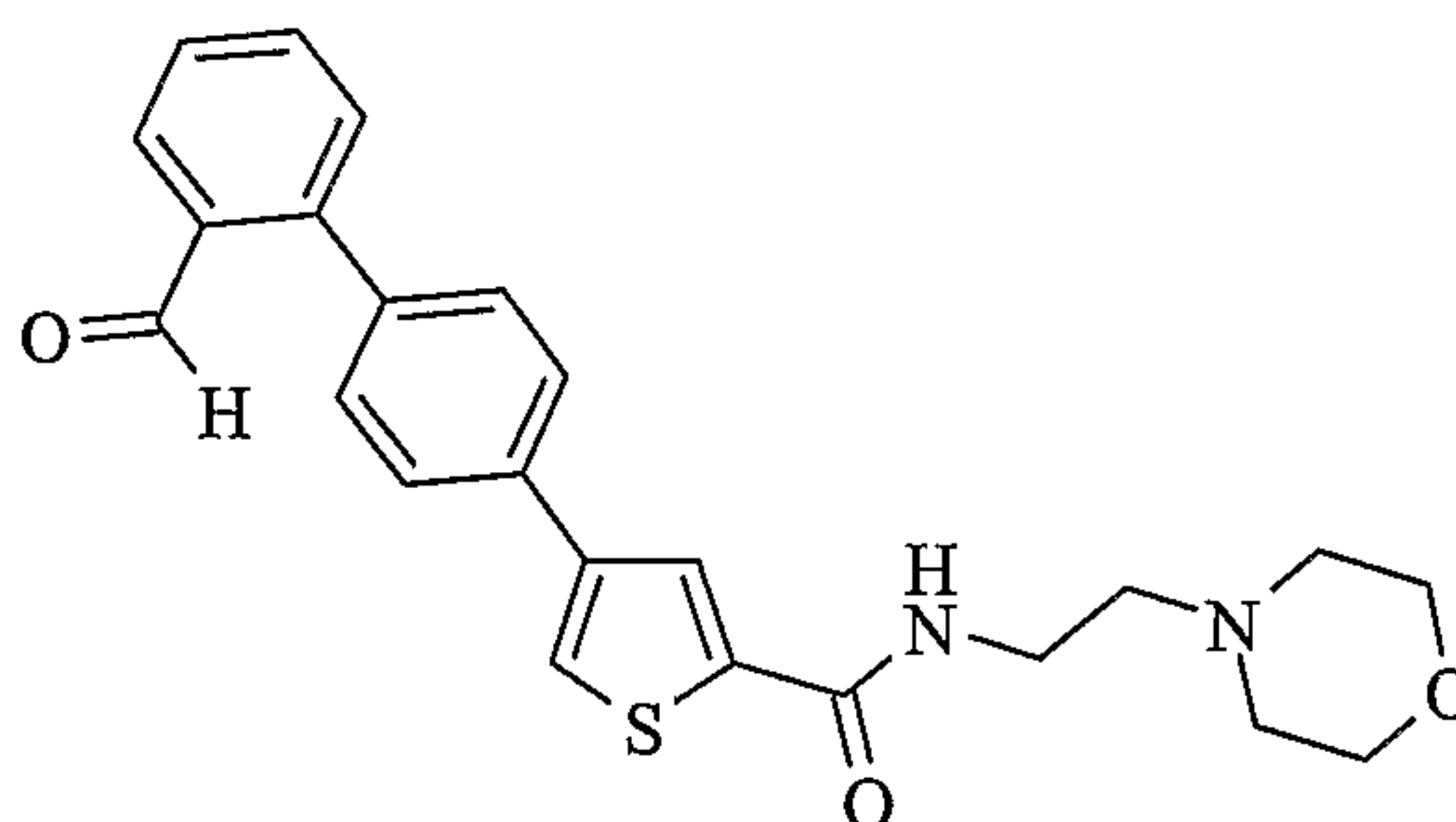
5 Rendement : 62,9 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,85 (m, 5H), 8,10 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H);

SM : MH^+ 418

HPLC : 98,3 %

10 **Exemple 88 : 4-[4-(2-Formylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)**
thiophène-2-carboxamide



Le produit (61,9 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide 2-(formylphényl)boronique.

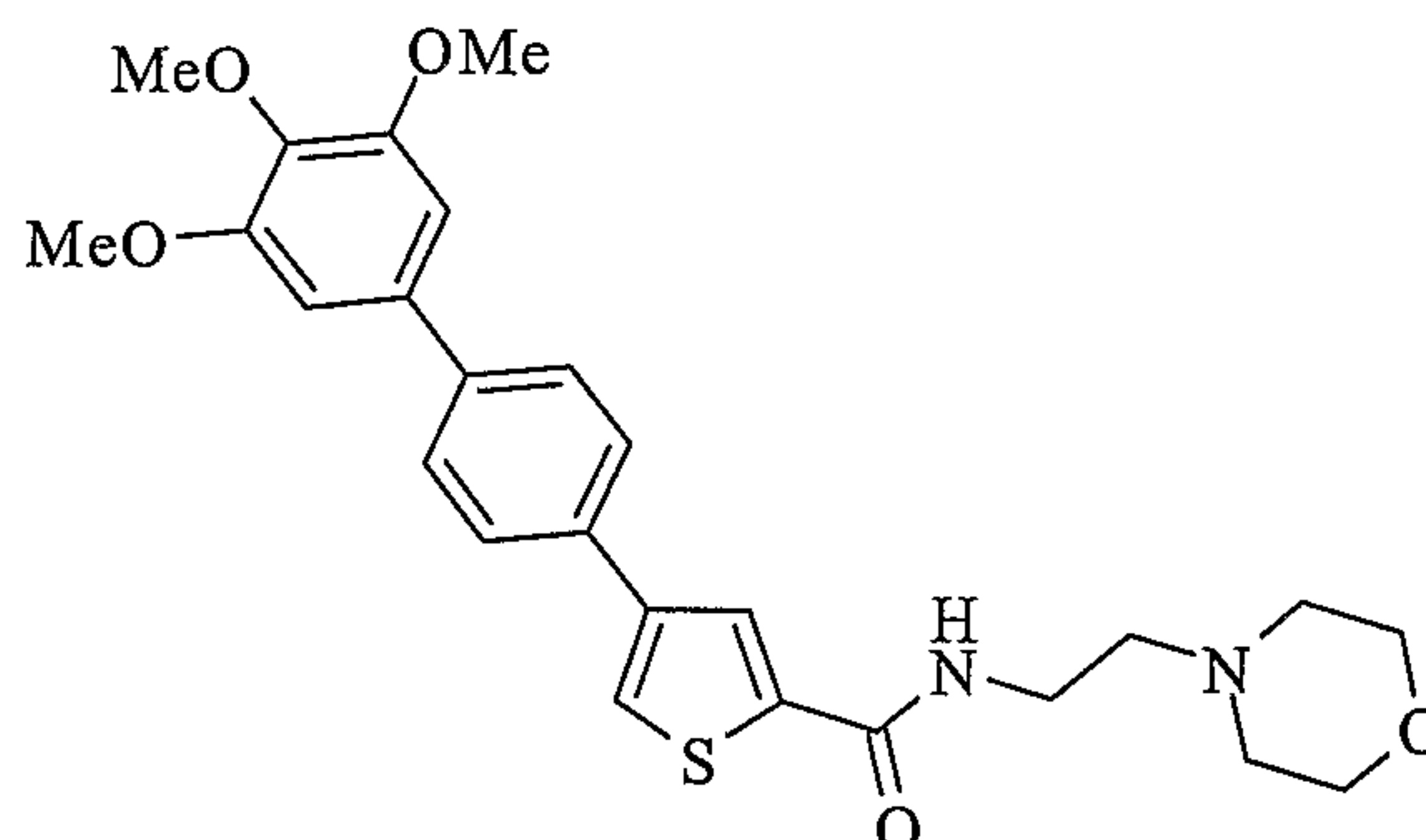
15 Rendement : 58,2 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,57 (m, 4H), 7,77 (m, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H), 9,95 (s, 1H)

SM : MH^+ 421

20 HPLC : 97,5 %

Exemple 89 : 4-[4-(3,4,5-Triméthoxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)

thiophène-2-carboxamide

Le produit (77,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (3,4,5-triméthoxyphényl)boronique.

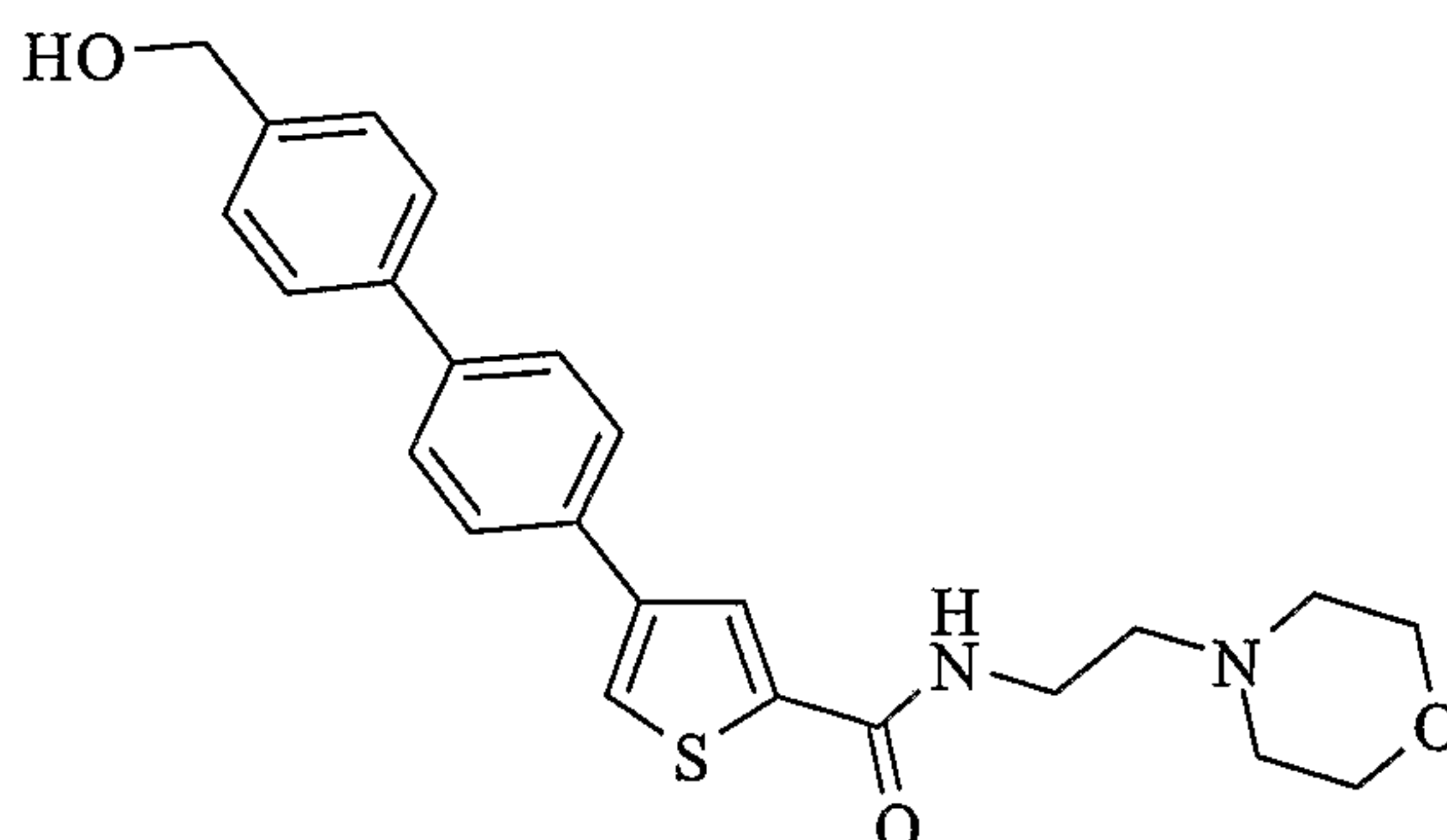
5 Rendement : 63,4 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 6,95 (s, 2H), 7,75 (s, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 483

HPLC : 100 %

10 **Exemple 90 :** 4-{4-[(4-Hydroxyméthyl)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide



Le produit (82,9 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide [4-(hydroxyméthyl)phényl]boronique.

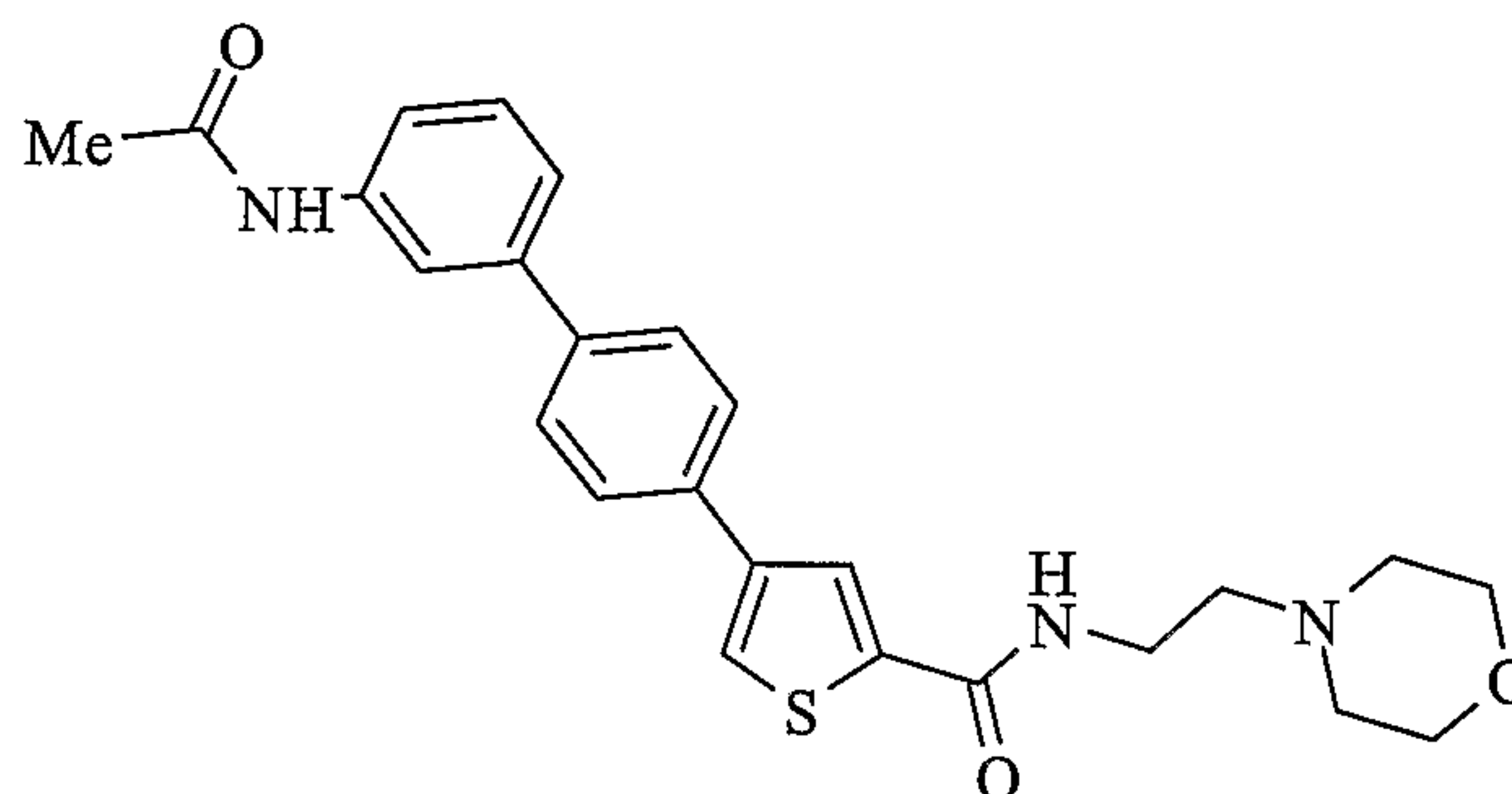
15 Rendement : 77,6 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 4,55 (s, 2H), 5,22 (bs, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (s, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (bs, 1H)

SM : MH^+ 423

20 HPLC : 100 %

Exemple 91 : 4-[4-(3-Acétamidophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl) thiophène-2-carboxamide



Le produit (100,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide (3-acétamidophényl)boronique.

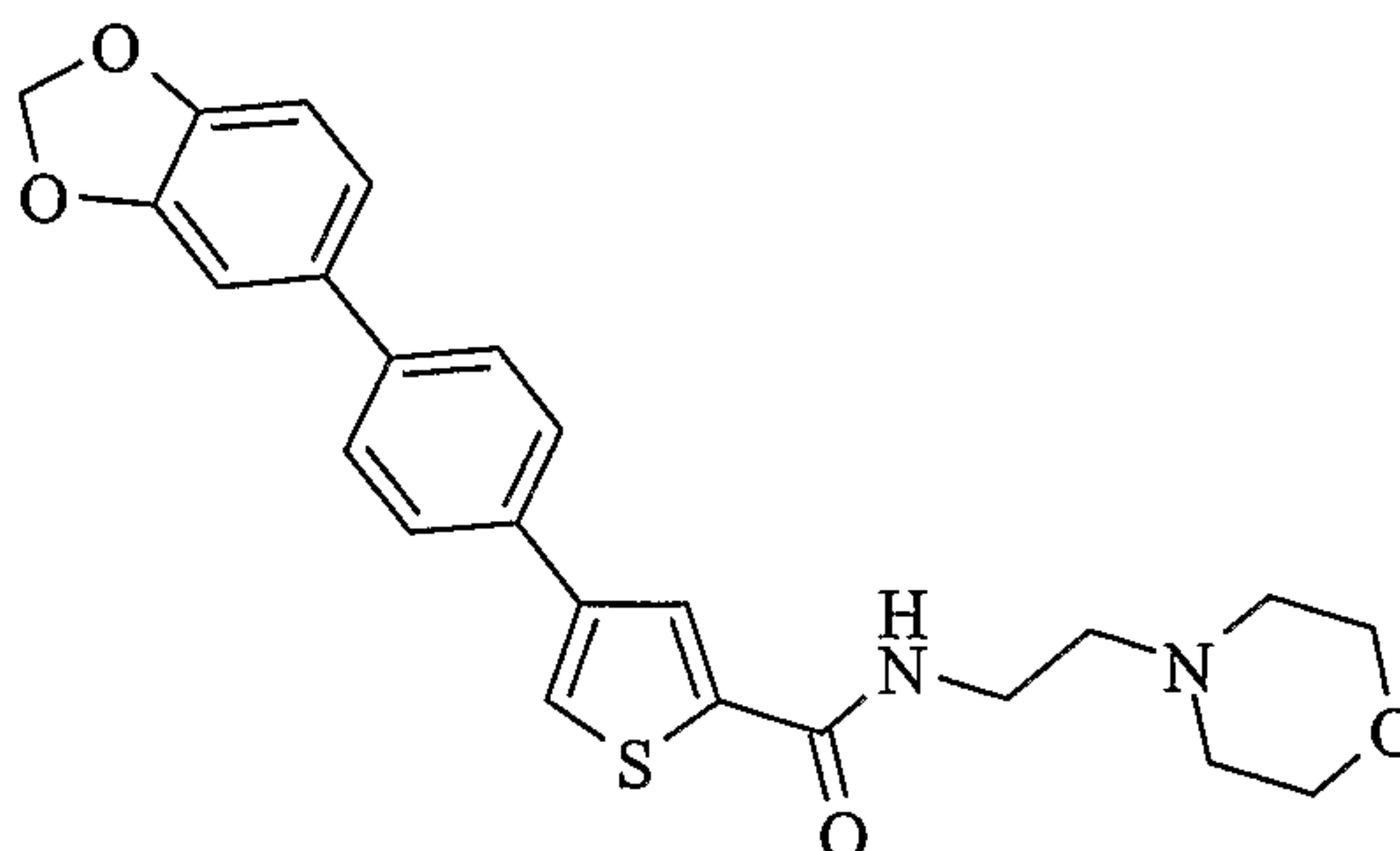
Rendement : 88,2 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,55 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H)

SM : MH^+ 451

HPLC : 100 %

Exemple 92 : 4-{4-[(3,4-Méthylènedioxy)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl) thiophène-2-carboxamide



Le produit (121,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 72, en utilisant comme co-substrat l'acide [3,4-(méthylènedioxy)phényl]boronique.

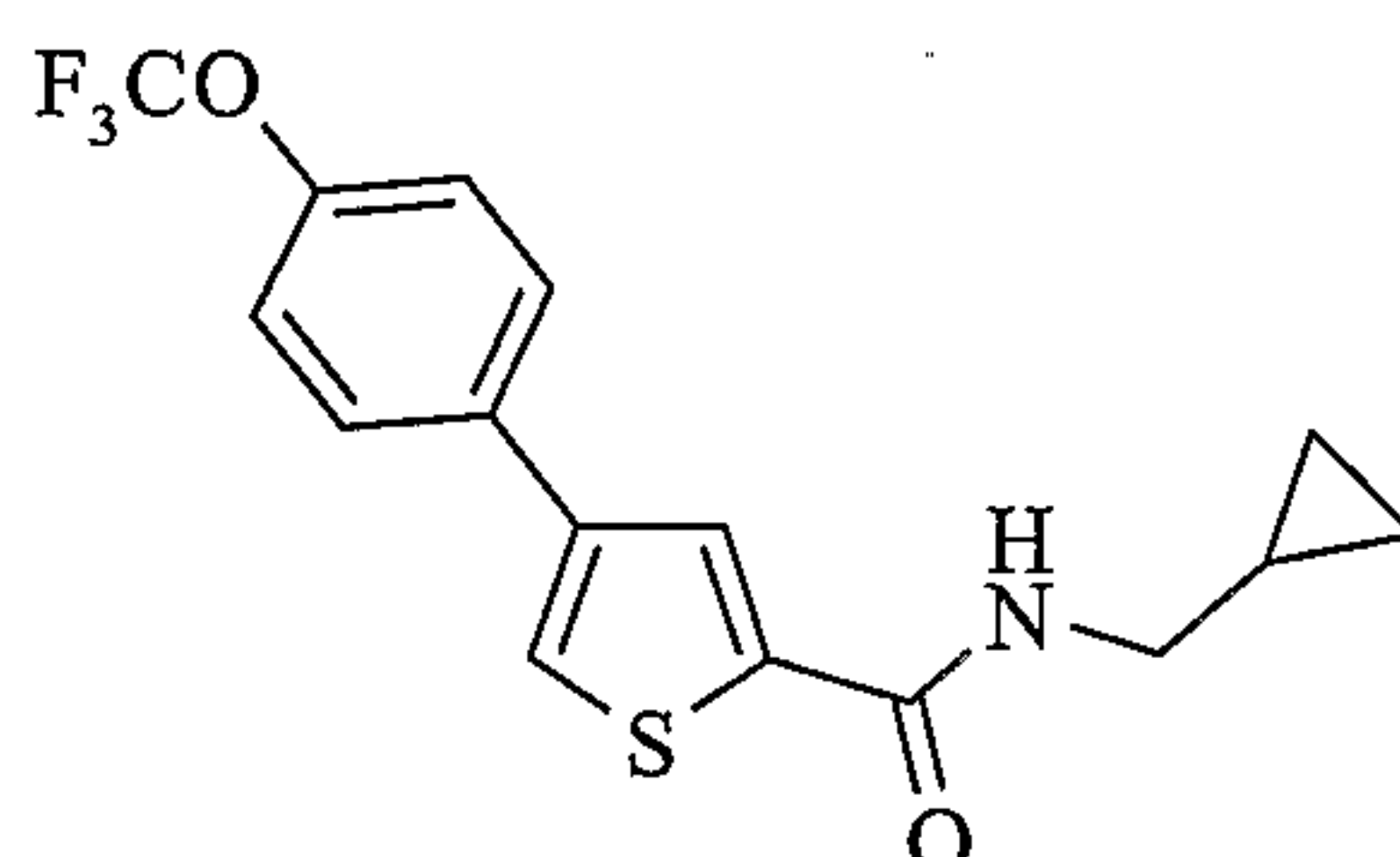
Rendement : 99,2 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 2,45 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 6,175 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H)

SM : MH^+ 437

HPLC : 96,9 %

Exemple 93 : *N*-(Cyclopropylméthyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carboxamide



5 Le produit (146,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la cyclopropylméthylamine.

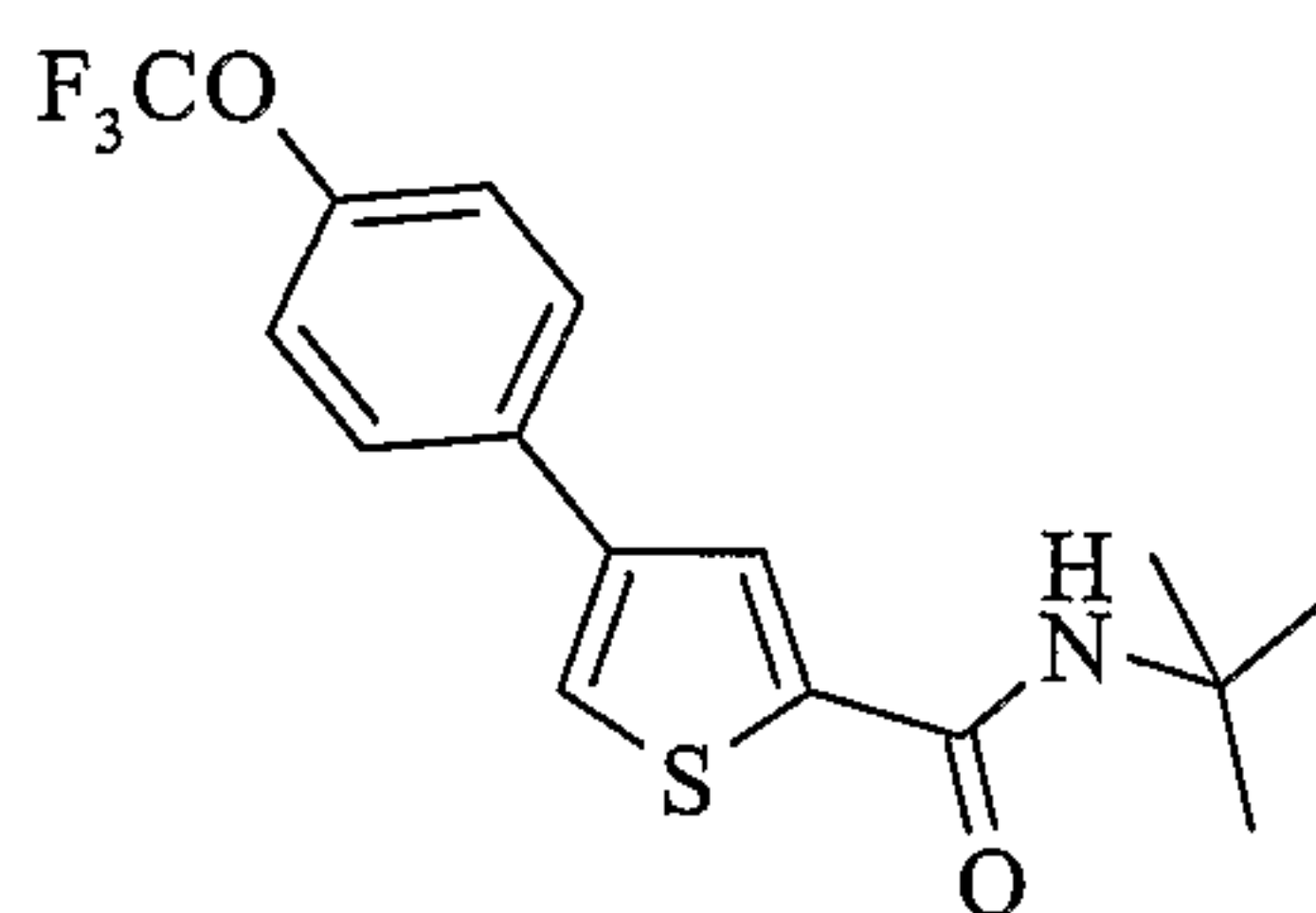
Rendement : 41 %

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,1 (bs, 1H), 3,3 (m, 2H), 1,2 (m, 1H), 0,8 (m, 2H), 0,3 (m, 2H)

SM : MH⁺ 342; 386 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 94 : *N*-(*tert*-Butyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carboxamide



15 Le produit (171,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la *tert*-butylamine.

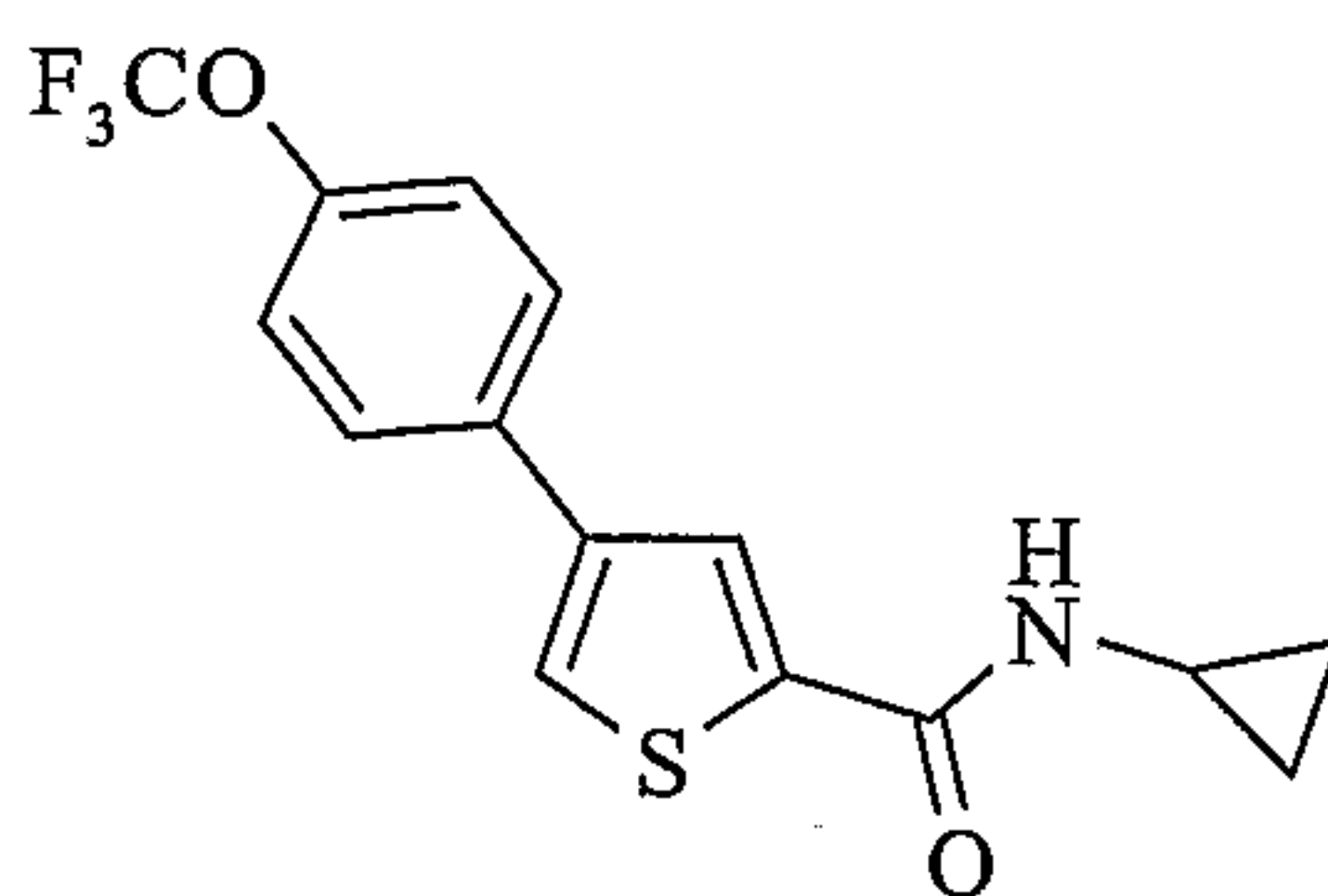
Rendement : 47.8 %

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 5,9 (bs, 1H), 1,5 (s, 9H)

SM : MH⁺ 344; 388 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 95 : *N*-(Cyclopropyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényle]thiophène-2-carboxamide



Le produit (168,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant
5 comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la cyclopropylamine.

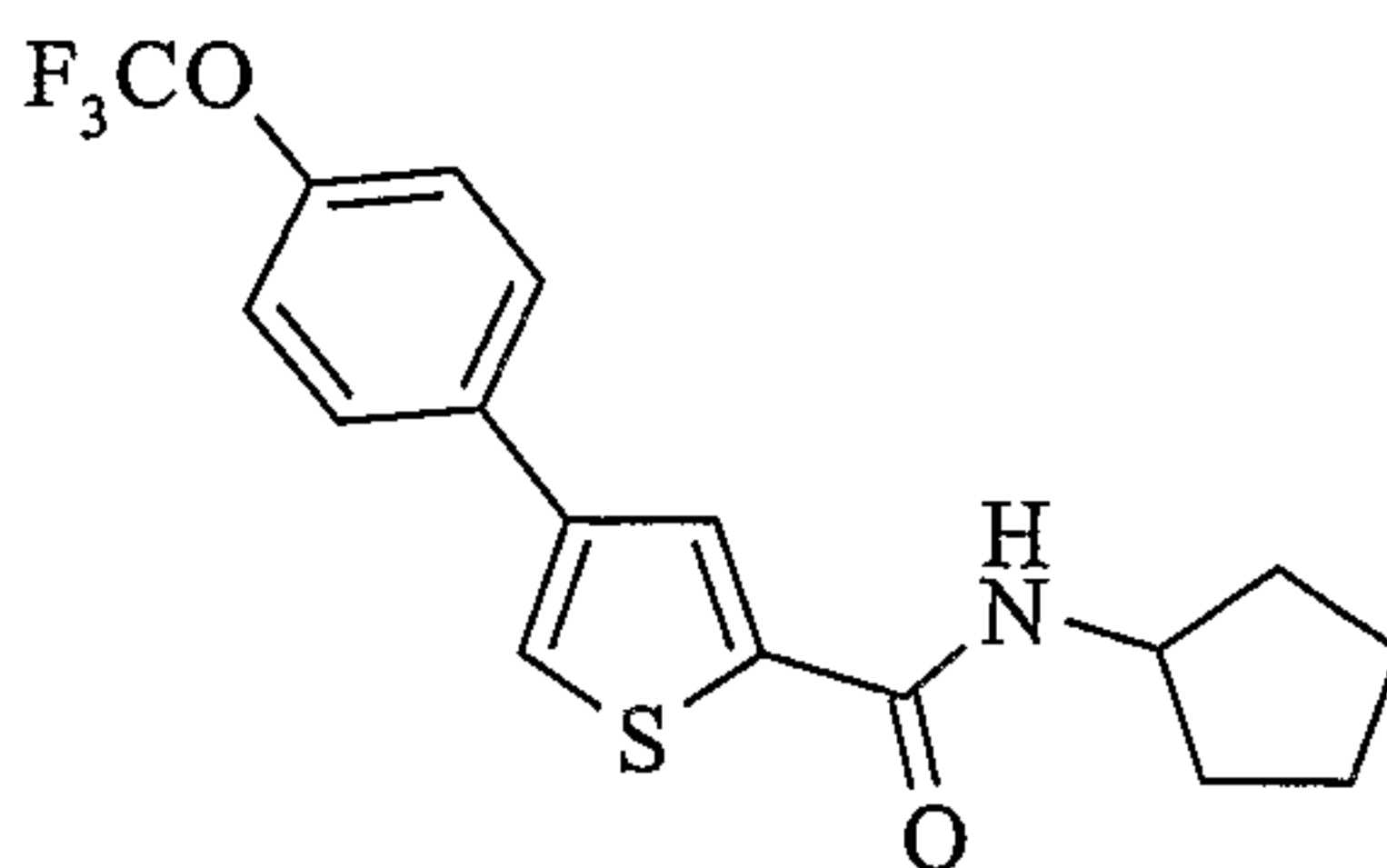
Rendement : 49,3 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 3H), 7,3 (m, 1H), 6,1 (bs, 1H), 2,9
(m, 1H), 0,9 (m, 2H), 0,7 (m, 2H)

10 SM : MH^+ 328; 362 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 96 : *N*-(Cyclopentyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényle]thiophène-2-carboxamide



15 Le produit (281,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant
comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la cyclopentylamine.

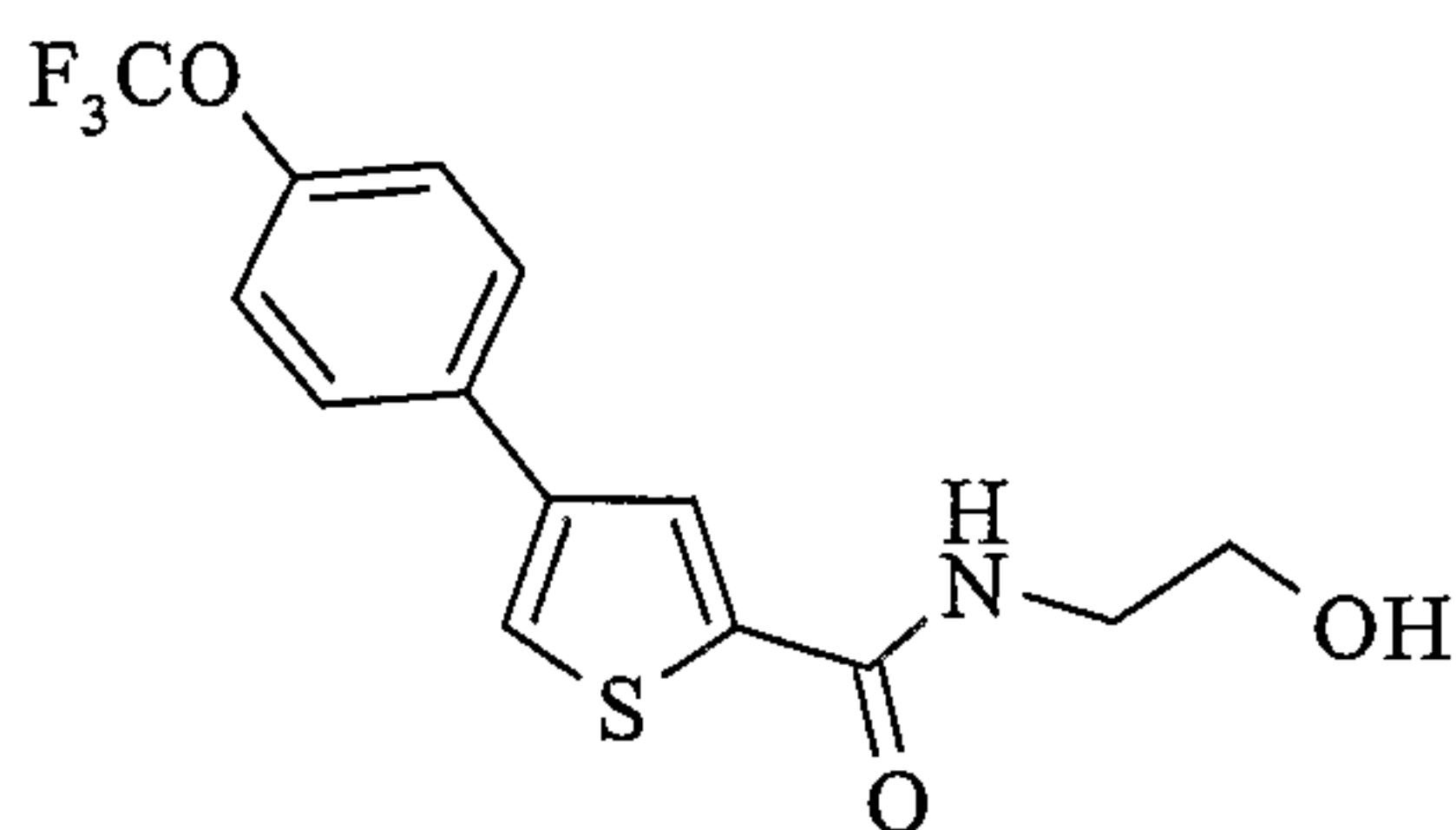
Rendement : 76 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,1 (bs, 1H),
20 4,5 (m, 1H), 2,2 (m, 2H), 1,8 (m, 4H), 1,7 (m, 2H)

SM : MH^+ 356; 400 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 97 : N-(2-Hydroxyéthyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carboxamide



Le produit (171,0 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant
5 comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la 2-éthanolamine.

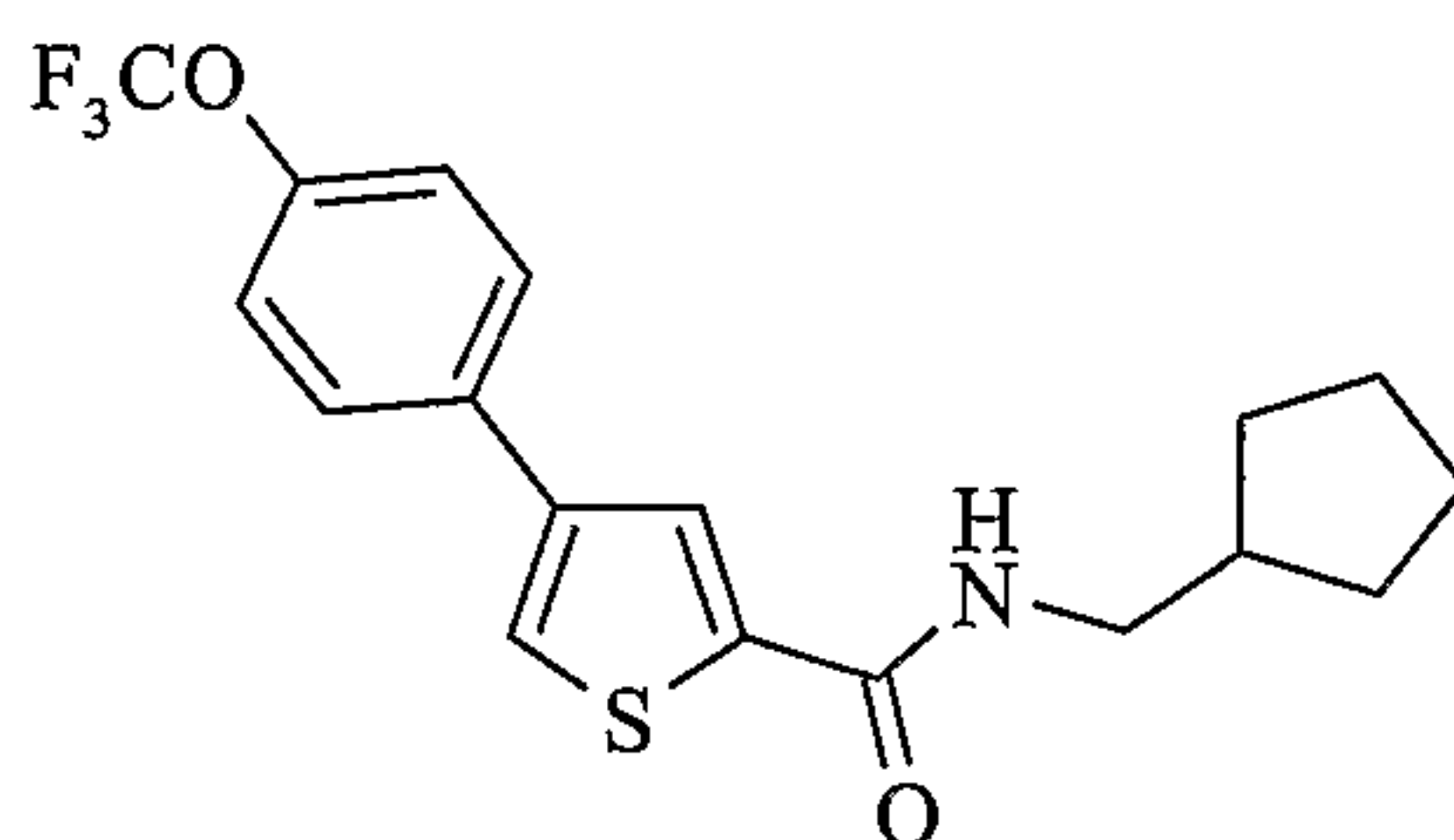
Rendement : 49,5 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,8 (bs, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (m, 2H),
4,8 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 2H)

10 SM : MH^+ 332; 376 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 98 : N-(Cyclopentylméthyl)-4-[(4-trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carboxamide



15 Le produit (95,6 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 80 stade 1, en utilisant
comme co-substrat le produit obtenu dans le stade 2 de la préparation 5 et la 1-cyclopentylméthanamine.

Rendement : 11 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,8 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,1 (m, 1H),
20 3,4 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 1,3 (m, 2H)

SM : MH^+ 370; 414 (+HCOOH)

HPLC : 100 %

Exemple 99 : Acide *trans*-4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl]

carboxamide}méthyl)-cyclohexane carboxylique , sel de sodium

50 mg du composé de l'exemple 35 en présence de NaOH (1,0 équivalent) dans 2 ml de méthanol sont agités 15 minutes à 0°C, puis 30 minutes à 25°C. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite afin d'obtenir 42 mg du produit désiré.

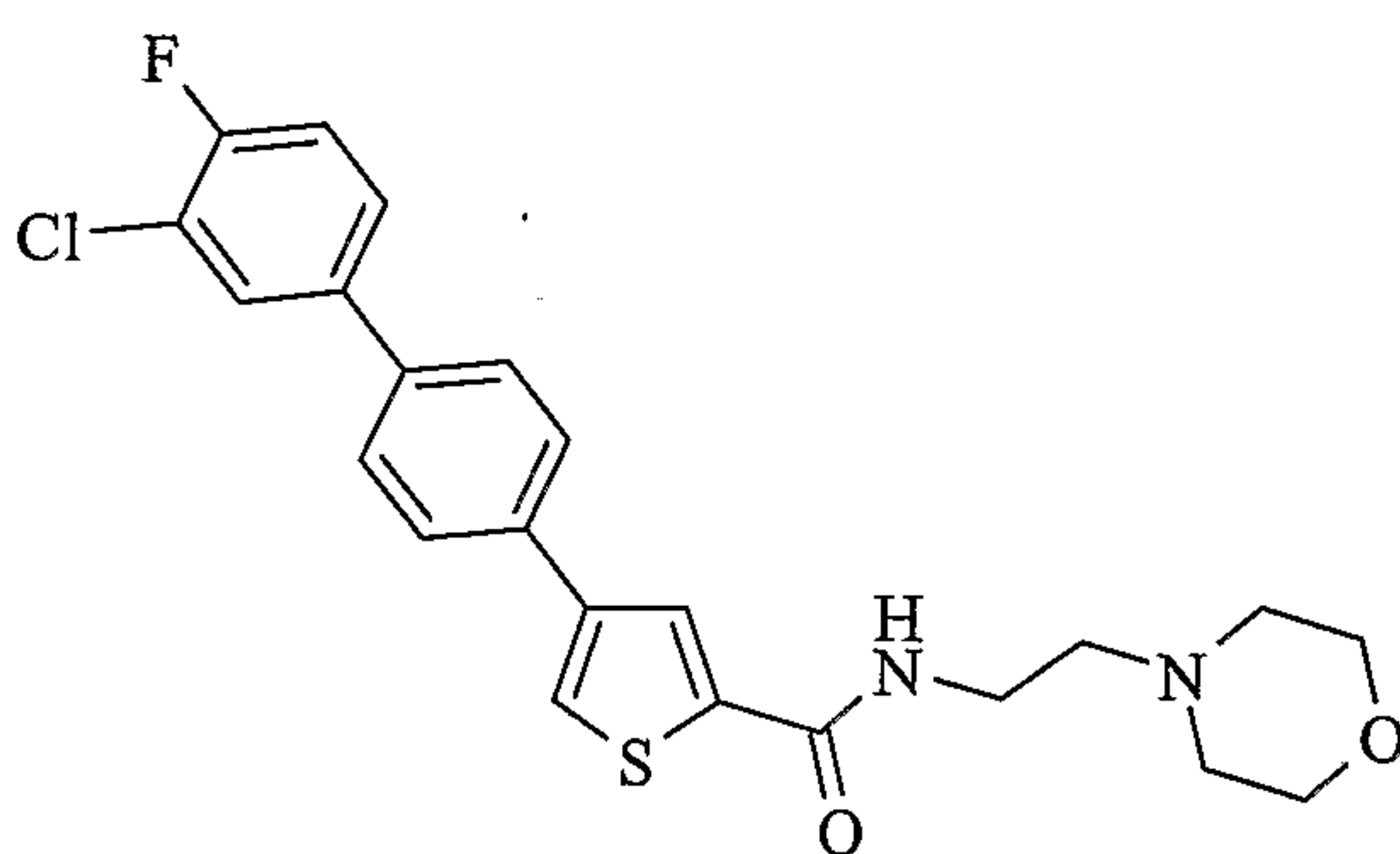
Rendement : 79 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,4 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 3,08(m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,7 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,85 (m, 2H)

SM : MH⁺ 427 MH⁻ (+HCOOH) 472

HPLC : 100 %

Exemple 100 : 4-{4-[(3-Chloro-4-fluoro)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl) thiophène-2-carboxamide



Le produit (35,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrats le composé de l'exemple 71 et l'acide [(3-chloro-4-fluoro)phényl]-boronique.

Rendement : 31 %

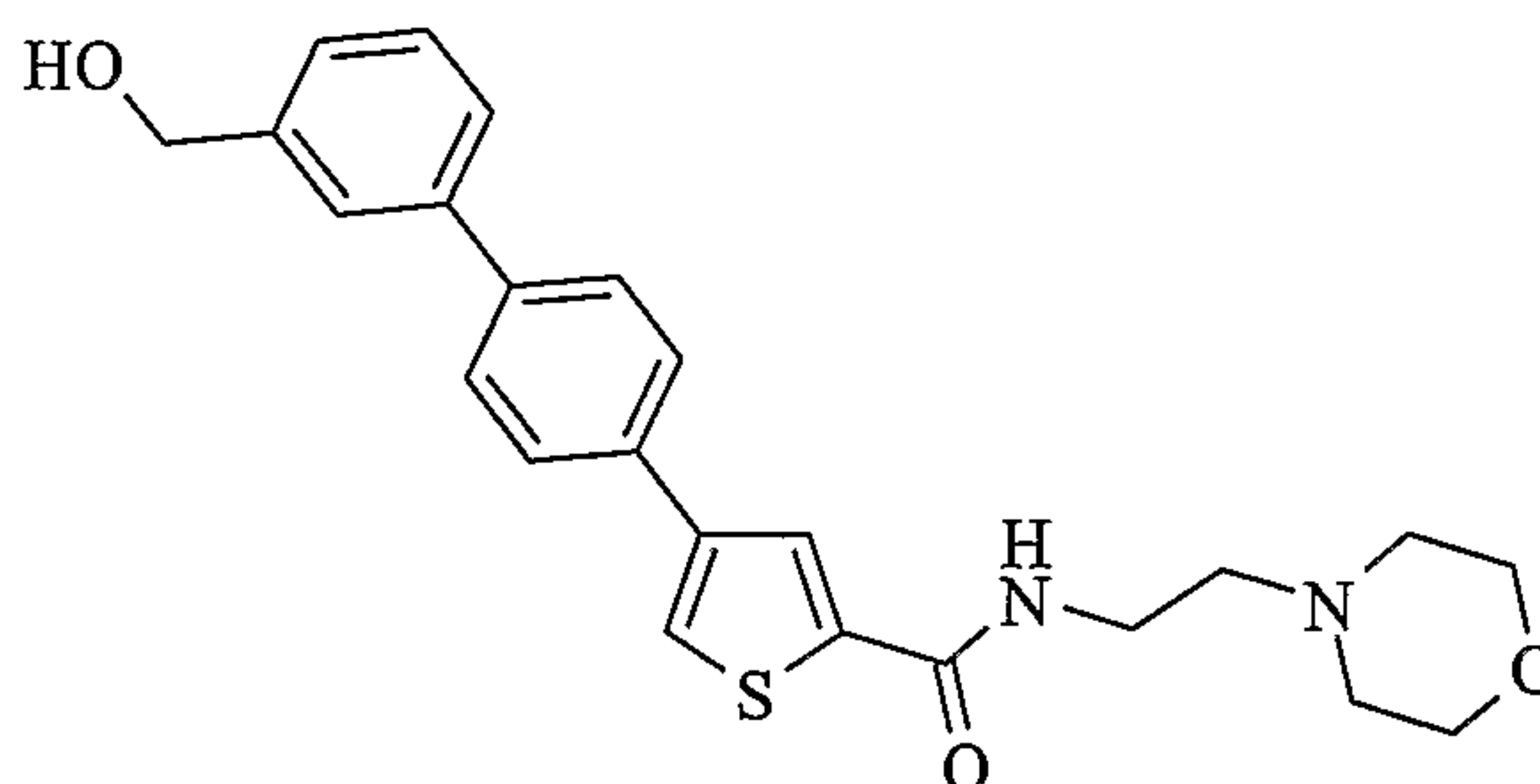
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,55 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,8 (m, 5H), 7,5 (m, 1H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,45 (m, 4H)

SM : MH⁺ 445

HPLC : 98,1 %

Exemple 101 : 4-{4-[(3-Hydroxyméthyl)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl) thiophène-2-carboxamide

123



Le produit (172,8 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrats le composé de l'exemple 71 et l'acide [(3-hydroxyméthyl)phényl]-boronique.

Rendement : 64 %

5 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,5 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 5,25 (t, 1H), 4,60 (d, 2H), 3,6 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,45 (m, 4H)

SM : MH^+ 423

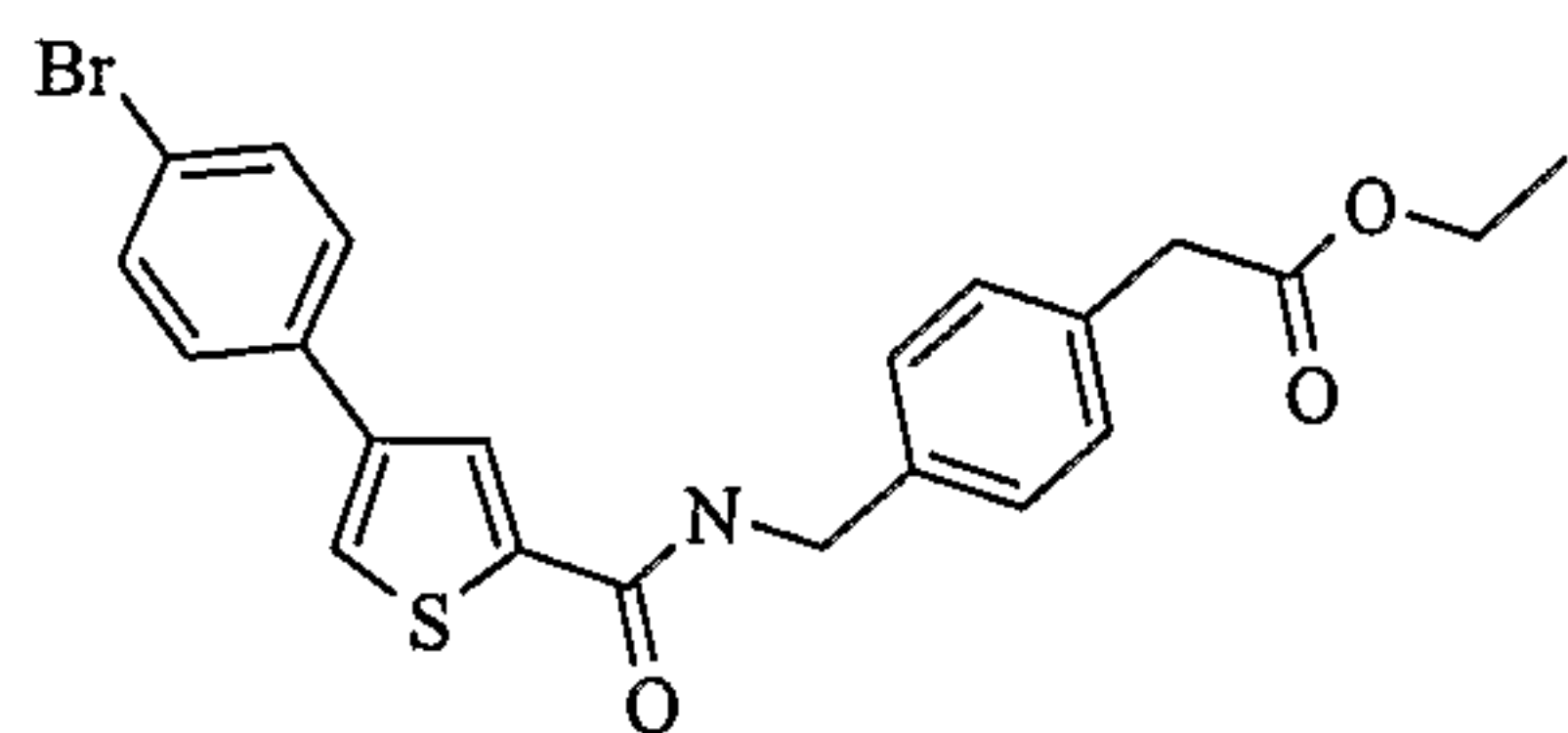
HPLC : 97,0 %

10

Exemple 102 : 2-[4-({[4-(4'-Propionyl-4-biphényl)-thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle

Stade 1: 2-[4-({[4-(4-Bromophényl)-thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétate d'éthyle

15



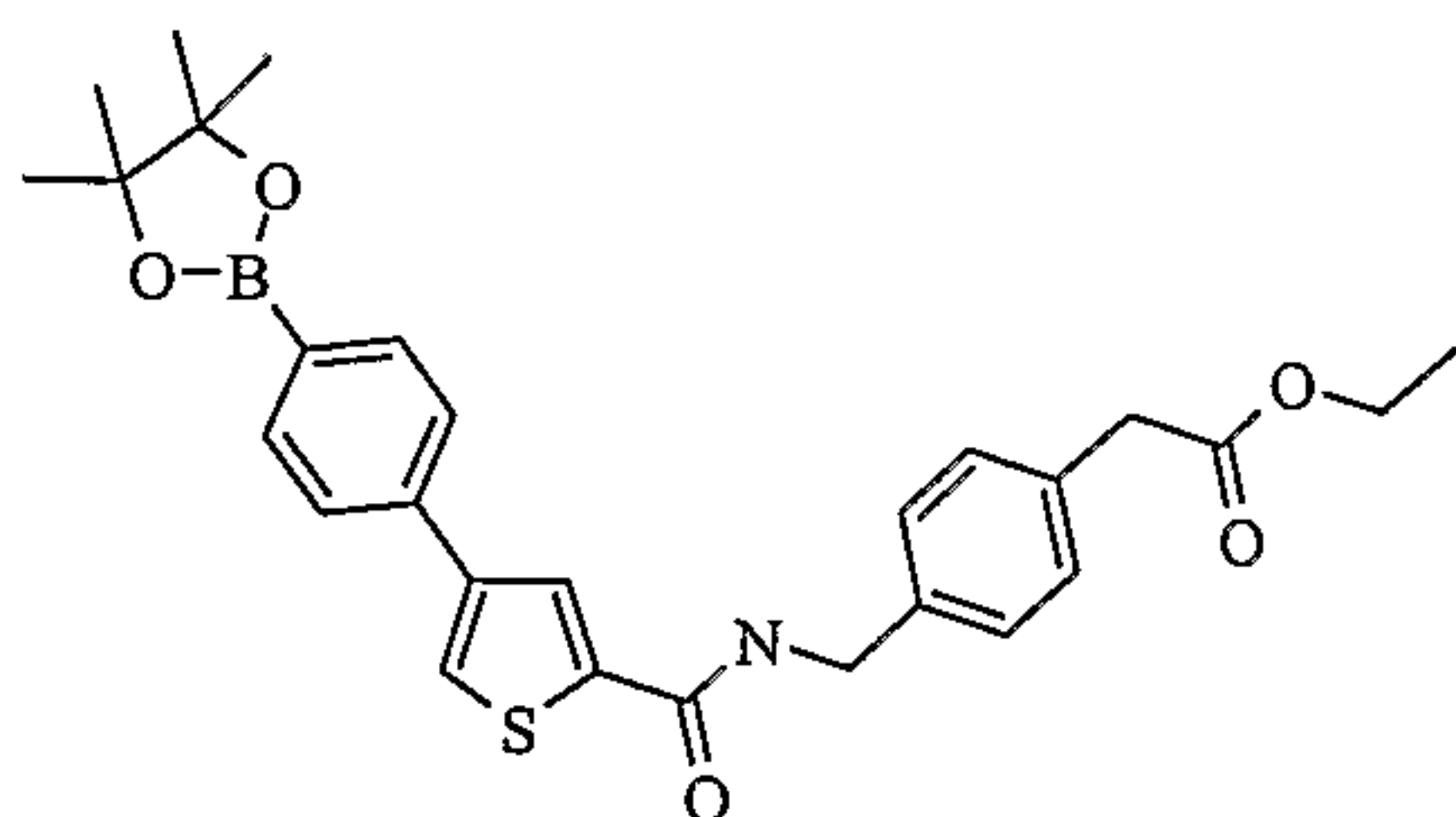
Le produit (16,37g) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 1, en utilisant comme substrats le composé obtenu dans le stade 2 de l'exemple 71 et le composé obtenu dans la préparation 11.

20 Rendement : 75 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,30 (bs, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,20 (t, 3H)

Stade 2: 2-[4-[(4-[4-(Pinacolboro)phényl]-thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétate d'éthyle

25

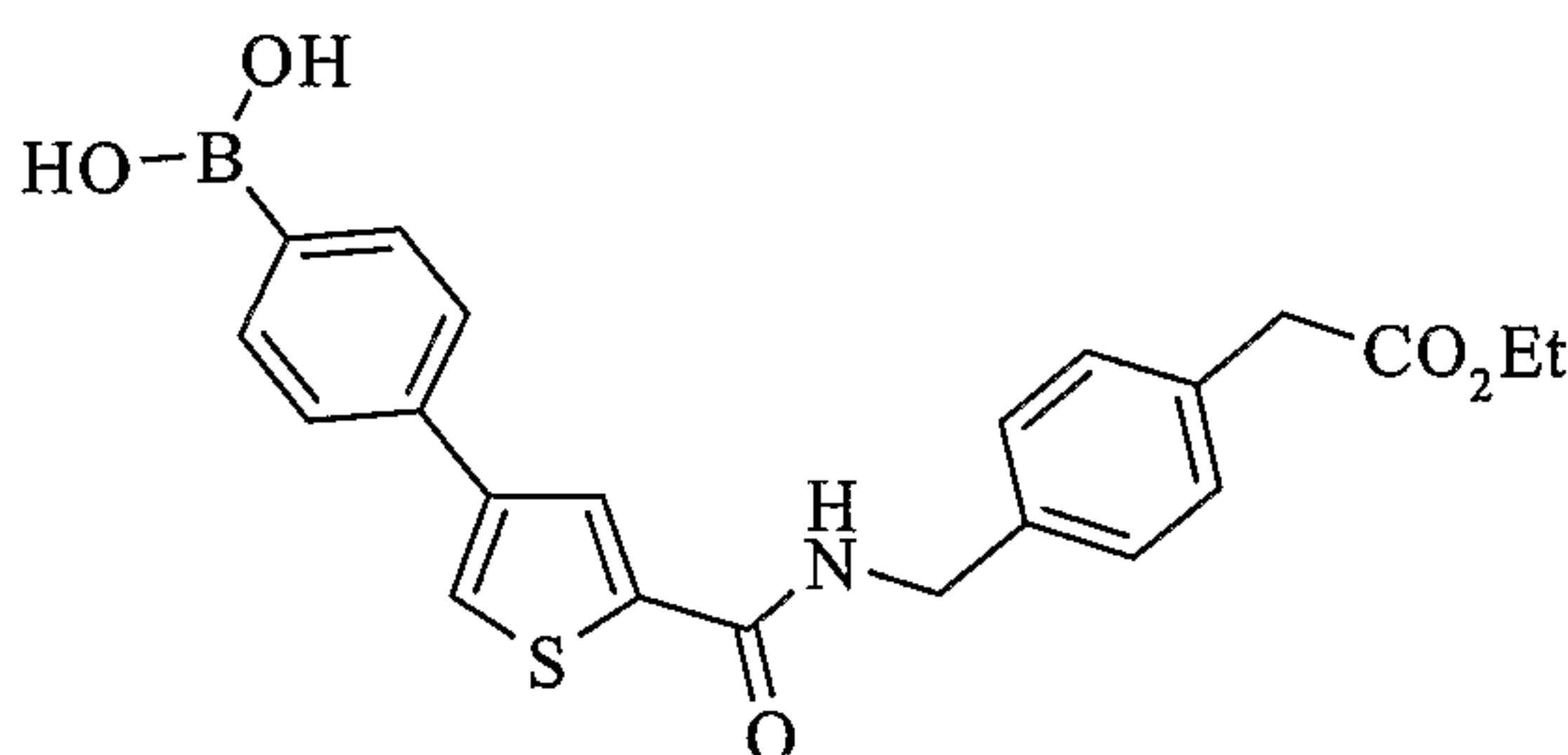


Le produit (19,5g) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 18, en remplaçant le 4-(4-{{[(trifluorométhyl)sulfonyl]oxy}phényl}thiophène-2-carboxylate de méthyle par le produit obtenu au stade 1 précédent.

5 Rendement : 98 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,80 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 6,20 (bs, 1H), 4,55 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 1,25 (s, 12H), 1,15 (t, 3H)

10 **Stade 3:** *{{[4-[4-(dihydroxyboro)phényl]-thièn-2-yl]carboxamido)méthyl}phényl} acétate d'éthyle*



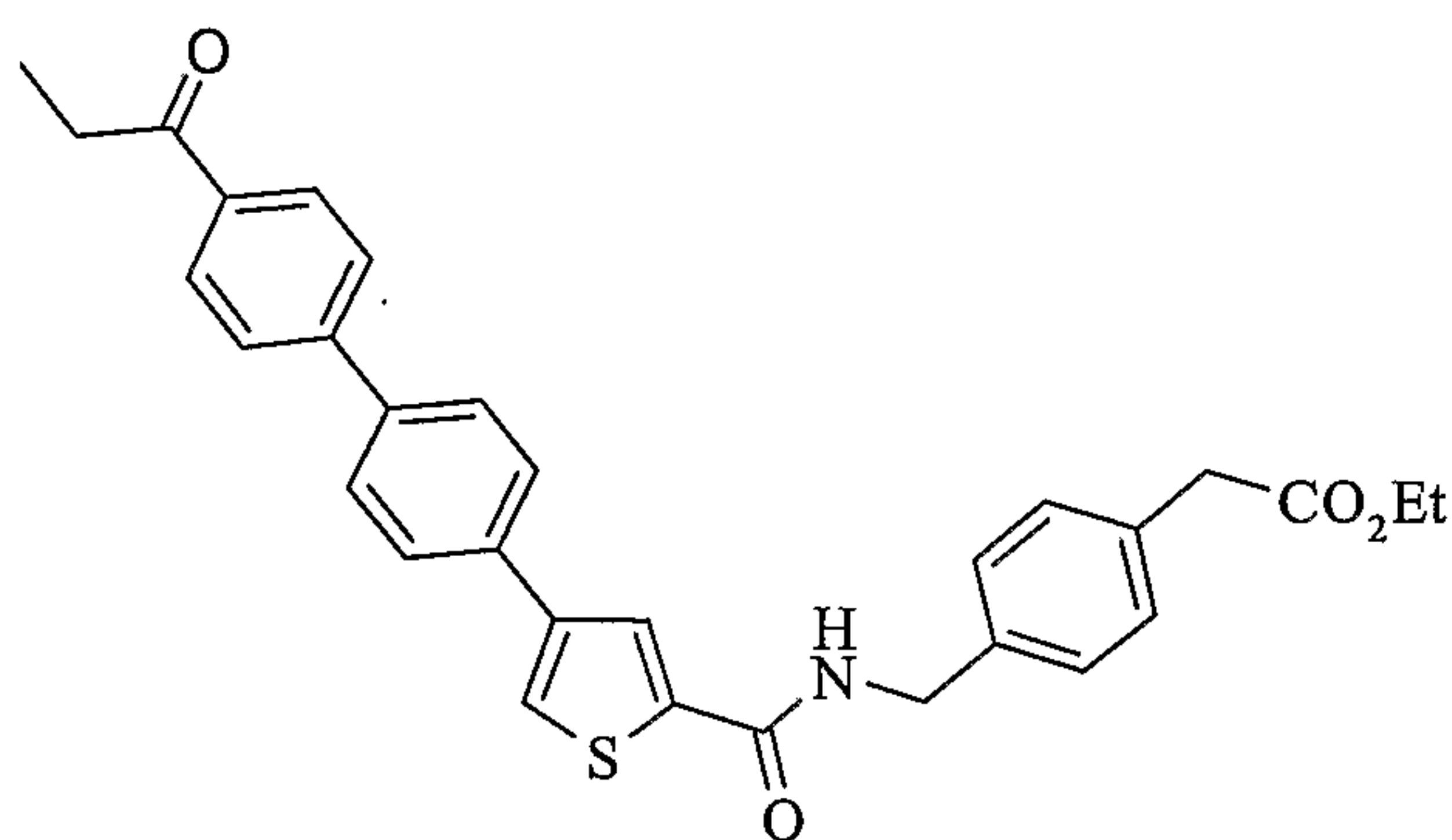
Le produit (12,8g) est obtenu selon le procédé du stade 5 de l'exemple 18, en utilisant le composé obtenu au stade 2 précédent.

15 Rendement : 78 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,05 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,15 (t, 3H)

20 **Stade 4:** *2-[4-({[4-(4'-Propionyl-4-biphényl)-thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle*

125



Le produit (157,9 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de la préparation 5, en utilisant comme substrats le composé obtenu dans le stade 3 précédent et le 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

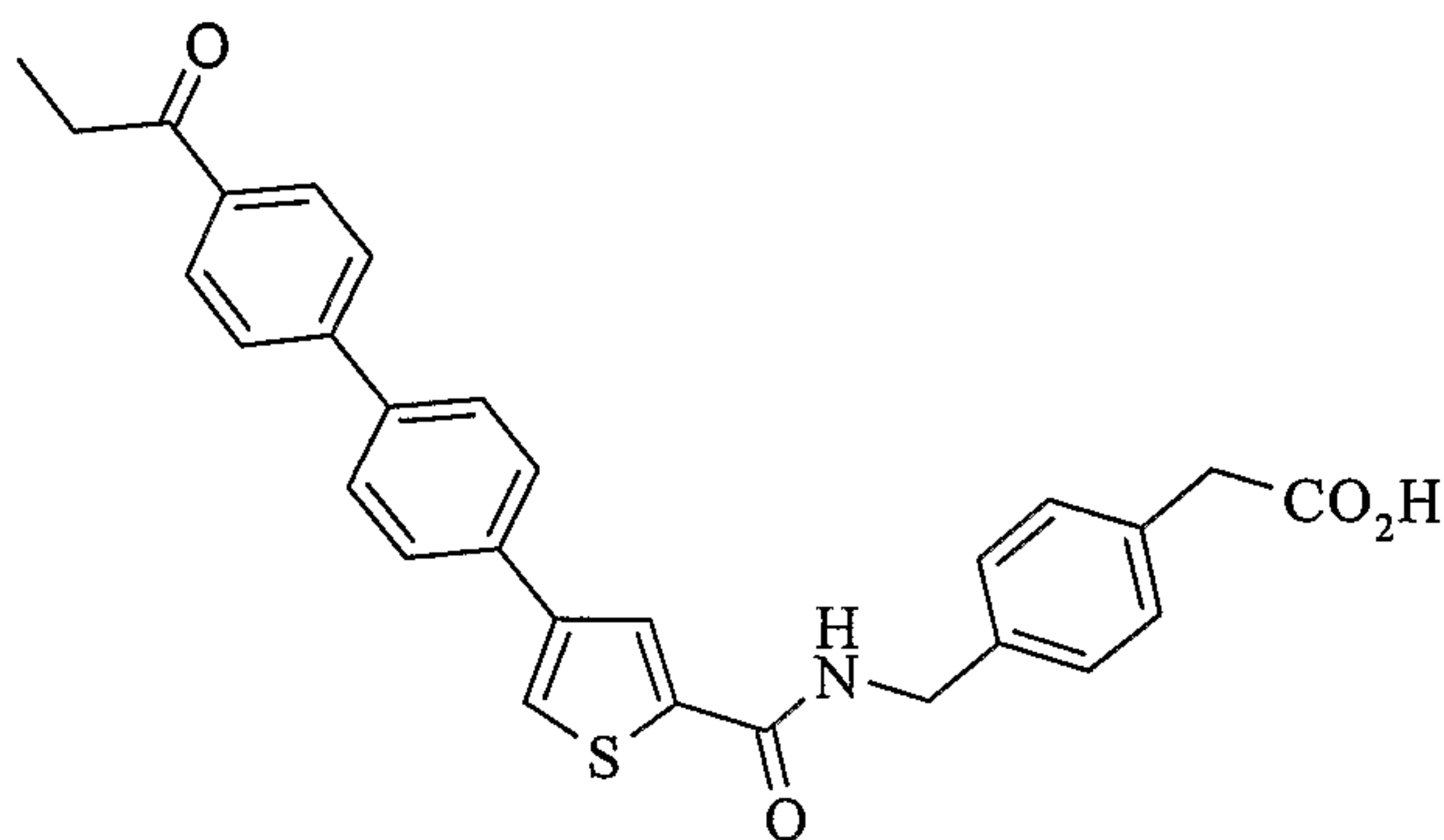
5 Rendement : 87 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,10 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 7,85 (m, 4H), 7,25 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,10 (q, 2H), 1,20 (t, 3H), 1,10 (t, 3H)

HPLC : 99,7 %

10

Exemple 103 : Acide 2-[4-({[4-(4'-propionyl-4-biphényl)-thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]acétique



15

Le produit (80 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 102.

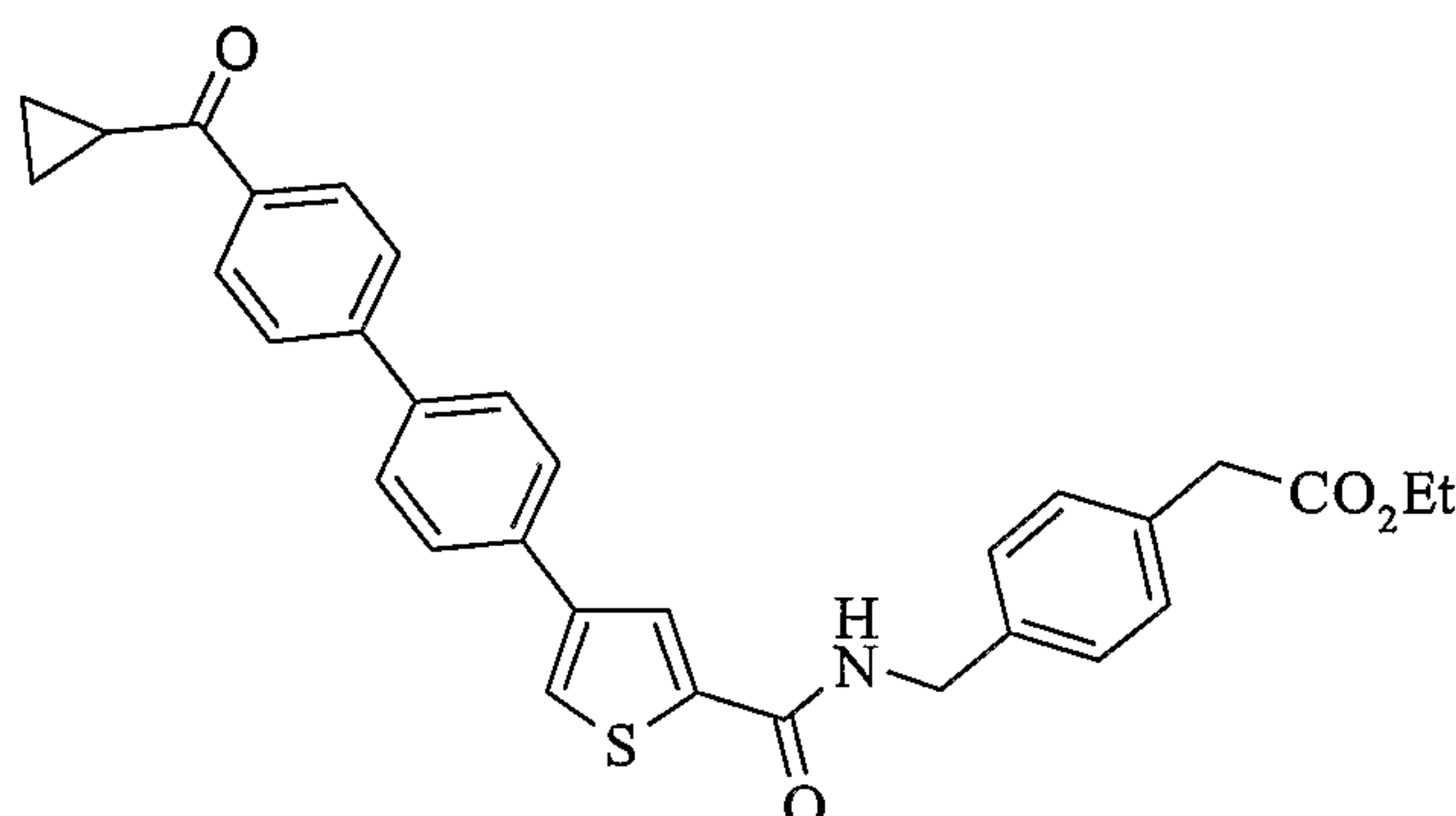
Rendement : 53 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 9,12 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,15 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 1,1 (m, 3H)

HPLC : 98,9 %

20

Exemple 104 : 2-[4-({[4-(4'-Cyclopropylcarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle



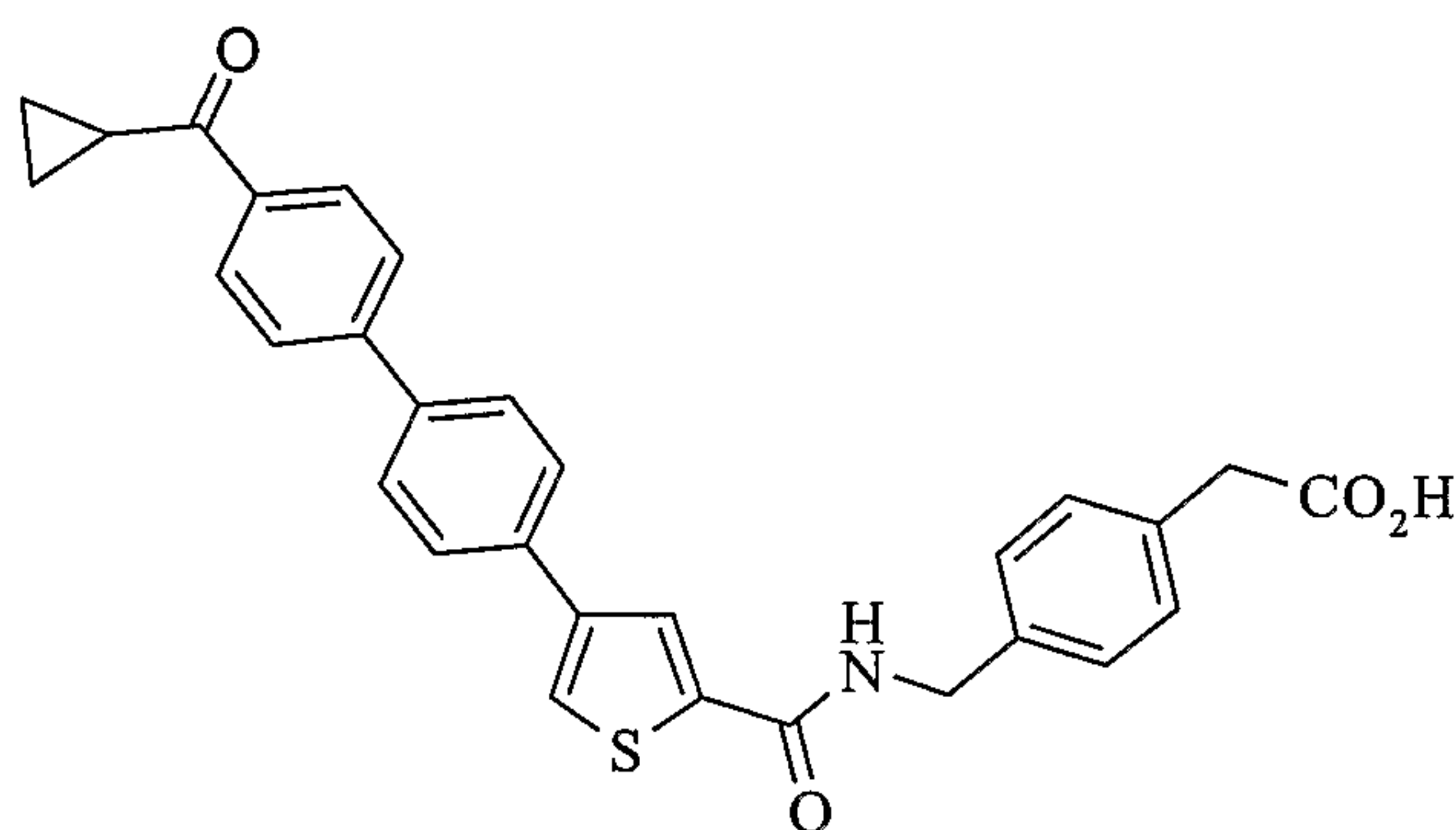
Le produit (107,4 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le 1-(4-bromophényl)cyclopropyl-méthanone à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 57 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,10 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 1,05 (m, 4H)

HPLC : 96,8 %

Exemple 105 : Acide 2-[4-({[4-(4-cyclopropylcarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique



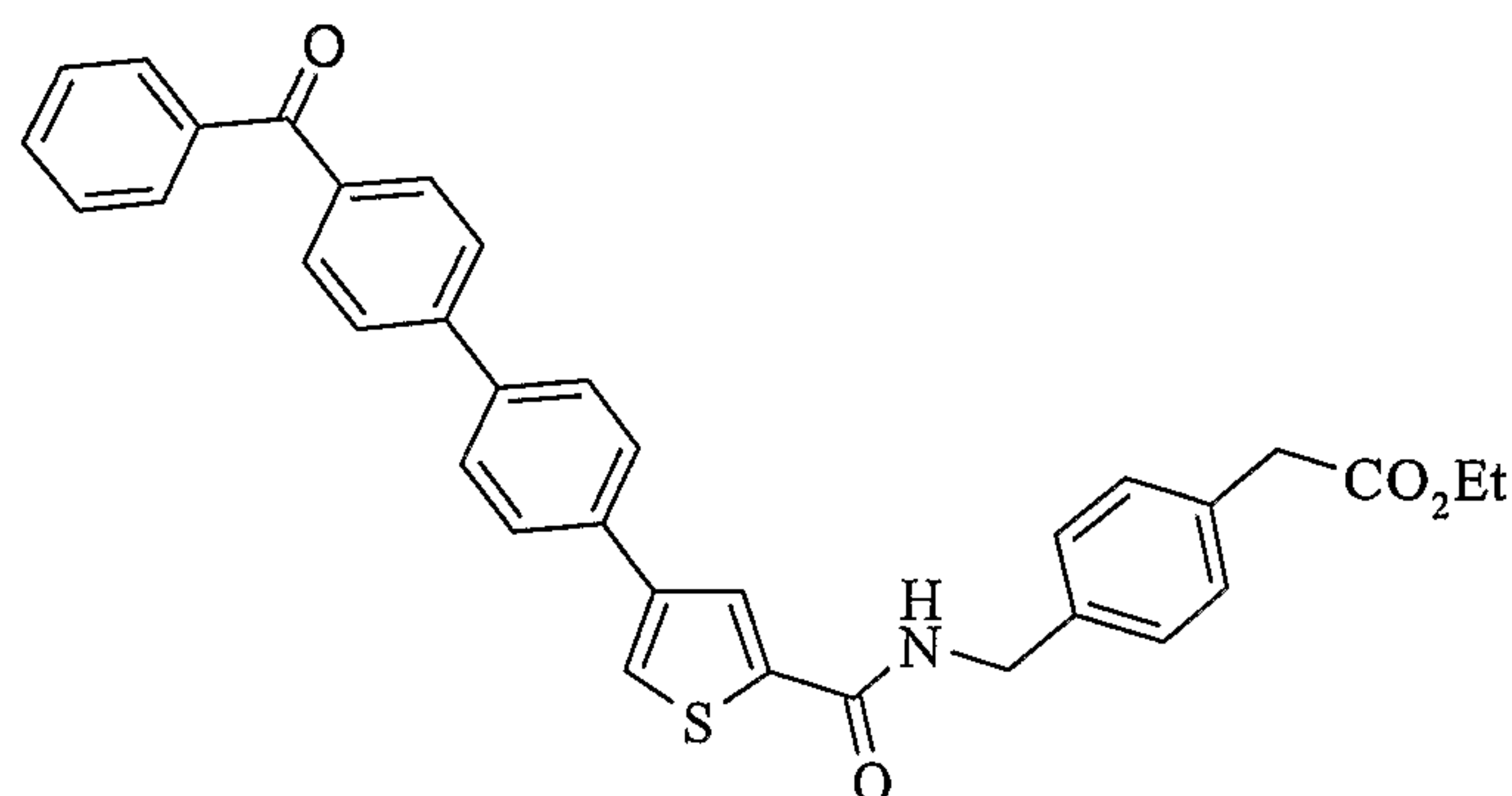
Le produit (77,5 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 104.

Rendement : 76 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 7,85 (m, 4H), 7,17 (s, 4H), 4,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,05 (m, 4H)

HPLC : 98,9 %

Exemple 106 : 2-[4-({[4-(4'-Benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]acétate d'éthyle



5

Le produit (167,0 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le 1-(4-bromophényl)phényl-méthanone à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

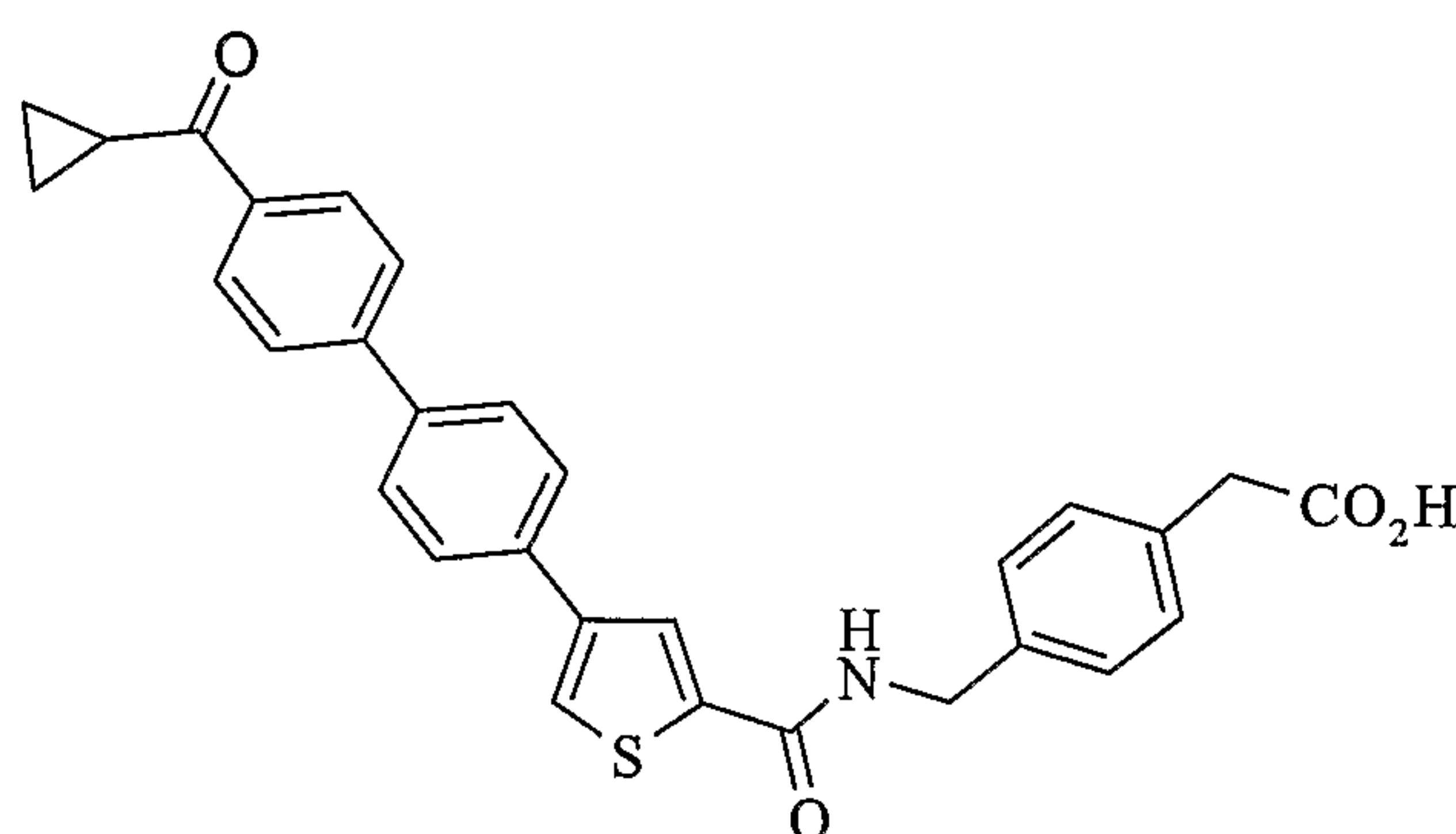
Rendement : 84 %

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,15 (t, 3H)

HPLC : 99,4 %

Exemple 107 : Acide 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]acétique

15



Le produit (124,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 106.

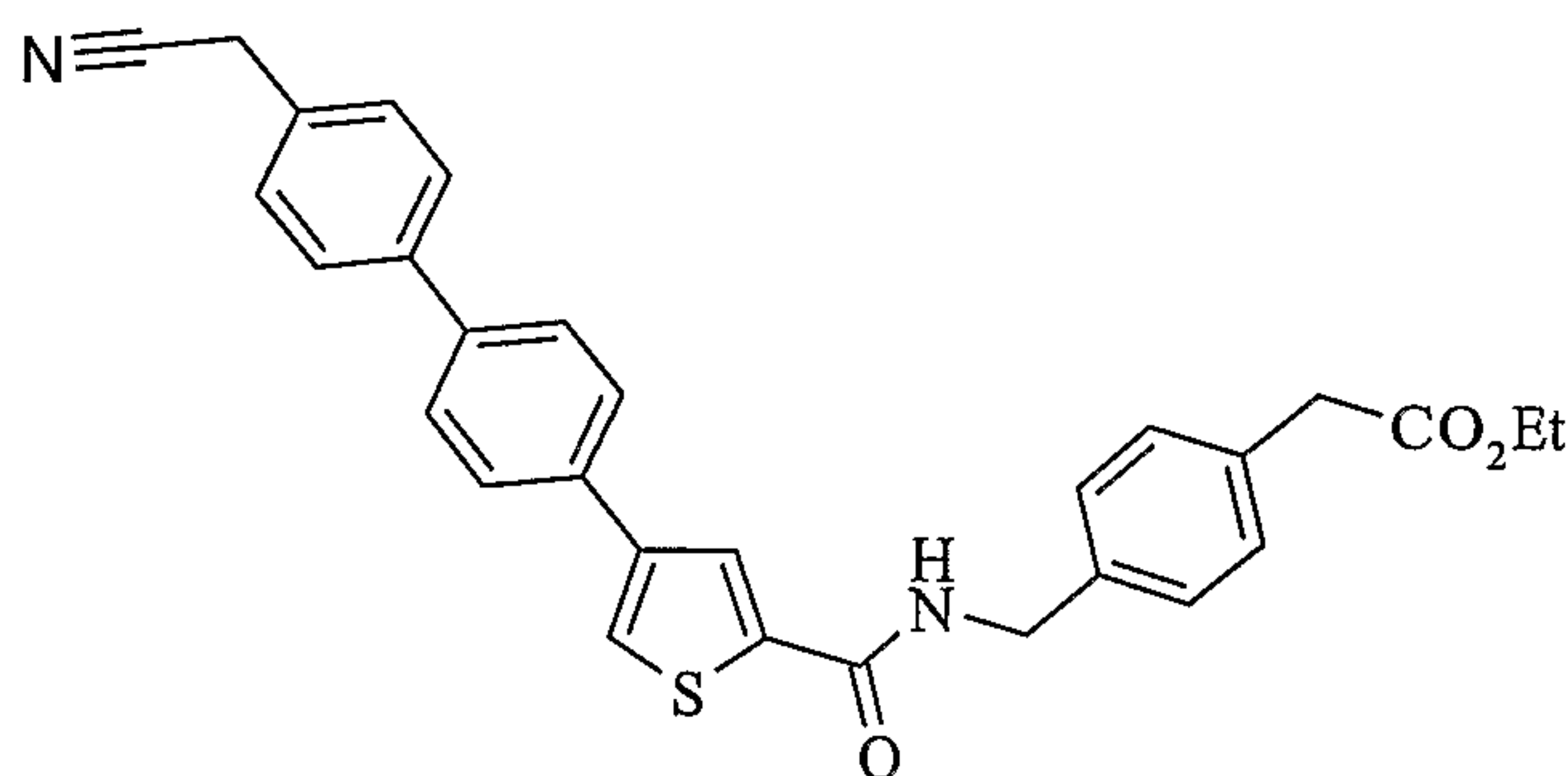
Rendement : 78 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,4 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 7,80 (m, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,2 (s, 4H), 4,45 (m, 2H), 3,2 (m, 2H)

HPLC : 99,3 %

5

Exemple 108 : 2-[4-({[4-(4'-Cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle



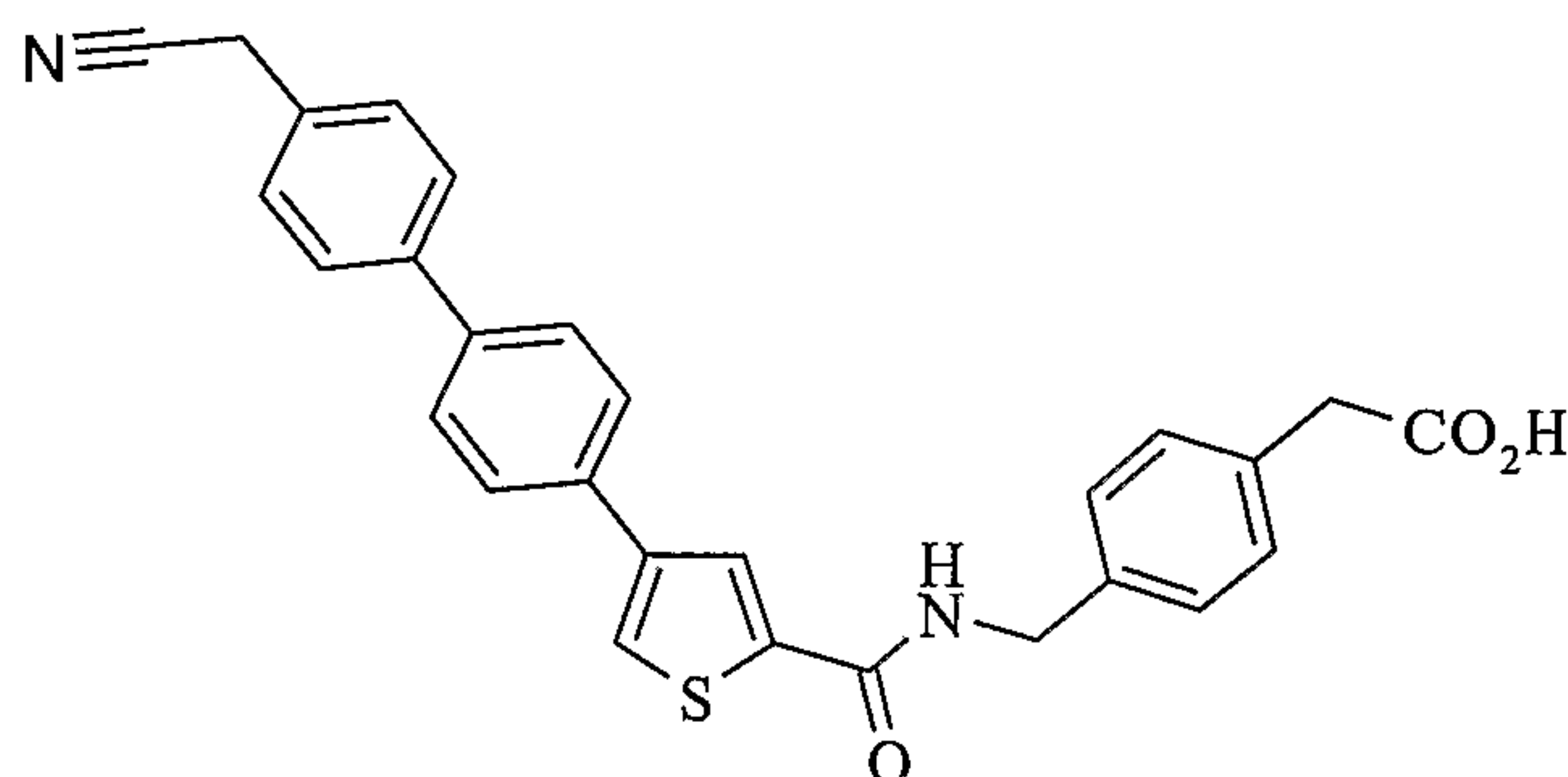
10 Le produit (91,9 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le (4-bromophényl)acétonitrile à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 52 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,10 (m, 6H), 3,65 (m, 2H), 1,15 (t, 3H)

15 HPLC : 94,9 %

Exemple 109 : Acide 2-[4-({[4-(4'-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique



20 Le produit (38,2 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 108.

Rendement : 45 %

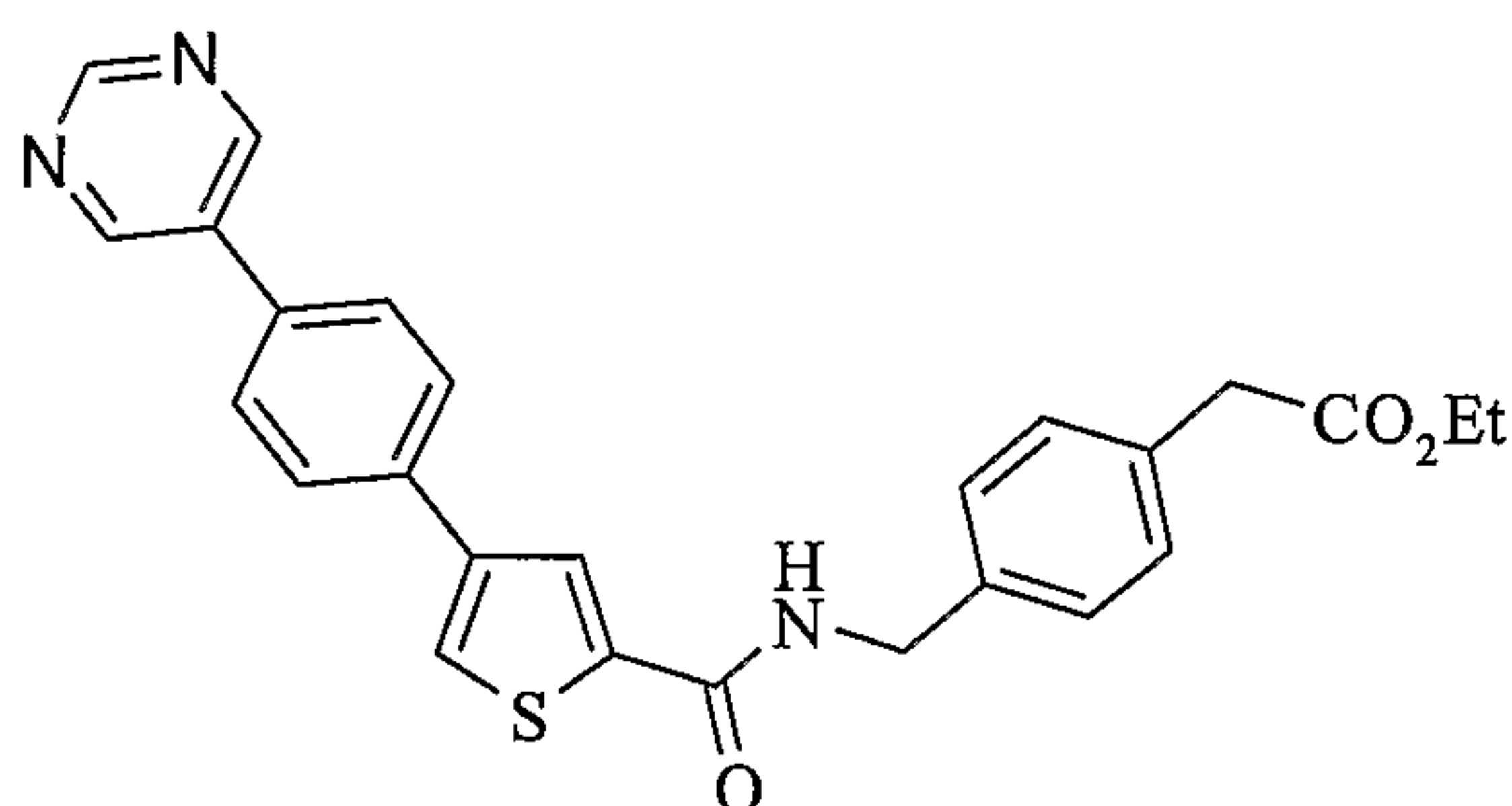
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s ; 1H), 8,15 (s, 1H), 7,77 (m, 6H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,1 (s, 2H), 3,45 (s, 2H)

SM : MH^+ 467

HPLC : 96,9 %

5

Exemple 110 : 2-{4-[(4-[4-(Pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle



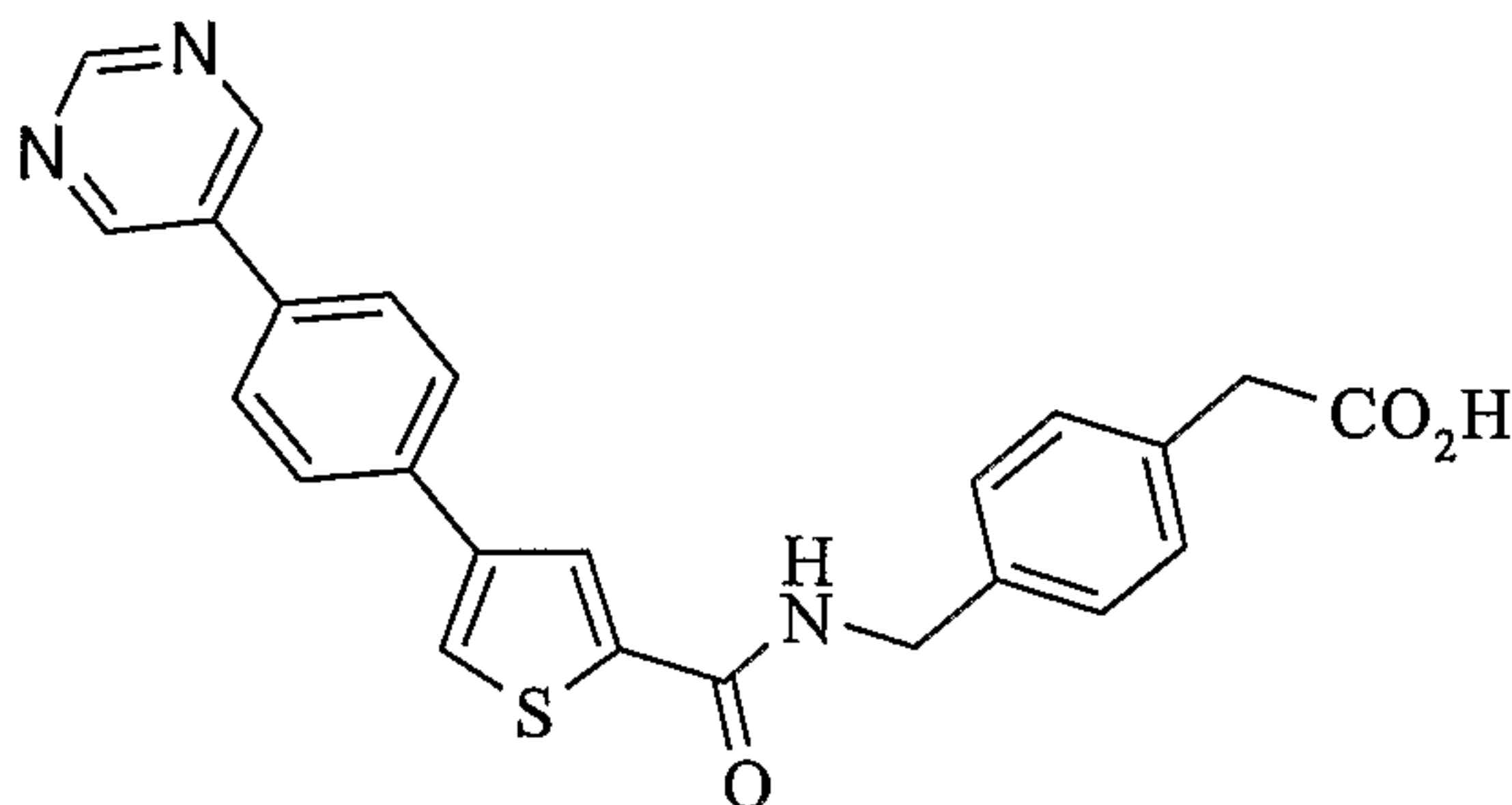
10 Le produit (78,5 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant la 5-bromo-pyrimidine à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 48 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,20 (m, 3H), 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (q, 2H), 3,65 (s, 2H), 1,20 (t, 3H)

15 HPLC : 97,8%

Exemple 111 : Acide 2-{4-[(4-[4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique



20 Le produit (17,8 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 110.

Rendement : 24 %

130

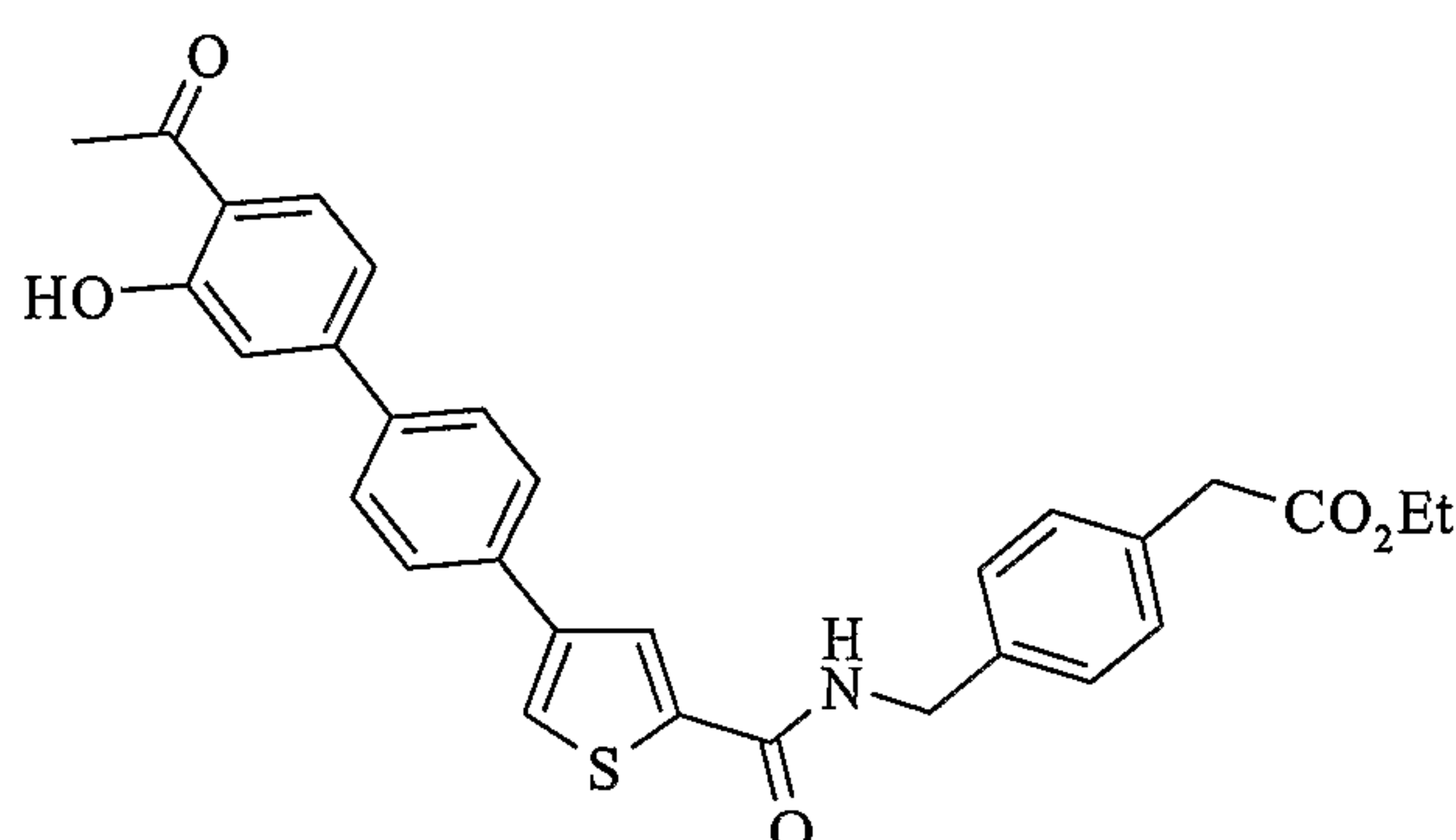
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 9,2 (m, 3H), 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H)

SM : MH^+ 430

HPLC : 99,1 %

5

Exemple 112 : 2-{4-[(4-{4-(4-Acétyle-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl} carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle



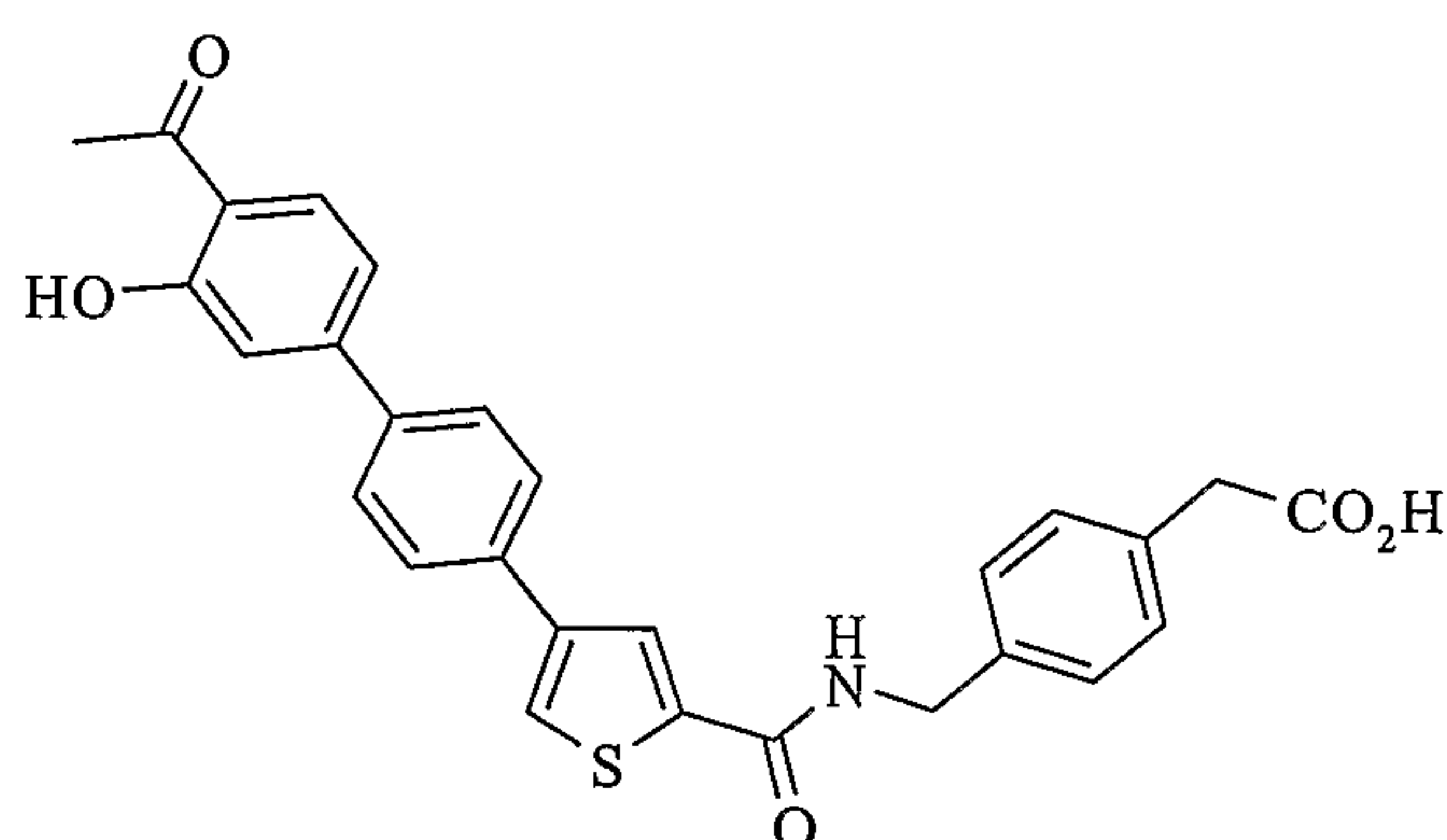
Le produit (154,2 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant la 4-bromo-2-hydroxyphényl-acétate préparé selon Bioorg. Med. Chem., vol 5, n°2, p445-459, 1997, à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 63 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,15 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,30 (m, 6H), 4,45 (m, 2H), 4,10 (q, 2H), 3,65 (s, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,15 (t, 3H)

HPLC : 96,3%

Exemple 113 : Acide 2-{4-[(4-{4-(4-acétyle-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl} carboxamido)méthyl]phényl}acétique



20

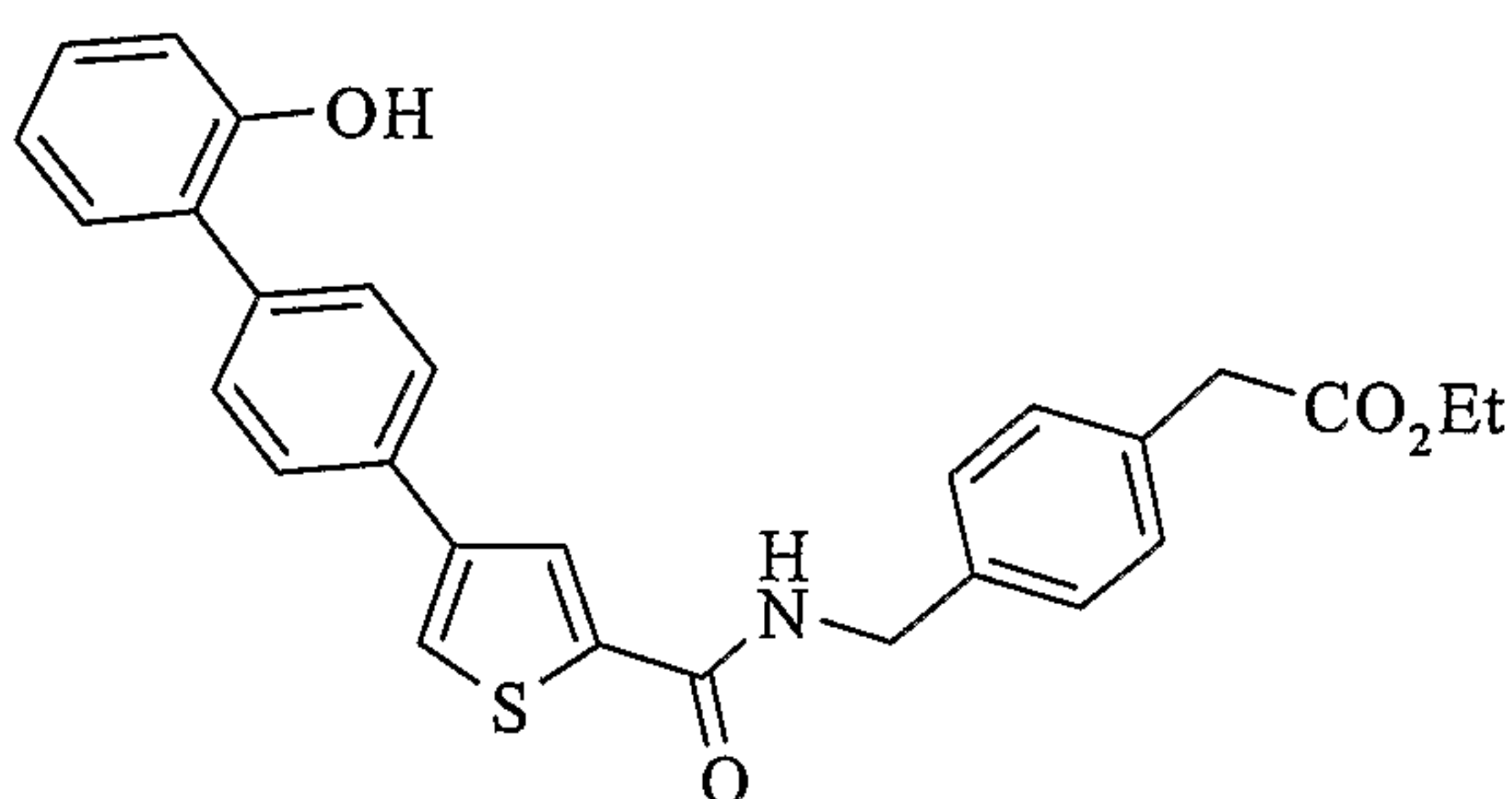
Le produit (59,3 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 112.

Rendement : 40 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,25 (bs, 1H), 12,15 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,35 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,65 (s, 3H)

HPLC : 98,1 %

Exemple 114 : 2-{4-[(4-{4-(2-Hydroxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle



Stade 1: 2-{4-[(4-{4-(2-méthoxyméthoxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le 1-bromo-2-méthoxyméthoxyphényl à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 68 %

Stade 2: 2-{4-[(4-{4-(2-hydroxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle

Une solution de 369 mg du composé obtenu au stade 1 précédent dans 4 ml de méthanol chlorhydrique 3,0 M est chauffée à 65°C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est évaporé puis le résidu obtenu est dissout dans 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau (2x20 ml), séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 97/3) du résidu permet d'isoler 230,9 mg du produit attendu.

Rendement : 68 %

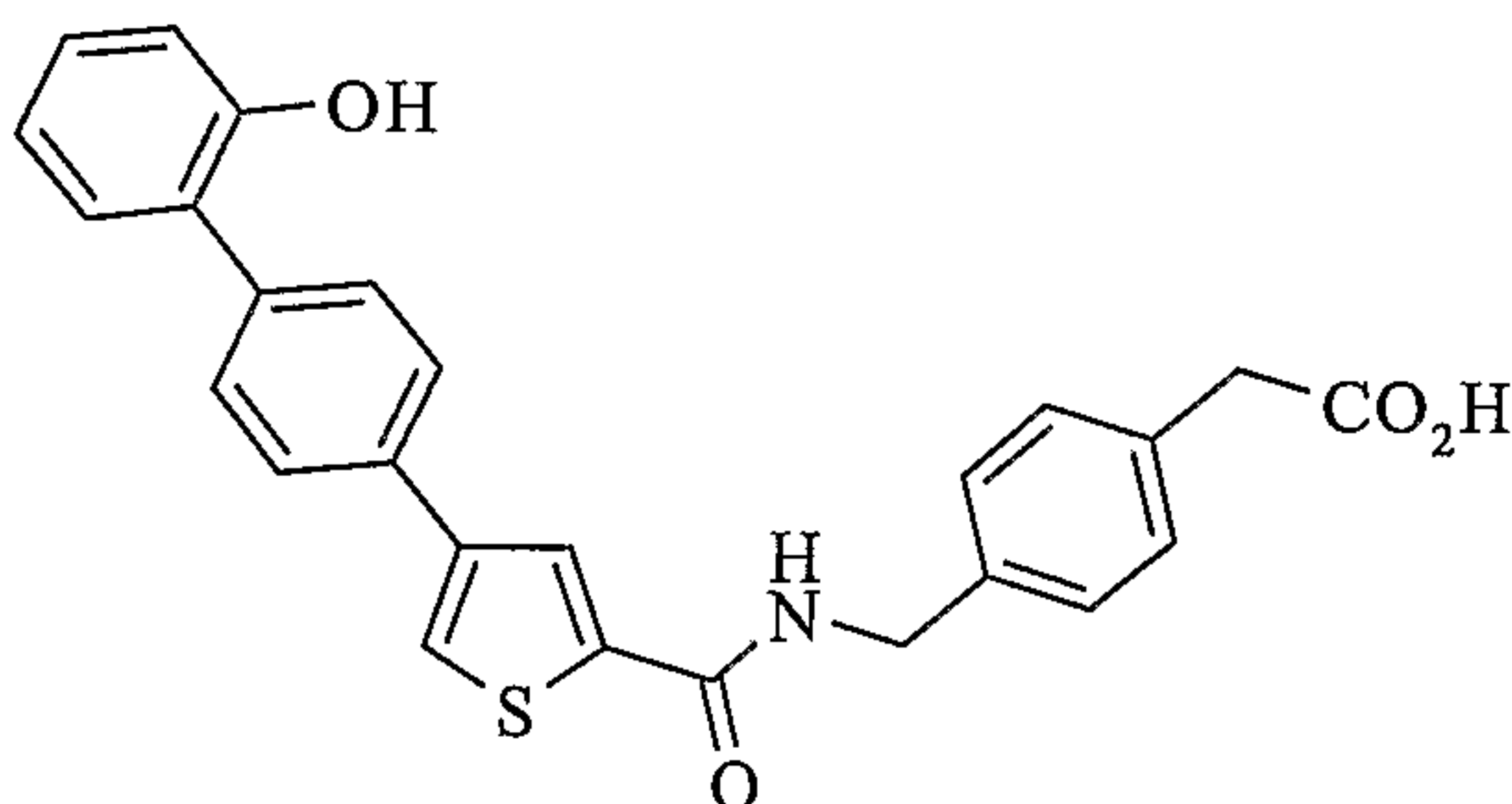
132

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,55 (s, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,60 (s, 3H)

HPLC : 98,7%

5

Exemple 115 : Acide 2-{4-[(4-{4-(2-hydroxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique



10

Le produit (178,3mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 114.

Rendement : 82 %

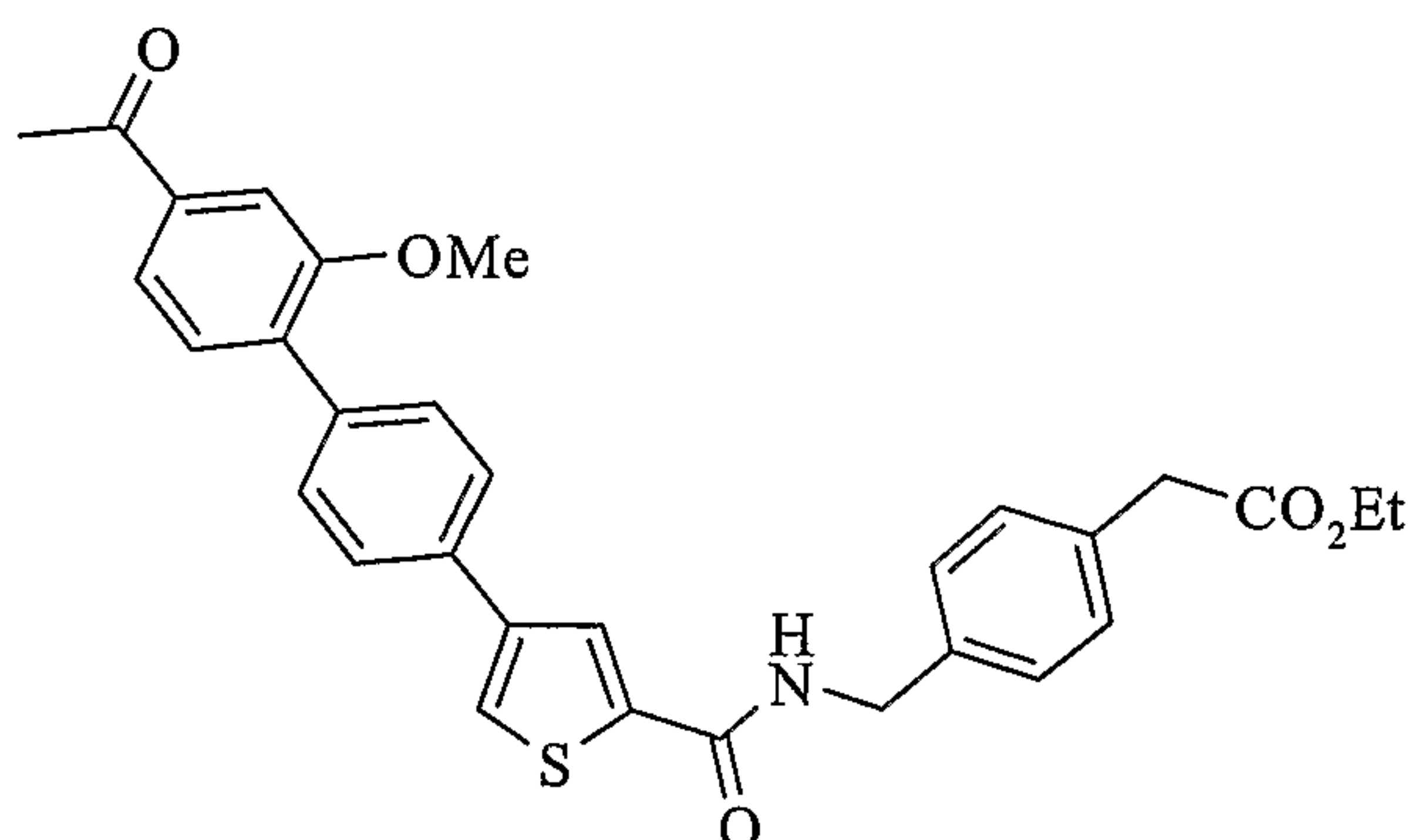
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,3 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,3 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H)

15

SM : MH^+ 444

HPLC : 95,9 %

Exemple 116 : 2-{4-[(4-{4-(4-Acétyl-2-méthoxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle



20

Le produit (530 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le 4-triflate-3-méthoxyphényl-acétate, préparé à partir de 4-hydroxy-3-méthoxyphényl-

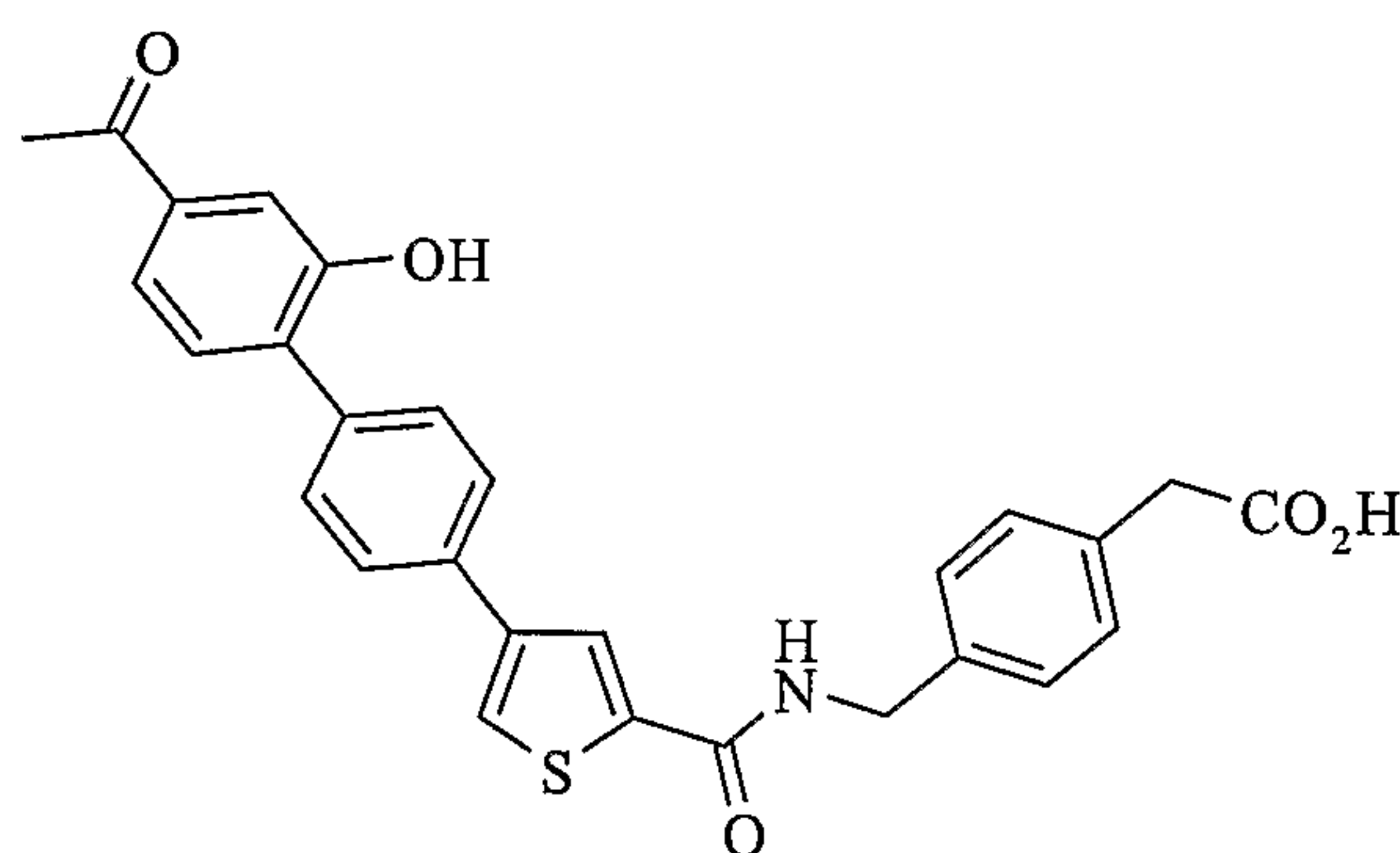
acétate selon le procédé de la préparation 4, à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 66 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,05 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 4,45 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,65 s, 3H)

HPLC : 97,2 %

Exemple 117 : Acide 2-{4-[(4-{4-(4-acétyl-2-hydroxyphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique



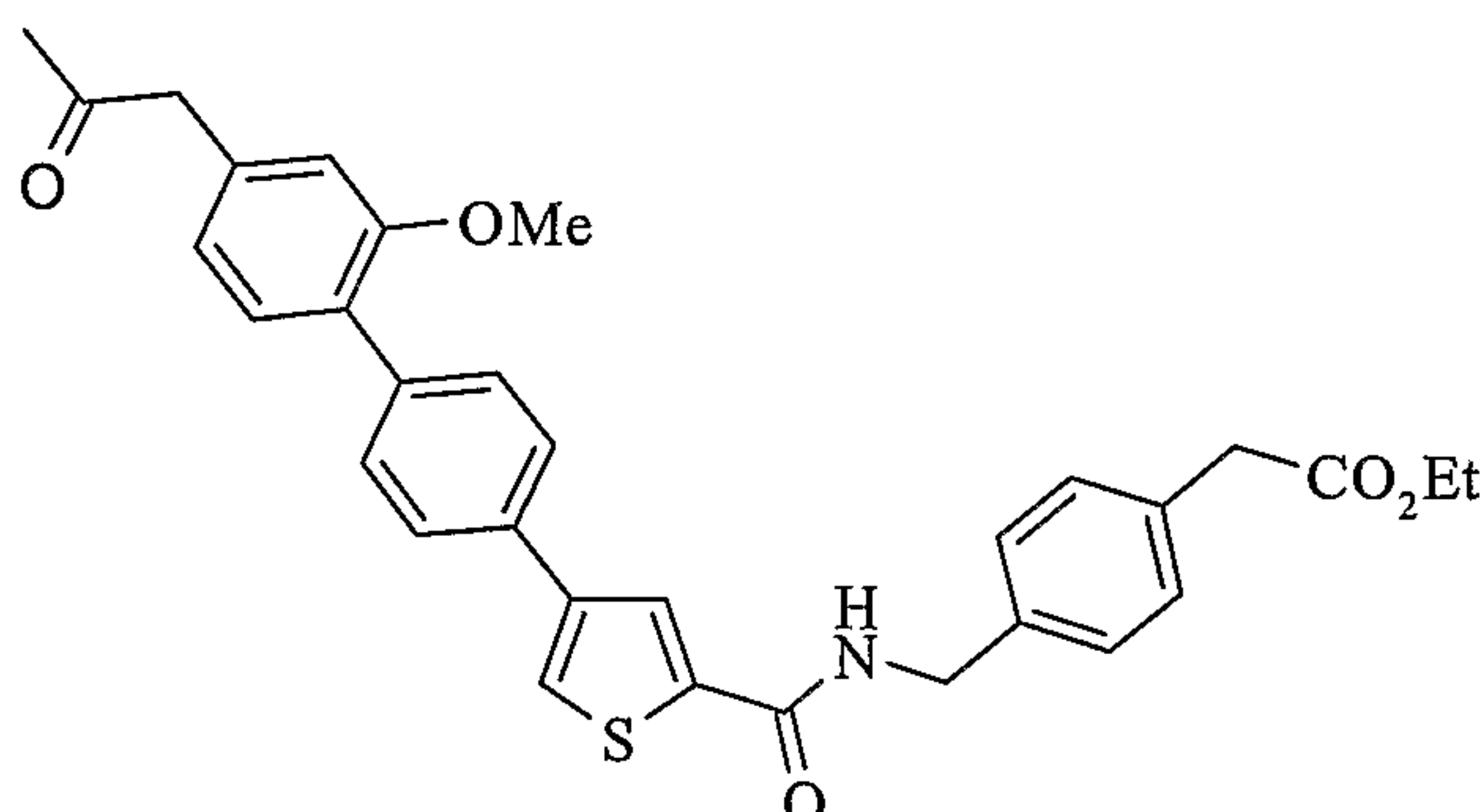
Une solution de 277 mg du composé obtenu dans l'exemple 116 et de 110 mg d'éthanethiolate de sodium (2,5 équivalents) dans 5,0 ml de diméthylformamide est chauffée à 130 °C pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite puis le résidu obtenu est dissout dans 100 ml d'une solution d'acétate d'éthyle/1,2-diméthoxyéthane (50/50). La phase organique est lavée avec 30 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1,0 M, puis à l'eau (3x30 ml), enfin séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans 10 ml d'acétonitrile. L'insoluble est ensuite filtré et lavé avec de l'éther (3x10 ml) pour fournir 51,2 mg de produit attendu.

Rendement : 20 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,2 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 9,1 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,5 (m, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)

HPLC : 99,65 %

Exemple 118 : 2-({4-[(4-{4-[4-(2-Oxopropyl)-3-méthoxyphényl]phényl}thièn-2-yl)carboxamido]methyl}phényl)acétate d'éthyle



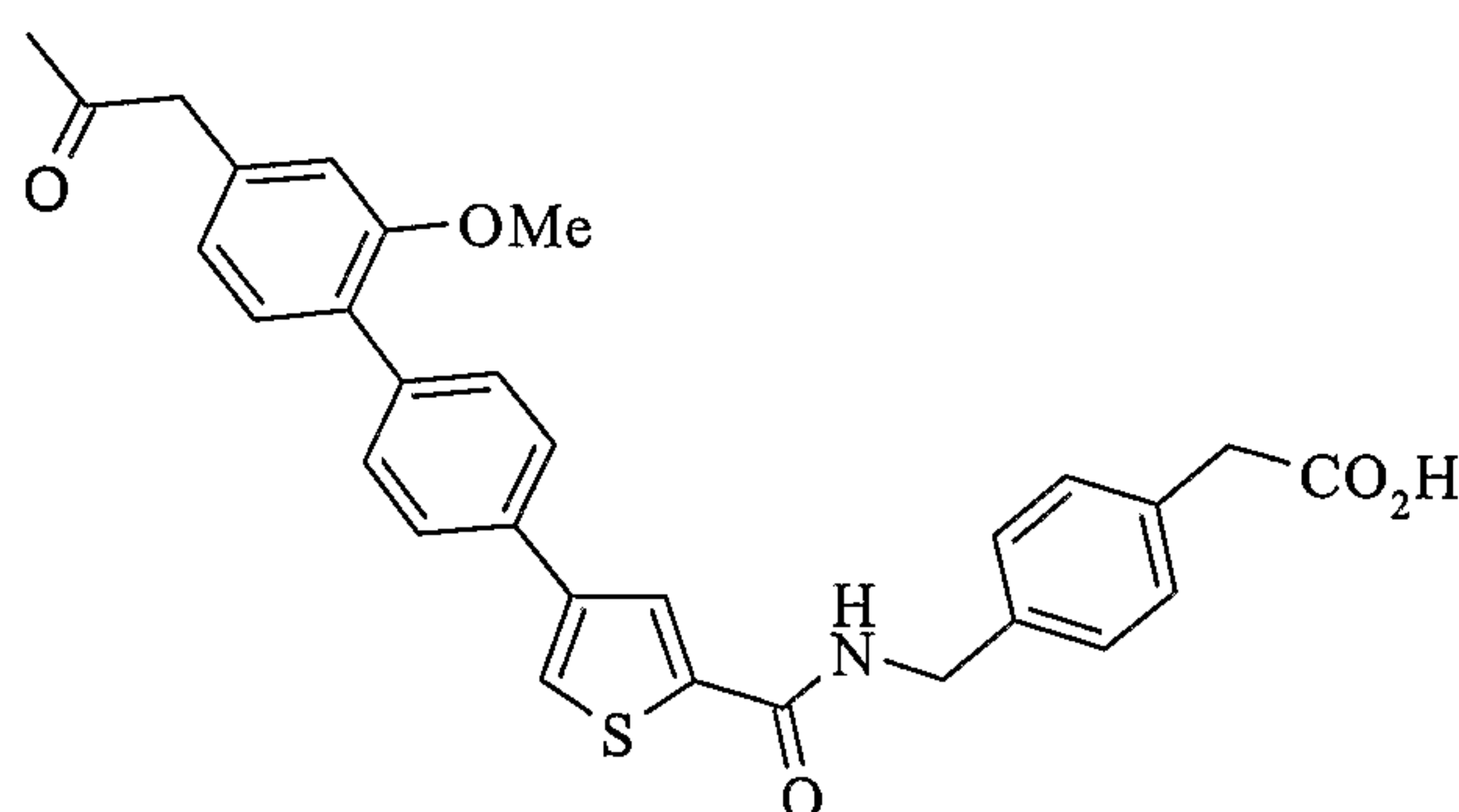
Le produit (390 mg) est obtenu selon le procédé du stade 4 de l'exemple 102, en utilisant le 1-(3-méthoxy-4-triflate-phényl)propan-2-one, préparé à partir de 1-(3-méthoxy-4-hydroxy-phényl)propan-2-one selon le procédé de la préparation 4, à la place du 1-(4-bromophényl)-propan-1-one.

Rendement : 56 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 9,05 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 6,95 (s, 1H), 6,85 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,05(q, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 1,15 (t, 3H)

HPLC : 96,4 %

Exemple 119 : Acide 2-(4-[(4-{4-[4-(2-oxopropyl)-3-hydroxyphényl]phényl}-thièn-2-yl)carboxamido]méthyl}phényl)acétique



Le produit (128.1 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 117 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 118.

Rendement : 36%

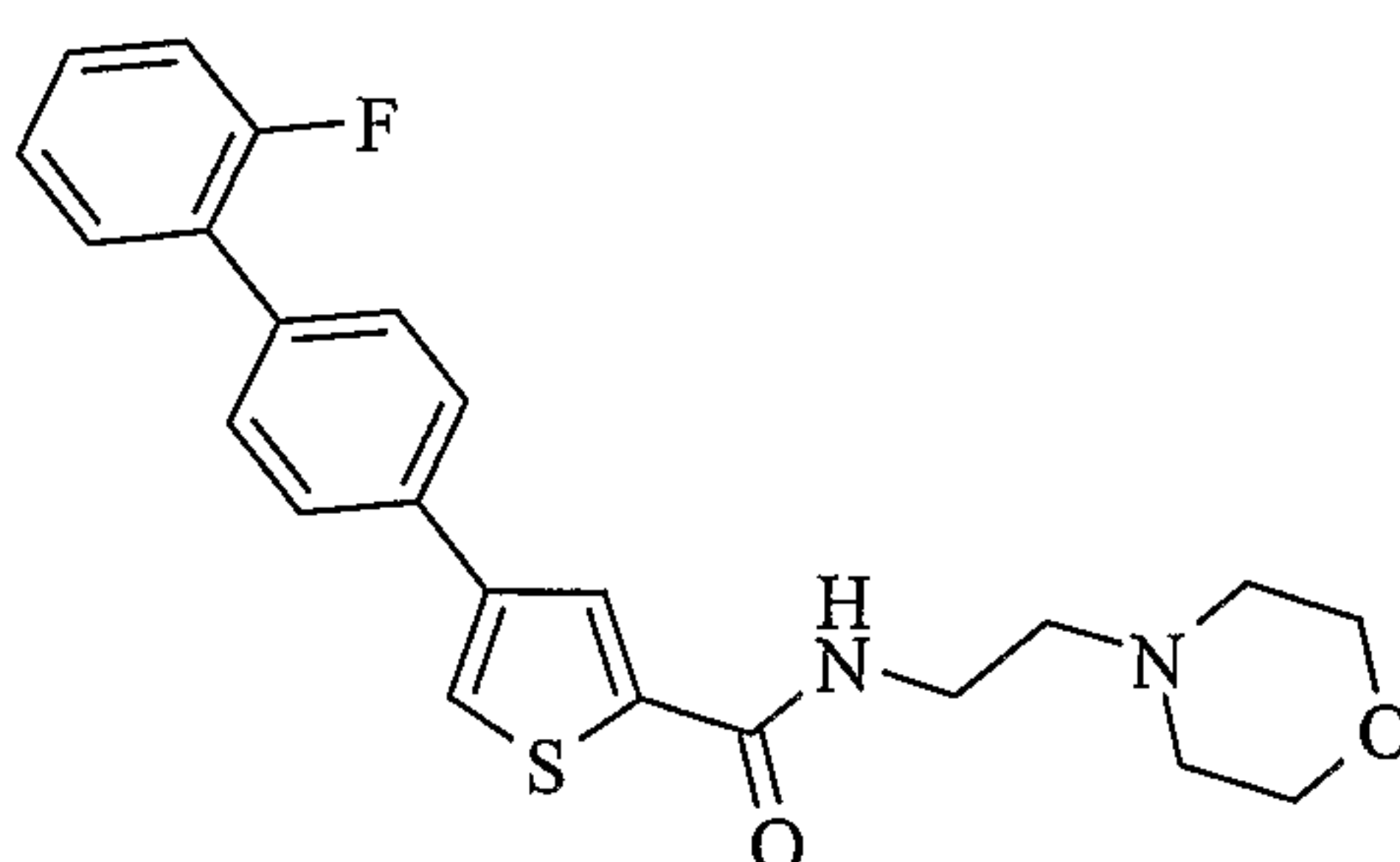
135

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,3 (bs, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,05 (bs, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,7 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,3 (m, 5H), 6,70 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,15 (s, 3H);

SM : MH^+ 500

5 HPLC : 100 %

Exemple 120 : 4-[4-(2-Fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl) thiophène-2-carboxamide



10 Le produit (179 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrats le composé de l'exemple 71 et l'acide (1-fluorophényl)-boronique.

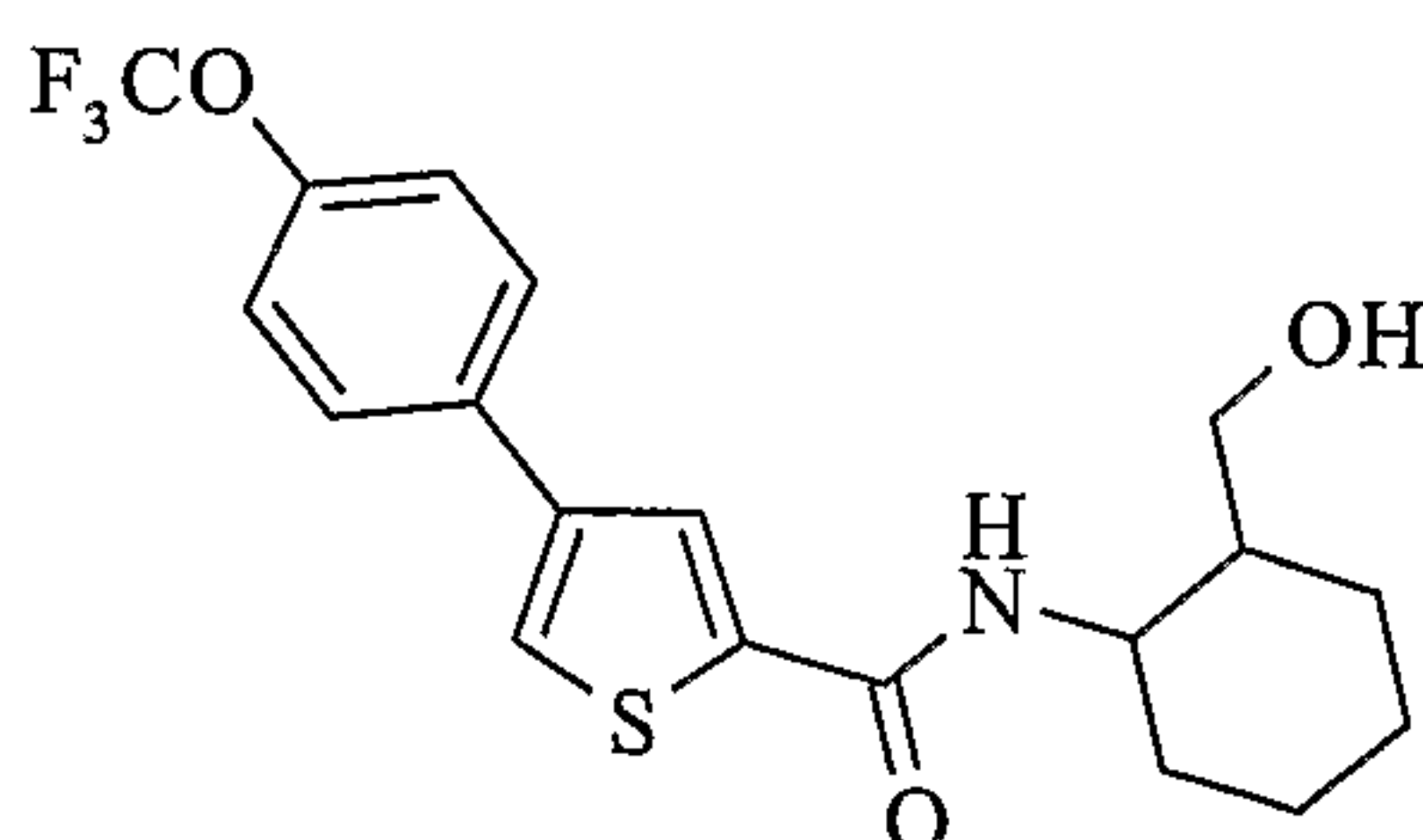
Rendement : 69 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,5 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,6 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 2,5 (m, 2H),
15 2,4 (m, 4H)

SM : MH^+ 411

HPLC : 97,4 %

Exemple 121 : N-(2-hydroxyméthyl-cyclohexyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl) thiophène-2-carboxamide



20 Le produit (240,3 mg) est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6, en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le chlorhydrate de 2-hydroxyméthyl-cyclohexylamine.

136

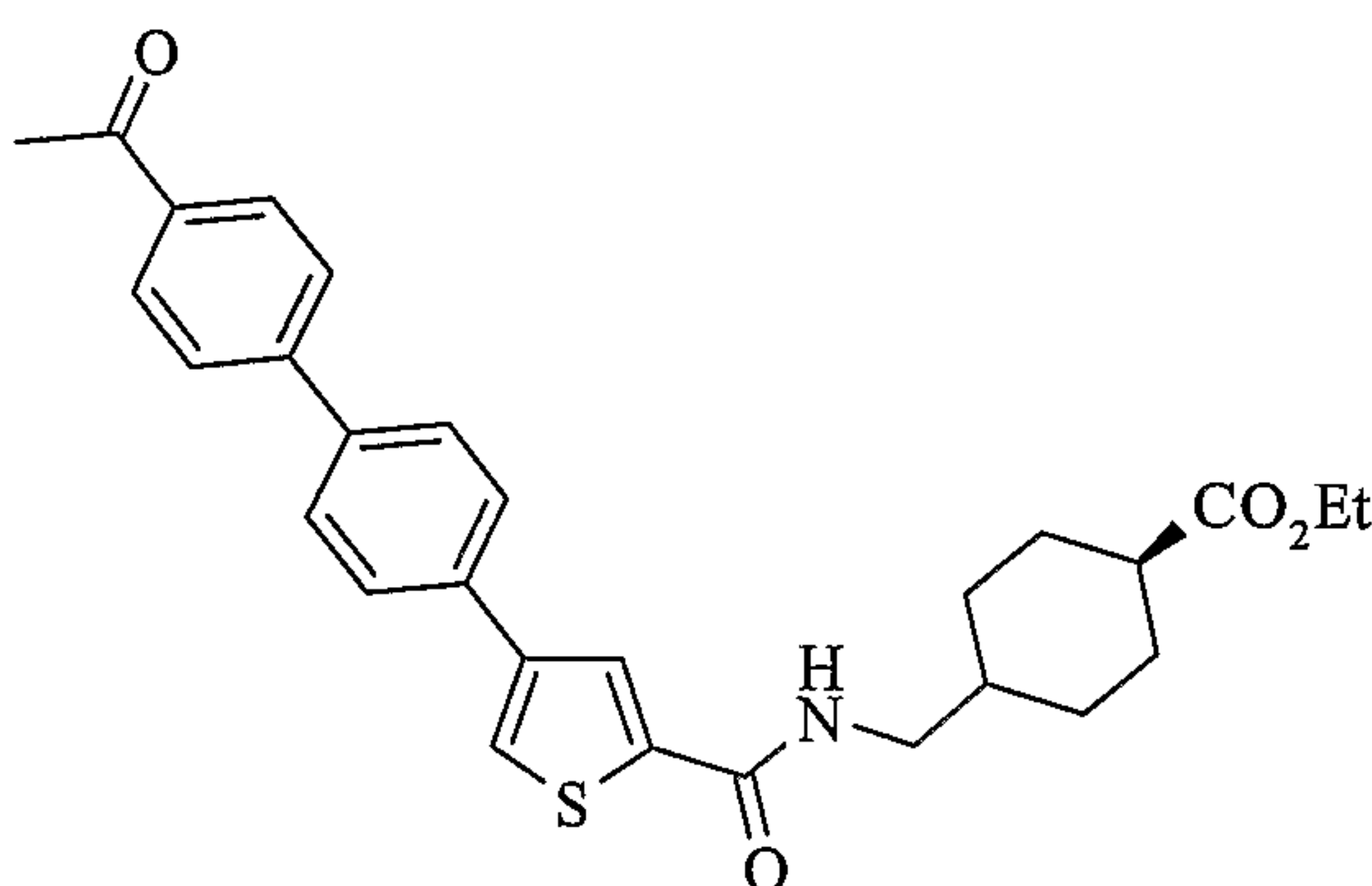
Rendement : 69 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,35 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,25 (m, 4H);

5 SM : MH^+ 400

HPLC : 100 %

Exemple 122 : *trans 4-[(4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido) méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle*



10

Stade 1: *4-(4'-Acétyl-1,1'-biphényl-4-yl)thiophène-2-carboxylate de méthyle*

Le produit (1,88g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 1, en utilisant comme substrats le composé de l'exemple 71 stade 1 et l'acide (4-acétylphényl)-boronique.

Rendement : 83 %

15 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

HPLC : 100 %

Stade 2: *Acide 4-(4'-acétyl-1,1'-biphényl-4-yl)thiophène-2-carboxylique*

20 Le produit (1,56g) est obtenu selon le procédé du stade 7 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat le composé obtenu au stade 1 précédent.

Rendement : 86 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 13,25 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 7,85 (m, 2H), 2,60 (s, 3H)

25

Stade 3: *trans 4-[(4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido)*

méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle

Le produit (221mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80 en utilisant comme substrats le composé obtenu dans le stade 2 précédent et le produit de la préparation 10.

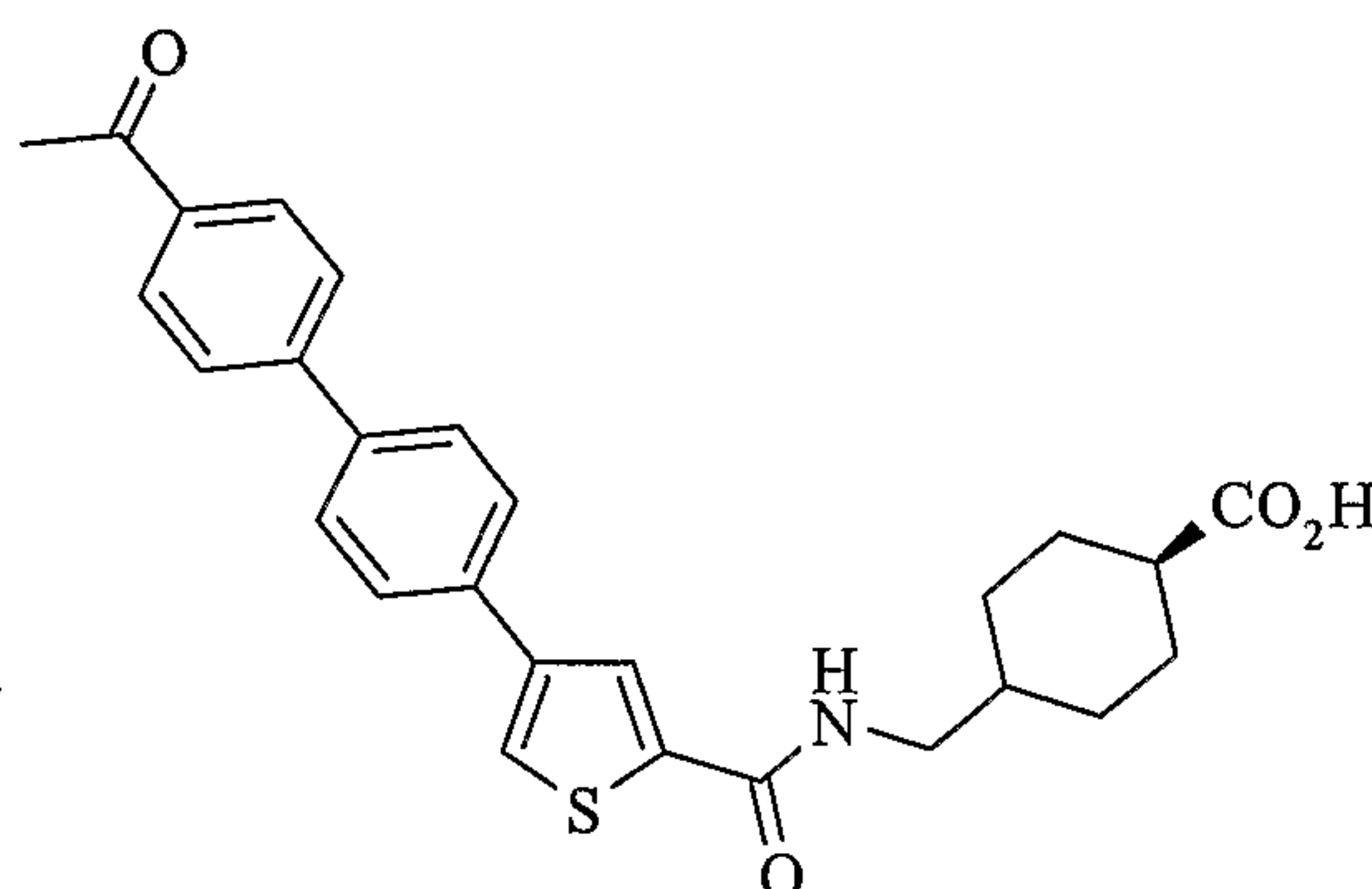
5 Rendement : 73 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,55 (bs, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,90 (m, 6H), 4,05 (q, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,30 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,00 (m, 2H)

HPLC : 97 %

10

Exemple 123 : Acide *trans* 4-[(4-[4-(4-acétylphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido) méthyl]cyclohexane carboxylique



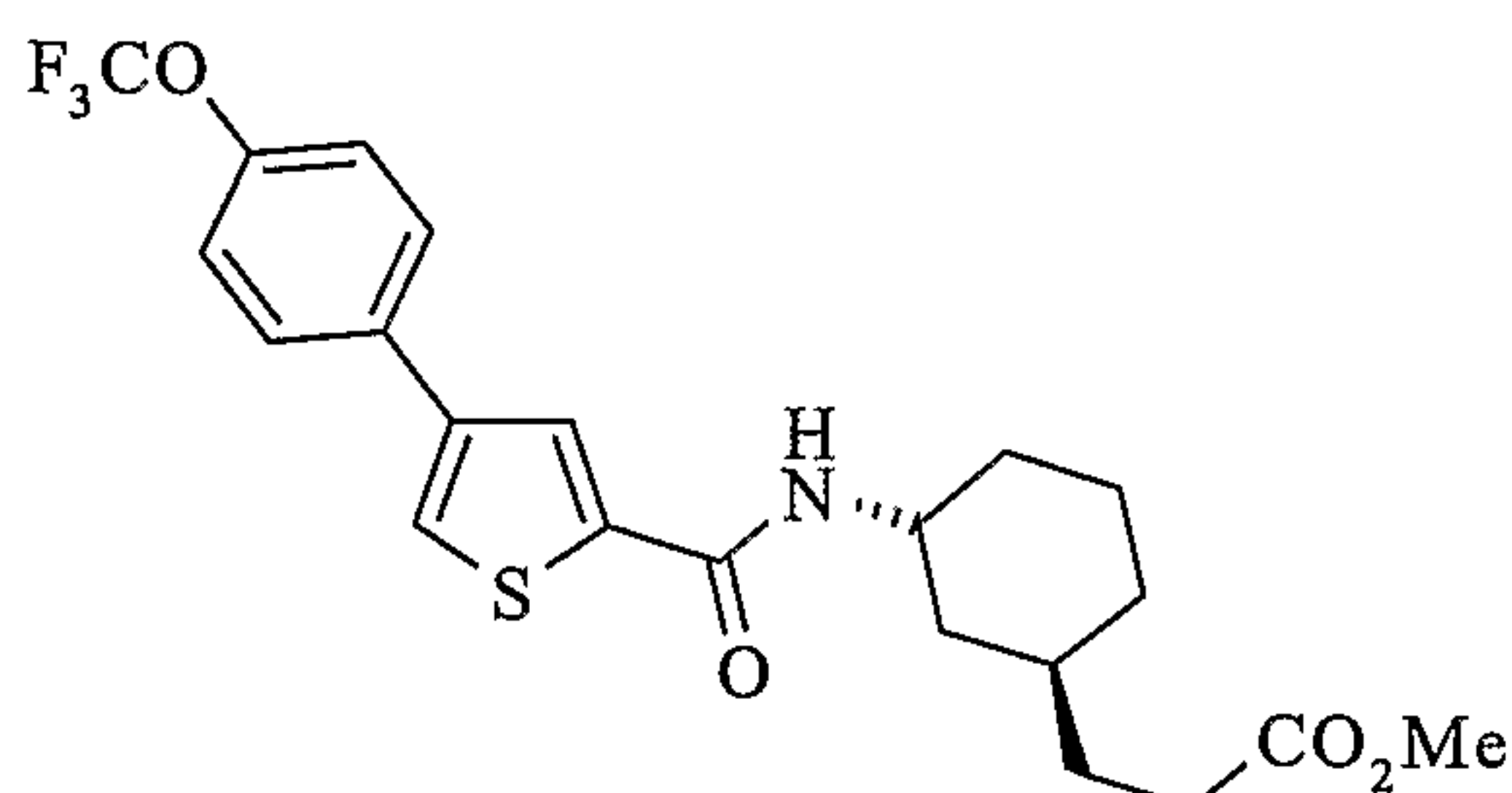
15 Le produit (100,4mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27, en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 122.

Rendement : 48 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,00 (bs, 1H), 8,55 (bs, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 6H), 3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 1,00 (m, 2H)

20 HPLC : 100 %

Exemple 124 : *trans* (3-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoate de méthyle



Le produit (52,7 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26 en utilisant comme
5 substrats les composés de la préparation 5 et de la préparation 23.

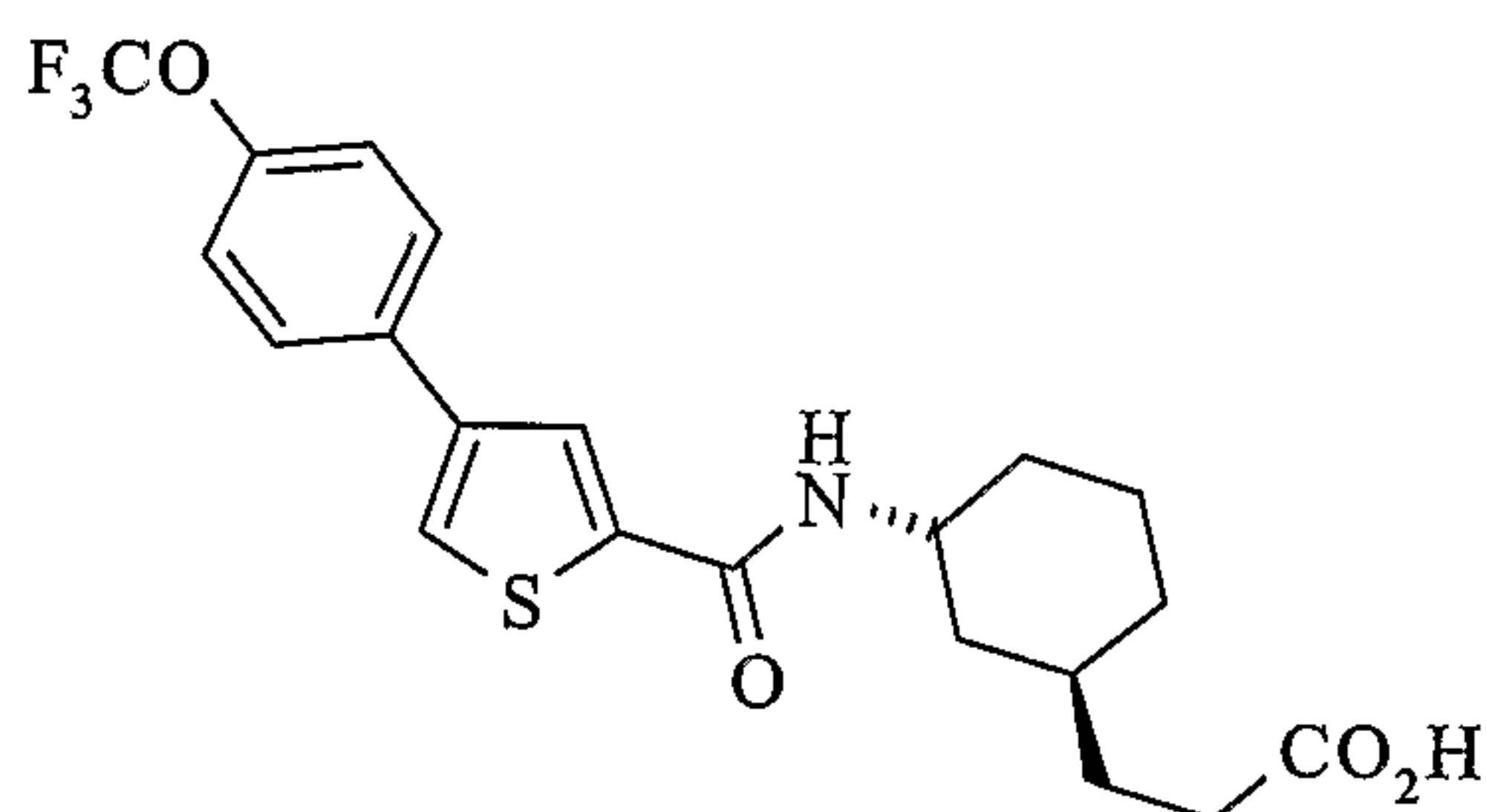
Rendement : 15 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,65 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,8
(dd, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,5 (m, 2H),
1,45 (m, 2H), 1,15 (m, 2H), 0,9 (m, 2H)

10 SM : MH^+ 478 (+Na)

HPLC : 100 %

Exemple 125 : Acide *trans* (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque



15 Le produit (24,4 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme
substrat le composé obtenu dans l'exemple 124.

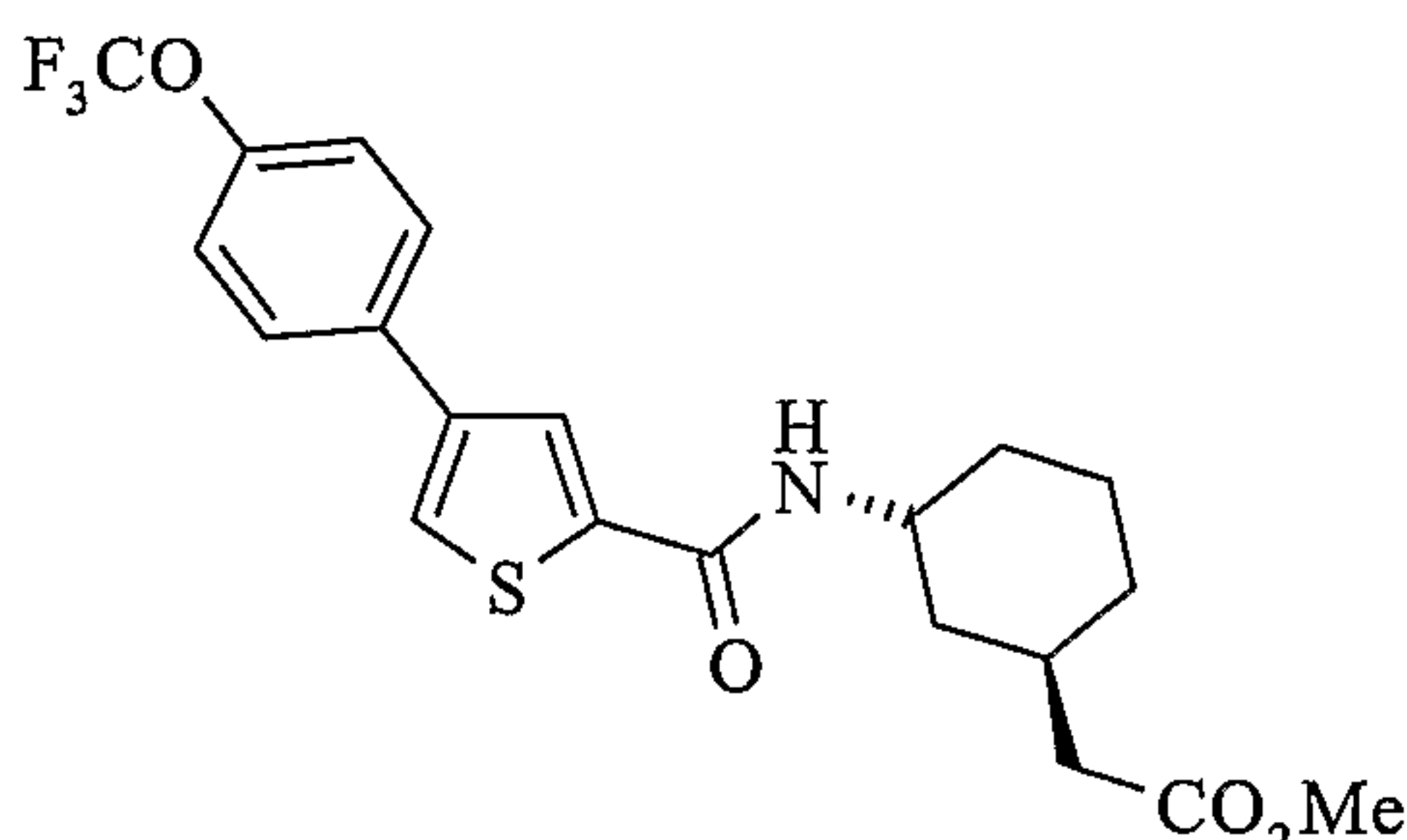
Rendement : 48 %

20 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,0 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,35 (bs, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,1
(s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 1,5
(m, 2H), 1,30 (m, 3H), 0,9 (m, 2H).

SM : MH^- 440

HPLC : 100 %

Exemple 126 : *trans* (3-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétate de méthyle



Le produit (188 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80 en utilisant
5 comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le composé de la
préparation 24.

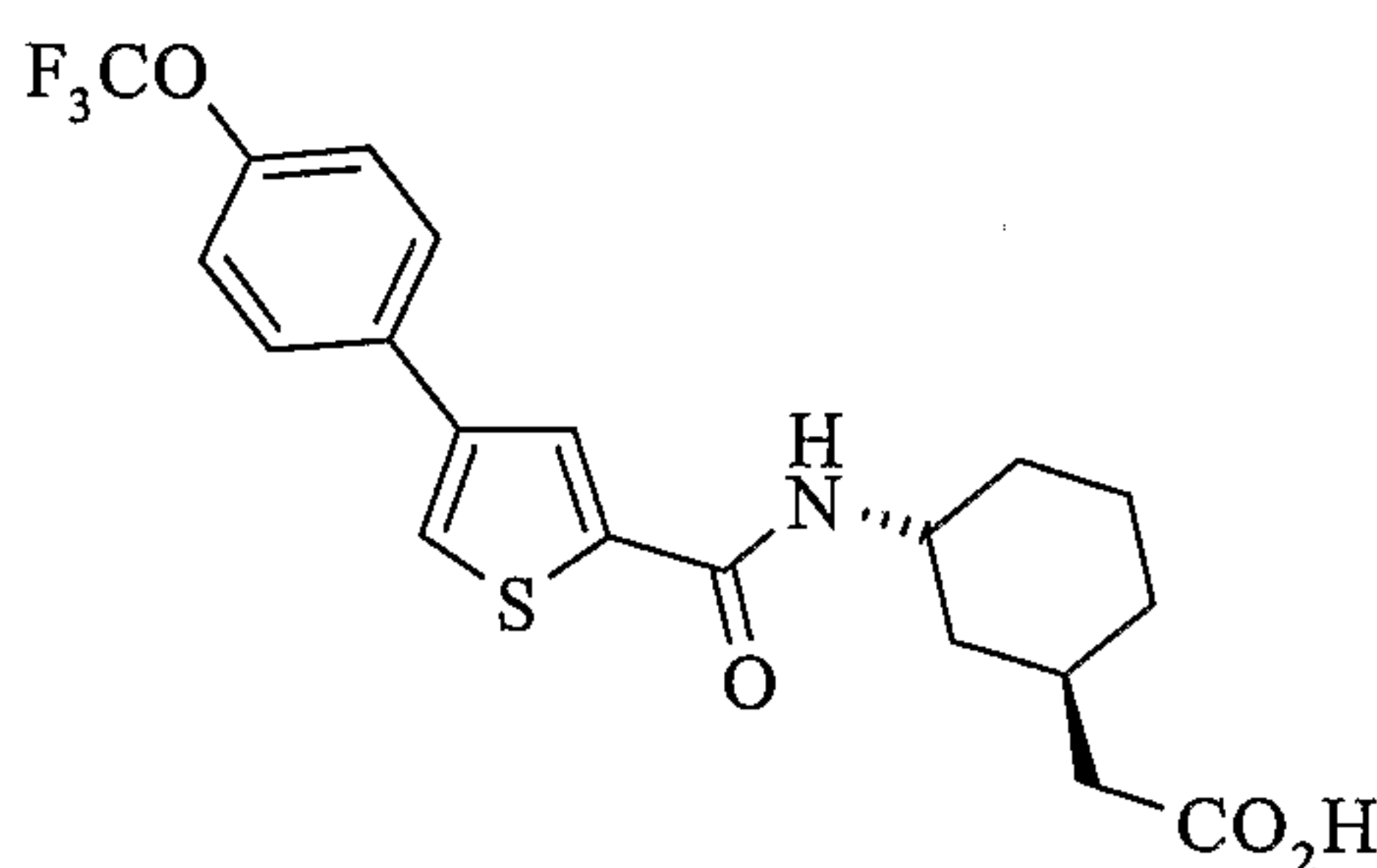
Rendement : 39 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 5,80 (d, 1H), 4,0 (m, 1H),
3,6 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,3 (m, 1H),
10 1,0 (m, 2H);

SM : MH⁺ 442

HPLC : 100 %

Exemple 127: Acide *trans* (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétique



Le produit (0,161 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme
substrat le composé obtenu dans l'exemple 126.

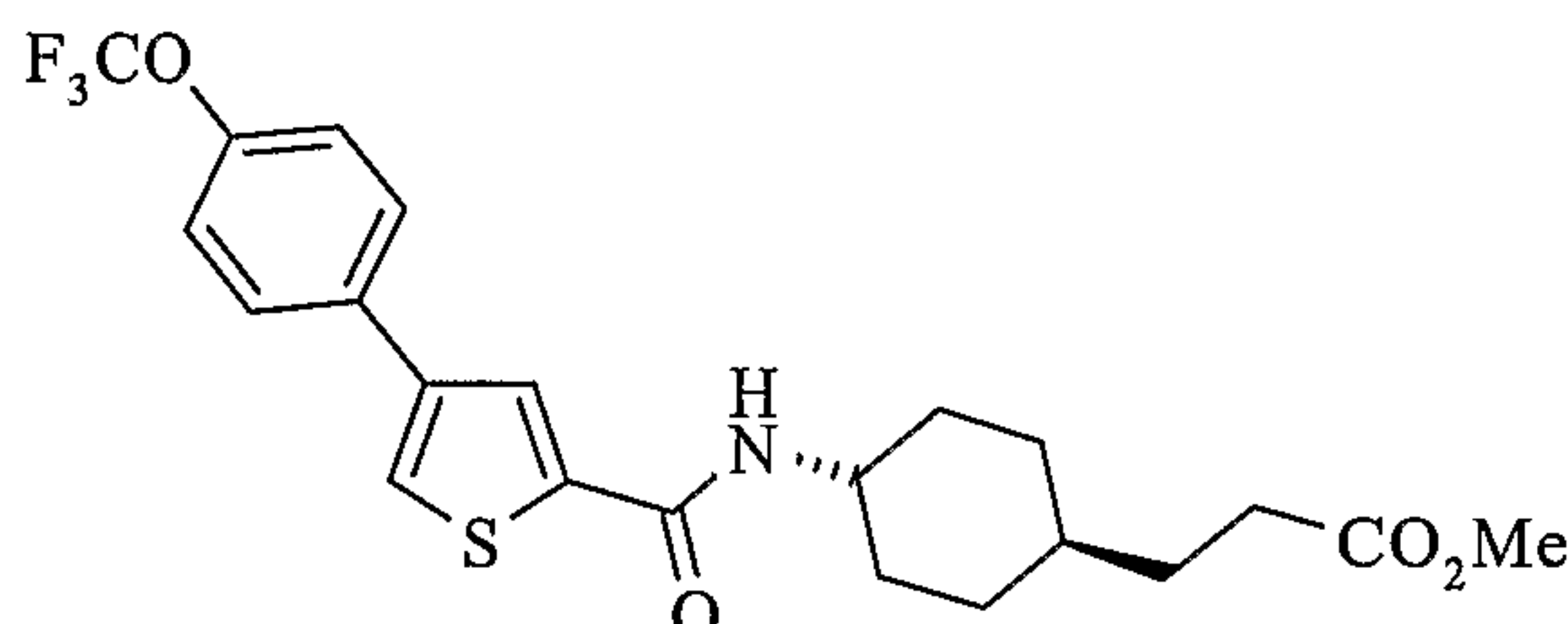
Rendement : 89 %

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : ; 12,30 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 8,35 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,75
(m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,40
(m, 3H), 1,1 (m, 1H), 0,9 (m, 1H)

SM : MH⁺ 450 (+Na), MH⁻ 426

HPLC : 99,3 %

Exemple 128 : *trans* (4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoate de méthyle



Le produit (143 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le composé de la préparation 25.

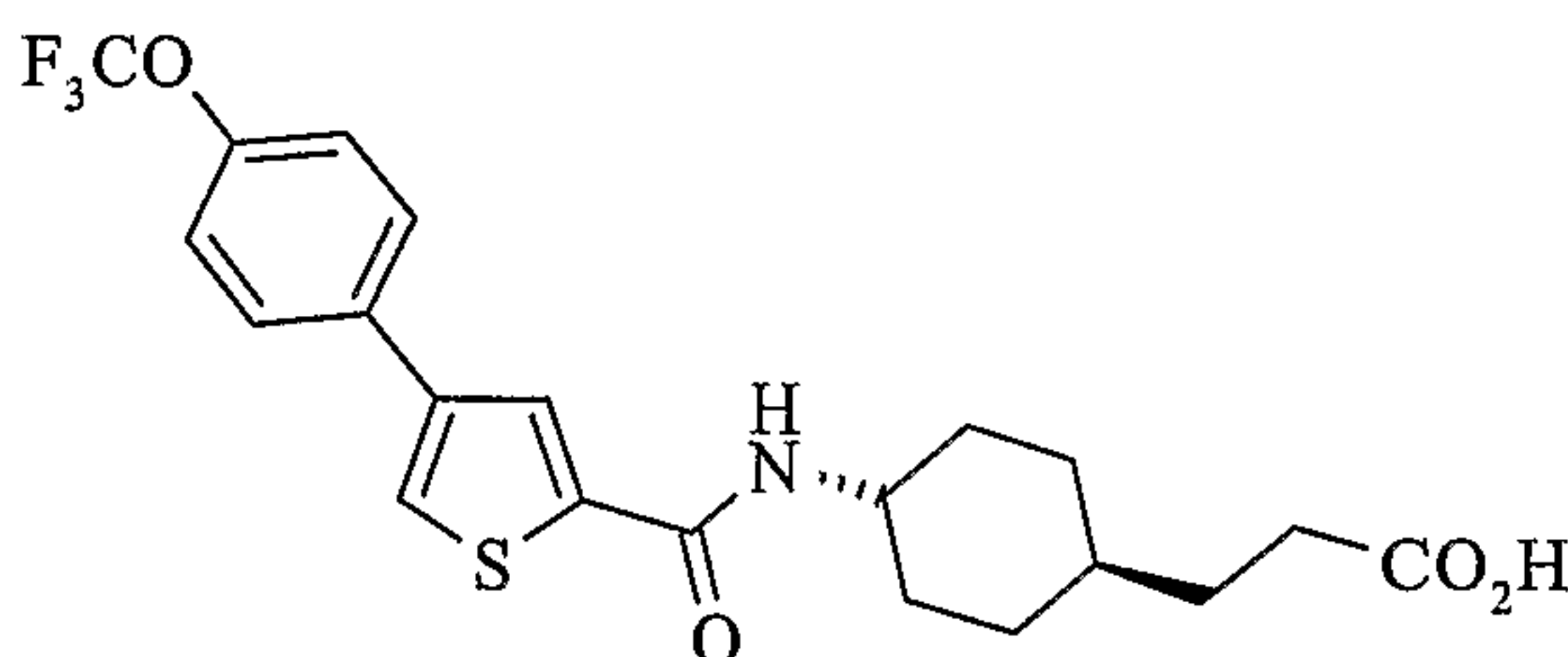
Rendement : 30 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 5,7 (d, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,0 (m, 4H)

SM : MH^+ 456

HPLC : 100 %

Exemple 129 : Acide *trans* (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque



Le produit (46 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 128.

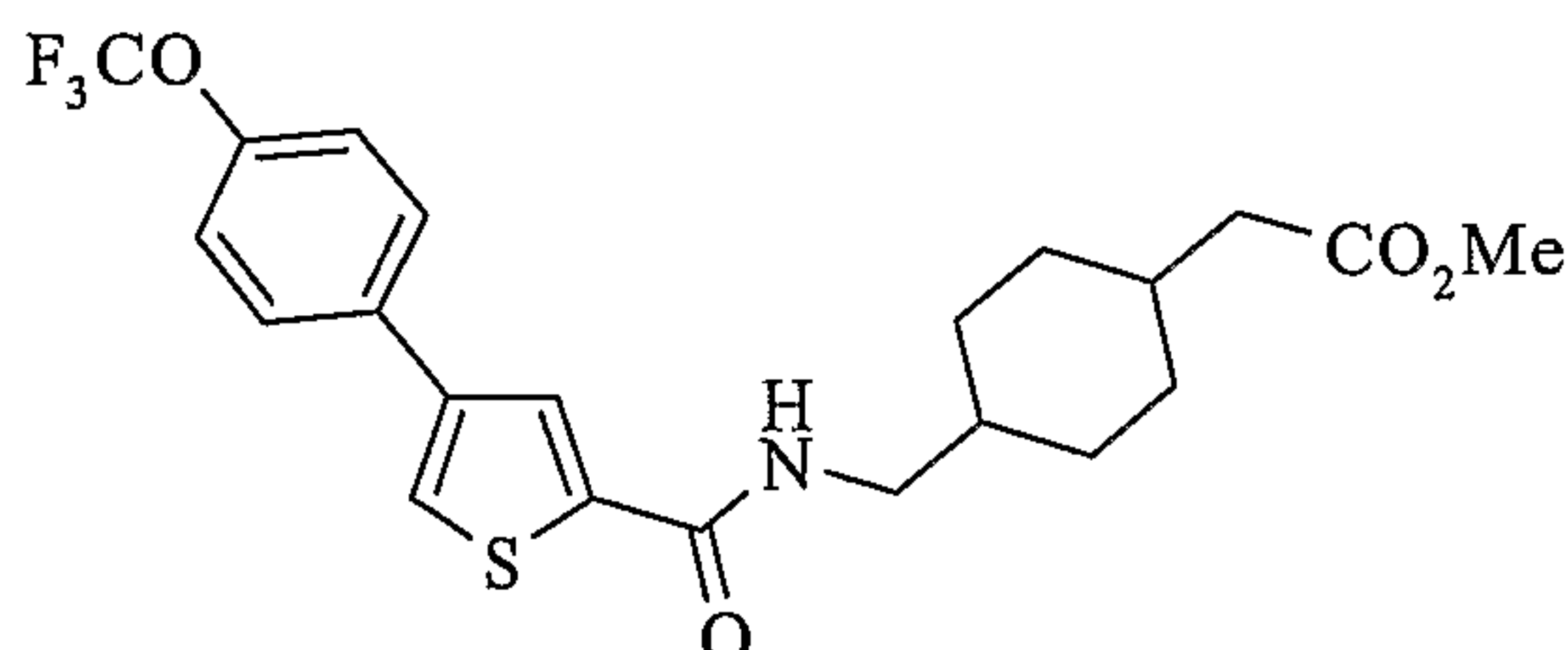
Rendement : 25 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,30 (m, 1H), 8,35 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,1 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 3H), 1,1 (m, 2H)

SM : MH^- 440

HPLC : 99,0 %

Exemple 130 : (4-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} cyclohexyl) acétate de méthyle



5

Le produit (189 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le composé de la préparation 26.

Rendement : 39 %

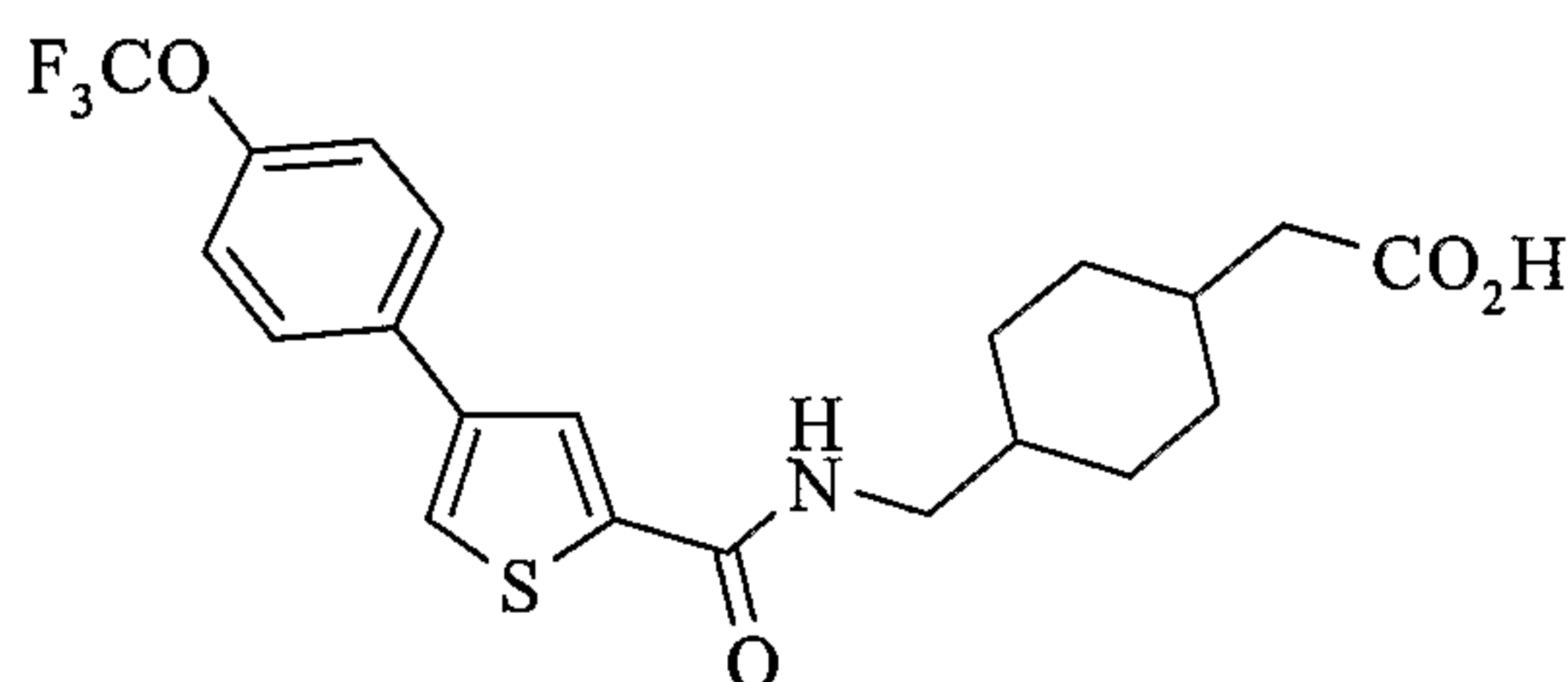
10 RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,7 (s, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,0 (m, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,0 (m, 2H)

SM : MH^+ 456

HPLC : 96,8 %

15

Exemple 131 : Acide (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} cyclohexyl) acétique



20 Le produit (104 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 130.

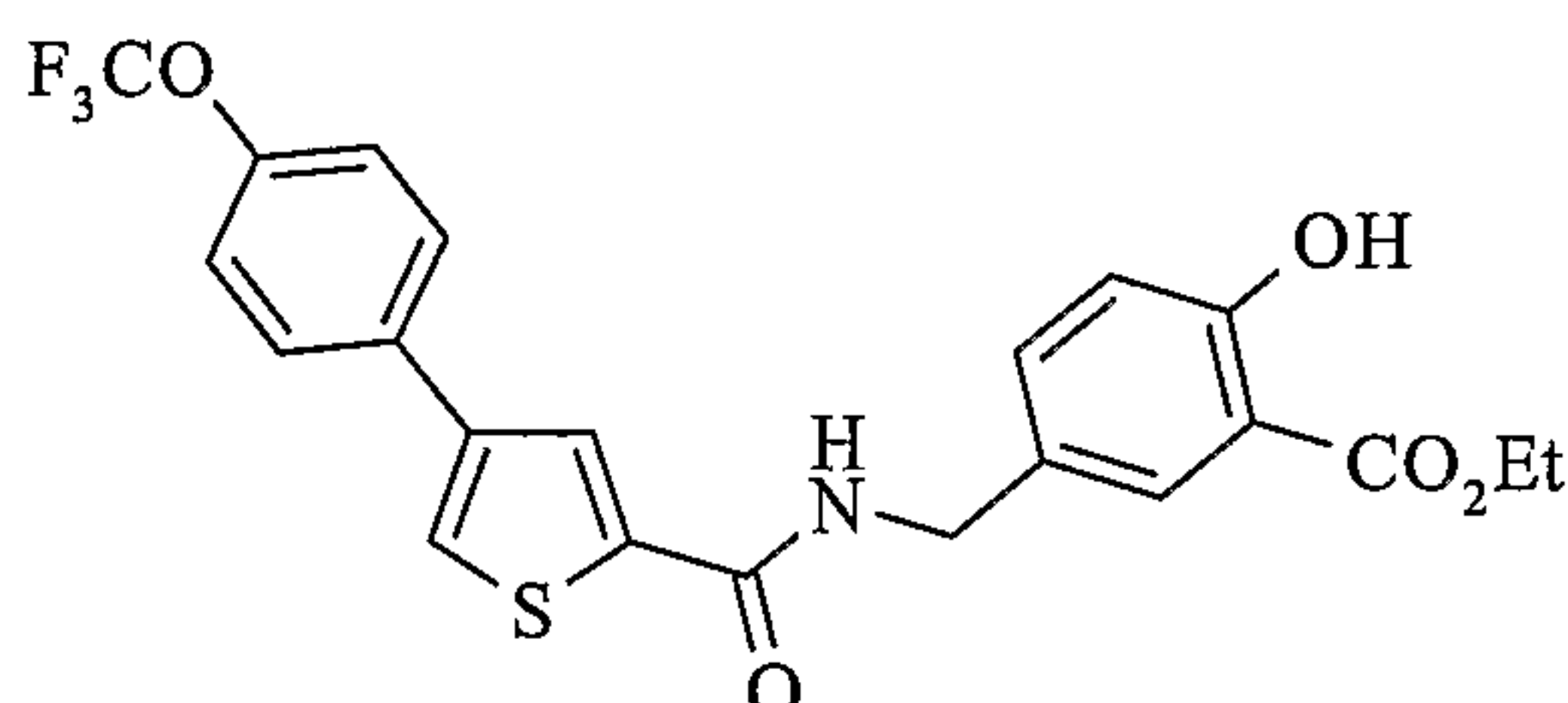
Rendement : 26%

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 12,30 (m, 1H), 8,50 (bs, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 0,9 (m, 1H) .

25 SM : MH^+ 442, MH^- 440

HPLC : 96,4 %

Exemple 132 : 2-Hydroxy-5-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle



5

Le produit (202 mg) est obtenu selon le procédé du stade 1 de l'exemple 80 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le composé de la préparation 26 auquel on a préalablement ajouté 2,0 équivalents de triéthylamine.

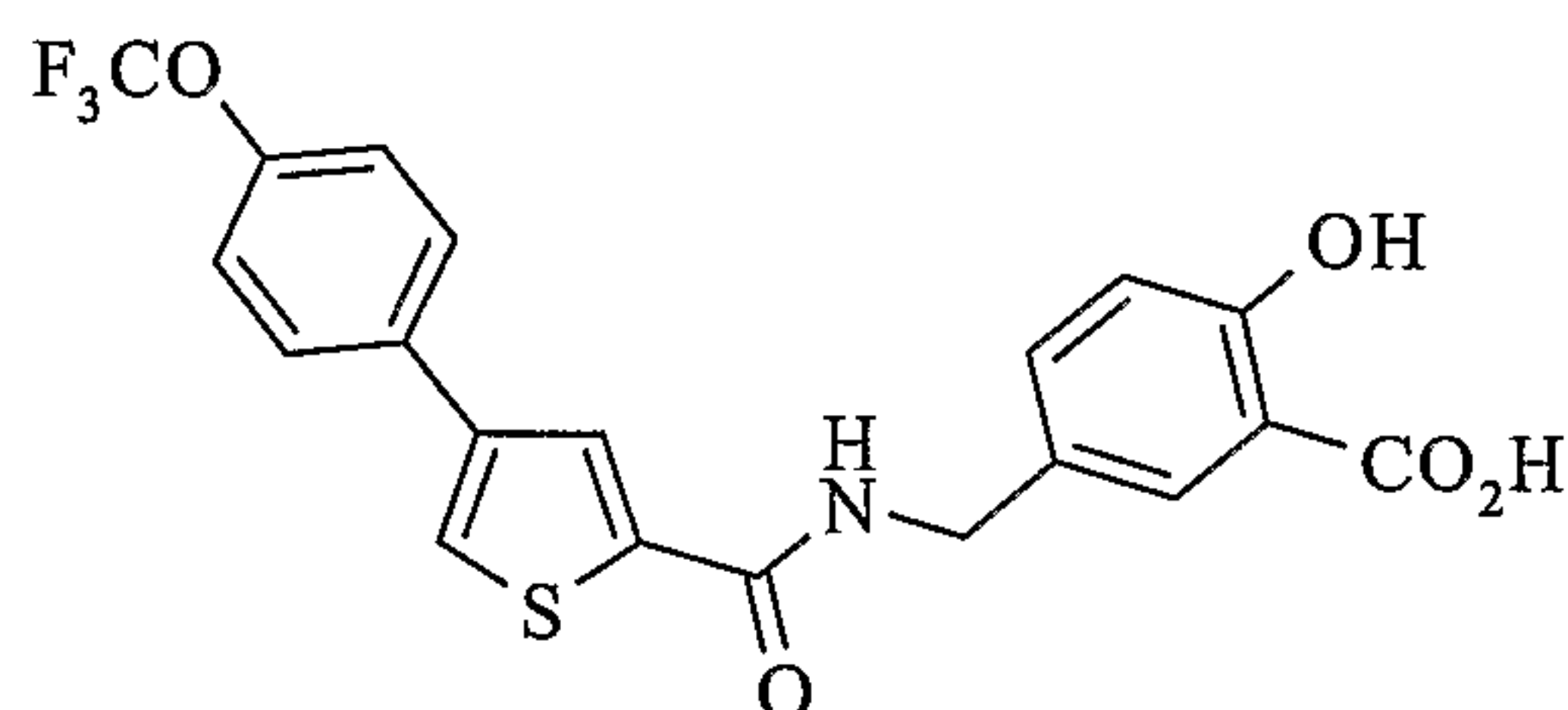
Rendement : 39 %

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 10,6 (s,1H), 9,1 (bs, 1H), 8,3 (s,1H), 8,20 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,6 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H), 4,4 (m, 4H), 1,4 (t, 3H)

SM : MH⁺ 466

HPLC : 96,2 %

15 **Exemple 133 : Acide 2-hydroxy-5-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque**



Le produit (176 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme substrat le composé obtenu dans l'exemple 132.

20 Rendement : 93 %

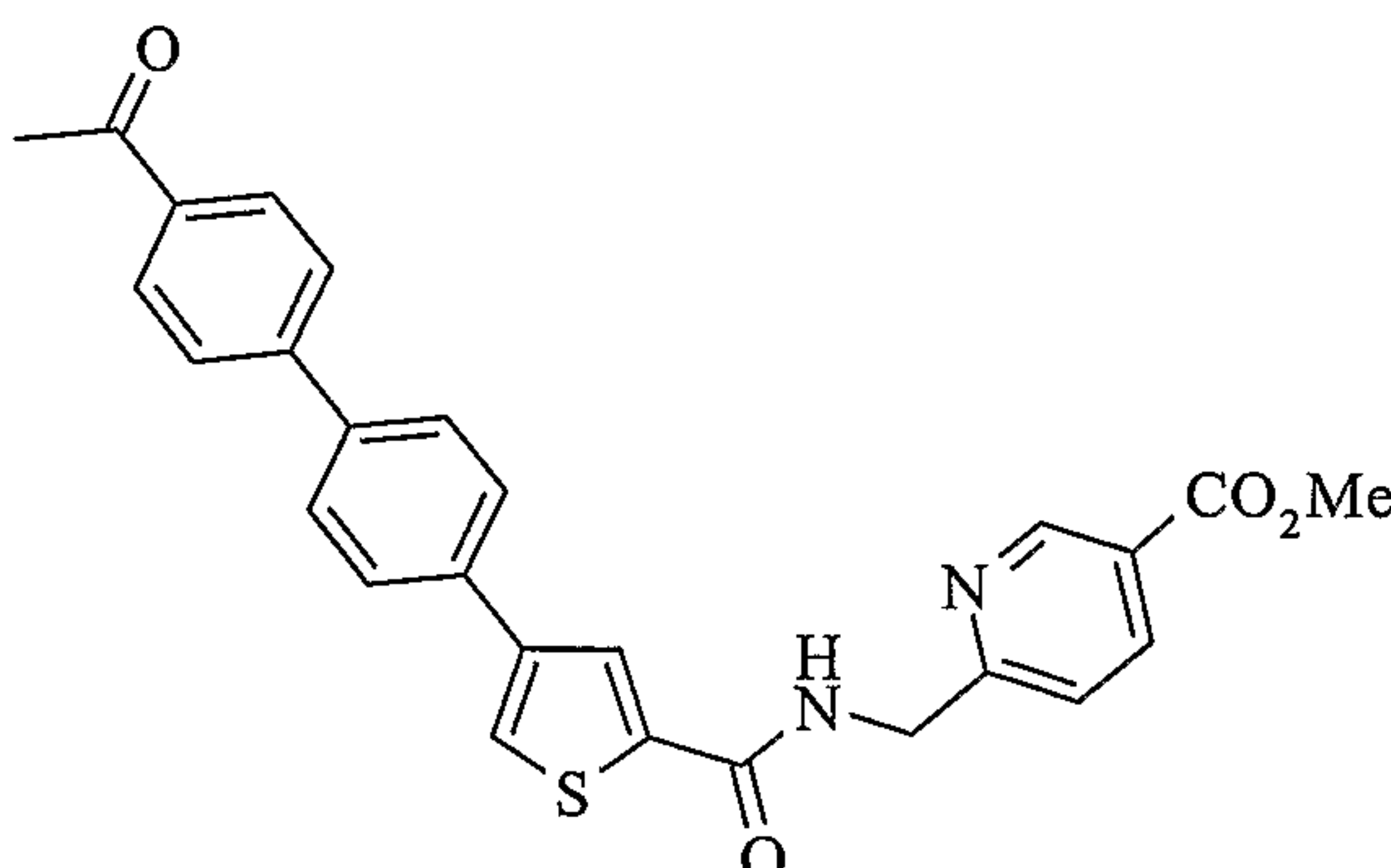
RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 14,0 (m, 1H), 11,40 (m, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s,1H), 7,85 (m, 2H), 7,40 (m,3H), 7,0 (m,1H), 4,4 (m, 2H)

SM : MH⁺ 438 , MH⁻ 436

HPLC : 100 %

25

Exemple 134 : 6-([4-(4'-Acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) nicotinate de méthyle



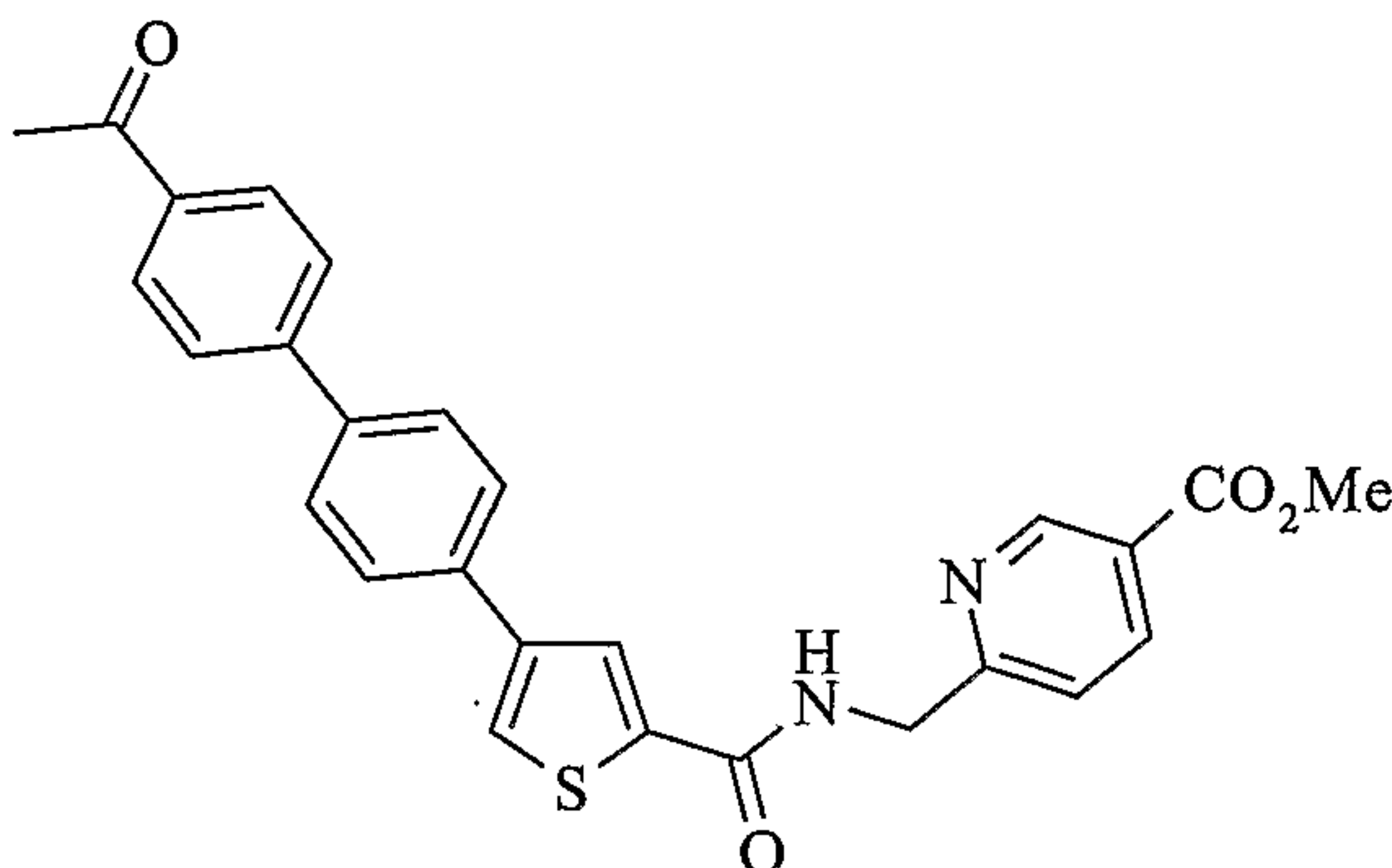
Le produit (66 mg) est obtenu selon le procédé du stade 2 de la préparation 1 en utilisant
5 comme substrats le produit obtenu au stade 2 de l'exemple 122 et le produit de la
préparation 28 et en utilisant 2 équivalents de triéthylamine supplémentaires.

Rendement : 45 %

SM : MH^+ 471

HPLC : 94.2 %

Exemple 135: Acide 6-([4-(4'-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) nicotinique



A une solution de 0,155 g du composé obtenu dans l'exemple 134 dans 2,0 ml de méthanol
15 sont additionnés 3,29 ml (11 équivalents) d'hydroxyde de sodium 1.0 M. Le milieu
réactionnel est agité 17 heures à 65°C. Les cristaux formés sont filtrés et lavés à froid
succesivement avec 10 ml d'eau, 10 ml de méthanol et 10 ml d'éther diéthylique. Les
cristaux sont séchés sous pression réduite à 50°C afin d'obtenir 99,14 mg du produit désiré.

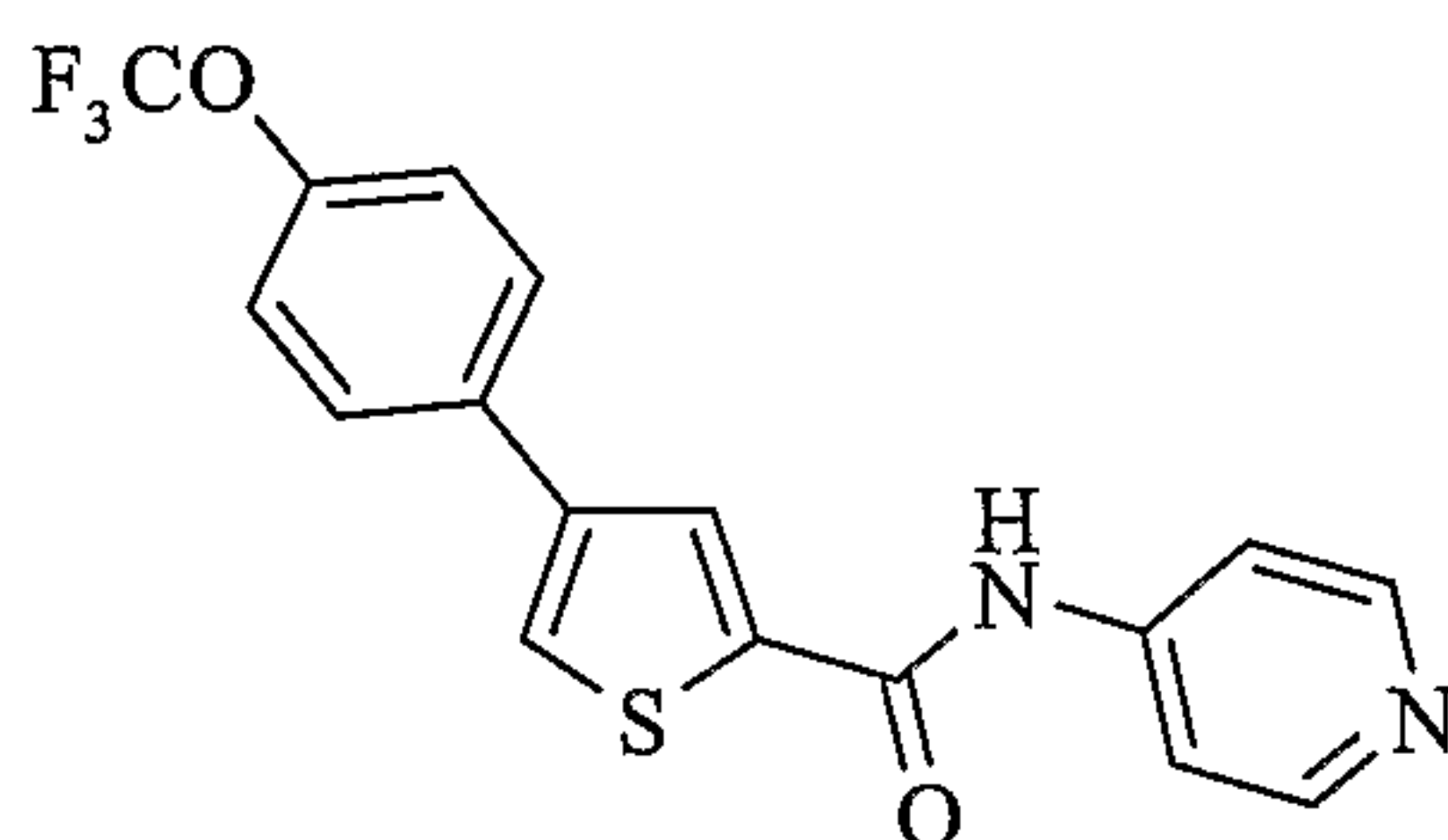
Rendement : 17 %

20 RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 9,30 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,0 (m,
3H), 7,90 (m, 6H), 7,25 (dd, 1H), 4,6 (m, 2H), 2,6 (s, 3H)

SM : MH^+ 457

HPLC : 98,3 %

Exemple 136 : *N*-(Pyridin-4-yl) 4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide



Le produit (0,158 g) est obtenu selon le procédé de l'exemple 26 en utilisant comme substrats le composé de la préparation 5 et la 4-aminopyridine.

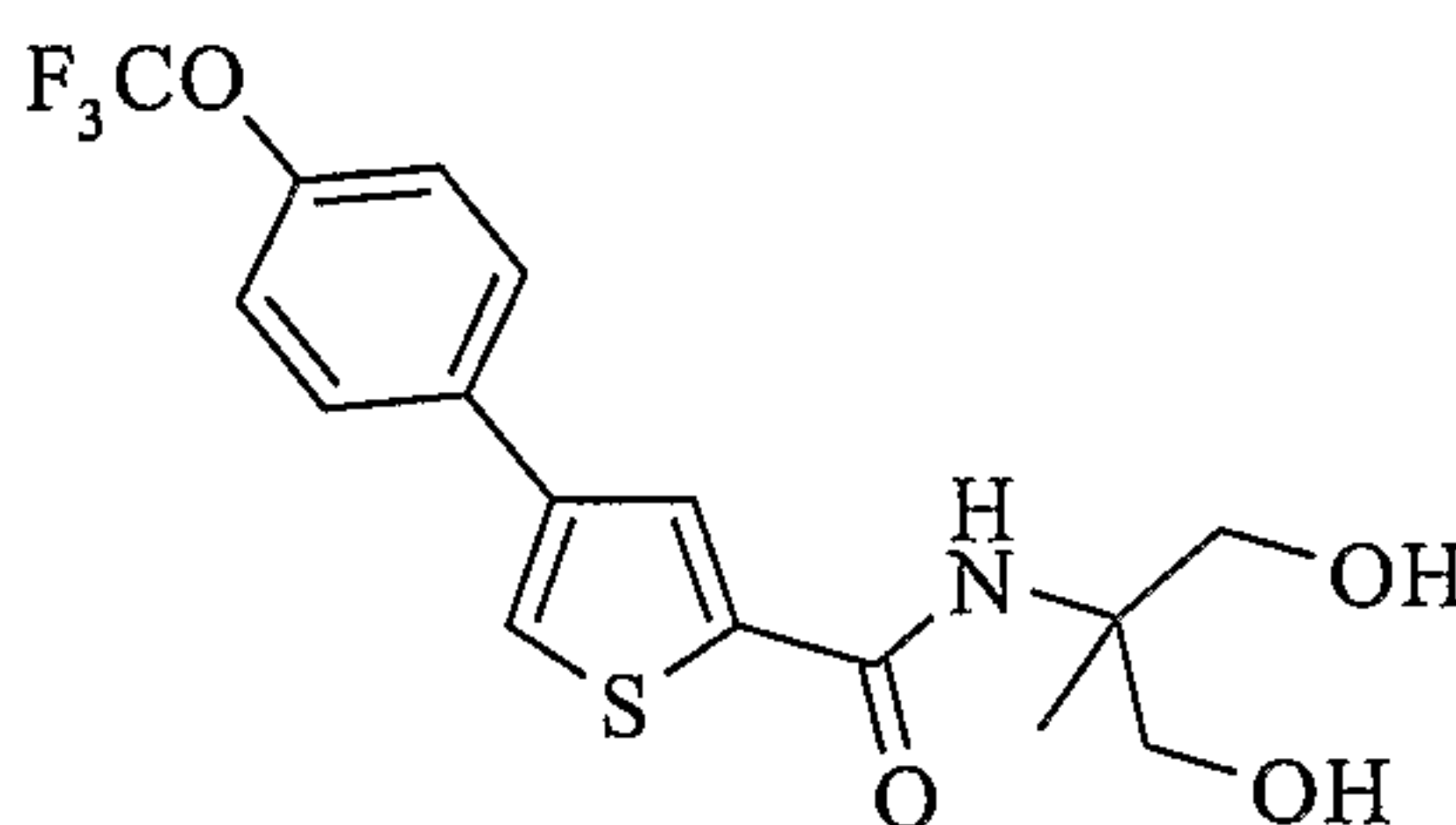
Rendement : 42 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 10,60 (bs, 1H), 8,5 (m, 3H), 8,30 (s, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,50 (m, 2H)

SM : MH^+ 365

HPLC : 99,6 %

Exemple 137: *N*-([2-Hydroxy-1-hydroxyméthyl-1-méthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide



A une solution de 200 mg du composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 dans 3 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés successivement la 2-amino-2-méthyl-propan-1,3-diol (1,1 équivalents), le chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1,1 équivalents), l'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole (1,1 équivalents) et enfin la *N*-éthyl-*N,N*-diisopropylamine (1,1 équivalents). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis traité de façon usuelle pour isoler le produit attendu.

Rendement : 6 %

145

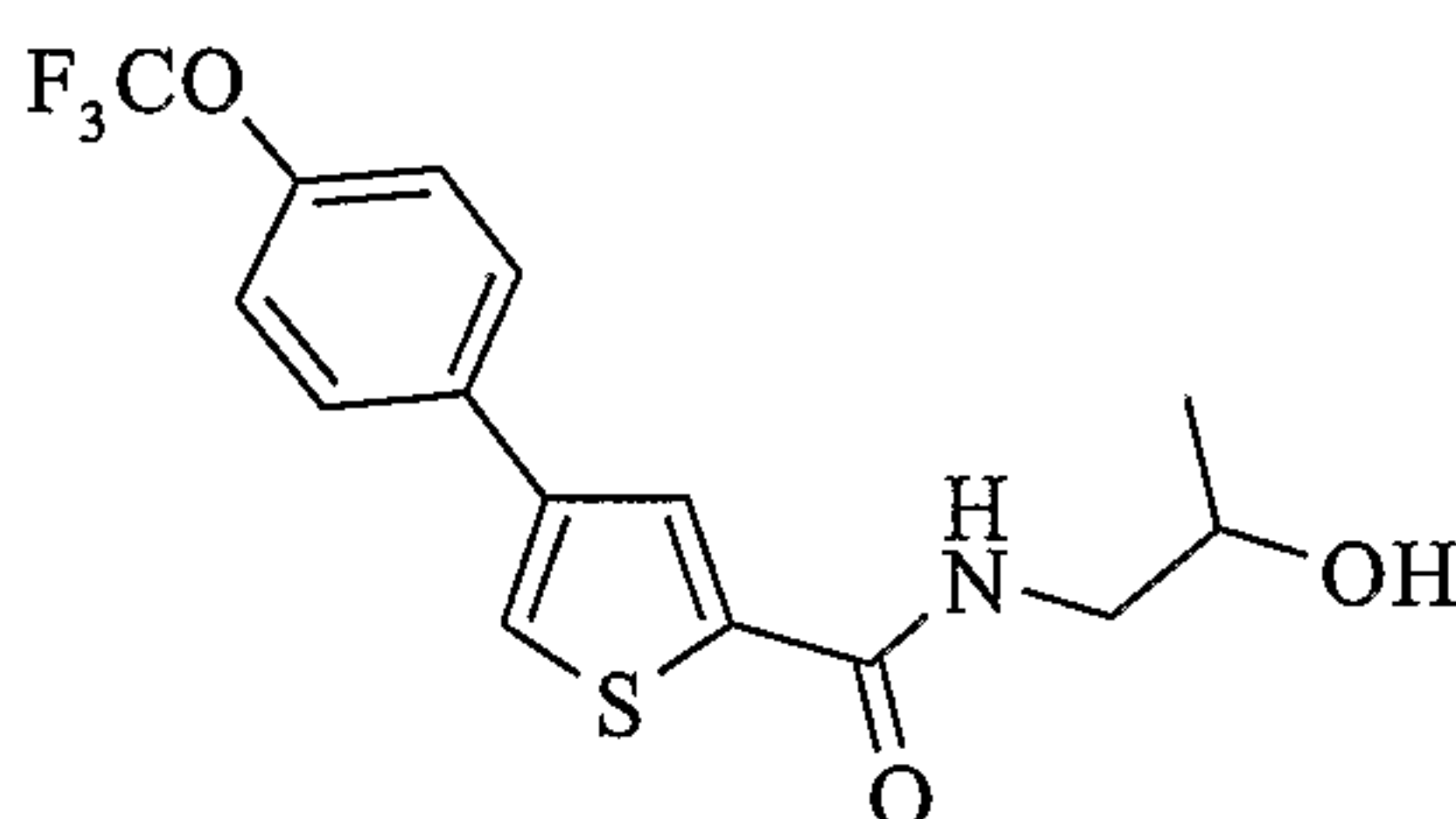
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,30 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,46 (m, 3H), 4,78 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 1,28 (s, 3H)

SM : MH^+ 376

HPLC : 95,1 %

5

Exemple 138 : *N*-([2-Hydroxy]propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide



Le produit est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le 1-amino-propan-2-ol.

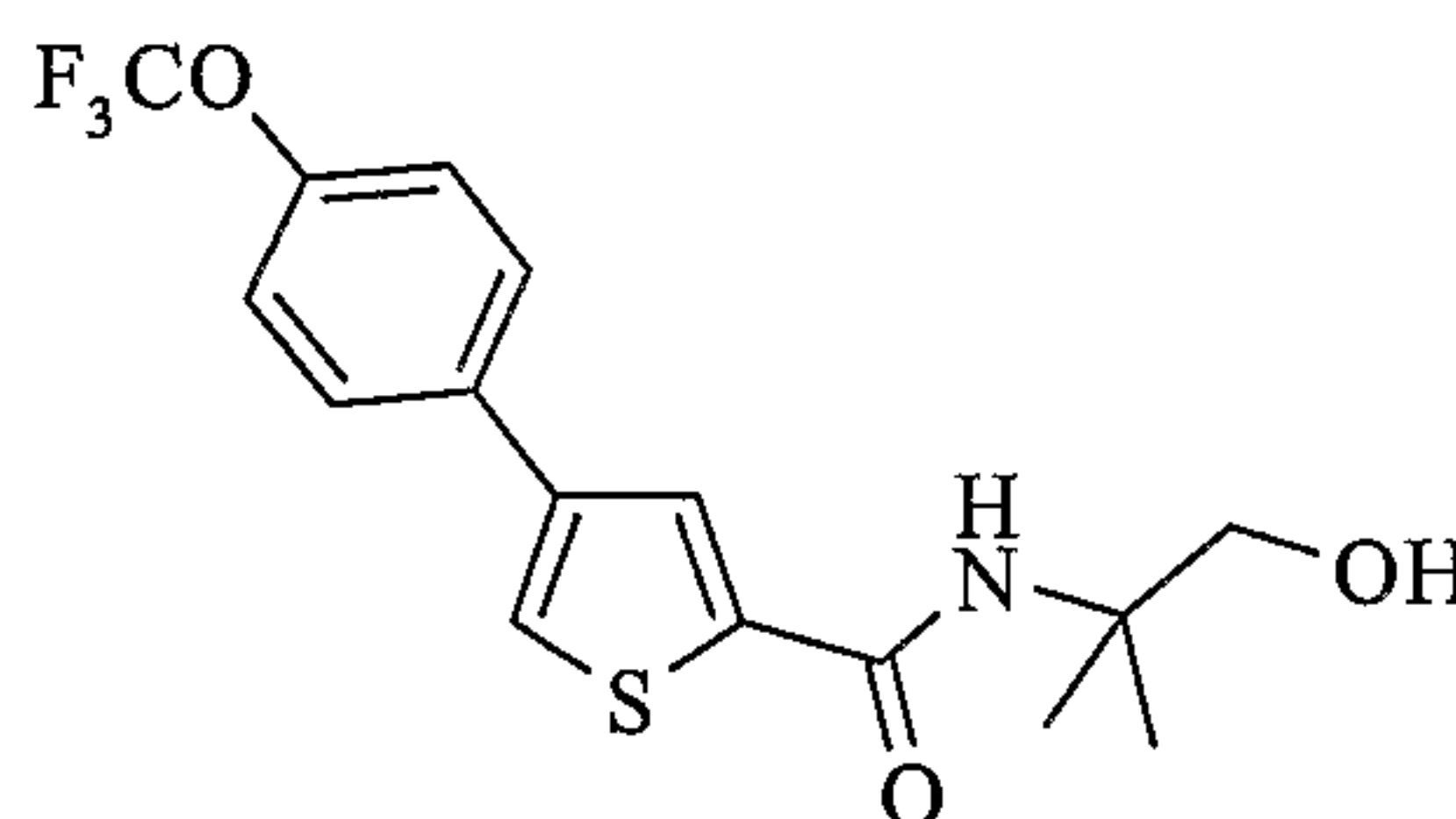
Rendement : 50 %

RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,49 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 1,08 (d, 3H)

SM : MH^+ 346

HPLC : 99,3 %

Exemple 139 : *N*-([2-Hydroxy-1,1-diméthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide



Le produit est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le 2-amino-2-méthyl-propan-1-ol.

Rendement : 80 %

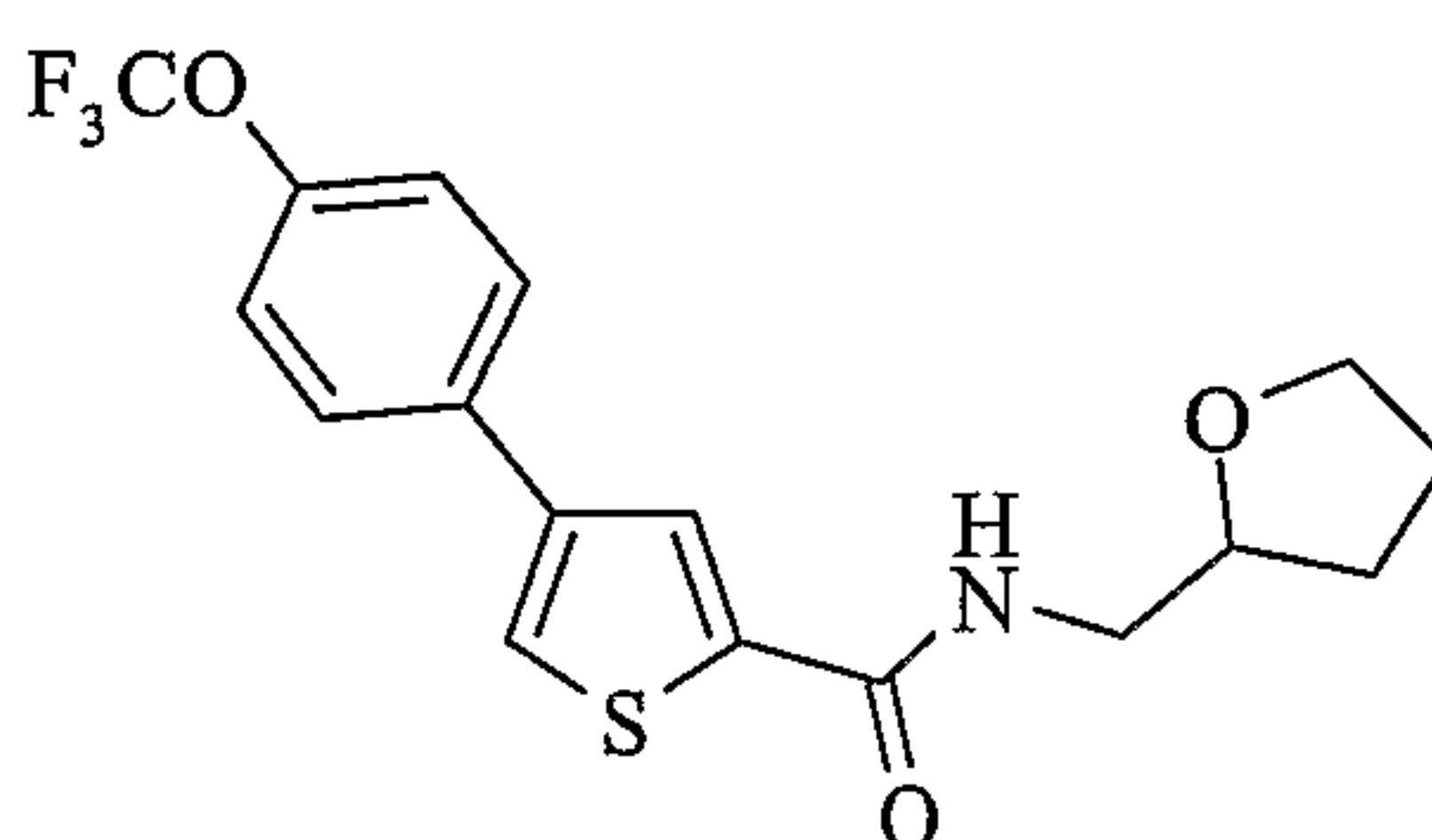
RMN ^1H (DMSO) δ (ppm) : 8,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 4,87 (t, 1H), 3,52 (d, 2H), 1,32 (s, 6H)

146

SM : MH⁺ 360

HPLC : 99,3 %

Exemple 140 : 4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl) thiophène-2-carboxamide



Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 121 en utilisant comme amine primaire le 2-aminométhyl-tétrahydrofurane.

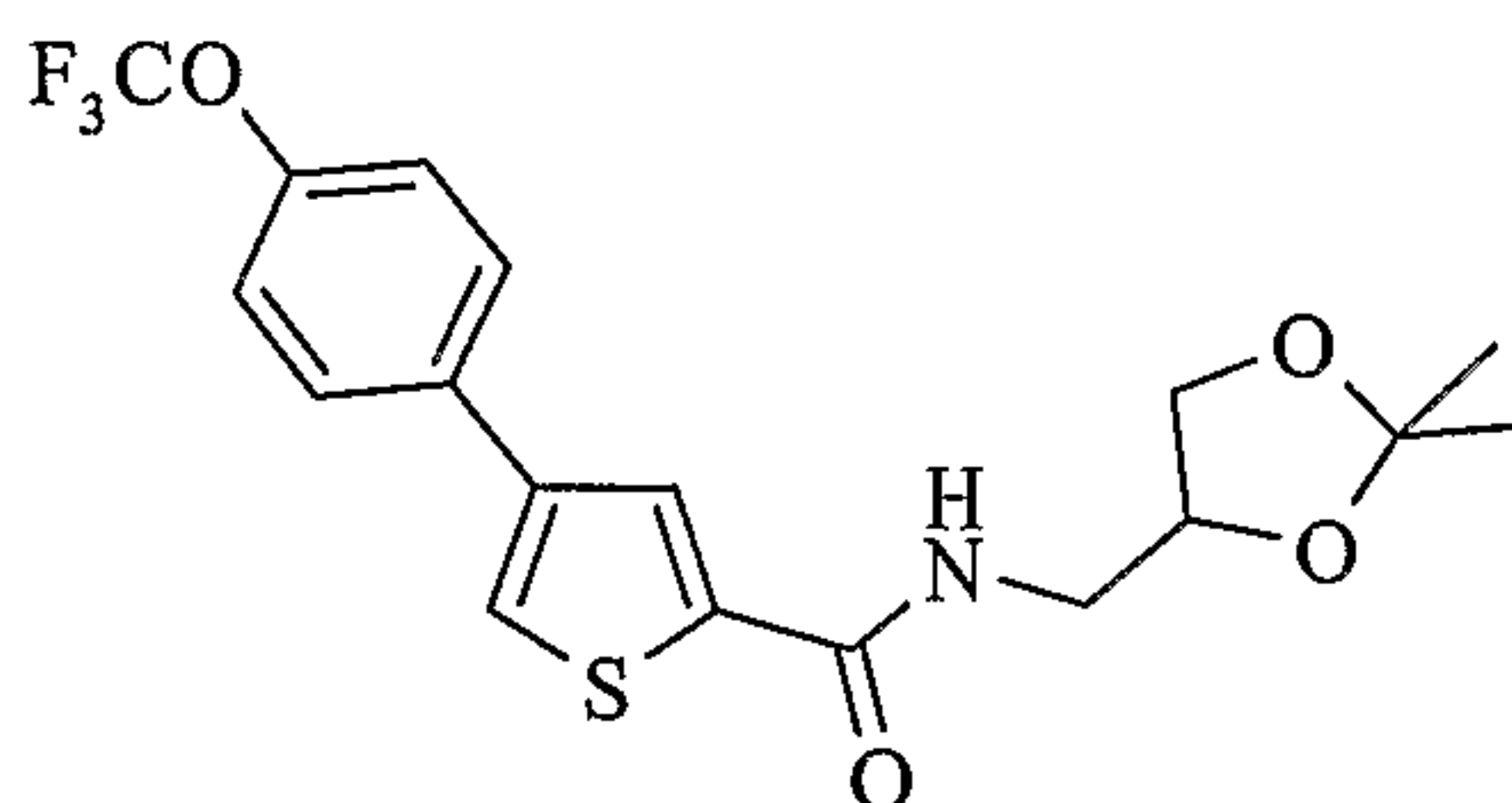
Rendement : 62 %

10 RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,6 (t, 1H), 8,3 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,6 (m, 1H)

SM : MH⁺ 372

HPLC : 97 %

15 **Exemple 141 : N-(2,2-Diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide**



Le produit est obtenu selon le procédé de l'exemple 121 en utilisant comme amine primaire la (2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-yl)méthylamine.

20 Rendement : 34 %

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,76 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,26 (d, 2H), 6,44 (bs, 1H), 4,35 (bs, 1H), 4,10 (t, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (s, 3H)

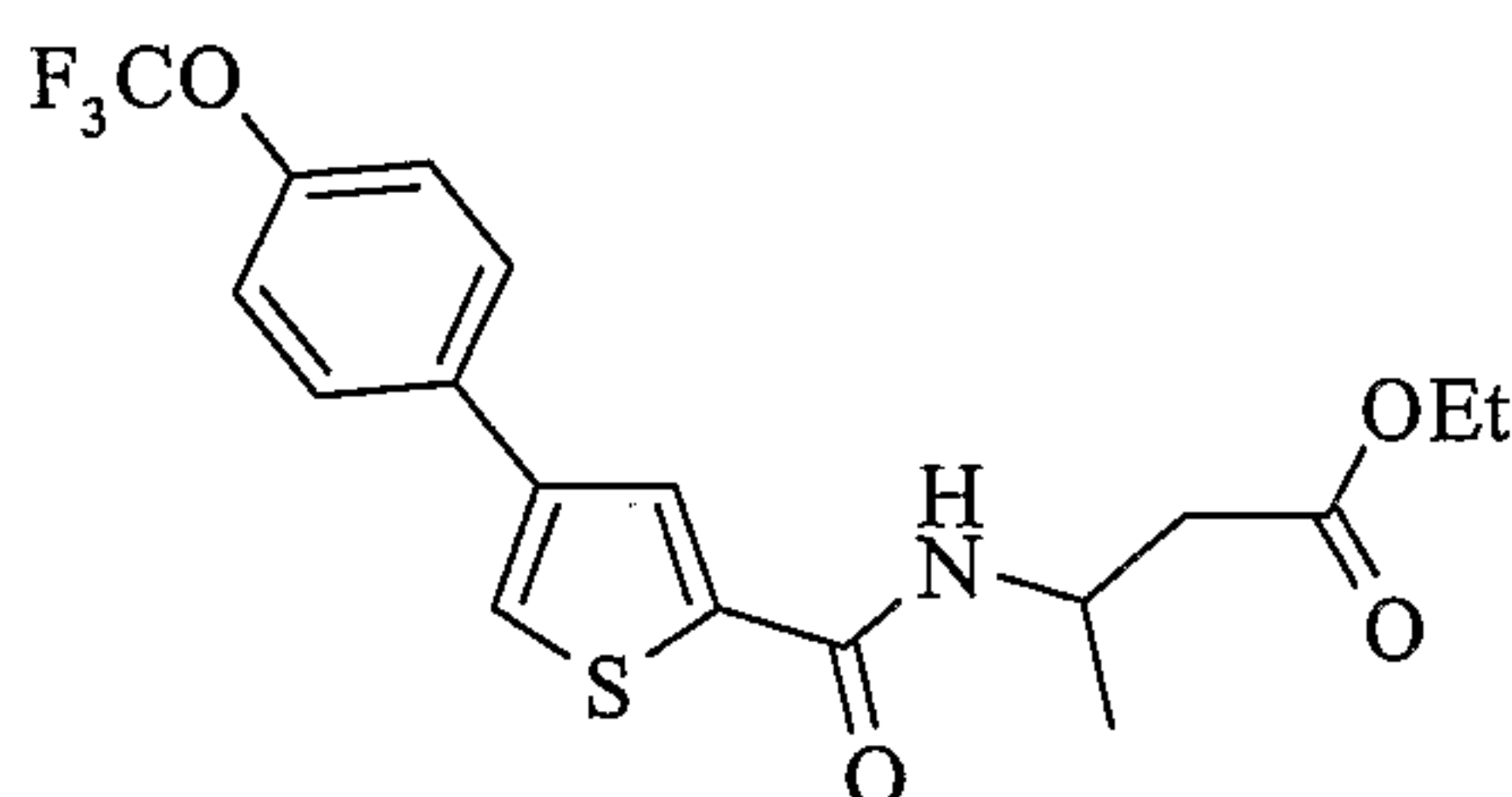
SM : MH⁺ 402

HPLC : 98,6 %

25

147

Exemple 142 : 3-[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrate d'éthyle

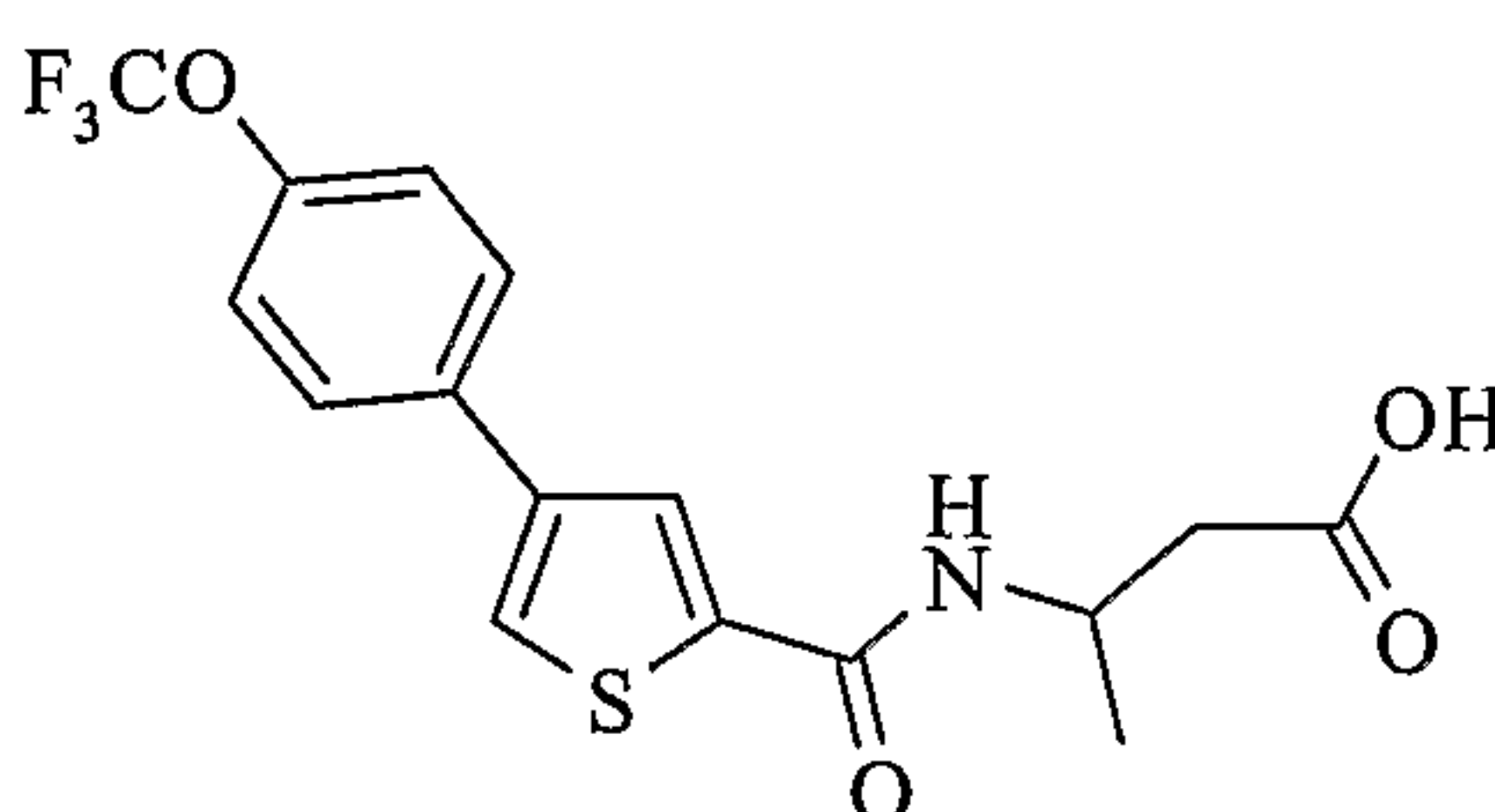


Le produit (355 mg) est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6 en utilisant
5 comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le 3-amino-butyrat
d'éthyle.

Rendement : 85 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,40 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,45 (d,
2H), 4,35 (m, 1H), 4,05 (q, 2H), 2,6 (dd, 1H), 2,5 (dd, 1H), 1,2(d, 3H), 1,1 (t, 3H)

Exemple 143 : Acide 3-[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrique



A une solution de 355 mg du composé de l'exemple 142 dans une solution (2/2/1 :
15 éthanol /eau /DMF) sont ajoutés 5 équivalents d'hydroxyde de lithium. Après 17 heures
d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est concentré sous pression réduite
pour éliminer l'éthanol et la diméthylformamide. La phase aqueuse est acidifiée par une
solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est filtré, rincé à l'eau puis
à l'éther diéthylique et enfin séché 1 nuit sous pression réduite à 50°C (124 mg).

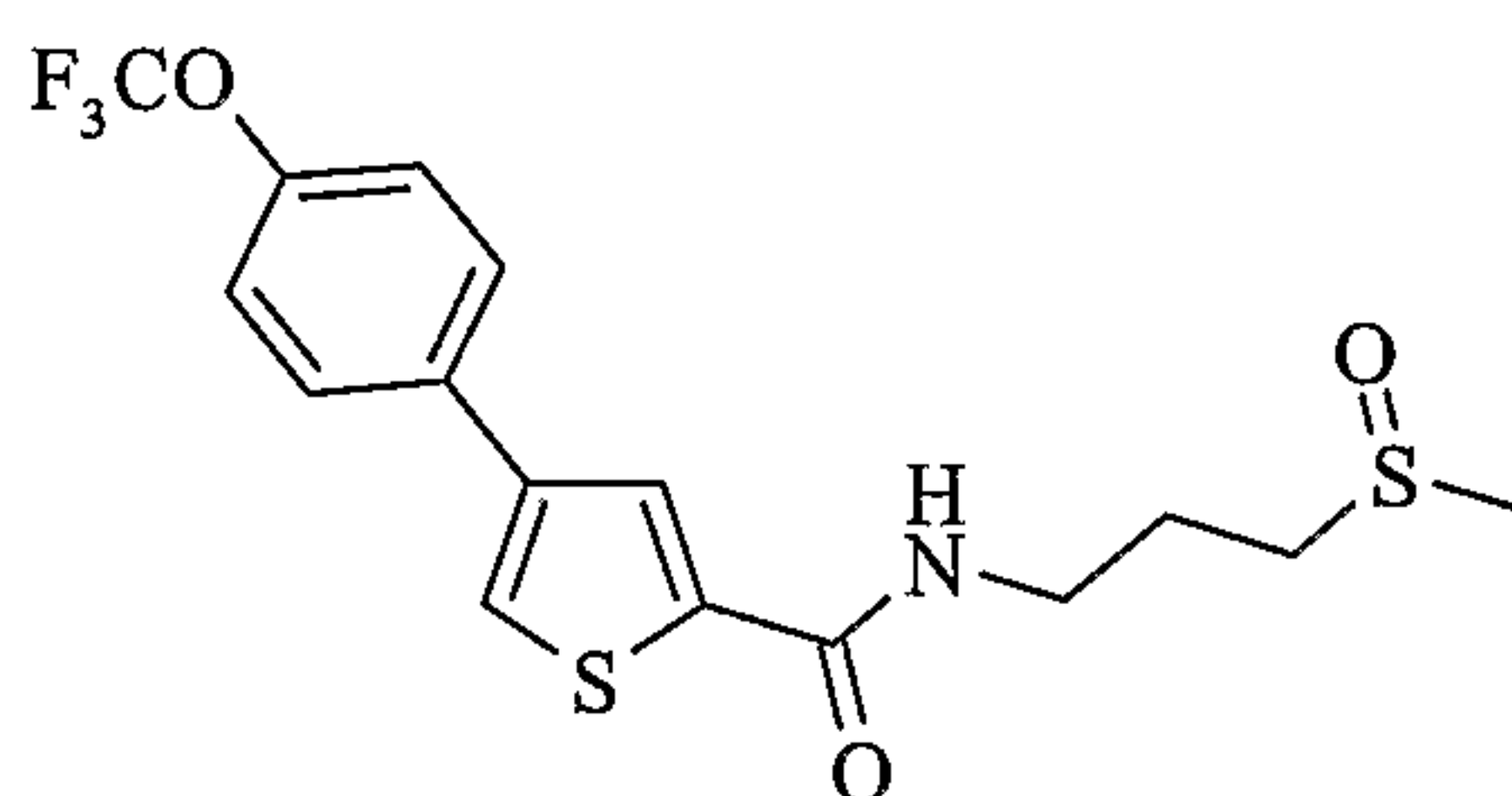
Rendement : 38 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,23 (bs, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,81
(d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,20 (d, 3H)

SM : MH⁺ 374

HPLC : 95,15 %

Exemple 144 : *N*-(3-Méthanesulfinyl-propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide



Stade 1: *N*-(3-Méthylthio-propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide

Le produit est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et la 3-méthylthio-propylamine. Rendement : 63 %

Stade 2: *N*-(3-Méthanesulfinyl-propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide

A une solution de 100 mg du composé obtenu au stade 1 précédent dans 5 ml d'un mélange méthanol/eau (4/1) sont additionnés, à 0°C, 82 mg (0,5 équivalent) d'oxone et 87 mg (3,9 équivalents) d'hydrogénocarbonate de sodium. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, le brut réactionnel est concentré sous pression réduite pour éliminer le méthanol. La phase aqueuse est ensuite extraite à l'acétate d'éthyle (2×10 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution de chlorure de sodium saturée, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : 98/5) du résidu permet d'obtenir 40 mg du produit attendu.

Rendement : 40 %

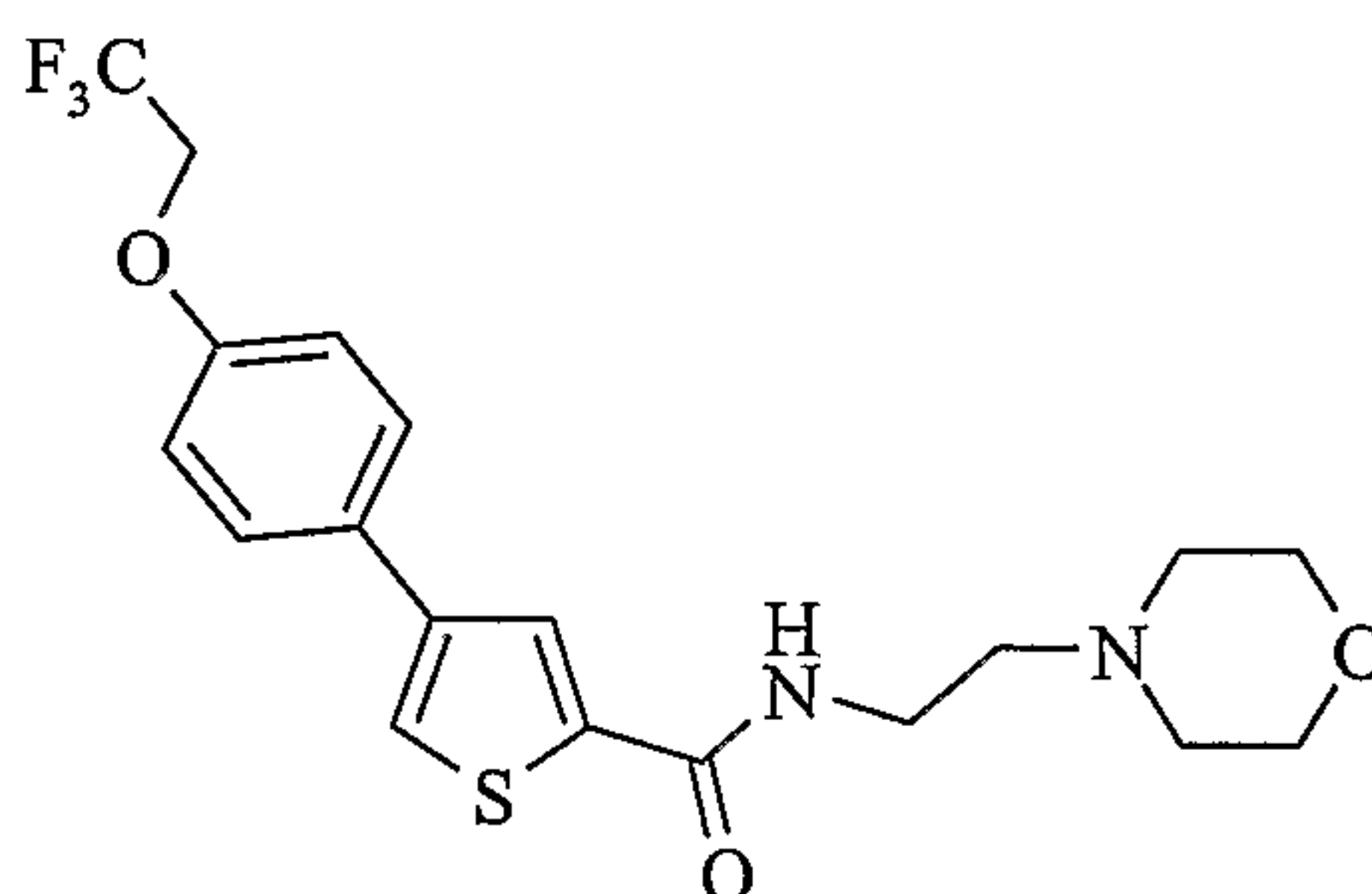
RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,9 (s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 3,6 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,6 (s, 3H), 2,17 (m, 2H)

SM : MH⁺ 392

HPLC : 99,6 %

Exemple 145 : *N*-(2-Morpholin-4-yl-éthyl)-4-[4-(2,2,2-trifluoro-éthoxy)-phényl]-thiophène-2-carboxamide

149



Le produit (45,4 mg) est obtenu selon le procédé l'exemple 1 en utilisant comme substrats le composé obtenu obtenu au stade 2 de la préparation 1 et le composé obtenu au stade 3 de la préparation 29.

5 Rendement : 54 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,73 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 4H)

SM : MH^+ 416

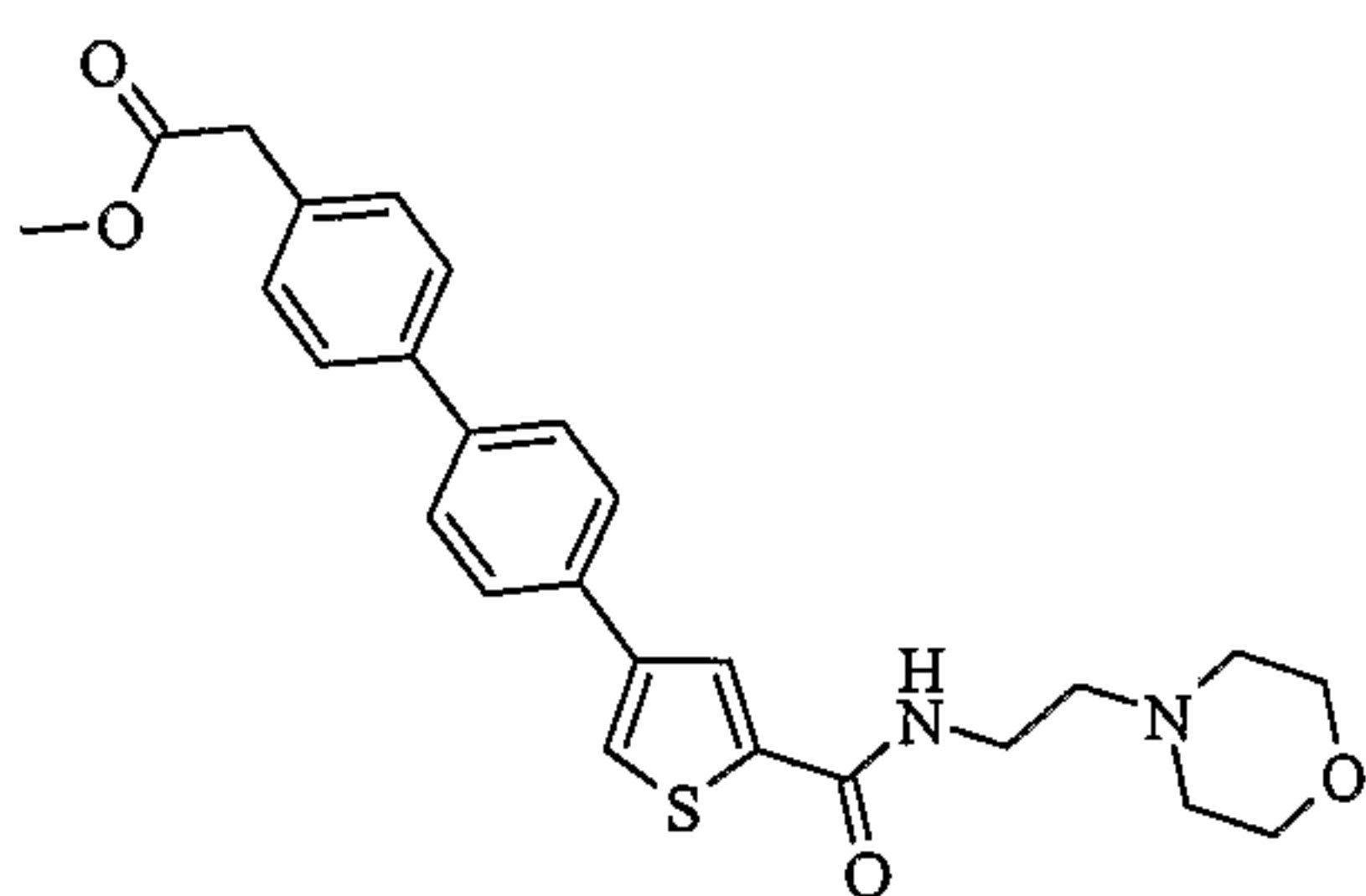
HPLC: 97,8 %

10

Exemple 146 : Acide {4'-[5-(2-morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]-biphényle-4-yl}-acétique, sel de sodium

Stade 1 : {4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]-biphényle-4-yl}-acétate de méthyle

15



Le produit (118 mg) est obtenu selon le procédé l'exemple 1 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 3 de l'exemple 71 et le composé obtenu au stade 3 de la préparation 30.

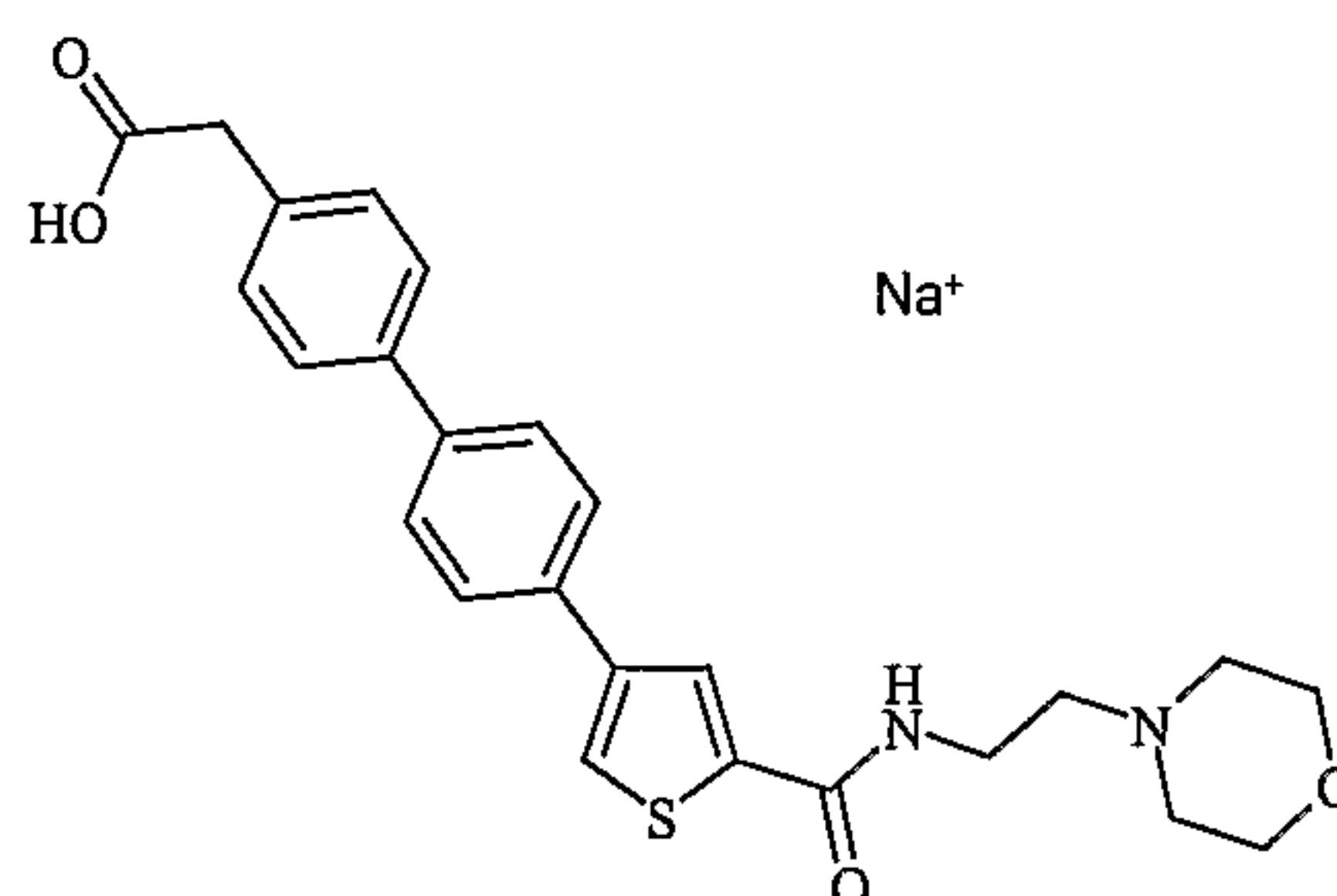
20 Rendement : 31 %

RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm): 7,81 (s, 1H), 7,69 (m, 4H), 7,60 (m, 3H), 7,38 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,77 (m, 7H), 3,69 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,51 (m, 4H)

SM : MH^+ 465

150

Stade 2 : *Acide {4'-[5-(2-morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]-biphényle-4-yl}-acétique, sel de sodium*



A une solution de 118 mg du composé obtenu au stade 1 précédent dans 1,5 ml de méthanol sont ajoutés 1,2 ml d'eau et 30,5 mg d'hydroxyde de lithium (5 équivalents). Le milieu réactionnel est agité pendant 2 heures à 50°C puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans l'éther, l'insoluble est éliminé. La solution étherée, après plusieurs traitements acido-basiques, conduit à la formation d'un précipité qui est isolé. Ce dernier est repris dans l'éther, l'acétonitrile et le méthanol puis séché à l'étuve pendant une nuit permettant ainsi d'obtenir 73 mg de produit désiré sous forme de sel de sodium très peu soluble.

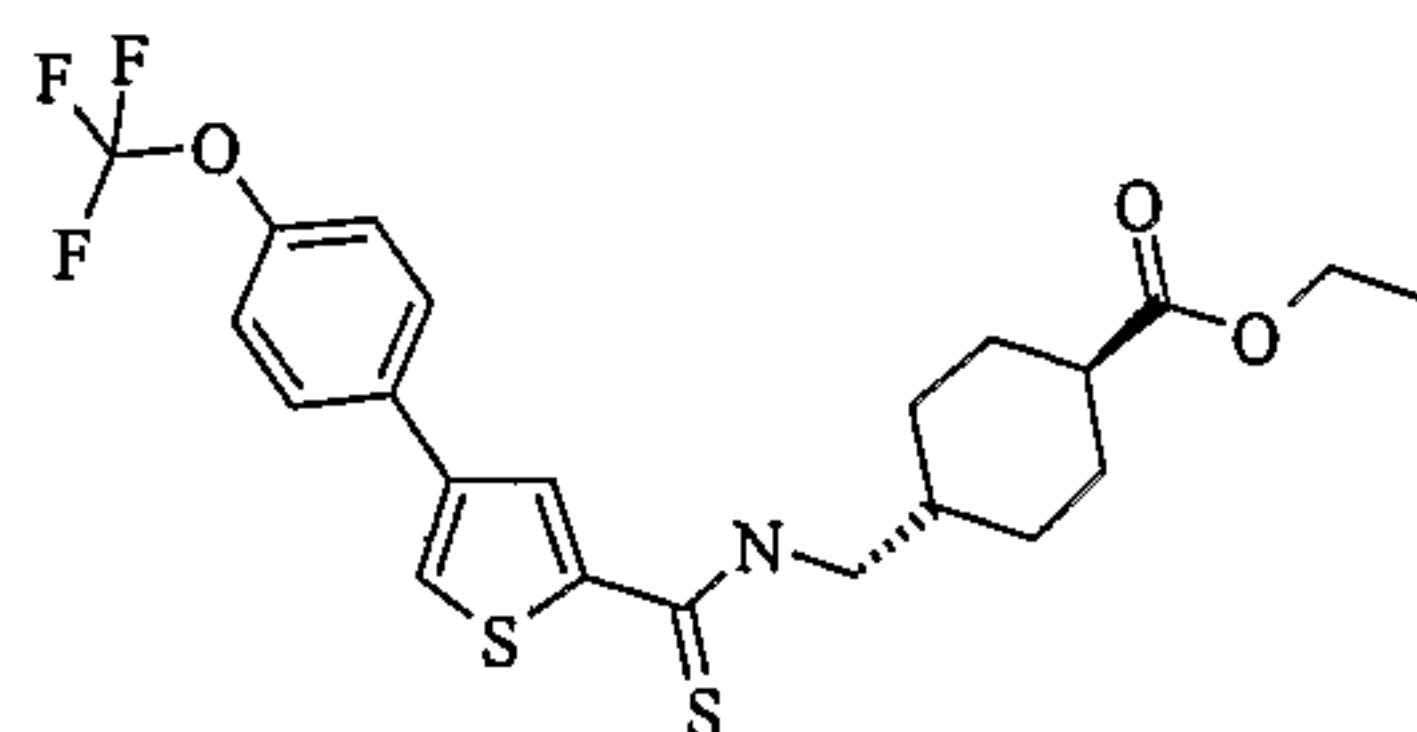
Rendement : 64 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,56 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,7 (q, 4H), 7,52 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 3,34 (m, 4H), 3,23 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 2,40 (m, 4H)

HPLC : 96 %

SM : MH⁺ 451

Exemple 147 : *trans 4-[(4-(4-trifluorométhoxy)phényl)-thiène-2-yl]carbothioamido)méthyl]-cyclohexane carboxylate d'éthyle*



A une solution de 1,692 g du produit obtenu dans l'exemple 34 dans 39 ml de toluène anhydre sont additionnés 3,20 g (2 équivalents) de réactif de Lawesson. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 24 h. Après retour à température ambiante, le brut réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 5% et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium et

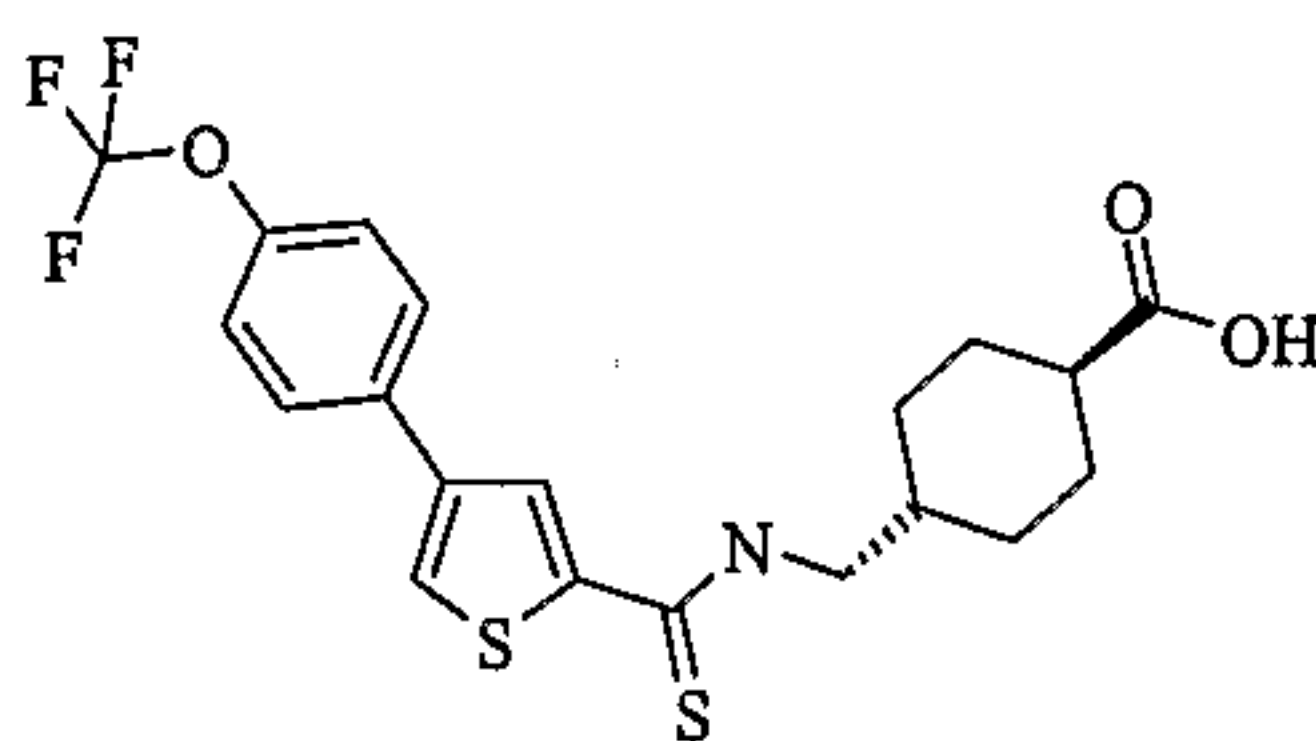
151

concentrées sous vide pour conduire à une huile jaune qui est chromatographiée sur gel de silice (éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle 60 :40) pour conduire au produit désiré (543 mg).

Rendement : 29 %

5 HPLC : 74 %

Exemple 148 : *trans* Acide 4-[(4-(4-trifluorométhoxy)phényl)-thièn-2-yl]carbothioamido)méthyl]-cyclohexane carboxylique



10 Le produit (85 mg) est obtenu selon le procédé du stade 7 de l'exemple 18 en utilisant comme substrat 0,124 g du composé obtenu dans l'exemple 147.

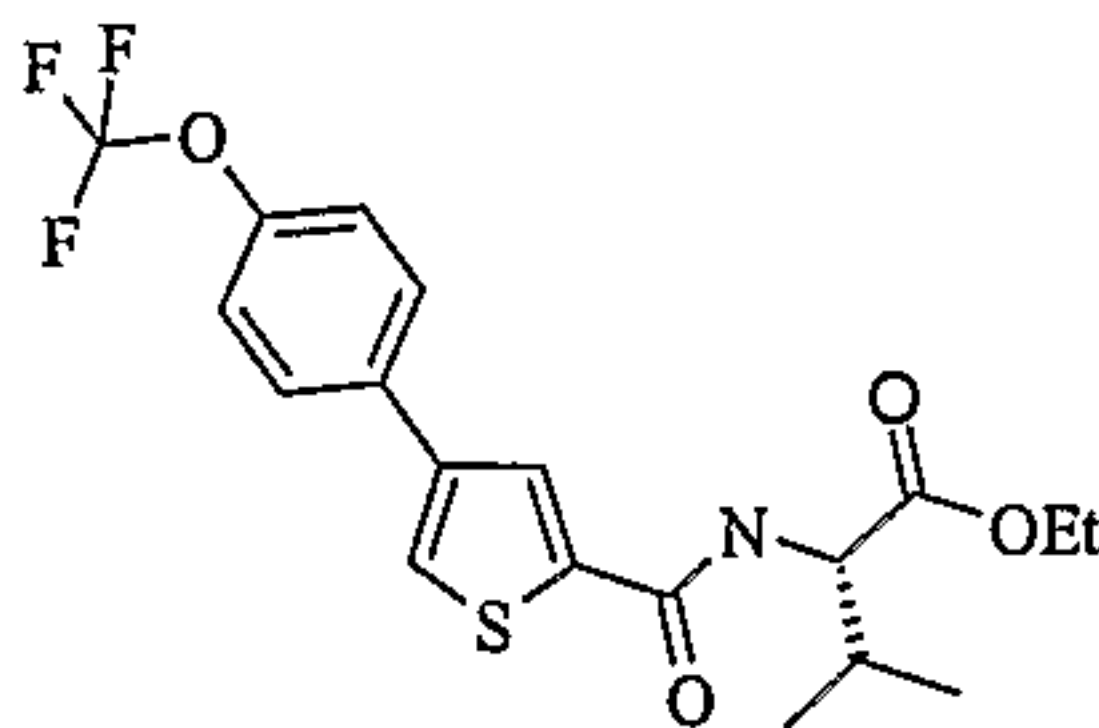
Rendement : 73 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 12,2 (bs, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,81 (dd, 2H), 7,45 (dd, 2H), 3,57 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

SM : MH⁺ 444, MH⁻ 442

HPLC : 100 %

Exemple 149 : (2S)-2-[(4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-3-yl]carboxamido}-3-méthylbutanoate d'éthyle



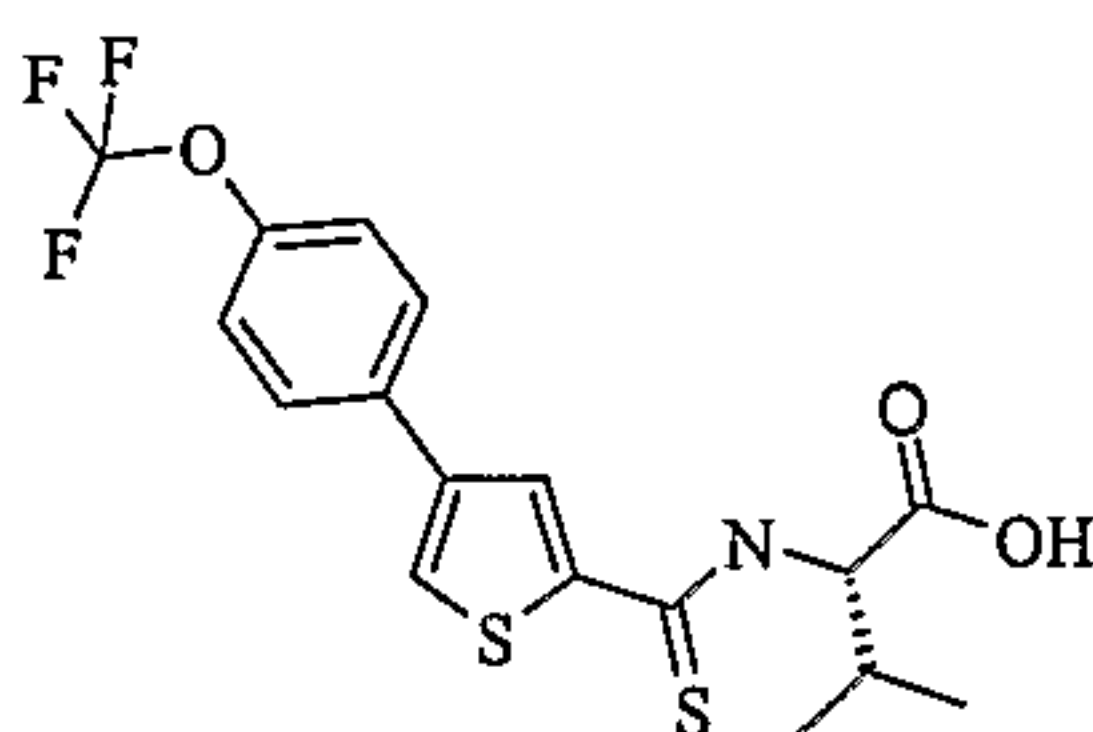
Le produit (389 mg) est obtenu selon le procédé du stade 3 de l'exemple 6 en utilisant comme substrats le composé obtenu au stade 2 de la préparation 5 et le chlorhydrate de l'ester méthylique de L-valine.

25 Rendement : 93 %

HPLC : 89 %

152

Exemple 150 : Acide (2S)-2-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-3-yl]carboxamido}-3-méthylbutanoïque



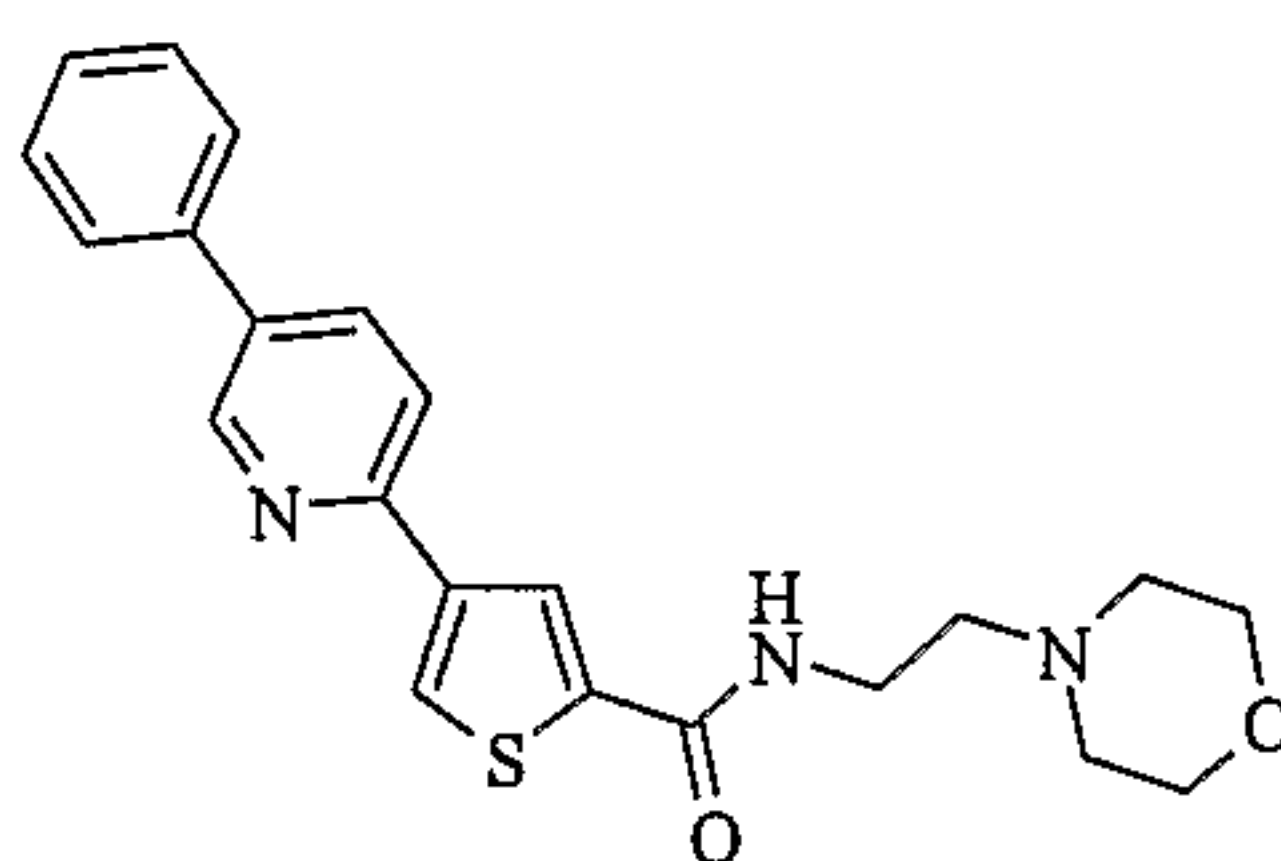
Le produit (120 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 27 en utilisant comme
5 substrat le composé obtenu dans l'exemple 149.

Rendement : 33 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 13,20 (b, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 (d,
2H), 7,45 (d, 2H), 4,30 (t, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,90 (m, 6H)

HPLC : 100 %

Exemple 151 : N-(2-Morpholin-4-yl-éthyl)-4-(5-phényl-pyridin-2-yl)-thiophène-2-carboxamide



Le produit (74,8 mg) est obtenu selon le procédé de l'exemple 20 en utilisant comme
15 substrats le composé obtenu dans la préparation 2 et le composé obtenu dans la préparation 31.

Rendement : 44 %

RMN ¹H (DMSO) δ (ppm) : 8,95 (m, 1H), 8,65 (bs, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,20
(m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,40 (m,
20 2H), 2,50 (m, 2H), 2,40 (m, 4H)

HPLC : 100%

SM : MH⁺ 394

Exemple 152 : Etudes pharmacologiques des composés de l'invention:

Evaluation in vitro de l'activité inhibitrice des composés de l'invention sur la MMP-12 :

L'activité inhibitrice des composés de formule (I) sur la métalloprotéinase-12 est évaluée en testant la capacité des composés de l'invention à inhiber la protéolyse d'un peptide substrat de la MMP-12.

Le peptide substrat utilisé (peptide-1 fluorogénique : FP-1) dans le test présente la séquence
5 suivante : Mca-Pro-Leu-Gly-Leu-Dap(Dnp)-Ala-Arg-NH₂

L'activité inhibitrice d'un composé de formule (I) est exprimée en valeur d'IC₅₀, qui représente la concentration en inhibiteur pour laquelle un taux d'inhibition de 50% de la métalloprotéinase est observé.

10 La réaction commence par l'addition séquentielle de 41 µl de substrat FP-1 (concentration finale de 10 µM) à une solution tampon de 50 mM de Tris-HCl et 10 mM de CaCl₂, et contenant 5 mM d'acide hydroxamique et 5 µl de l'enzyme diluée dans une solution
15 tampon 0,005% Brij-35. Les microplaques sont incubées pendant 20 minutes à température ambiante. Les composés de l'invention sont testés à des concentrations variants de 0,3 à 30 µM.

La mesure de la quantité de protéolyse du substrat peptidique est suivie par une mesure d'absorbance à 405 nm en utilisant un spectrophotomètre de microplaques, à la température ambiante. Les valeurs d'IC₅₀ sont calculées à partir de courbes dans lesquelles le pourcentage de l'activité catalytique relative au contrôle est représenté sur l'axe des X et
20 la concentration en inhibiteur est représentée sur l'axe des Y.

Le test décrit ci-dessus pour l'inhibition de la MMP-12 est adapté et utilisé pour déterminer la capacité des composés de formule (I) à inhiber les métalloprotéinases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13 et MMP-14. Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention ont généralement des valeurs d'IC₅₀ pour la MMP-12 qui sont de
25 5 à plus de 100 fois plus faibles que les valeurs d'IC₅₀ obtenues pour le même composé avec les autres métalloprotéinases testées, prouvant ainsi leur capacité d'inhibition sélective vis-à-vis de la métalloprotéinase-12 (MMP-12). Plus spécifiquement les composés de la présente invention montrent généralement une sélectivité avec un facteur

supérieur à 50 vis-à-vis des métalloprotéinases mentionnées précédemment, excepté à l'égard de la MMP-13. Ainsi, les composés de la présente invention montrent également une activité inhibitrice sur la MMP-13 permettant également d'utiliser les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs composés de l'invention pour le traitement des pathologies liées à une activité de la MMP-13. Parmi ces pathologies, on peut citer à titre indicatif et non limitatif, le cancer, l'ostéoporose, l'ostéoarthrite, l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'athéorosclérose, la sclérose en plaques, l'insuffisance cardiaque, l'asthme et les broncho-pneumopathies chroniques obstructives.

A titre d'exemple et sans limitation de l'invention, le tableau ci-dessous présente quelques résultats d'activité des composés de l'invention vis-à-vis de la MMP-12 et de la MMP-13.

Exemple	IC ₅₀ (μM) MMP-12	IC ₅₀ (μM) MMP-13
2	0,35	30
9	0,105	1,5
11	0,91	4,8
14	0,86	2,075
21	0,46	11
22	0,915	11,6
27	0,845	6,1
35	0,405	3,45
37	0,427	4,53
41	0,883	5,167
43	0,715	5,367
45	0,92	2,85
47	0,436	3,59
55	0,615	15,75
63	0,49	3,8
65	0,685	2,9
70	0,022	0,285
72	0,057	0,13
73	0,355	0,4
74	0,465	6,245
75	0,34	0,27
76	0,48	3,7
81	0,5	3,7
84	0,56	3,06
99	0,45	5
101	0,99	3,7

155

Exemple	IC ₅₀ (μM) MMP-12	IC ₅₀ (μM) MMP-13
103	0,05	Nt
105	0,05	Nt
107	0,05	Nt
109	0,165	0,4
111	0,7	2,2
113	0,14	Nt
115	0,25	3,32
117	0,16	0,31
119	0,13	0,78
120	0,66	6,1
121	0,72	Nt
123	0,018	0,031
125	0,32	3,95
129	0,78	6,20
131	0,425	3,3
133	0,95	2,65
135	0,042	0,08
150	0,78	10,05

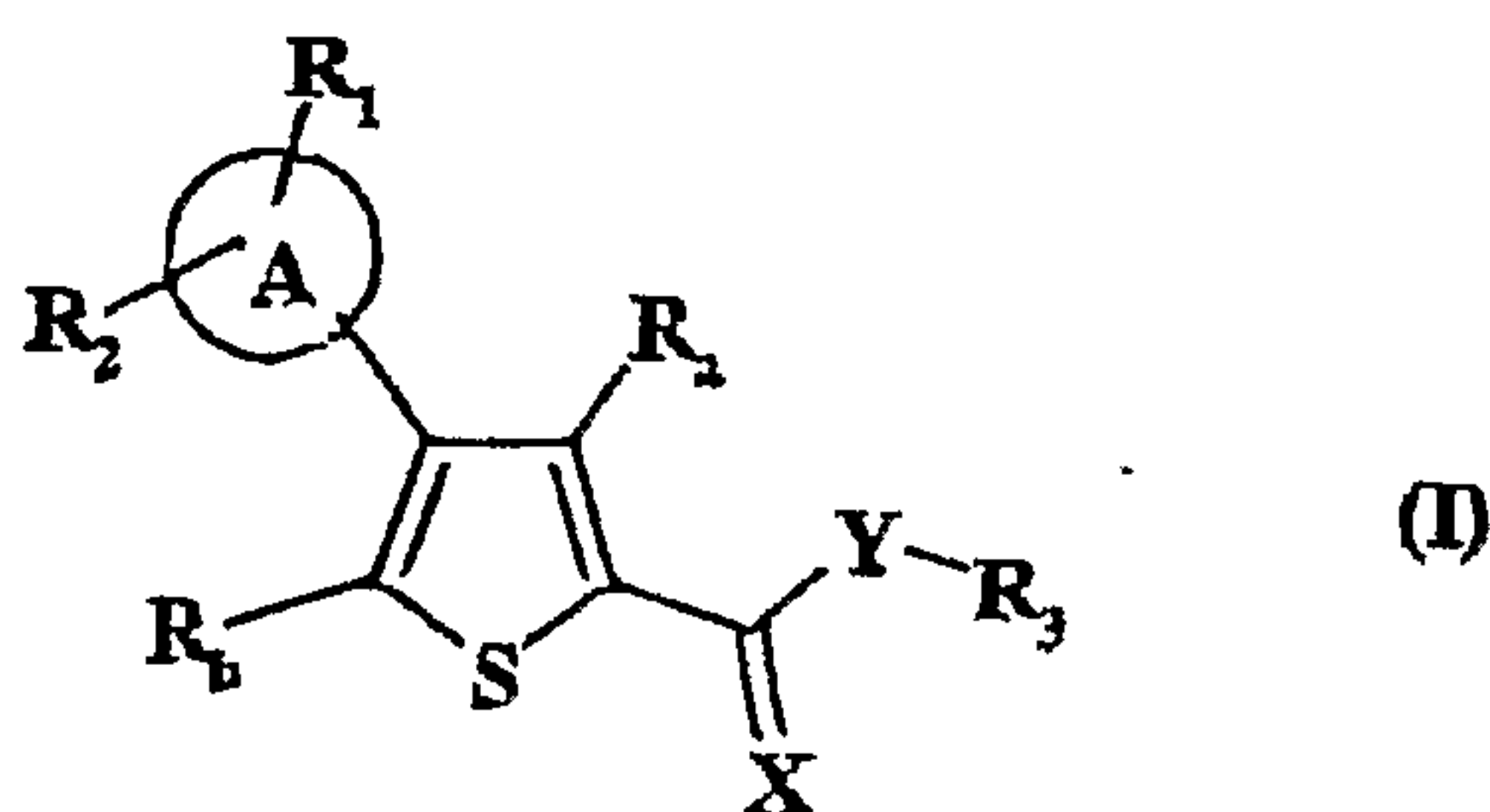
*Nt : non-testé

PC25211A

- 1 -

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 • X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- Y représente un groupement -NH,
- R₃ représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, et (C₁-C₁)alkoxy,
- 10 • R₆ représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C₁-C₃)alkyle,
- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle, (C₅-C₆) cycloalkyle et (C₃-C₆) cycloalkényle,
- R₁ et R₂, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun
- 15 un groupement choisi parmi :
 - ✓ hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle,
 - ✓ -OR₄, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -NR₅-C(O)R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄, -R₆, et -T-R₆ dans lesquels:
- 20 n représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

PC25211A

- 2 -

5 ⇒ T représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, dans laquelle éventuellement un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène (étant entendu que dans le cas où un des atomes de carbone est remplacé par un groupement tel que défini précédemment alors ladite chaîne alkylène comporte au moins un enchaînement de deux atomes)

10 ⇒ R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle, ou un hétérocycle,
⇒ R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
⇒ R₆ représente un groupement aryle ou un hétérocyle, éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, oxo, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkényle, -OR₄₀, -NR₄₀R₅₀, -S(O)_{n1}R₄₀, -C(O)R₄₀, -CO₂R₄₀, -O-C(O)R₄₀, -C(O)NR₄₀R₅₀, -NR₅₀-C(O)R₄₀, -NR₅₀-SO₂R₄₀, -T₁-CN, -T₁-OR₄₀, -T₁-OCF₃, -T₁-C(O)R₄₀, -T₁-CO₂R₄₀, dans
15 lesquels :

→ R₄₀, R₅₀, T₁ et n₁ ont respectivement les mêmes significations que R₄, R₅, T et n tels que définis précédemment

20 • R₃ représente un groupement -R₇ ou -U-R₁₁, dans lesquels :

25 ✓ R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, (C₁-C₆)alkyle, phényle, cycloalkyle et pyridyle, chaque système cyclique étant éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₈, -CO₂R₈, -V-OR₈, -V-CO₂R₈ et -V-R₁₀ dans lesquels :

30 ⇒ V représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée,
⇒ R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
⇒ R₁₀ représente un groupement cycloalkyle ou un hétérocyle,

PC25211A

- 3 -

- ✓ U représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée optionnellement substituée par un groupement hydroxy,
- ✓ R₁₁ représente un groupement choisi parmi halogène, -OR₁₂, -S(O)_pR₁₂,
5 -CO₂R₁₂ et R₁₄ dans lesquels :
- R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- R₁₄ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, éventuellement substitué par un à trois groupements identiques ou différents, choisis indépendamment
10 l'un de l'autre parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, -W-CO₂R₁₅, dans lesquels :
- ⇒ R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⇒ W représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire
15 ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée,

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- par groupement aryle on entend un système monocyclique ou bicyclique aromatique
20 comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé,
- par groupement cycloalkyle on entend un système monocyclique, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone,
- 25 - par groupement hétérocycle on entend un système monocyclique, de 3 à 12 chaînons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont

PC25211A

- 4 -

saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ;

- par groupement (C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 - par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène, ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène,
- 10 - par atome d'halogène on entend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,
- par groupement acyle on entend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I);

étant entendu également que les composés de formule (I) ne sont pas le :

- 15
 - 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - N-méthyl 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - N,N-diméthyl 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - N-méthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 20
 - N,N-diméthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 2-([4-(4-méthoxy-phényl)-thiophèn-2-yl]-carboxamido) benzoate de méthyle,
 - N-[3-(trifluorométhyl)phényl]4-(4-méthoxyphényl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - N-(2-méthoxyéthyl)-4-(4-méthoxyphényl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - N-isopropyl-4-(4-méthoxyphényl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 25
 - 4-(4-méthoxyphényl)-N-(2-morpholinoéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-méthoxyéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-morpholinoéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-phényléthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(tétrahydrofuryl-méthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 30
 - et le 4-(4-méthoxyphényl)-N-(tétrahydrofuryl-méthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide ;

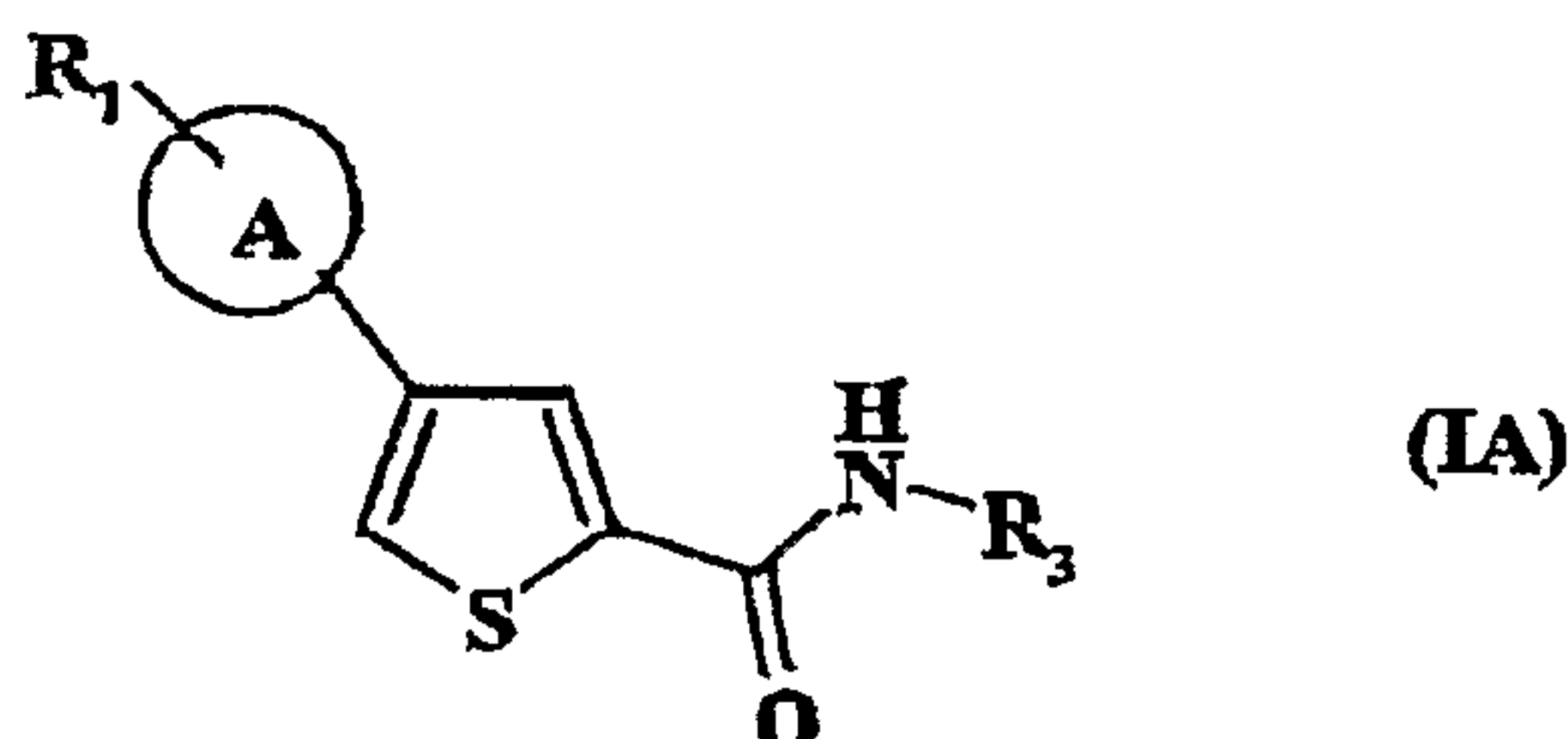
PC25211A

- 5 -

étant entendu aussi que :

- si R_a représente un atome d'hydrogène et A représente un groupement cyclopentèn-1-yl substitué en position 2 par un groupement R_1 prenant la définition thiényle éventuellement substitué alors R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C₂-C₃)alkyle ;
- et si R_3 représente un groupement R_7 prenant la définition phényle substitué en position para par un groupement R_{10} alors ledit groupement R_{10} ne peut pas représenter un groupement 5-méthyl-4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyridazin-6-yle, en tant que médicaments.

- 10 2 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (IA) :



- dans laquelle A, R_1 , et R_3 sont tels que définis dans la formule (I), leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 3 - Composés de formule (I) selon la revendication 2, caractérisés en ce que A représente un groupement phényle, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

- 4 - Composés de formule (I) selon la revendication 2, caractérisés en ce que A représente un groupement phényle, R_a représente un atome d'hydrogène, R_b représente un atome d'hydrogène, X représente un atome d'oxygène, Y représente un groupement -NH-, R_1 est tel que défini dans la formule générale (I), R_2 représente un atome d'hydrogène, et R_3 représente un groupement -U- R_{11} dans lequel U et R_{11} sont tels que définis dans la

PC25211A

- 6 -

définition générale de la formule (I), leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 5 - Composés de formule (I) selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que ledit groupement A prenant la définition phényle est substitué par un groupement R₁ tel que défini dans la formule (I) situé en position para, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 6 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₁ représente un groupement choisi parmi trifluorométhyle, trifluorométhoxy, 2,2,2-trifluoroéthoxy, (C₁-C₆)alkyle, cyano, nitro, -OR₄, -SR₄, -CO₂R₄, -C(O)R₄, -T-CO₂R₄, -T-OH, -T-CN, -T-R₆, et -R₆ dans lesquels :

- 15 $\Rightarrow$ R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle,
- $\Rightarrow$ R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- 20 $\Rightarrow$ R₆ représente un groupement choisi parmi aryle ou un hétérocycle, éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, cyano, nitro, trifluorométhyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, vinyle, -OR₄₀, -NR₄₀R₅₀, -S(O)_{n1}R₄₀, -C(O)R₄₀, -CO₂R₄₀, -O-C(O)R₄₀, -C(O)NR₄₀R₅₀, -NR₅₀-C(O)R₄₀, -NR₅₀-SO₂R₄₀, -T₁-C(C)R₄₀, -T₁-CN, -T₁-OR₄₀, et -T₁-CO₂R₄₀ dans lesquels R₄₀, R₅₀, T₁ et n₁ sont tels que définis dans la formule (I),
- 25 $\Rightarrow$ T représente un groupement -CH₂-, ou -CH₂-O- dans lequel l'atome d'oxygène est relié au groupement A des composés de formule (I),

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

25 7 - Composés de formule (I) selon la revendication 4, caractérisés en ce que R₁ représente un groupement tel que défini dans la revendication 6, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 7 -

8 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un groupement choisi parmi (C_2-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alkylthio, (C_1-C_4) alkoxy, trifluorométhoxy, et $-R_6$ dans lequel R_6 représente un groupement choisi parmi phényle éventuellement substitué par un ou deux groupements tels que définis à la revendication 1 ou un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons comprenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène et azote, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9 - Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un groupement choisi parmi :

- 10 • phényle éventuellement substitué par un groupement choisi parmi un atome d'halogène, hydroxy, (C_1-C_4) alkoxy, phénoxy, trifluorométhoxy, acyle, tel que défini à la revendication 1, (C_1-C_4) alkylsulfone, $-T-CO_2R_{40}$ et $-T-CN$ dans lesquels T et R_{40} sont tels que définis dans la formule (I),
- cyclohexyle,
- 15 • 4-pyridyle, 3-pyridyle, 5-pyrimidyle, N-pyrrolydinyne, 1-méthylpyrrol-3-yl, 3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl, et 2-hydroxy-4-pyridyle,

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 - Composés de formule (I) selon la revendication 4, caractérisés en ce que R_1 représente un groupement tel que défini dans la revendication 9, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

11 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que R_3 représente un groupement R_7 choisi parmi phényle, cyclohexyle, et pyridyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents; indépendamment l'un de l'autre choisis parmi (C_1-C_6) alkyle, $-OR_8$, $-CO_2R_8$, $-V-OR_8$ et $-V-CO_2R_8$ dans lesquels V représente une chaîne (C_1-C_4) alkylène linéaire ou ramifiée, ou une chaîne (C_2-C_4) alkénylène linéaire ou ramifiée, R_8 représente un atome

PC25211A

- 8 -

d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

12 - Composés de formule (I) selon la revendication 2, caractérisés en ce que R₃ représente un groupement -U-R₁₁ dans lequel U représente une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée et R₁₁ représente un groupement choisi parmi -CO₂R₁₂ et -R₁₄ dans lesquels :

- ⊕ R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⊕ R₁₄ représente un groupement choisi parmi phényle, cyclohexyle, morpholinyle, et pyridyle chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, (C₁-C₆)alkyle, -CC₂R₁₅, et -W-CO₂R₁₅, dans lesquels R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle, et W représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée, leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

13 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 4-(4-Isopropylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-(4-Biphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-(4-Ethylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(Méthylthio)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(Trifluorométhoxy)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(tert-Butyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(Trifluorométhyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-(4-Hydroxyphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]biphényl-3-carboxylate de méthyle
- 4-[4-(Pyridin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(Morpholin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-(4-Pipéridinophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

PC25211A

- 9 -

4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

5 4-[4-(1,2,3,6-Tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(3-(3R)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényl]-thiophène-2-carboxamide

10 4-[4-(Isoxazol-5-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(Cyclohexyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1-Méthyl-1H-pyrazol-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

15 4-[4-(6-Oxo-1,4,5,6-tétrahydro-pyridazin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

trans 4-([4-(4-Phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl)-cyclohexane carboxylate de méthyle

trans Acide 4-([4-(4-phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl)-cyclohexane carboxylique

20 3-(6-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)pyridin-3-yl)-propanoate d'éthyle

Acide 3-(6-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)pyridin-3-yl)-propanoïque

3-(4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)phényl)-propénoate d'éthyle

25 Acide 3-(4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)phényl)-propénoïque

4-([4-(Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)méthyl) phtalate de diéthyle

Diacide 4-([4-(trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)méthyl)-phtalique

3-(4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)phényl)-propanoate d'éthyle

Acide 3-(4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)phényl)-propanoïque

30 trans 4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido)méthyl)-cyclohexane carboxylate de méthyle

PC25211A

- 10 -

- trans Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thièn-2-yl] carboxamide)méthyl)-
cyclohexane carboxylique
- 2-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]-acétate
d'éthyle
- 5 Acide 2-[4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)phényl]-
acétique
- 3-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque
- 2-[3-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)phényl]-acétate
10 d'éthyle
- Acide 2-[3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)phényl]-
acétique
- 4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiophèn-2-carboxamido]méthyl)-cyclohexane
carboxylate d'éthyle
- 15 Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophèn-2-carboxamido]méthyl)-cyclohexane
carboxylique
- 6-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)-nicotinate de méthyle
- Acide 6-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)-nicotinique
- 4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle
- 20 Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque
- 4-([4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-([4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque
- 4-([4-(4-tert-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-([4-(4-tert-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoïque
- 25 (4-([4-(4-tert-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétate d'éthyle
- Acide (4-([4-(4-tert-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétique
- (4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétate d'éthyle
- Acide (4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétique
- (4-([4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétate d'éthyle
- 30 Acide (4-([4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétique
- 4-([4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-([4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl) benzoïque

PC25211A

- 11 -

(4-{[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)acétate d'éthyle

Acide (4-{[4-(4-méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)acétique

3-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido) méthyl]phényl]propanoate d'éthyle

5 Acide 3-[4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]propanoïque

3-[3-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido) méthyl]phényl]propanoate d'éthyle

Acide 3-[3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]

10 propanoïque

7-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoate d'éthyle

Acide 7-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoïque

4-([4-(4-Hydroxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle

15 4-([4-(4-(Pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle,

Chlorhydrate d'acide 4-([4-(4-(pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique,

4-(4-bromophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

20 4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

4-[4-(4-Fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

4-[4-(3-Hydroxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

4-[4-(4-Méthylsulfonylphényl)phényl]phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

25 4-[4-(3-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

N-(2-morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbothioamide,

N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phényl]thiophène-2-carboxamide,

4-(4-Isoxazol-5-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

Acide trans-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)cyclohexyl]

30 acétique,

Acide 2-[4-([4-(4-phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétique,

4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-méthylthiophène-2-carboxamide,

PC25211A

- 12 -

- Acide 2-[4-({[4-(4-benzyloxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique,
N-(3,5-Difluoro-4-hydroxybenzyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-
carboxamide,
4-[4-(3-Nitrophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
5 4-[4-(2-Chlorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
4-[4-(3-Cyanophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
4-[4-(2-Formylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
4-[4-(3,4,5-Triméthoxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
10 4-[4-(4-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
4-[4-(3-Acétamidophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
4-[4-(3,4-Méthylènedioxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
15 N-(Cyclopropylméthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
N-(tert-Butyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
N-(Cyclopropyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
N-(Cyclopentyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
N-(2-Hydroxyéthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
20 N-(Cyclopentylméthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
Acide trans-4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-
cyclohexane carboxylique, sel de sodium,
4-{[4-(3-Chloro-4-fluoro)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
25 4-[4-(3-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
2-[4-({[4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate
d'éthyle,
Acide 2-[4-({[4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
30 2-[4-({[4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]
acétate d'éthyle

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 13 -

- Acide 2-[4-({[4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl] acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 5 2-[4-({[4-(4-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl] acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl] acétique,
- 2-[4-({[4-(4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl] acétate
- 10 d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl] acétique,
- 2-[4-({[4-(4-(4-acétyl-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl] acétate d'éthyle,
- 15 Acide 2-[4-({[4-(4-(4-acétyl-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-(4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl] acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl] acétique,
- 20 2-[4-({[4-(4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl] acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-(4-acétyl-2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 25 2-[4-({[4-(4-(4-(2-oxopropyl)-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-(4-(2-oxopropyl)-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 4-[4-(2-fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 30 N-(2-hydroxy-cyclohexyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-({[4-(4-(4-acétyl)phényl]phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 14 -

Acide 4-[(4-{4-(4-acétylphényl)phényl}thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique,

trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoate de méthyle,

5 Acide trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque,

trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)acétate de méthyle,

Acide trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétique,

10 trans (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)propanoate de méthyle,

Acide trans (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque,

15 (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétate de méthyle,

Acide (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétique,

2-hydroxy-3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoate d'éthyle,

Acide 2-hydroxy-3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl) benzoïque,

20 6-({[4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)nicotinate de méthyle

Acide 6-({[4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)nicotinique,

N-(Pyridin-4-yl) 4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,

N-([2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-1-méthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,

25 N-([2-hydroxy]propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,

N-([2-hydroxy-1,1-diméthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,

4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)thiophène-2-carboxamide,

30 N-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthyl)-4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,

3-[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrate d'éthyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 15 -

Acide 3-[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrique,
 N-(3-Méthanesulfinyl-propyl)-4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
 N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-[4-(2,2,2-Trifluoro-éthoxy)-phényl]-thiophène-2-carboxamide,

- 5 Acide {4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-thiophen-3-yl]-biphenyl-4-yl}-acétique,
 sel de sodium,

Trans 4-([4-(4-Trifluorométhoxy)phényl]-thièn-2-yl]carbothioamido)méthyl)-
 cyclohexane carboxylate d'éthyle,

- Acide trans 4-([4-(4-Trifluorométhoxy)phényl]-thièn-2-yl]carbothioamido)méthyl)-
 10 cyclohexane carboxylique

(2S) 2-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-3-yl]carboxamido)-3-méthylbutanoate
 d'éthyle,

Acide (2S) 2-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-3-yl]carboxamido)-3-
 méthylbutanoïque,

- 15 et le N-(2-morpholin-4-yléthyl)-4-(5-phényl-pyridin-2-yl)-thiophène-2-carboxamide.

14 - Composés de formule (I) selon la revendication (I) qui sont le :

4-(4-Biphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(Pyridin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

- 20 4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(Cyclohexyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1-Méthyl-1H-pyrazol-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
 carboxamide

- 25 Acide 3-(6-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)pyridin-3-yl)-
 propanoïque

Acide 3-(4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)-
 propanoïque

trans Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl] carboxamide)méthyl)-
 cyclohexane carboxylique

- 30 Acide 2-[4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-
 acétique

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 16 -

- Acide 2-[3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétique
- Acide 4-[[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl]-cyclohexane carboxylique
- 5 Acide 6-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]-nicotinique
- Acide 4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]benzoïque
- Acide (4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)phényl)acétique
- Acide 3-[4-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]propanoïque
- 10 Acide 3-[3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]propanoïque
- Chlorhydrate d'acide 4-[(4-[4-(pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique
- 4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 15 4-[4-(4-Fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(3-Hydroxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(4-Méthylsulfonylphényl)phényl]phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 4-[4-(3-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 20 Acide 2-[4-([4-(4-phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétique,
- N-(3,5-Difluoro-4-hydroxybenzyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(4-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 25 PD0332987-0015
- 4-[4-(3-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- Acide 2-[4-([4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 30 Acide 2-[4-([4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 17 -

- Acide 2-[4-([4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- Acide 2-[4-([4-(4-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 5 Acide 2-{4-[(4-[4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido) méthyl]phényl}acétique,
- Acide 2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido)méthyl]phényl}acétique,
- Acide 2-{4-[(4-[4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido)méthyl]phényl}acétique,
- 10 Acide 2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl} carboxamido)méthyl]phényl}acétique,
- N-(2-hydroxy-cyclohexyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- Acide 4-[(4-[4-(4-acétylphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique,
- 15 Acide trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)propanoïque,
- Acide trans (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)propanoïque,
- 20 Acide (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétique,
- Acide 2-hydroxy-3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]benzoïque,
- Acide 6-([4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]nicotinique,
- et le N-(Pyridin-4-yl) 4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide.

15 - Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont le :

- 25 Chlorhydrate d'acide 4-[(4-[4-(pyridin-4-yl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique
- 4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide carboxamide,
- Acide 2-[4-([4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]acétique,
- 30

22-03-2004

EP0308750

22/03 2004 20:55 FAX 33158074377

PFIZER PATENTS

021

PC25211A

- 18 -

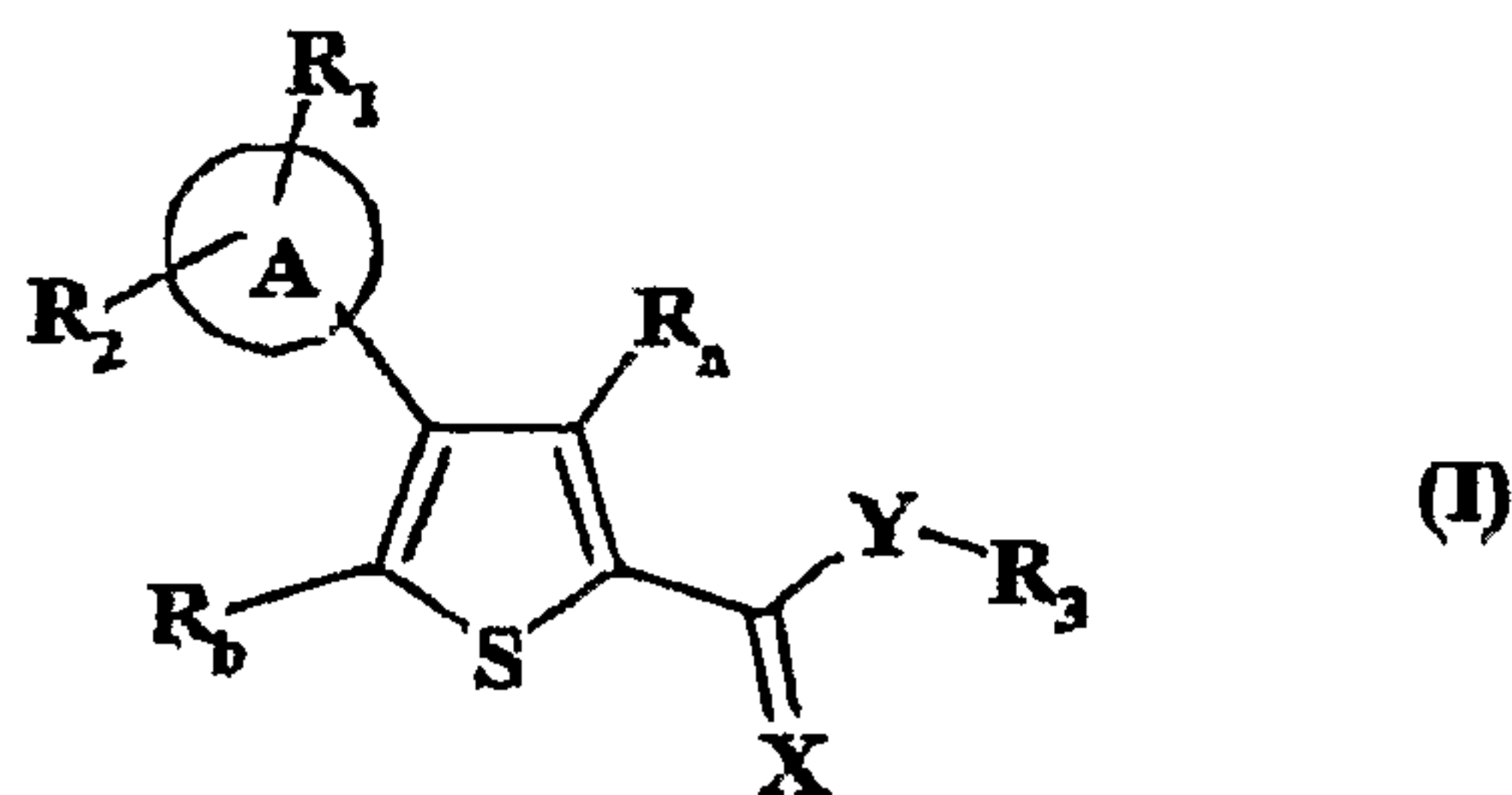
Acide 2-[4-({[4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,

Acide 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,

5 Acide 4-({[4-({[4-(4-acétylphényl)phényl]thièn-2-yl}carboxamido}méthyl)cyclohexane carboxylique,

et l'acide 6-({[4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)nicotinique.

16 - Composés de formule (I) :



10

dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,

- Y représente un groupement -NH,

15 • R_a représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C_1-C_3) alkyle, hydroxy, et (C_1-C_3) alkoxy,

- R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_1-C_3) alkyle,

- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle (C_5-C_6) cycloalkyle et (C_3-C_6) cycloalkényle,

20

- R_1 et R_2 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi :

- ✓ hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogéno (C_1-C_6) alkyle, halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 19 -

✓ $-OR_4$, $-S(O)_nR_4$, $-C(O)R_4$, $-CO_2R_4$, $-NR_5-C(O)R_4$, $-T-CN$, $-T-OR_4$, $-T-S(O)_nR_4$, $-T-C(O)R_4$, $-R_5$, et $-T-R_6$ dans lesquels :

- ⇒ n représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,
- ⇒ T représente une chaîne (C_1-C_6) alkylène linéaire ou ramifiée, dans laquelle éventuellement un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène (étant entendu que dans le cas où un des atomes de carbone est remplacé par un groupement tel que défini précédemment alors ladite chaîne alkylène comporte au moins un enchaînement de deux atomes)
- ⇒ R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupement (C_1-C_6) alkyle, aryle, cycloalkyle, ou un hétérocycle,
- ⇒ R_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,
- ⇒ R_6 représente un groupement aryle ou un hétérocycle, éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, cyano, nitro, oxo, halogéno (C_1-C_6) alkyle, halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkényle, $-OR_{40}$, $-NR_{40}R_{50}$, $-S(O)_{n_1}R_{40}$, $-C(O)R_{40}$, $-CO_2R_{40}$, $-O-C(O)R_{40}$, $-C(O)NR_{40}R_{50}$, $-NR_{50}-C(O)R_{40}$, $-NR_{50}-SO_2R_{40}$, $-T_1-CN$, $-T_1-OR_{40}$, $-T_1-OCF_3$, $-T_1-C(O)R_{40}$, $-T_1-CO_2R_{40}$, dans lesquels :
 - ➔ R_{40} , R_{50} , T_1 et n_1 ont respectivement les mêmes significations que R_4 , R_5 , T et n tels que définis précédemment

• R_3 représente un groupement $-R_7$ ou $-U-R_{11}$, dans lesquels :

- ✓ R_7 représente un groupement choisi parmi hydrogène, (C_1-C_6) alkyle, cycloalkyle et pyridyle, chaque système cyclique étant éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno (C_1-C_6) alkyle, halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle, $-OR_8$, $-CO_2R_8$, $-V-OR_8$, $-V-CO_2R_8$ et $-V-R_{10}$ dans lesquels :
 - ⇒ V représente un groupement choisi parmi une chaîne (C_1-C_6) alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C_2-C_6) alkénylène linéaire ou ramifiée,
 - ⇒ R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 20 -

⇒ R₁₀ représente un groupement cycloalkyle ou un hétérocyle,

✓ U représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée optionnellement substituée par un groupement hydroxy,

5

✓ R₁₁ représente un groupement choisi parmi halogène, -OR₁₂, -S(O)_pR₁₂, -CO₂R₁₂ et R₁₄ dans lesquels :

— ➔ R₁₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

10 ➔ R₁₄ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, éventuellement substitué par un à trois groupements identiques ou différents, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, -W-CO₂R₁₅, dans lesquels :

15 ⇒ R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

⇒ W représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée,

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

20 étant entendu que :

- par groupement aryle on entend un système monocyclique ou bicyclique aromatique comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé,

25 - par groupement cycloalkyle on entend un système monocyclique, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone,

- par groupement hétérocycle on entend un système monocyclique, de 3 à 12 chaînons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou
30 thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 21 -

caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ;

5 - par groupement (C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,

- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,

10 ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène,

- par atome d'halogène on entend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,

- par groupement acyle on entend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I);

15 étant entendu également que les composés de formule (I) ne sont pas le :

- 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- N-méthyl 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- N,N-diméthyl 4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 20 • N-méthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- N,N-diméthyl 5-méthyl-4-phényl-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- N-(2-méthoxyéthyl)-4-(4-méthoxyphényl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- N-isopropyl-4-(4-méthoxyphényl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-méthoxyphényl)-N-(2-morpholinoéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 25 • 4-(4-chlorophényl)-N-(2-méthoxyéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-N-(2-morpholinoéthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-N-(2-phényléthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- 4-(4-chlorophényl)-N-(tétrahydrofuryl-méthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide,
- et le 4-(4-méthoxyphényl)-N-(tétrahydrofuryl-méthyl)-thiophèn-2-yl-carboxamide ;

22-03-2004

EP0308750

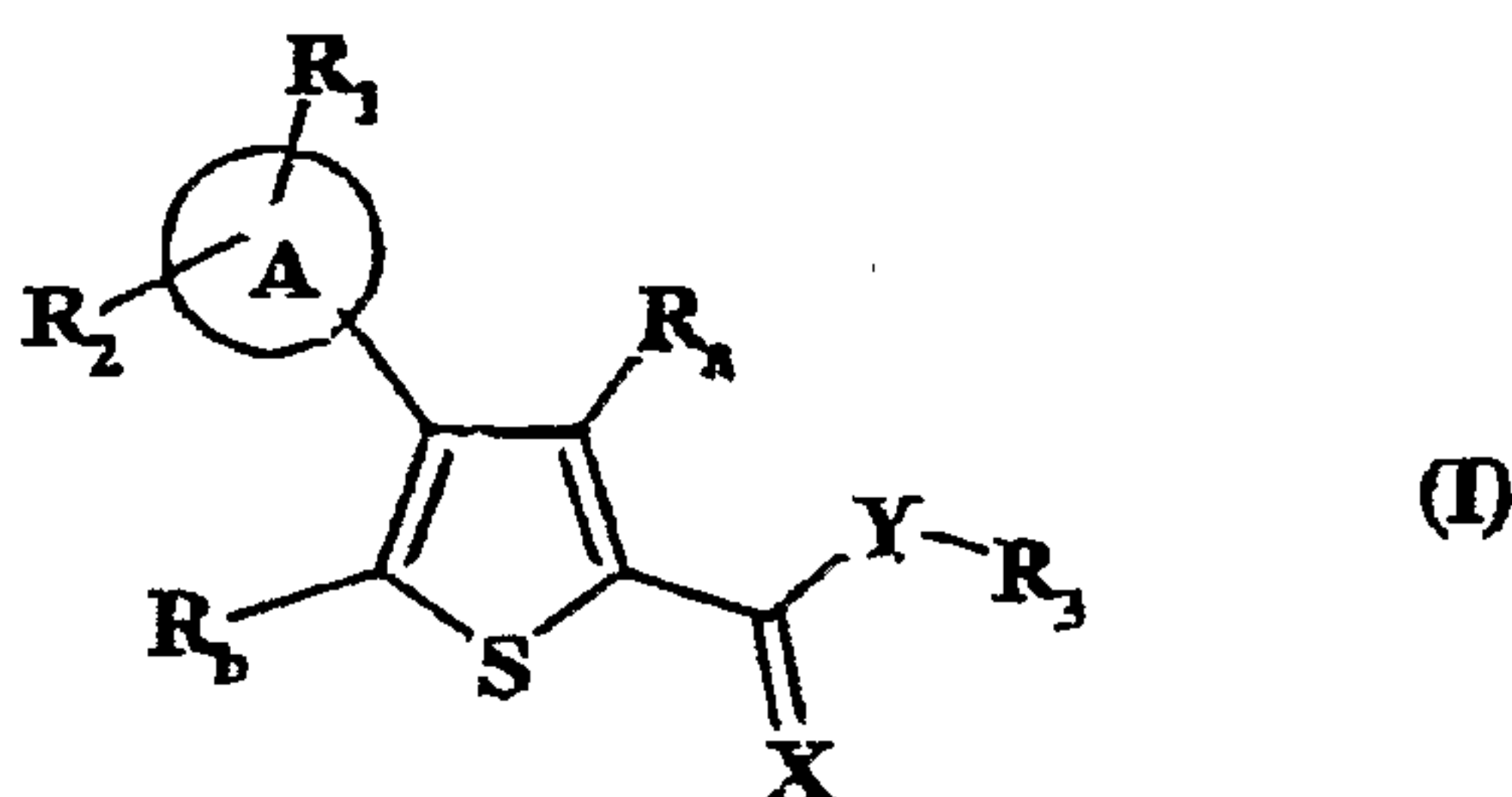
PC25211A

- 22 -

étant entendu aussi que :

- si R_a représente un atome d'hydrogène et A représente un groupement cyclopentèn-1-yl substitué en position 2 par un groupement R_1 prenant la définition thiényle éventuellement substitué alors R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_2-C_3) alkyle.

17 - Composés de formule (I) :



10 dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- Y représente un groupement $-NH$,
- R_a représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C_1-C_3) alkyle, hydroxy, et (C_1-C_3) alkoxy,
- R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_1-C_3) alkyle,
- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle (C_5-C_6) cycloalkyle et (C_3-C_6) cycloalkényle,
- R_1 et R_2 , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un groupement choisi parmi :
 - ✓ hydrogène, halogène, cyano, nitro, halogéno (C_1-C_6) alkyle, halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 23 -

✓ -OR₄, -S(O)_nR₄, -C(O)R₄, -CO₂R₄, -NR₅-C(O)R₄, -T-CN, -T-OR₄, -T-S(O)_nR₄, -T-C(O)R₄, -R₆, et -T-R₆ dans lesquels :

⇒ n représente un entier compris entre 0 et 2 inclus,

⇒ T représente une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée, dans laquelle éventuellement un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène (étant entendu que dans le cas où un des atomes de carbone est remplacé par un groupement tel que défini précédemment alors ladite chaîne alkylène comporte au moins un enchaînement de deux atomes)

⇒ R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, aryle, cycloalkyle, ou un hétérocycle,

⇒ R₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

⇒ R₆ représente un groupement aryle ou un hétérocyle, éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, oxo, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkényle, -OR₄₀, -NR₄₀R₅₀, -S(O)_{n1}R₄₀, -C(O)R₄₀, -CO₂R₄₀, -O-C(O)R₄₀, -C(O)NR₄₀R₅₀, -NR₅₀-C(O)R₄₀, -NR₅₀-SiO₂R₄₀, -T₁-CN, -T₁-OR₄₀, -T₁-OCF₃, -T₁-C(O)R₄₀, -T₁-CO₂R₄₀, dans lesquels :

⇒ R₄₀, R₅₀, T₁ et n₁ ont respectivement les mêmes significations que R₄, R₅,

T et n tels que définis précédemment

• R₃ représente un groupement -R₇ dans lesquels :

✓ R₇ représente un groupement phényle substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi -V-CO₂R₈ et -V-R₁₀ dans lesquels :

⇒ V représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₆)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée,

⇒ R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,

⇒ R₁₀ représente un groupement cycloalkyle ou un hétérocyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 24 -

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- par groupement aryle on entend un système monocyclique ou bicyclique aromatique
5 comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé,
- par groupement cycloalkyle on entend un système monocyclique, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone,
- 10 - par groupement hétérocycle on entend un système monocyclique, de 3 à 12 chaîons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont
15 saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ;
- par groupement (C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou
20 ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène, ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène,
- par atome d'halogène on entend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,
- 25 - par groupement acyle on entend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I);

étant entendu que :

- si R₃ représente un atome d'hydrogène et A représente un groupement cyclopentèn-1-yl
30 substitué en position 2 par un groupement R₁ prenant la définition thiényl

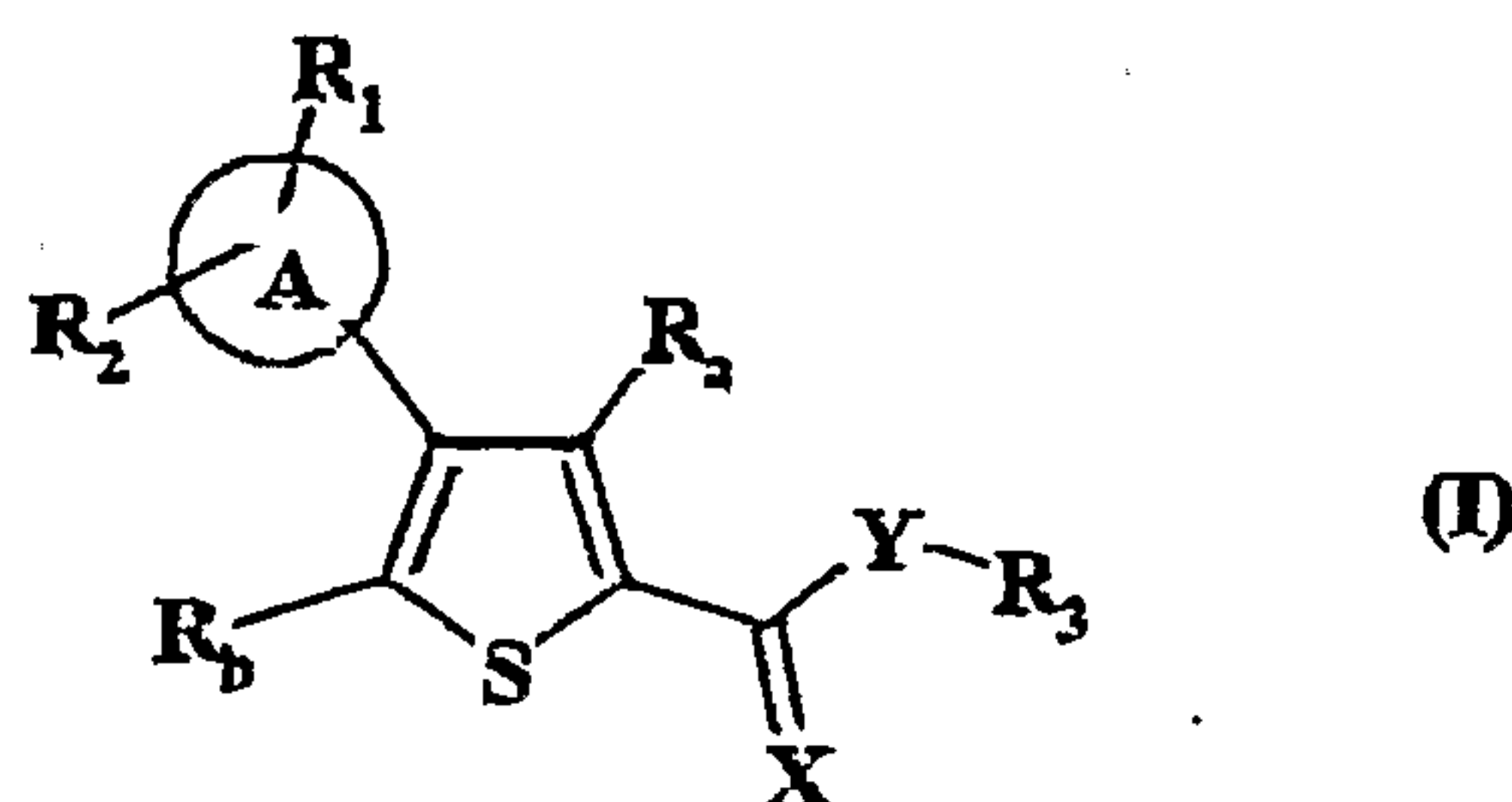
PC25211A

- 25 -

éventuellement substitué alors R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_2-C_3) alkyle ;

- et si R_3 représente un groupement R_7 prenant la définition phényle substitué en position para par un groupement R_{10} alors ledit groupement R_{10} ne peut pas représenter un groupement 5-méthyl-4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyridazin-6-yle.

18 - Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- Y représente un groupement $-NH$,
- R_a représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C_1-C_3) alkyle, hydroxy, et (C_1-C_3) alkoxy,
- R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_1-C_3) alkyle,
- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle (C_5-C_6) cycloalkyle et (C_3-C_6) cycloalkényle,
- R_1 représente un groupement choisi parmi :
 - ✓ R_6 , et $-T-R_6$ dans lesquels :
 - T représente une chaîne (C_1-C_6) alkylène linéaire ou ramifiée, dans laquelle éventuellement un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène (étant entendu que dans le cas où un des atomes de carbone est

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 26 -

remplacé par un groupement tel que défini précédemment alors ladite chaîne alkylène comporte au moins un enchaînement de deux atomes)

- 5 $\Rightarrow R_6$ représente un groupement aryle ou un hétérocyle, éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, oxo, halogéno(C_1-C_6)alkyle, halogéno(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyle, (C_1-C_6)alkényle, $-OR_{40}$, $-NR_{40}R_{50}$, $-S(O)_{n_1}R_{40}$, $-C(O)R_{40}$, $-CO_2R_{40}$, $-O-C(O)R_{40}$, $-C(O)NR_{40}R_{50}$, $-NR_{50}-C(O)R_{40}$, $-NR_{50}-SO_2R_{40}$, $-T_1-CN$, $-T_1-OR_{40}$, $-T_1-OCF_3$, $-T_1-C(O)R_{40}$, $-T_1-CO_2R_{40}$, dans lesquels :

- 10 $\Rightarrow R_{40}$, R_{50} , T_1 et n_1 ont respectivement les mêmes significations que R_4 , R_5 , T et n tels que définis précédemment

- R_2 représente H ;:
- R_3 représente un groupement $-R_7$ ou $-U-R_{11}$, dans lesquels :

15

- ✓ R_7 représente un groupement choisi parmi hydrogène, (C_1-C_6)alkyle, phényle, cycloalkyle et pyridyle, chaque système cyclique étant éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C_1-C_6)alkyle, halogéno(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)alkyle, $-OR_8$, $-CO_2R_8$, $-V-OR_8$, $-V-CO_2R_8$ et $-V-R_{10}$ dans lesquels :

20

- $\Rightarrow V$ représente un groupement choisi parmi une chaîne (C_1-C_6)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C_2-C_6)alkénylène linéaire ou ramifiée,
- $\Rightarrow R_8$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6)alkyle,
- 25 $\Rightarrow R_{10}$ représente un groupement cycloalkyle ou un hétérocyle,

- ✓ U représente une chaîne (C_1-C_6)alkylène linéaire ou ramifiée optionnellement substituée par un groupement hydroxy,

30

- ✓ R_{11} représente un groupement choisi parmi halogène, $-OR_{12}$, $-S(O)_pR_{12}$, $-CO_2R_{12}$ et R_{14} dans lesquels :
- $\Rightarrow R_{12}$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6)alkyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 27 -

→ R₁₄ représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, éventuellement substitué par un à trois groupements identiques ou différents, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, -W-CO₂R₁₅, dans lesquels :

- ⊖ R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
- ⊖ W représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkénylène linéaire ou ramifiée,

10 leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- par groupement aryle on entend un système monocyclique ou bicyclique aromatique comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé,
- par groupement cycloalkyle on entend un système monocyclique, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone,
- par groupement hétérocycle on entend un système monocyclique, de 3 à 12 chaînons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ;
- par groupement (C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

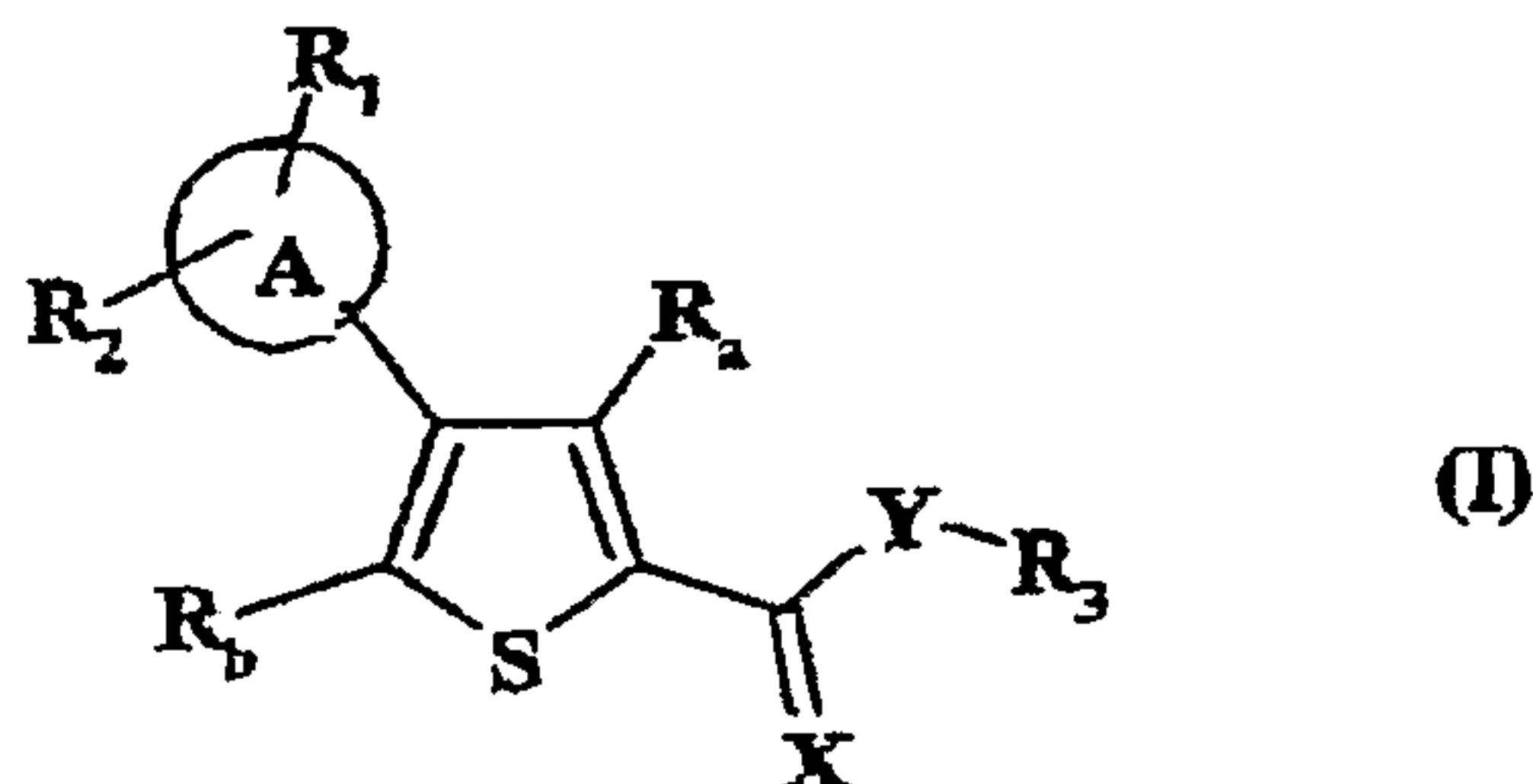
- 28 -

- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène, ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène,
- par atome d'halogène on entend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,
- 5 - par groupement acyle on entend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I);

étant entendu que :

- si R_a représente un atome d'hydrogène et A représente un groupement cyclopentèn-1-yl substitué en position 2 par un groupement R₁ prenant la définition thiényle éventuellement substitué alors R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C₁-C₃)alkyle ;
- et si R₃ représente un groupement R₇ prenant la définition phényle substitué en position para par un groupement R₁₀ alors ledit groupement R₁₀ ne peut pas représenter un
- 15 groupement 5-méthyl-4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyridazin-6-yle.

19 - Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre,
- 20 • Y représente un groupement -NH,
- R_a représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₃)alkyle, hydroxy, et (C₁-C₃)alkoxy,

Empf.zeit:22/03/2004 20:54

Empf.nr.:071 P.031

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 29 -

- R_b représente un groupement choisi parmi hydrogène, halogène, et (C_1-C_3) alkyle,
- A représente un groupement choisi parmi phényle, pyridyle (C_5-C_6) cycloalkyle et (C_3-C_6) cycloalkényle,
- 5 ▪ R_1 représente un groupement choisi parmi halogéno (C_1-C_6) alkyle et halogéno (C_1-C_6) alkoxy;
- R_2 représente H ;
- R_3 représente un groupement $-R_7$ ou $-U-R_{11}$, dans lesquels :
- 10 ✓ R_7 représente un groupement choisi parmi hydrogène, (C_1-C_6) alkyle, phényle, cycloalkyle et pyridyle, chaque système cyclique étant éventuellement substitué par un à cinq groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre choisis parmi halogène, cyano, nitro, halogéno (C_1-C_6) alkyle,
- 15 halogéno (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkyle, $-OR_8$, $-CO_2R_8$, $-V-OR_8$, $-V-CO_2R_8$ et $-V-R_{10}$ dans lesquels :
 - ⊖ V représente un groupement choisi parmi une chaîne (C_1-C_6) alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C_2-C_6) alkénylène linéaire ou ramifiée,
 - ⊖ R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,
 - 20 ⊖ R_{10} représente un groupement cycloalkyle ou un hétérocyle,
- ✓ U représente une chaîne (C_1-C_6) alkylène linéaire ou ramifiée optionnellement substituée par un groupement hydroxy,
- 25 ✓ R_{11} représente un groupement choisi parmi halogène, $-OR_{12}$, $-S(O)_pR_{12}$, $-CO_2R_{12}$ et R_{14} dans lesquels :
 - ➔ R_{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C_1-C_6) alkyle,
 - ➔ R_{14} représente un groupement aryle, cycloalkyle ou un hétérocycle, éventuellement
 - 30 substitué par un à trois groupements identiques ou différents, choisis indépendamment

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 30 -

l'un de l'autre parmi halogène, cyano, nitro, halogéno(C₁-C₆)alkyle, halogéno(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyle, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, -W-CO₂R₁₅, dans lesquels :

- 5 ⊖ R₁₅ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (C₁-C₆)alkyle,
 ⊖ W représente un groupement choisi parmi une chaîne (C₁-C₄)alkylène linéaire ou ramifiée ou une chaîne (C₂-C₆)alkènylène linéaire ou ramifiée,

leurs isomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- 10 - par groupement aryle on entend un système monocyclique ou bicyclique aromatique comprenant de 4 à 10 atomes de carbone, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé,
- 15 - par groupement cycloalkyle on entend un système monocyclique, saturé ou partiellement insaturé, comprenant de 3 à 12 atomes de carbone,
- 20 - par groupement hétérocycle on entend un système monocyclique, de 3 à 12 chaînons, saturé, insaturé ou aromatique, comprenant de 1 à 4 hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène et azote, et contenant éventuellement 1 ou 2 groupements oxo ou thioxo, étant compris que dans le cas d'un système bicyclique l'un des cycles présente un caractère aromatique et l'autre cycle est aromatique ou insaturé, ou les deux cycles sont saturés, ou l'un des cycles est saturé et l'autre cycle est insaturé, ou les deux cycles sont insaturés ;
- 25 - par groupement (C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkyle on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène,
- par groupement halogéno(C₁-C₆)alkoxy on entend une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et substituée par 1 à 6 atomes d'halogène, ladite chaîne étant reliée au composé de formule (I) par un atome d'oxygène,
- 30 - par atome d'halogène on entend un atome choisi parmi brome, chlore, fluor et iode,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 31 -

- par groupement acyle on entend un atome d'hydrogène, un groupement alkyle tel que défini précédemment, un cycloalkyle de 3 à 6 atomes de carbone, ou un groupement phényle lié au travers d'un groupement oxo aux composés de formule (I);

étant entendu également que les composés de formule (I) ne sont pas le :

- 5
 - N-[3-(trifluorométhyl)phényl]4-(4-méthoxyphényl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-méthoxyéthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-morpholinoéthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide,
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(2-phényléthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide, et le
 - 4-(4-chlorophényl)-N-(tétrahydrofuryl-méthyl)-thiophène-2-yl-carboxamide.

10 étant entendu aussi que :

- si R_3 représente un groupement R_7 prenant la définition phényle substitué en position para par un groupement R_{10} alors ledit groupement R_{10} ne peut pas représenter un groupement 5-méthyl-4,5-dihydro-3-oxo-2H-pyridazin-6-yle.

20 - Composés de formule (I) selon la revendication 16 qui sont le :

- 15
 - 4-(4-Isopropylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-(4-Biphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-(4-Ethylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-[4-(Méthylthio)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-[4-(Trifluorométhoxy)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
- 20
 - 4-[4-(tert-Butyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-[4-(Trifluorométhyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-(4-Hydroxyphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-[4-(Pyridin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-éthylcarbamoyl)-thiophène-3-yl]biphényl-3-carboxylate de
- 25
 - méthyle
 - 4-[4-(Pyridin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-[4-(Morpholin-4-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide
 - 4-(4-Pipéridinophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 32 -

4-[4-(Pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

5 4-[4-(1,2,3,6-Tétrahydropyridin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(3-(3R)-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1H-Imidazol-1-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1H-pyrrol-1-yl)phényl]-thiophène-2-carboxamide

10 4-[4-(Isoxazol-5-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(Cyclohexyl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

4-[4-(1-Méthyl-1H-pyrazol-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

15 4-[4-(6-Oxo-1,4,5,6-tétrahydro-pyridazin-3-yl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide

trans 4-{{[4-(4-Phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl}-cyclohexane carboxylate de méthyle

trans Acide 4-{{[4-(4-phényl-cyclohex-1-ényl)-thiophène-2-carboxamide]méthyl}-cyclohexane carboxylique

20 3-(6-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido}pyridin-3-yl)-propanoate d'éthyle

Acide 3-(6-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido}pyridin-3-yl)-propanoïque

4-({[4-(Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido}méthyl) phtalate de diéthyle

25 Diacide 4-({[4-(trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido}méthyl)-phtalique

trans 4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiène-2-yl]carboxamido}méthyl)-cyclohexane carboxylate de méthyle

trans Acide 4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiène-2-yl] carboxamide}méthyl)-cyclohexane carboxylique

30 2-[4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiène-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétate d'éthyle

PC25211A

- 33 -

- Acide 2-[4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique
- 3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoïque
- 5 2-[3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétate d'éthyle
- Acide 2-[3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]-acétique
- 4-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiophèn-2-carboxamido]méthyl}-cyclohexane
- 10 carboxylate d'éthyle
- Acide 4-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophèn-2-carboxamido]méthyl}-cyclohexane carboxylique
- 6-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-nicotinate de méthyle
- Acide 6-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-nicotinique
- 15 4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoïque
- 4-({[4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-({[4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoïque
- Acide 4-({[4-(4-tert-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoïque
- 20 4-({[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)benzoate d'éthyle
- Acide 4-({[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl) benzoïque
- 3-[4-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]propanoate d'éthyle
- Acide 3-[4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]
- 25 propanoïque
- 3-[3-({[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} méthyl)phényl]propanoate d'éthyle
- Acide 3-[3-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]propanoïque
- 30 7-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoate d'éthyle
- Acide 7-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido} heptanoïque

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 34 -

- 4-([4-(4-Hydroxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)cyclohexane carboxylate
d'éthyle
- 4-([4-(4-(Pyridin-4-yl)phényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)cyclohexane carboxylate
d'éthyle,
- 5 Chlorhydrate d'acide 4-([4-(4-(pyridin-4-yl)phényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]
cyclohexane carboxylique,
- 4-(4-bromophényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(4-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(4-Fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 10 4-[4-(3-Hydroxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(4-Méthylsulfonylphényl)phényl]phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
- 4-[4-(3-Acétylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(2-morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(trifluorométhoxy)phényl]thiophène-2-carbothioamide,
- 15 N-(2-Morpholin-4-yléthyl)-4-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phényl]thiophène-2-carboxamide,
- 4-(4-Isoxazol-5-ylphényl)-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- Acide trans-[4-([4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)cyclohexyl]
acétique,
- Acide 2-[4-([4-(4-phénoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétique,
- 20 4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-méthylthiophène-2-carboxamide,
- Acide 2-[4-([4-(4-benzyloxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl]phényl]-acétique,
- N-(3,5-Difluoro-4-hydroxybenzyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-
carboxamide,
- 4-[4-(3-Nitrophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 25 4-[4-(2-Chlorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(3-Cyanophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(2-Formylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 4-[4-(3,4,5-Triméthoxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
- 30 4-[4-(4-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-
carboxamide,
- 4-[4-(3-Acétamidophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 35 -

- 4-[4-(3,4-Méthylènedioxyphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(Cyclopropylméthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(tert-Butyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- 5 N-(Cyclopropyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(Cyclopentyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(2-Hydroxyéthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- N-(Cyclopentylméthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
- Acide trans-4-({[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)-
- 10 cyclohexane carboxylique, sel de sodium,
- 4-{{[4-(3-Chloro-4-fluoro)phényl]phényl}-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide},
- 4-[4-(3-Hydroxyméthylphényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,
- 15 2-[4-({[4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-propionyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle
- 20 Acide 2-[4-({[4-(4-cyclopropanecarbonyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-benzoyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-(4-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate
- 25 d'éthyle,
- Acide 2-[4-({[4-(4-cyanométhyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,
- 2-[4-({[4-([4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétate d'éthyle,
- 30 Acide 2-[4-({[4-([4-(pyrimidin-5-yl)phényl]thièn-2-yl]carboxamido}méthyl)phényl]acétique,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 36 -

2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle,

Acide 2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique,

5 2-{4-[(4-[4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle,

Acide 2-{4-[(4-[4-(2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique,

10 2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle,

Acide 2-{4-[(4-[4-(4-acétyl-2-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique,

2-{4-[(4-[4-(4-(2-oxopropyl)-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétate d'éthyle,

15 Acide 2-{4-[(4-[4-(4-(2-oxopropyl)-3-hydroxyphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]phényl}acétique,

4-[4-(2-fluorophényl)phényl]-N-(2-morpholin-4-yléthyl)thiophène-2-carboxamide,

N-(2-hydroxy-cyclohexyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,

20 4-[(4-[4-(4-acétylphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylate d'éthyle,

Acide 4-[(4-[4-(4-acétylphényl)phényl]thièn-2-yl)carboxamido)méthyl]cyclohexane carboxylique,

trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoate de méthyle,

25 Acide trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque,

trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)acétate de méthyle,

30 Acide trans (3-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)acétique,

trans (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl)propanoate de méthyle,

PC25211A

- 37 -

- Acide trans (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) propanoïque,
(4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétate de méthyle,
Acide (4-{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}cylohexyl) acétique,
5 2-hydroxy-3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthylbenzoate d'éthyle,
Acide 2-hydroxy-3-([4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthylbenzoïque,
6-([4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)nicotinate de méthyle
10 Acide 6-([4-(4-acétyl-4-biphényl)thièn-2-yl]carboxamido)méthyl)nicotinique,
N-(Pyridin-4-yl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,
N-([2-hydroxy-1-hydroxyméthyl-1-méthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,
N-([2-hydroxy]propyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,
15 N-([2-hydroxy-1,1-diméthyl]éthyl)-4-(4-trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-N-(tétrahydrofuran-2-ylméthyl)thiophène-2-carboxamide,
N-(2,2-diméthyl-[1,3]dioxolan-4-ylméthyl)-4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide,
20 3-[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrate d'éthyle,
Acide 3-[4-(4-trifluorométhoxyphényl)-thiophène-2-carboxamide]-butyrique,
N-(3-Méthanesulfinyl-propyl)-4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thiophène-2-carboxamide,
N-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-4-[4-(2,2,2-Trifluoro-éthoxy)-phényl]-thiophène-2-carboxamide,
25 Acide {4'-[5-(2-Morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-thiophen-3-yl]-biphenyl-4-yl}-acétique, sel de sodium,
Trans 4-([4-(4-Trifluorométhoxy)phényl]-thièn-2-yl)carbothioamido)méthyl)-cyclohexane carboxylate d'éthyle,
Acide trans 4-([4-(4-Trifluorométhoxy)phényl]-thièn-2-yl)carbothioamido)méthyl)-cyclohexane carboxylique
30 (2S) 2-{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-3-yl]carboxamido}-3-méthylbutanoate d'éthyle,

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

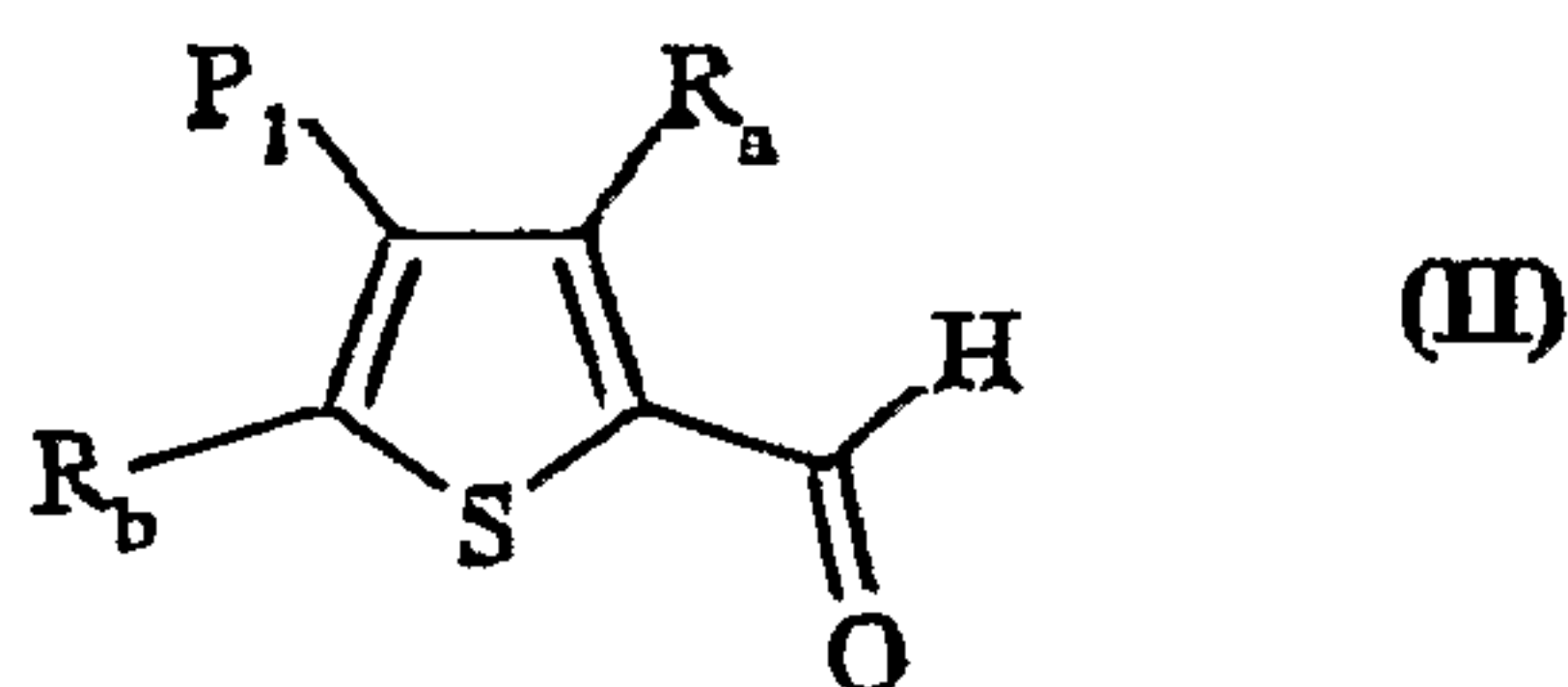
- 38 -

Acide (2S) 2-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)-thièn-3-yl]carboxamido}-3-méthylbutanoïque,
et le N-(2-morpholin-4-yléthyl)-4-(5-phényl-pyridin-2-yl)-thiophèn-2-carboxamide.

21 - Composés de formule (I) selon la revendication 17 qui sont le :

- 5 3-(4-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})-propénoate d'éthyle
Acide 3-(4-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})-propénoïque
3-(4-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})-propanoate d'éthyle
Acide 3-(4-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})-propanoïque
4-({[4-(4-tert-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl)benzoate d'éthyle
10 (4-{{[4-(4-tert-Butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétate d'éthyle
Acide (4-{{[4-(4-tert-butylphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétique
(4-{{[4-(4-Trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétate d'éthyle
Acide (4-{{[4-(4-trifluorométhoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétique
(4-{{[4-(4-Méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétate d'éthyle
15 Acide (4-{{[4-(4-méthylthiophényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétique
(4-{{[4-(4-Méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétate d'éthyle
Acide (4-{{[4-(4-méthoxyphényl)thièn-2-yl]carboxamido}phényl})acétique

- 22 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1, ou 16 à 20, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule
20 (II) :



dans laquelle R_a et R_b sont tels que définis dans la formule (I) et P_1 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

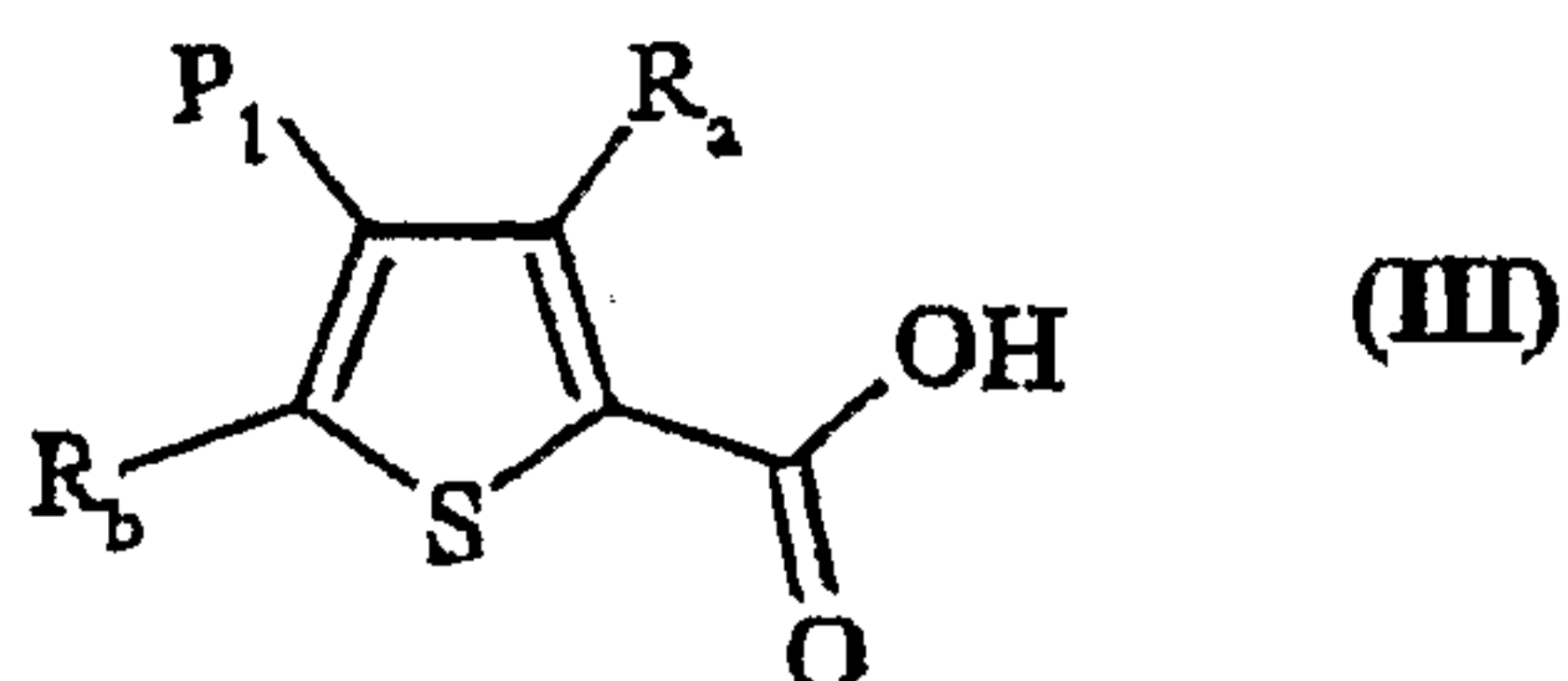
- composés de formule (II) qui sont soumis à des conditions d'oxydation en présence, par
25 exemple, de nitrate d'argent en milieu basique, pour donner les composés de formule (III) :

22-03-2004

EP0308750

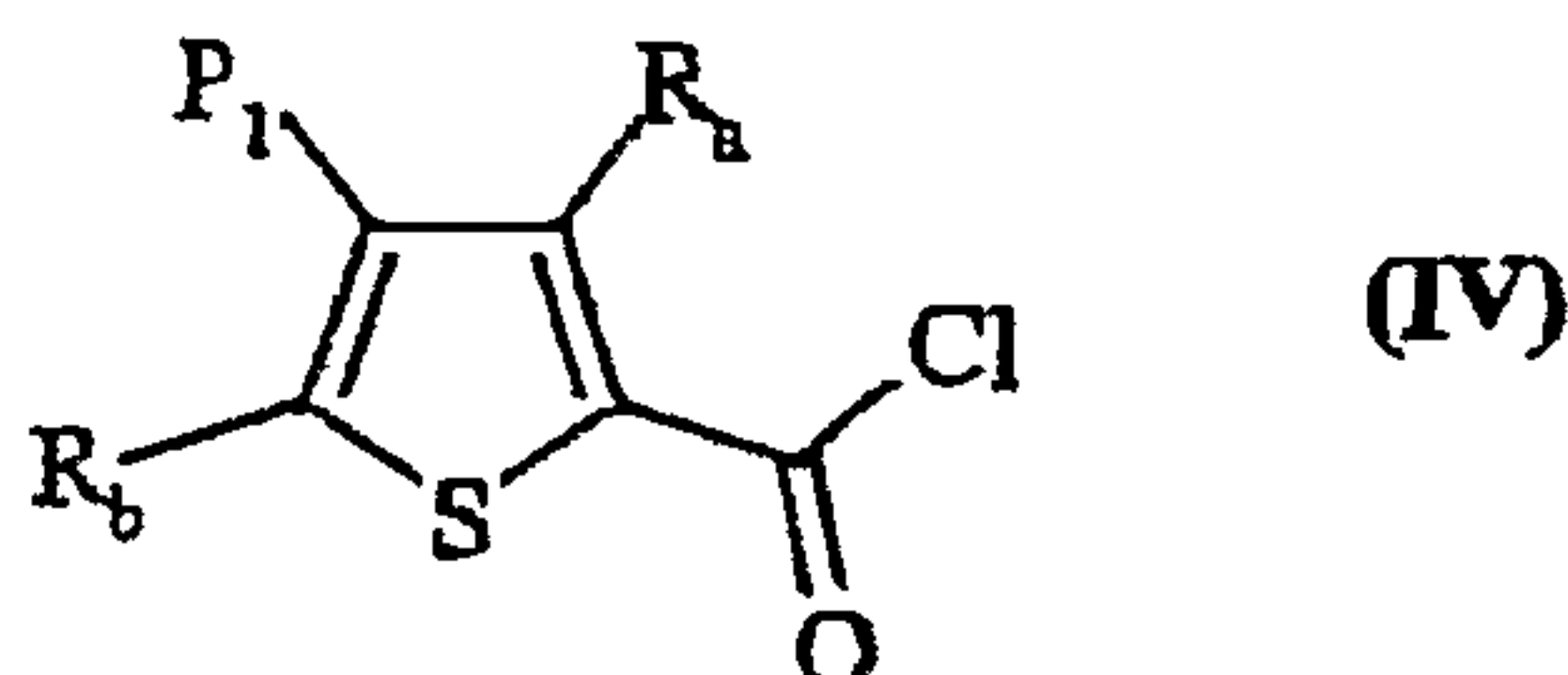
PC25211A

- 39 -



dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (III) qui sont éventuellement transformés en chlorures d'acide correspondant (IV) par action du chlorure d'oxalyle par exemple,



5

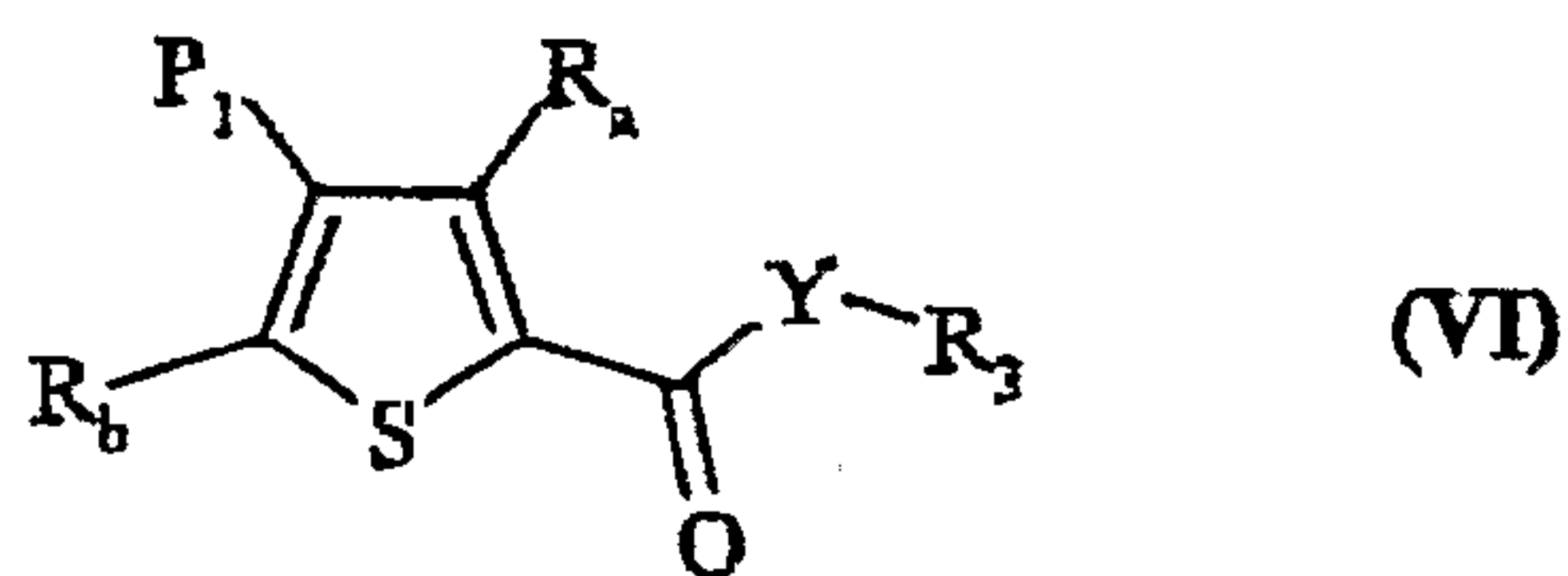
dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment,

ou qui sont traités directement, dans des conditions de couplage peptidique en présence d'un agent de couplage et dans un milieu basique et polaire, avec un composé de formule (V) :

10



dans laquelle Y et R_3 ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I), pour conduire aux composés de (VI) :



dans laquelle R_a , R_b , R_3 , Y et P_1 sont tels que définis précédemment,

15 composés de formule (VI) qui sont :

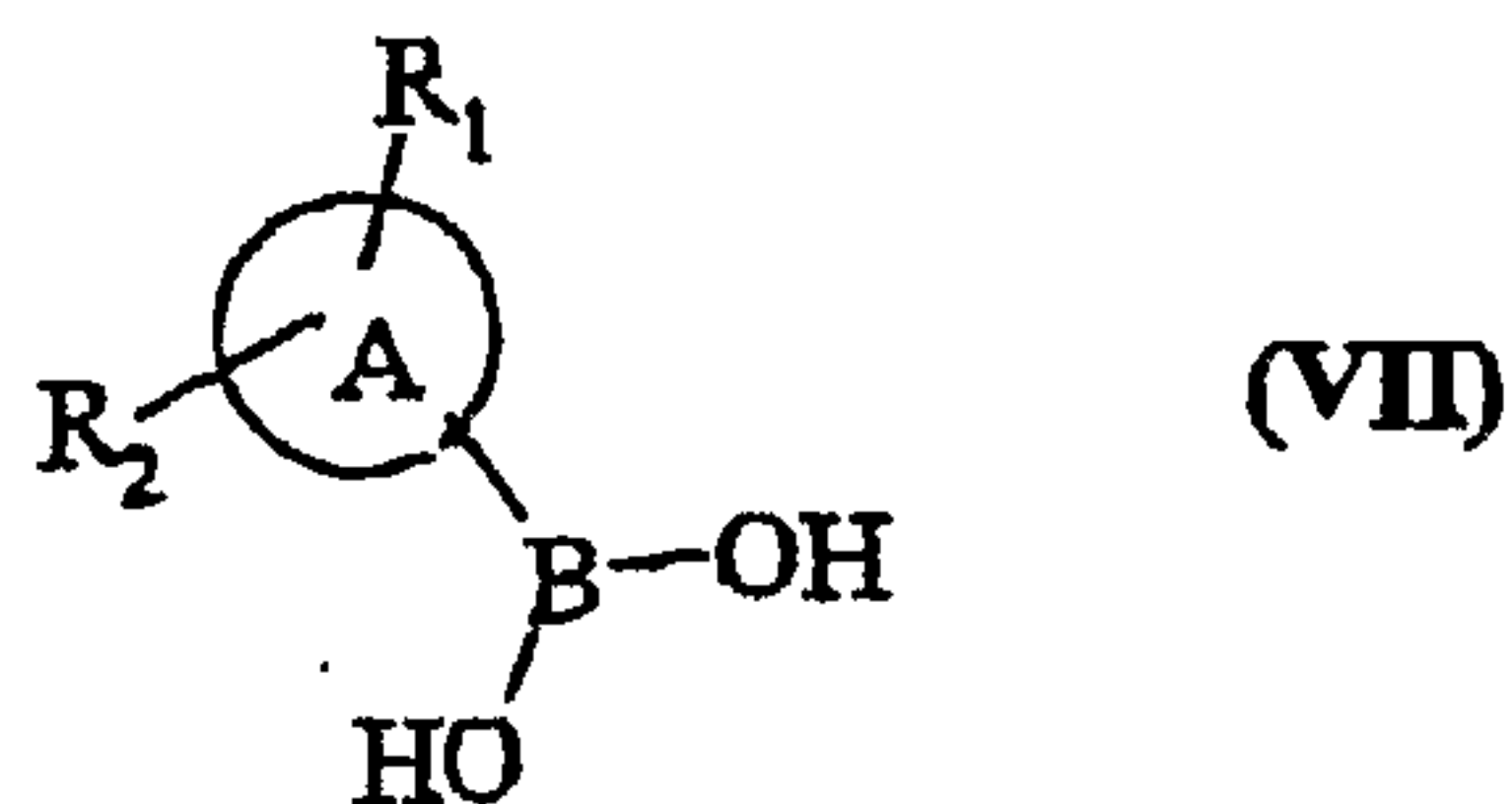
- soit mis à réagir, dans des conditions basiques de couplage au palladium, avec un composé de formule (VII) :

22-03-2004

EP0308750

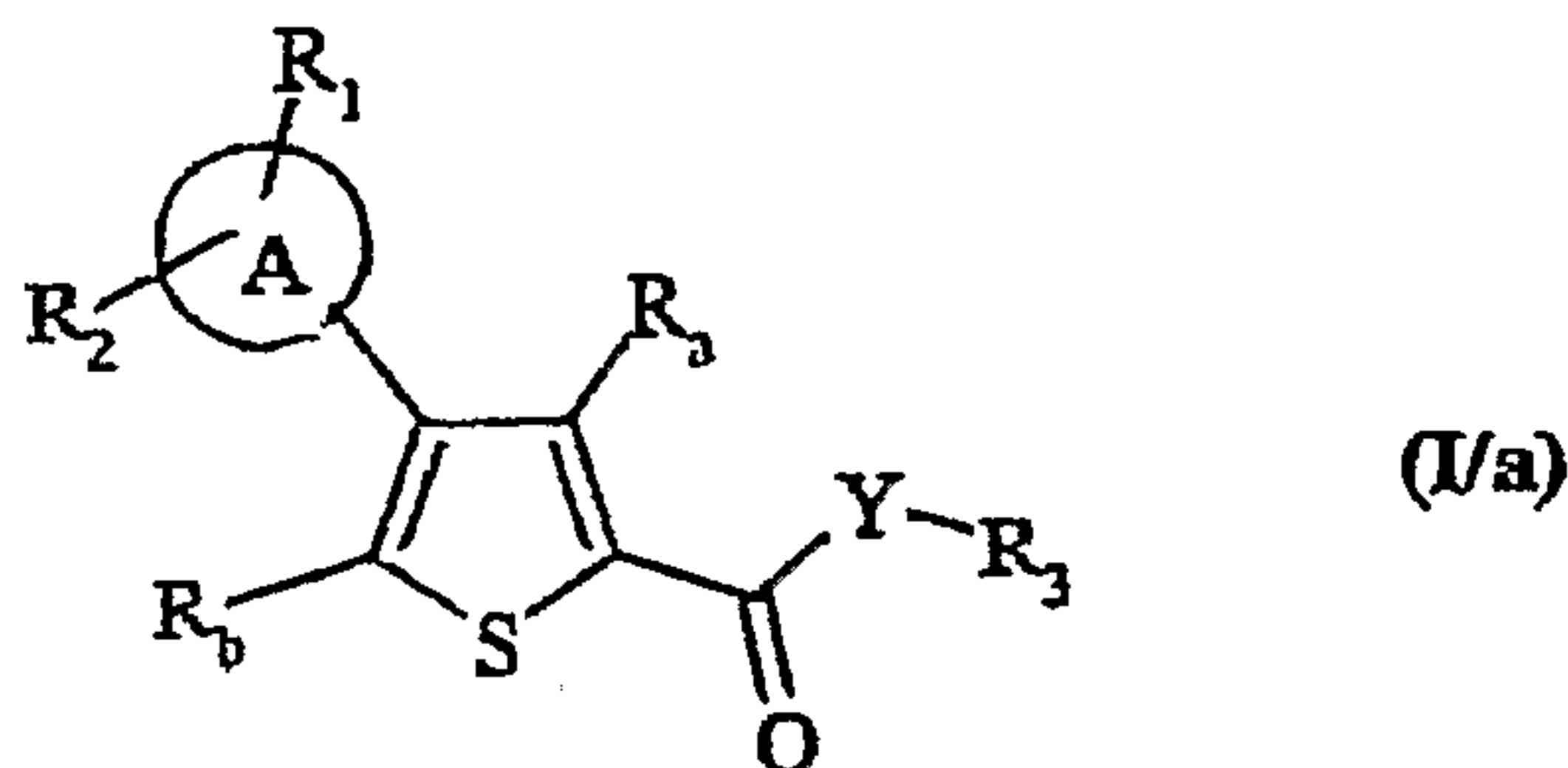
PC25211A

- 40 -



dans laquelle A, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I),

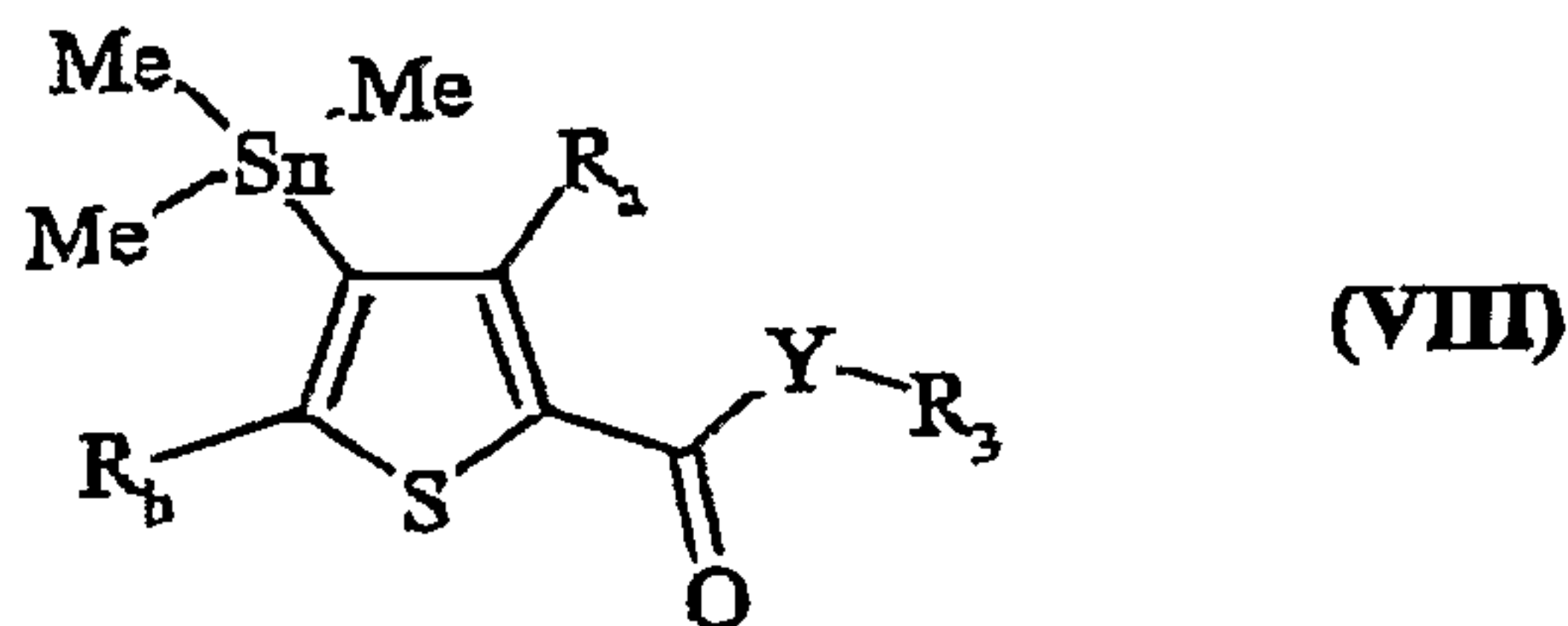
pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



5

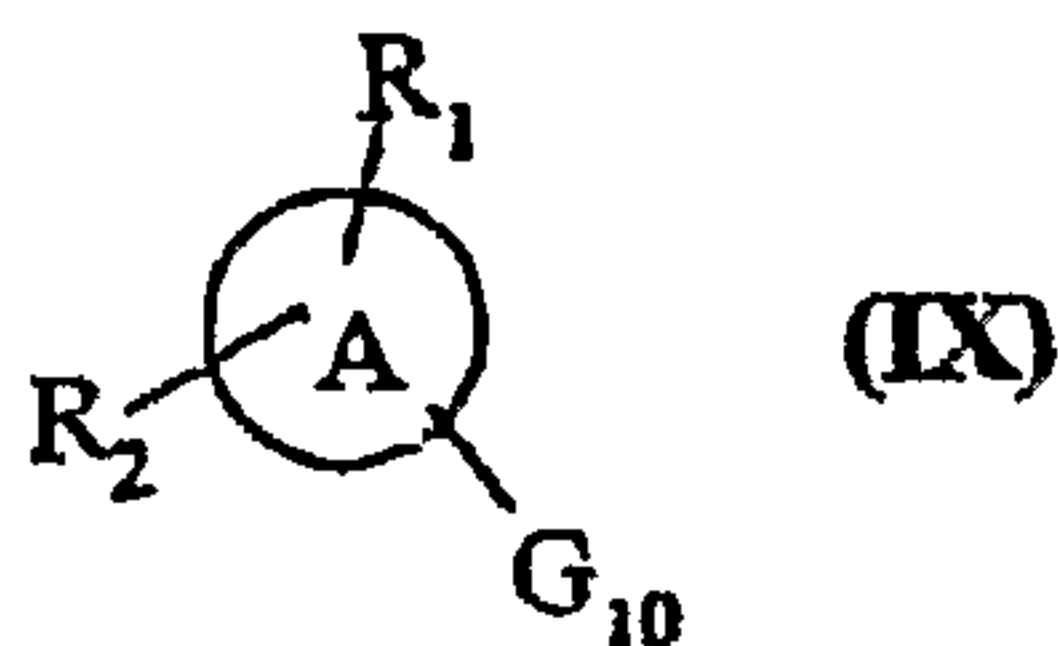
dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, R₃, Y et A sont tels que définis précédemment,

• soit traités avec de l'hexaméthyl-diétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (VIII) :



10 dans laquelle R_a, R_b, R₃ et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (VIII) qui sont mis à réagir :

➤ avec un composé de formule (IX) :



15 dans laquelle R₁, R₂ et A ont les mêmes significations que dans la formule (I) et G₁₀ représentent un atome d'halogène choisi parmi chlore et brome ou un groupement triflate,

22-03-2004

EP0308750

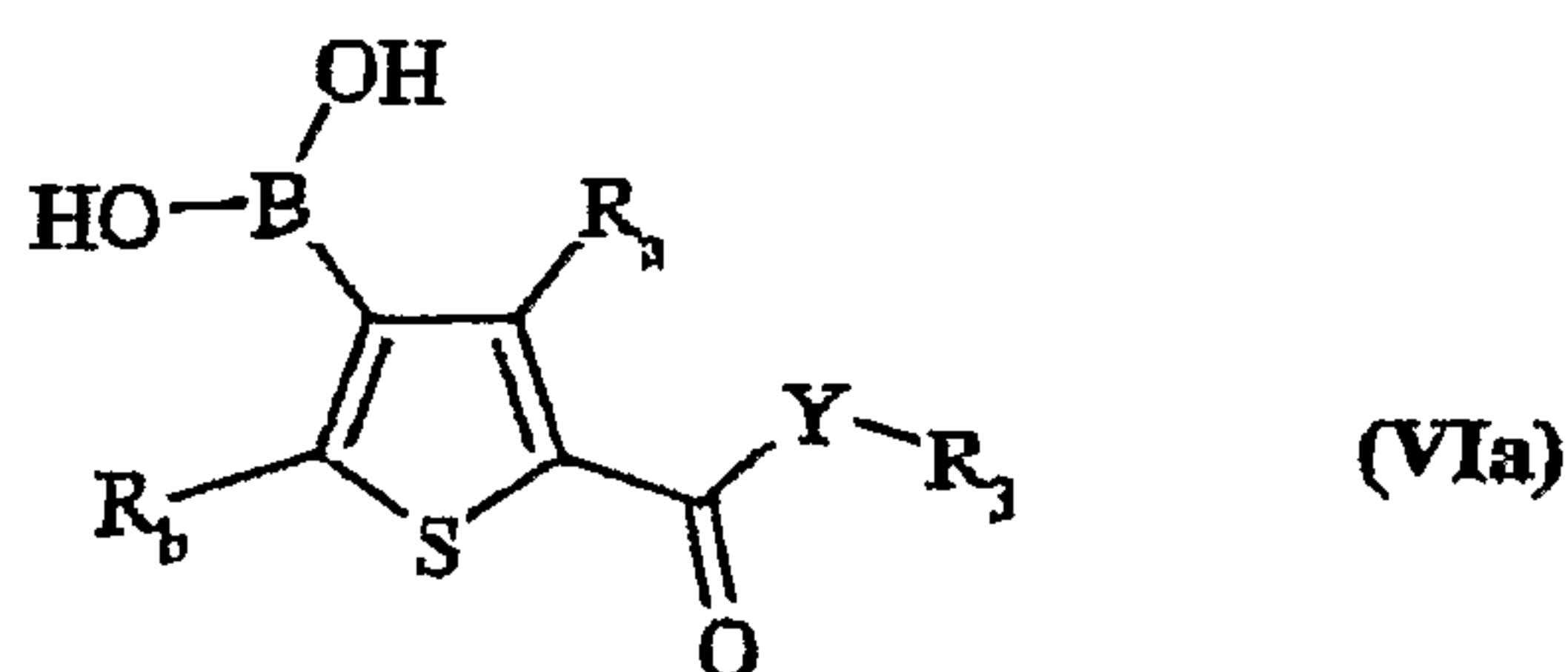
PC25211A

- 41 -

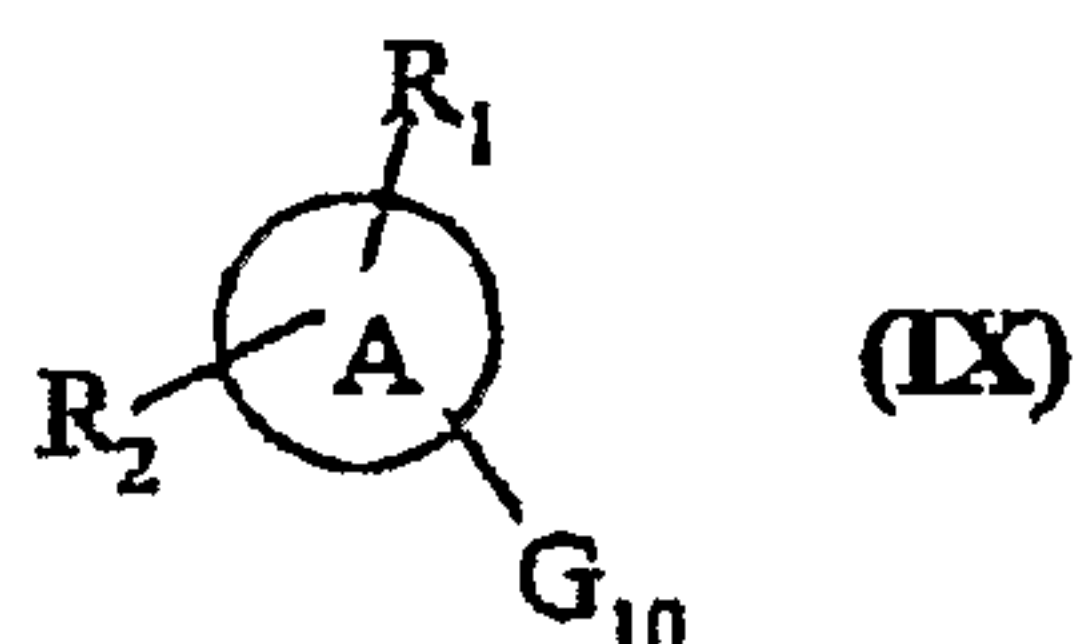
- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où G_{10} représente un groupement triflate,
 ➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où G_{10} représente un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/a) tels que décrits précédemment,

- soit traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi par une réaction d'oxydation pour conduire aux composés de formule (VIa) :

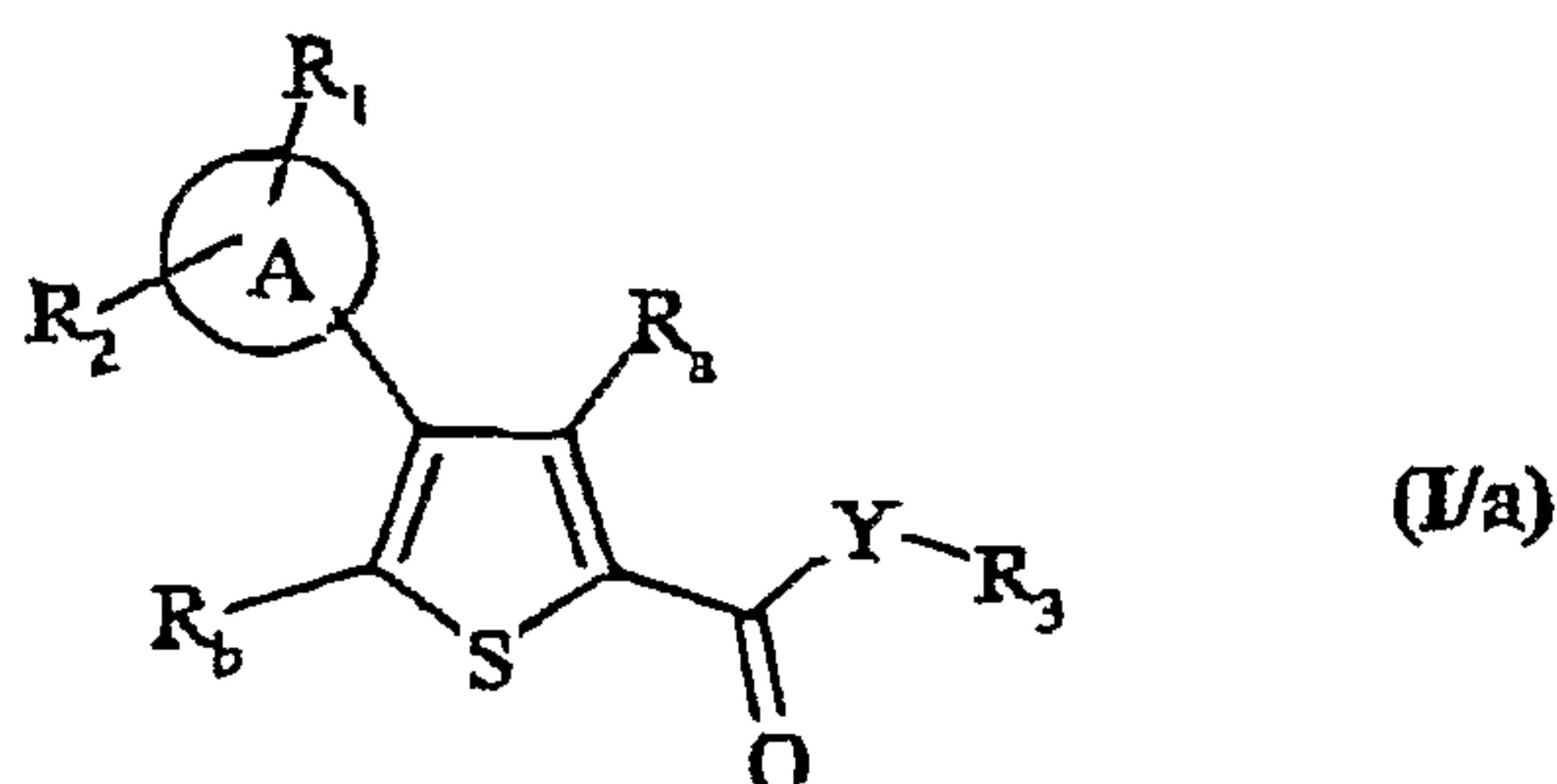


- 10 dans laquelle R_a , R_b , R_3 et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (VIa) qui sont mis à réagir dans des conditions basiques de couplage au palladium avec un composé de formule (IX) :



dans laquelle A , R_1 , R_2 et G_{10} sont tels que définis précédemment,

- 15 pour conduire également aux composés de formule (I/a), tel que défini précédemment :

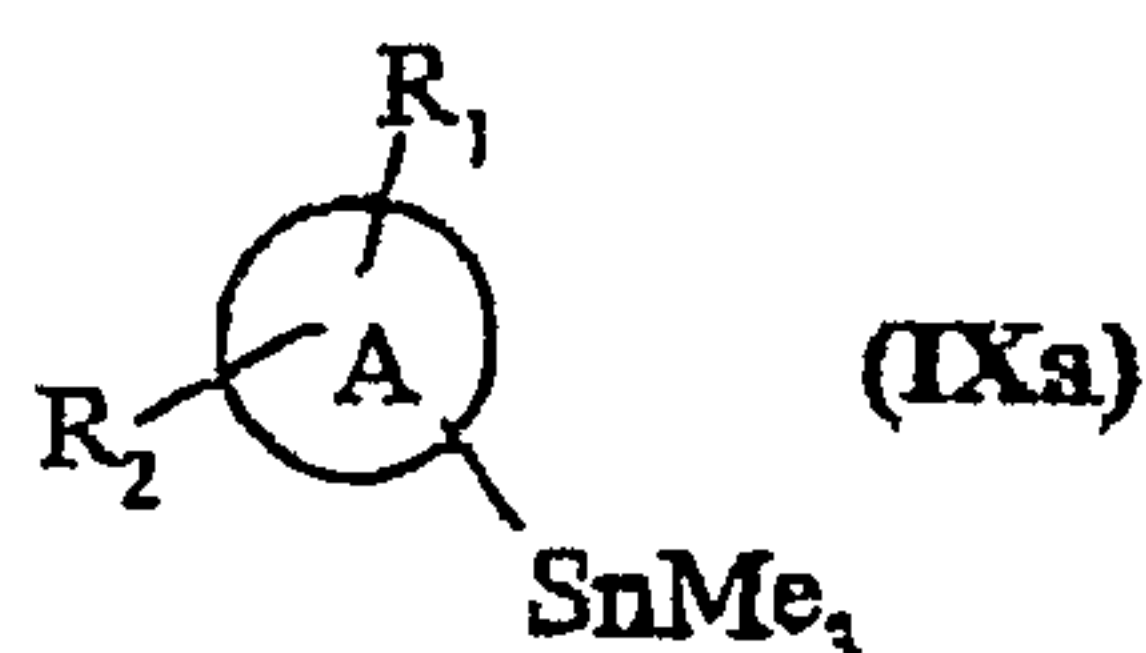


dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , R_3 , Y et A sont tels que définis précédemment,

- soit mis à réagir avec un composé de formule (IXa):

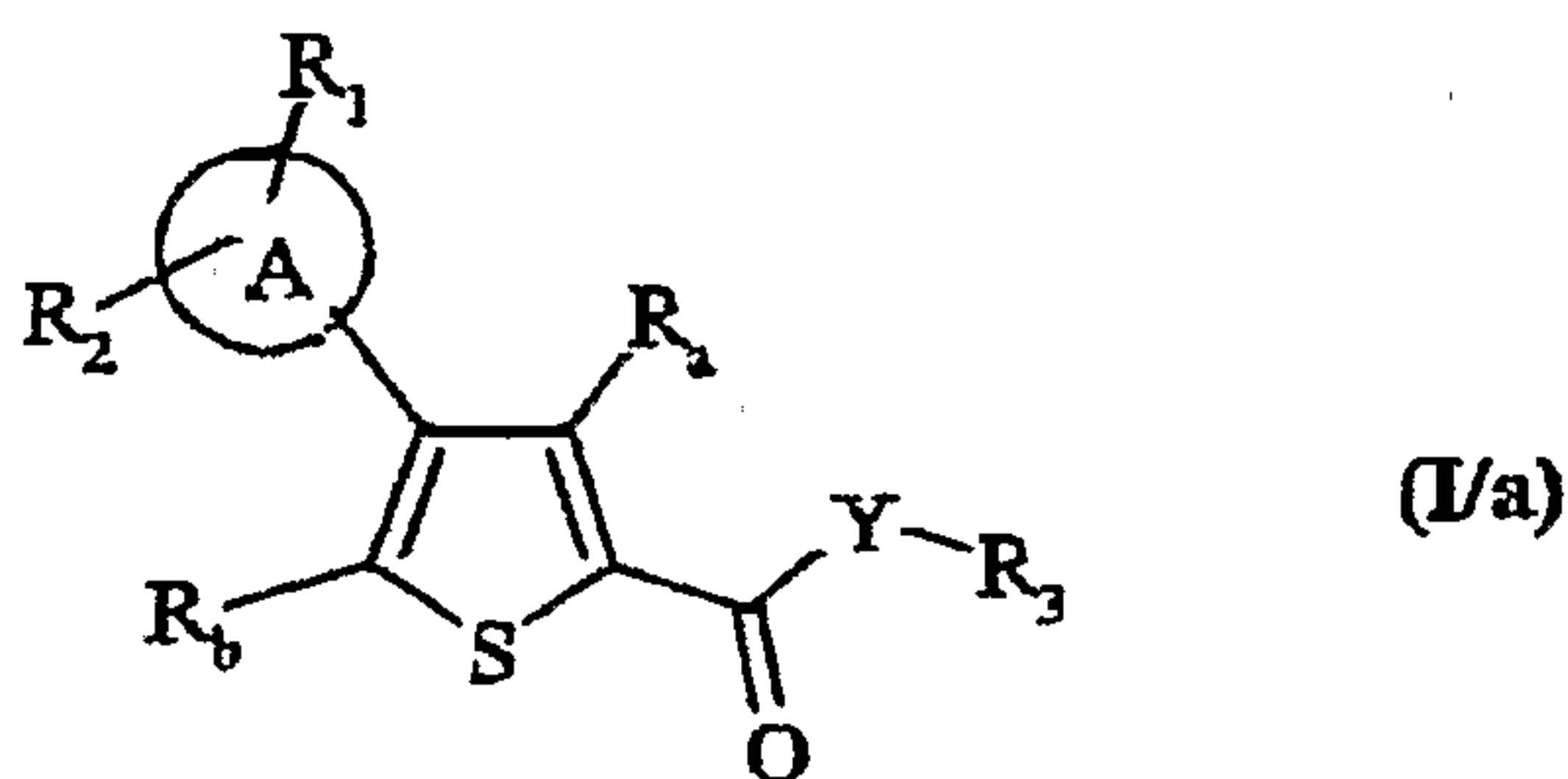
PC25211A

- 42 -



dans laquelle A, R₁, et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),

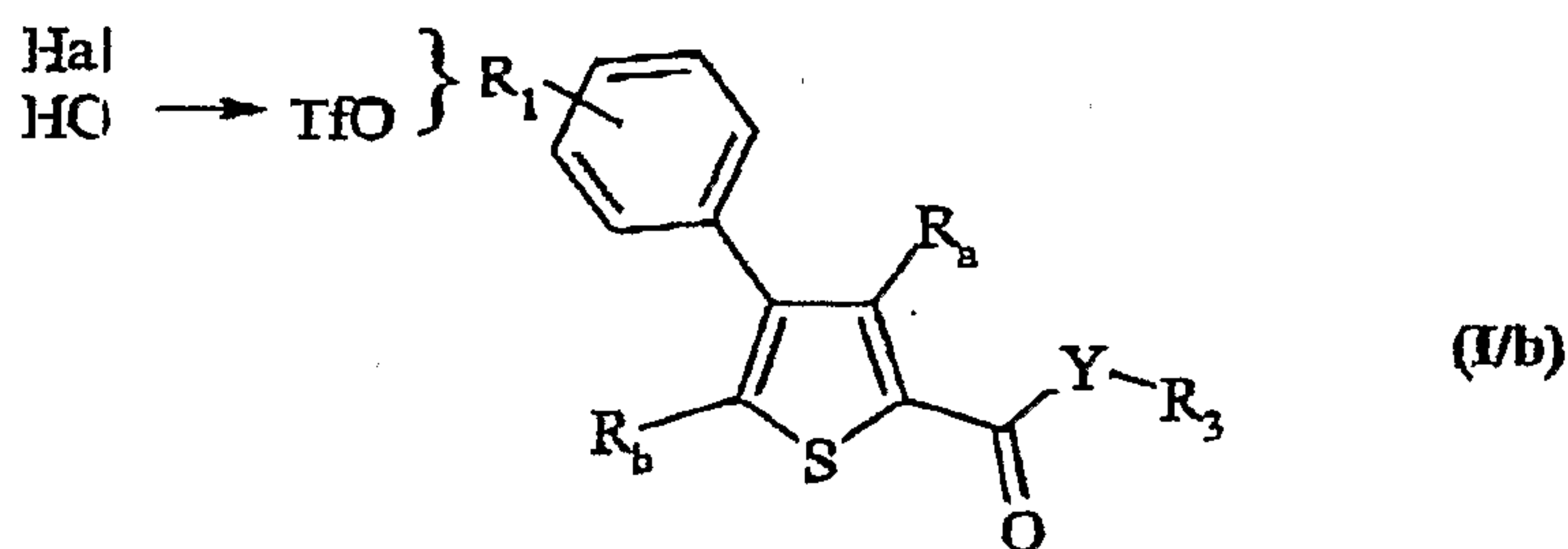
- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P₁ dans les composés de formule (VI) représente un groupement triflate,
 - 5 ➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr₂ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P₁ dans les composés de formule (VI) représente un atome d'halogène,
- pour conduire également aux composés de formule (I/a) tels que décrits précédemment,



- 10 dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, R₃, Y et A sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/a) dans le cas particulier où ils représentent des composés de formule (I/b) dans lesquels A représente un groupement phényle, R₂ représente un atome d'hydrogène, R₁ représente un groupement hydroxy ou un atome d'halogène (Hal) et R_a,

- 15 R_b, Y et R₃ ont les mêmes significations que dans la formule (I) :



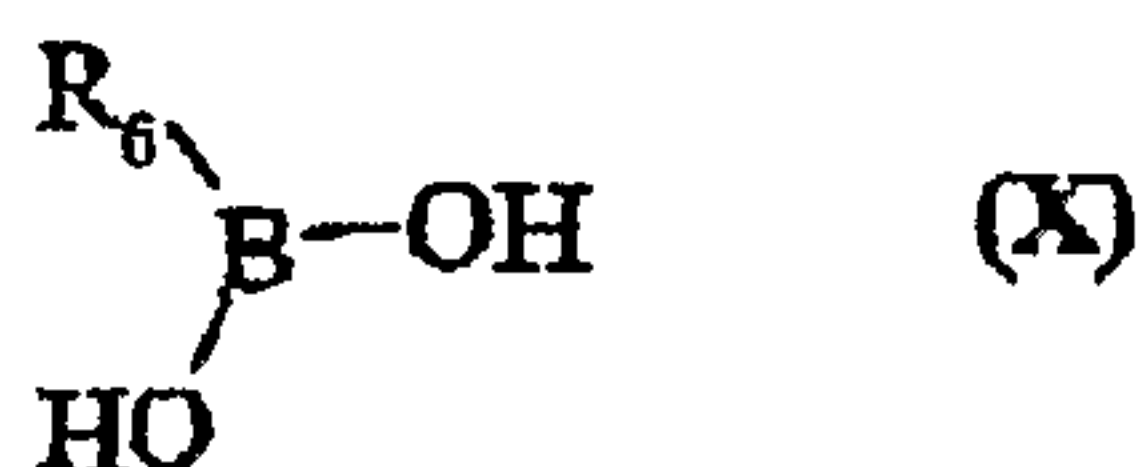
composés de formule (I/b) qui peuvent alors être traités préalablement par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base forte, dans le cas où R₁ représente un groupement hydroxy, pour obtenir le dérivé activé triflate,

PC25211A

- 43 -

lesdits composés portant un groupement R_1 prenant la définition halogène ou triflate pouvant alors

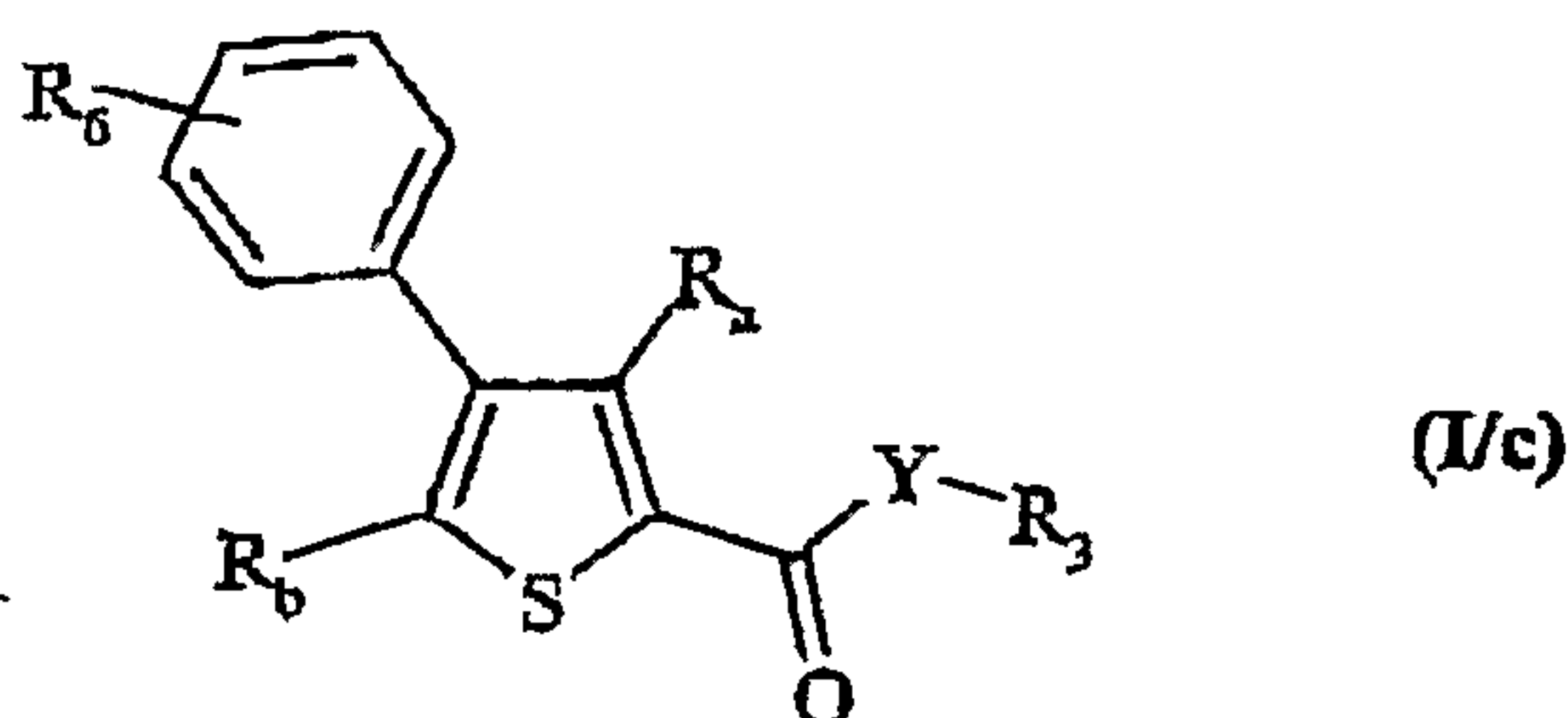
o soit être mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (X) :



5

dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué,

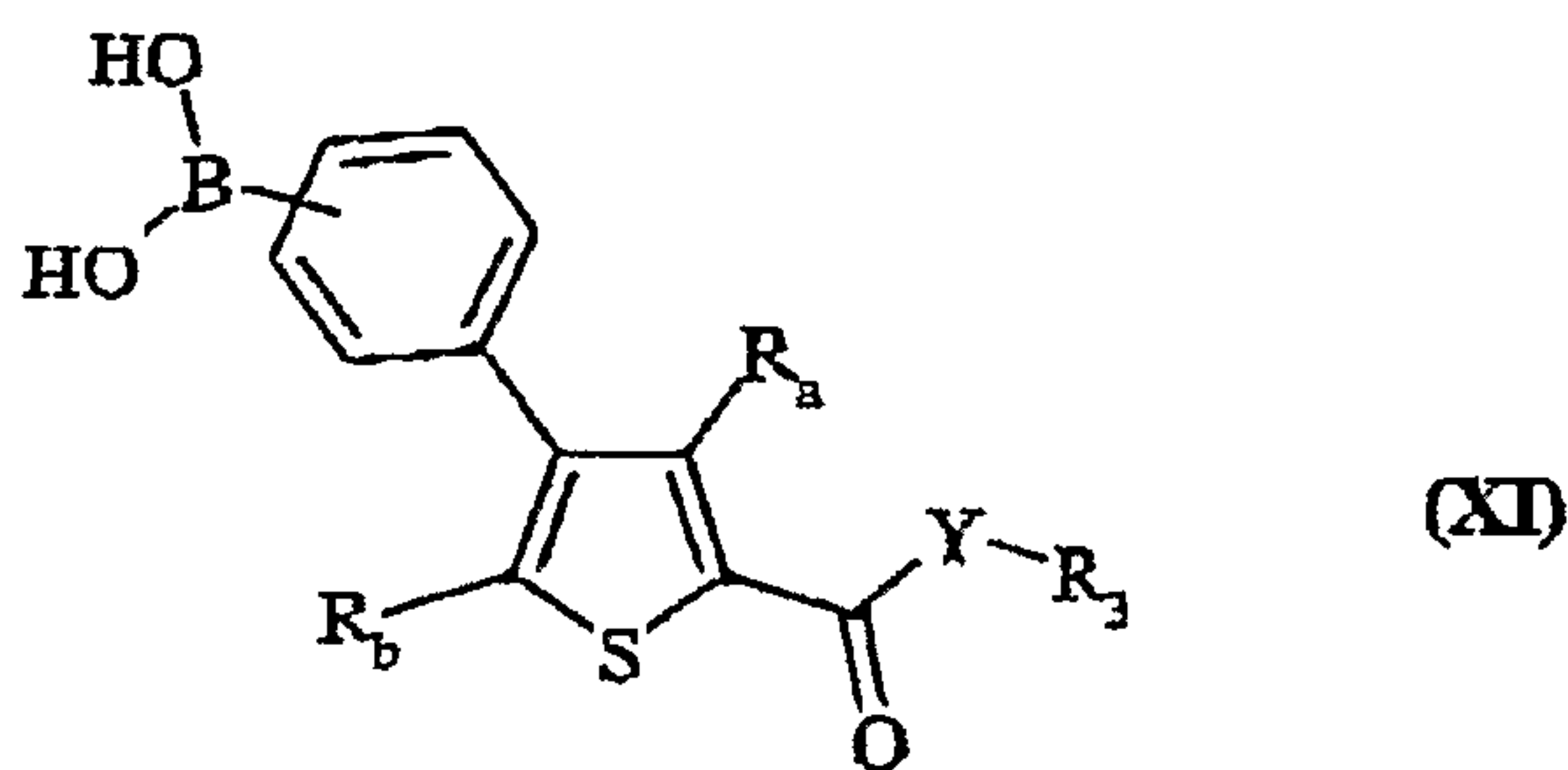
pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle R_6, R_a, R_b, Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi par d'une réaction d'oxydation, pour conduire aux composés de formule (XI) :



15 dans laquelle R_a, R_b, Y et R_3 sont tels que définis précédemment, composés de formule (XI) qui sont mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (Xa) :

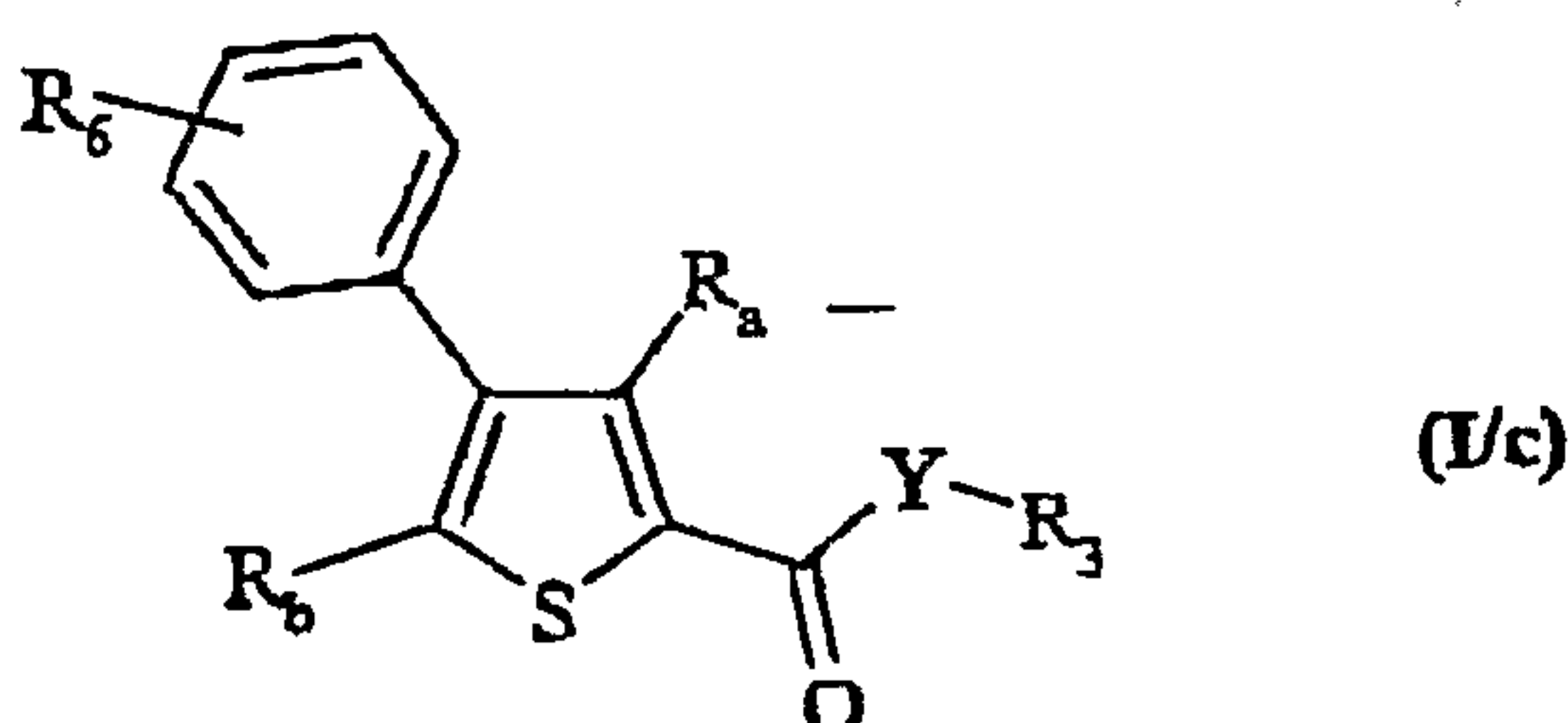


PC25211A

- 44 -

dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué et P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

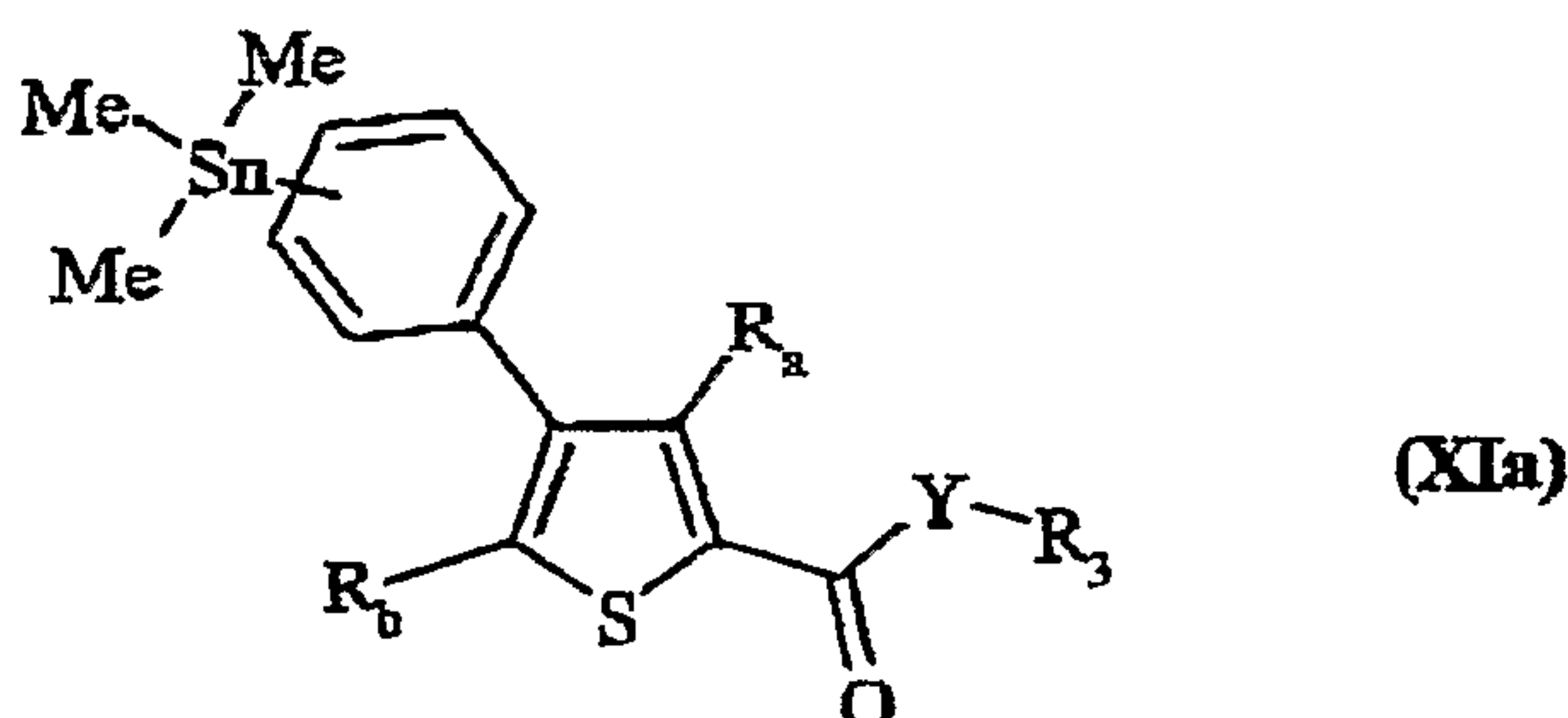
pour conduire également aux composés de formule (I/c), tels que définis précédemment :



5

dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XIa) :



10 dans laquelle R_a , R_b , R_3 et Y sont tels que définis précédemment, composés de formule (XIa) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (Xa) tel que défini précédemment :



15 dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

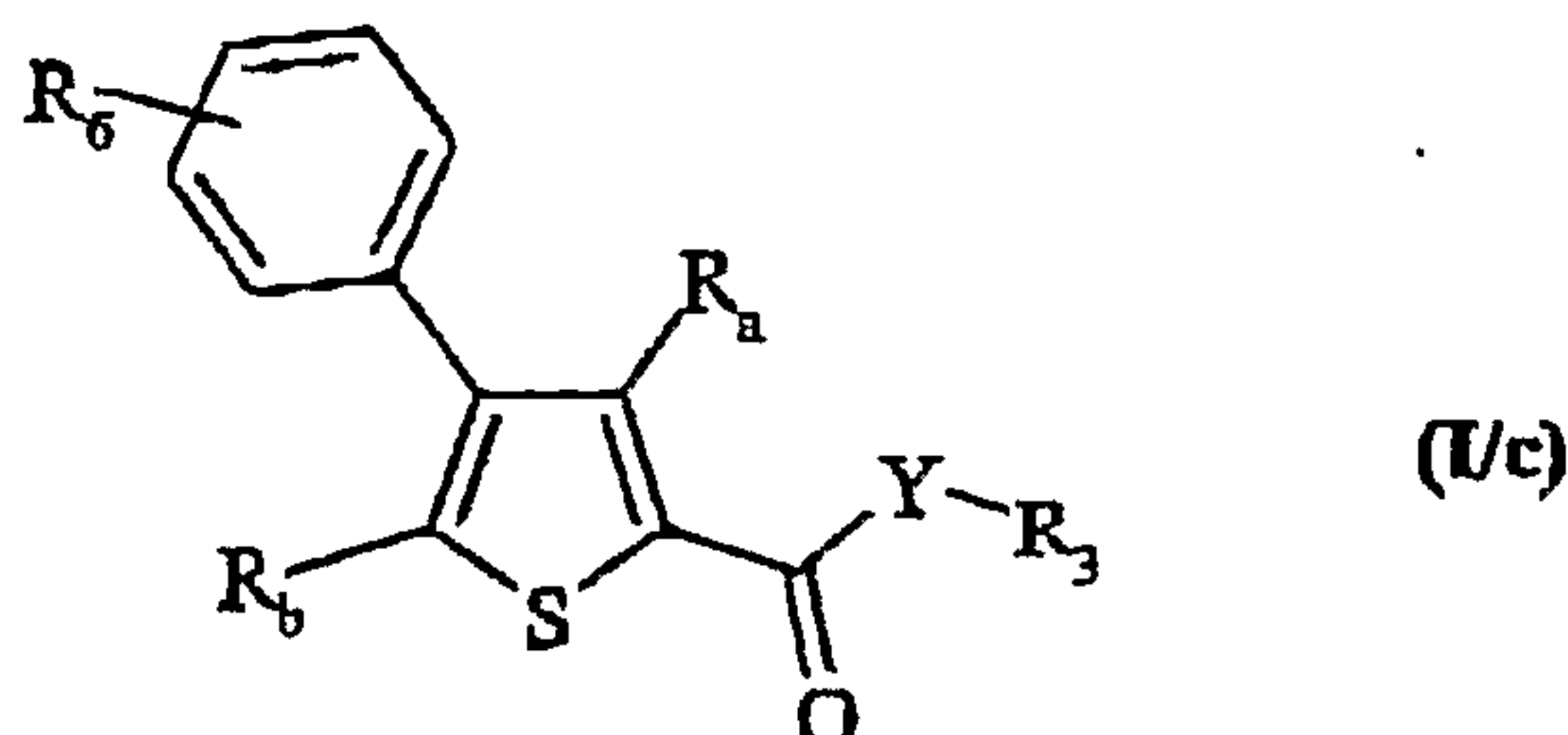
- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_2 représente un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_2 représente un atome d'halogène,

20

PC25211A

- 45 -

pour conduire également aux composés de formule (I/c), tels que définis précédemment :



dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

o soit être mis à réagir avec un composé de formule (Xb):



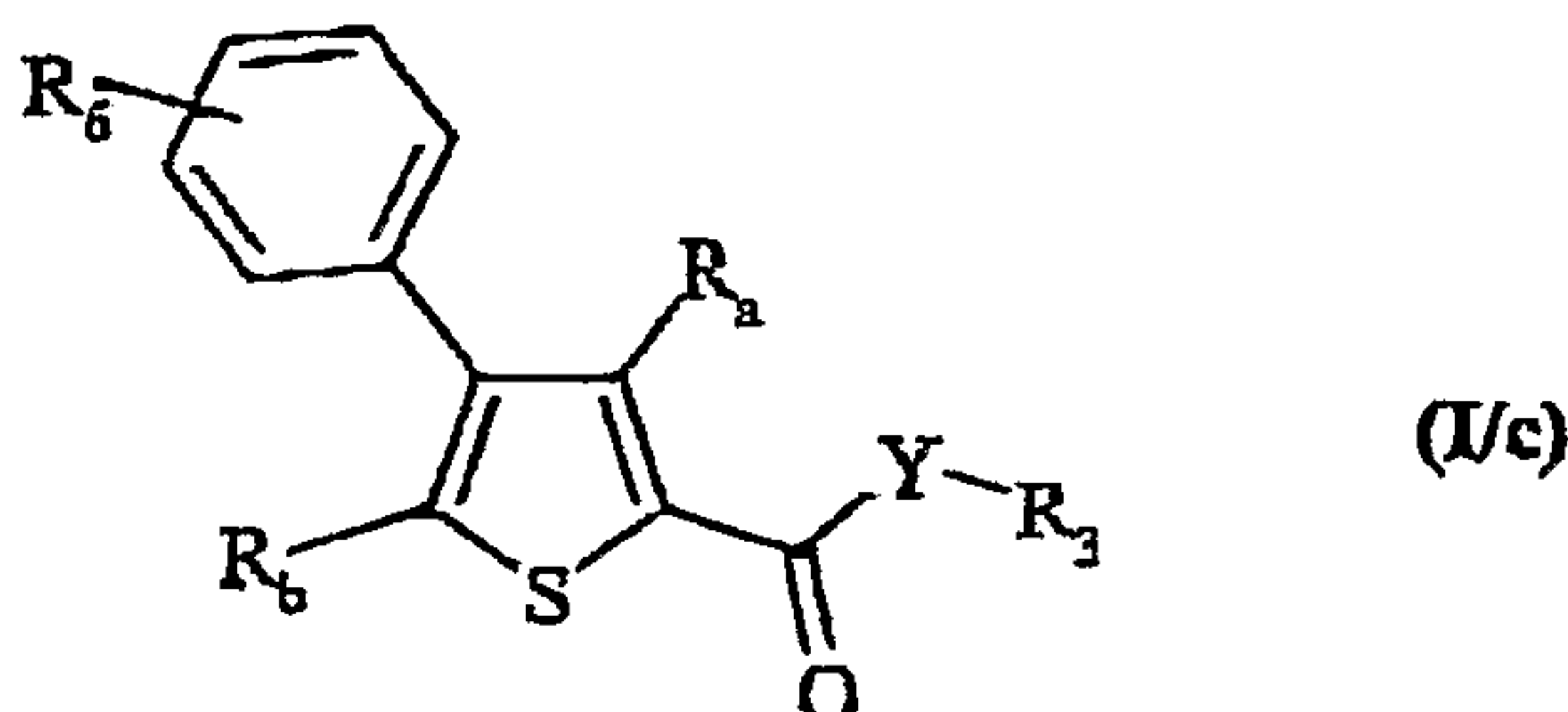
5

dans laquelle R_6 est tel que défini précédemment,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où les composés de formule (I/b) comportent un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où les composés de formule (I/b) comportent un atome d'halogène,

10

pour conduire également aux composés de formule (I/c) tels que décrits précédemment,



dans laquelle R_6 , R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment,

- o soit être mis à réagir dans des conditions de couplage au palladium, en milieu basique, avec un composé de formule (XII) :

15



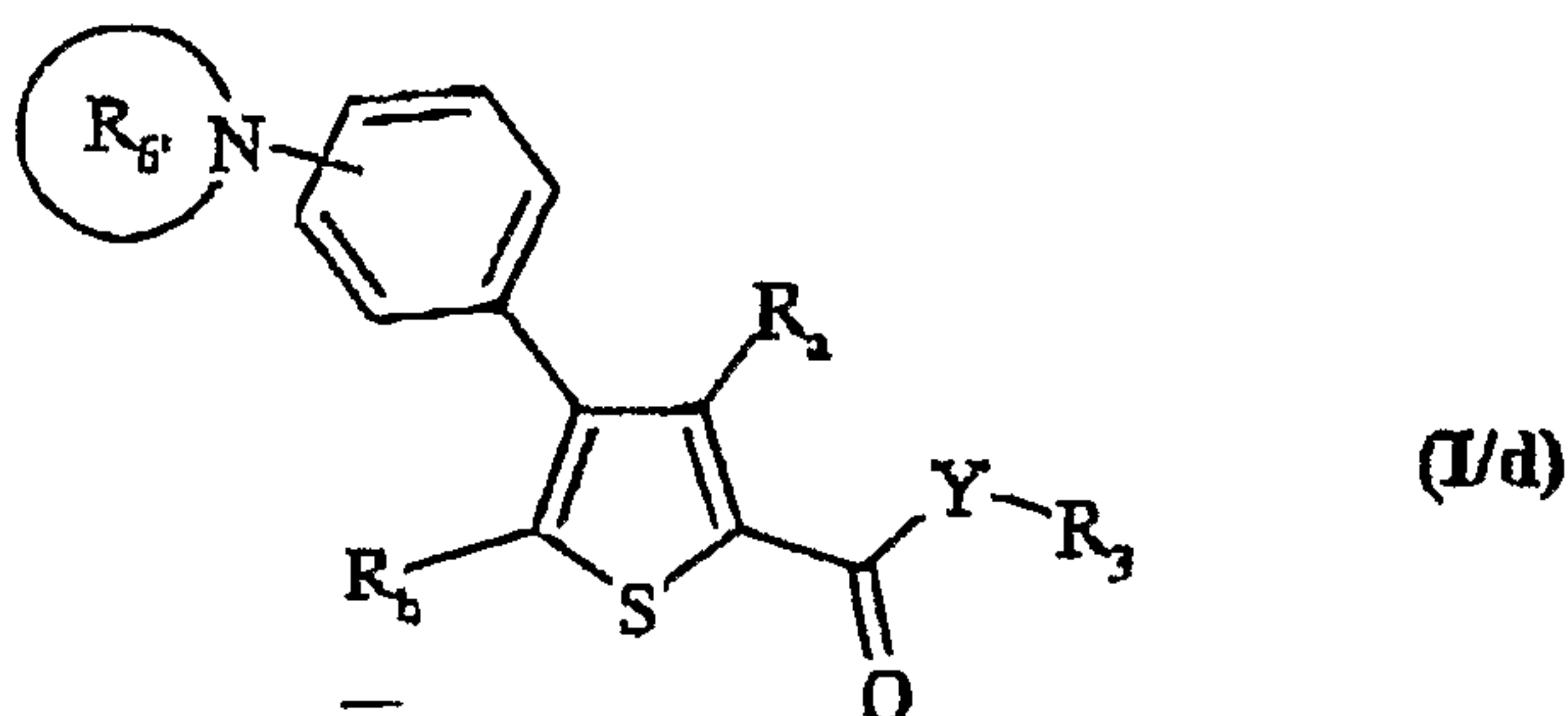
dans laquelle R_6 représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements tels qu'ils sont définis pour les substituants du groupement R_6 au sein des composés de formule (I),

20

PC25211A

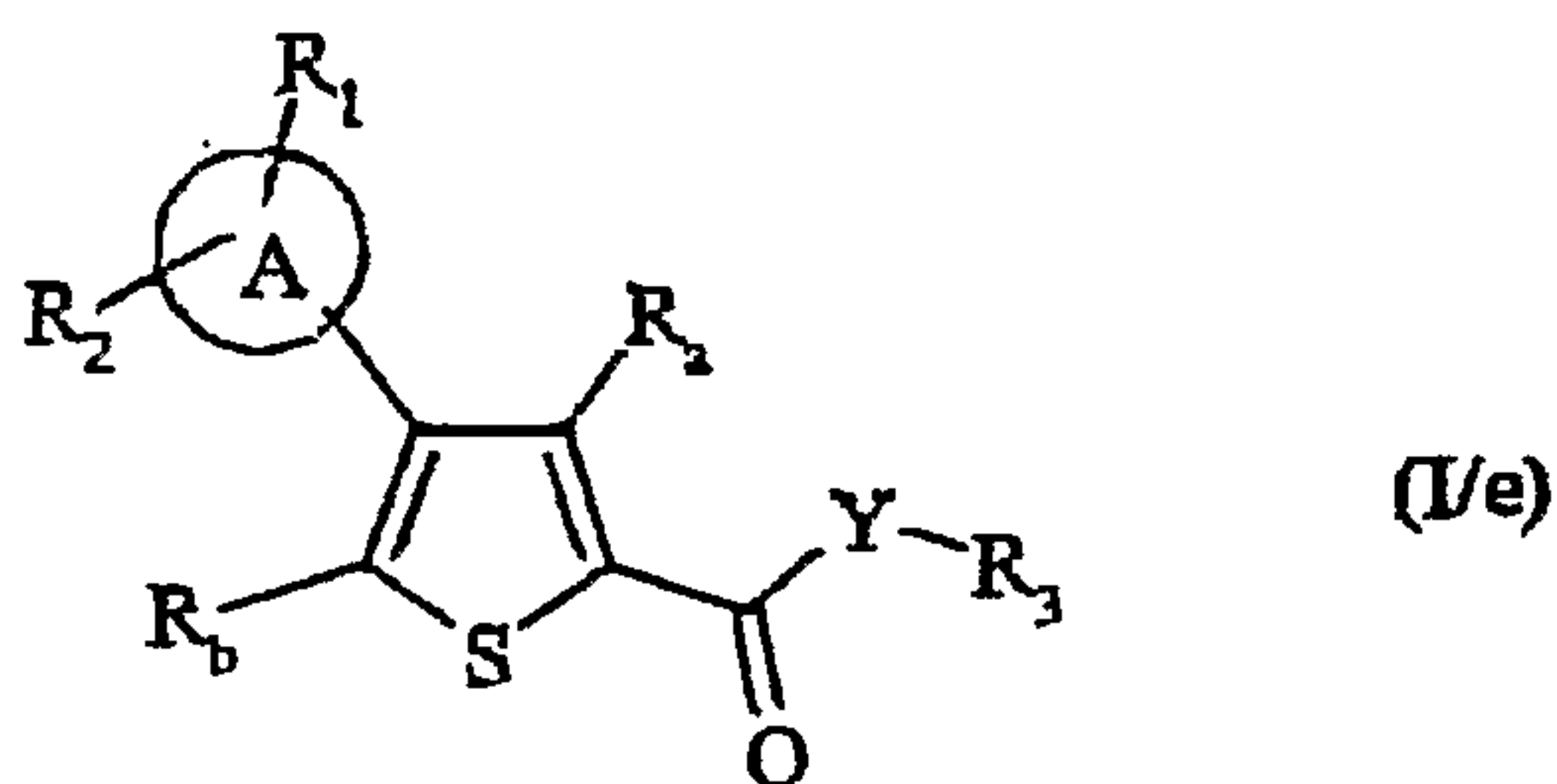
- 46 -

pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



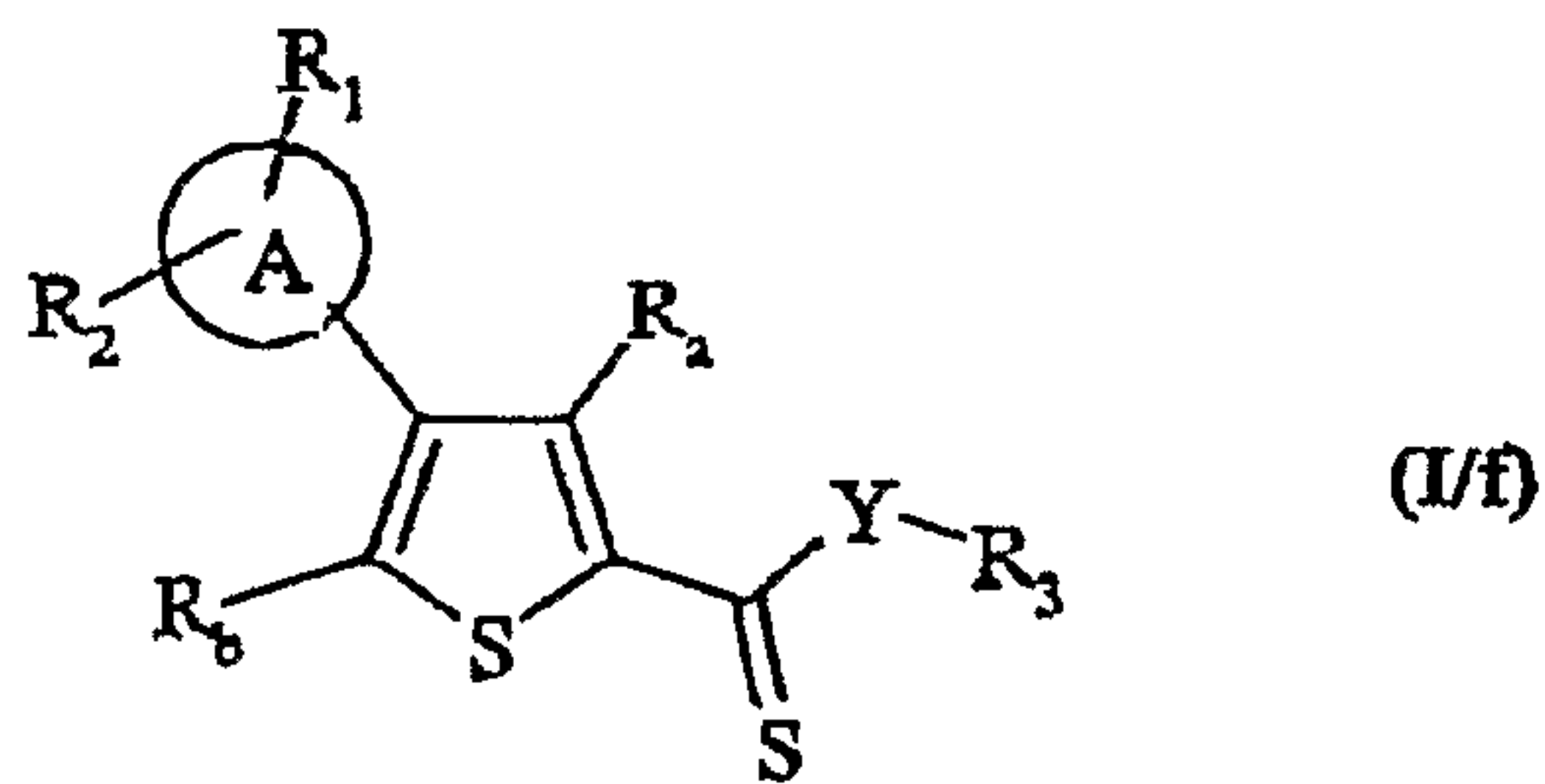
dans laquelle R_a , R_b , Y et R_3 sont tels que définis précédemment, et R_6' représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué tel que défini dans la formule (I),

- 5 composés de formule (I/a), (I/b), (I/c) et (I/d) formant ensemble les composés de formule (I/e) :



dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A, Y et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

- 10 composés de formule (I/e) qui peuvent être traités par exemple par du [2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide] pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



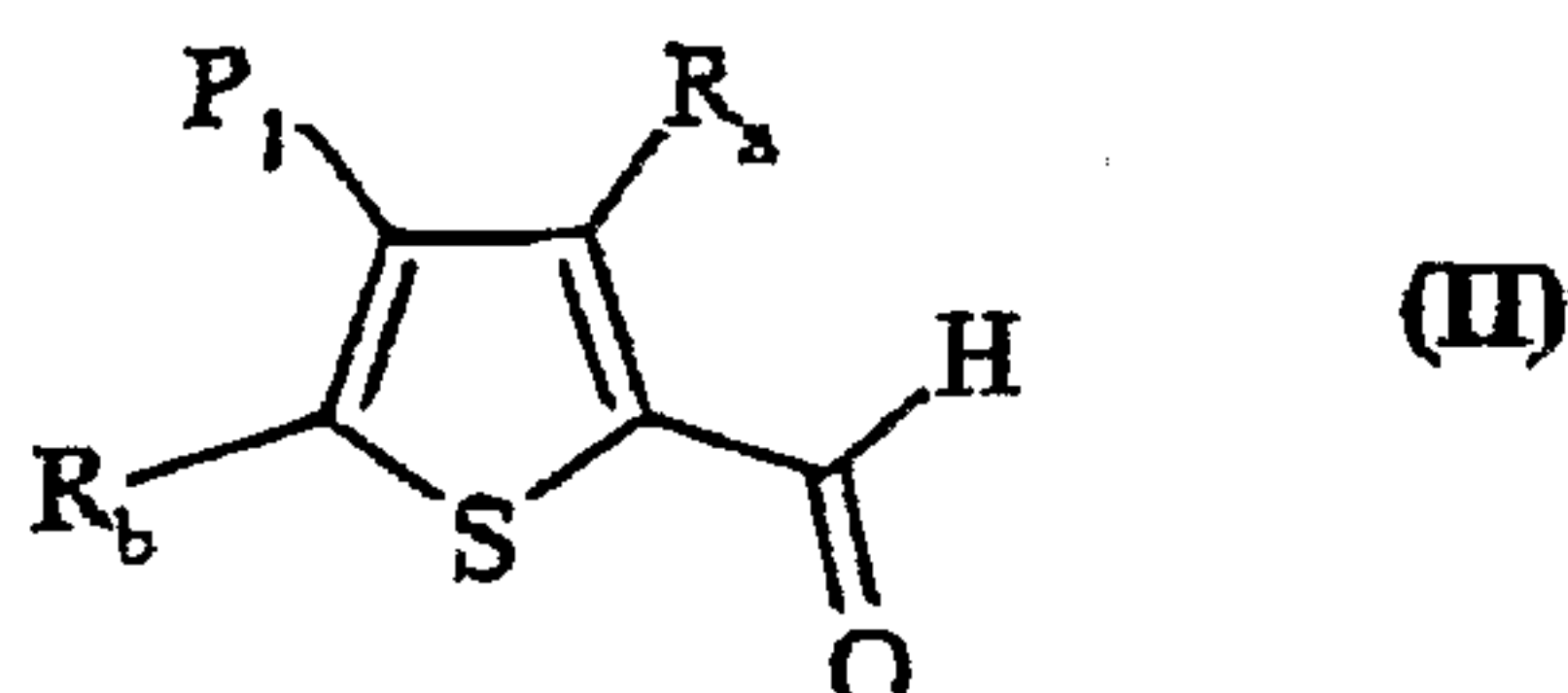
dans laquelle R_a , R_b , R_1 , R_2 , A, Y et R_3 sont tels que définis dans la formule (I),

PC25211A

- 47 -

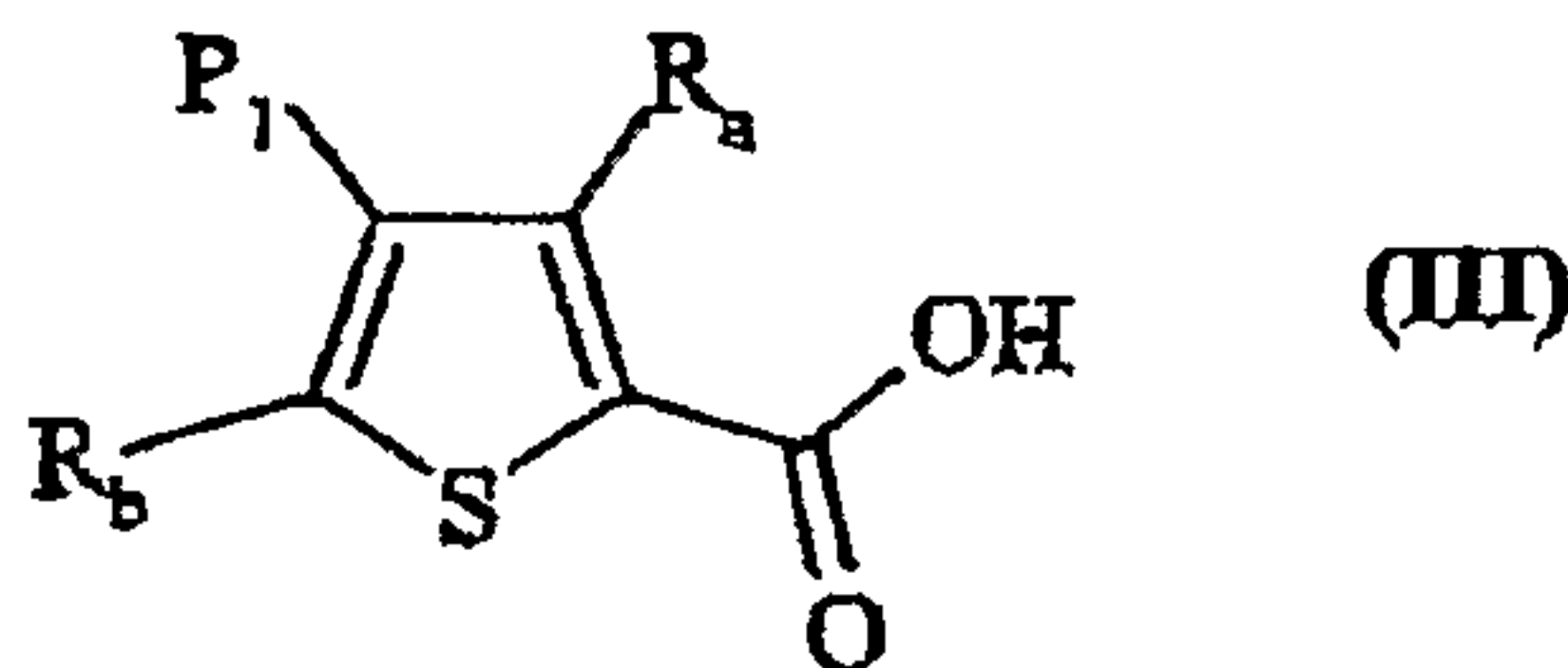
les composés (I/a) à (I/f) formant l'ensemble des composés de l'invention, qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

23 - Procédé de préparation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1, ou 16 à 20, caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



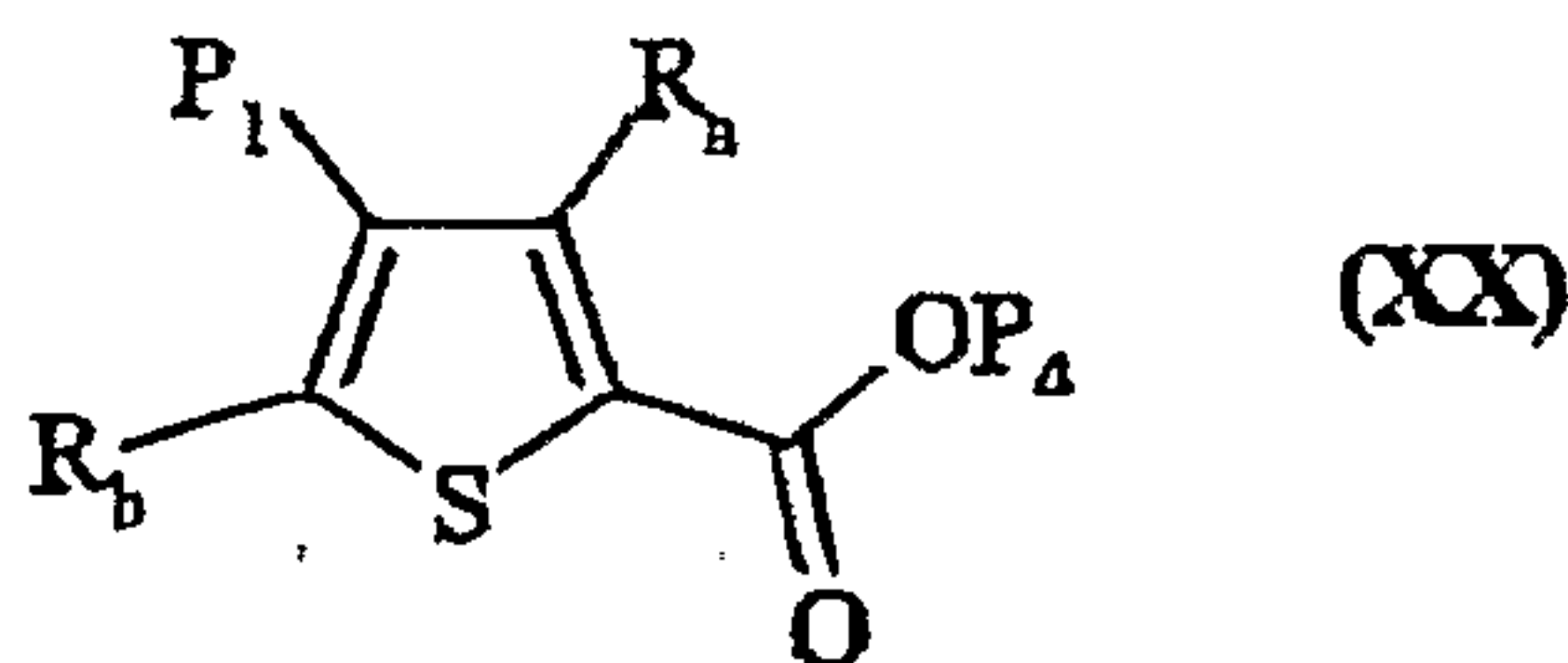
dans laquelle R_a et R_b sont tels que définis dans la formule (I) et P_1 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

composés de formule (II) qui sont soumis à des conditions d'oxydation en milieu basique et polaire, pour donner les composés de formule (III) :



dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (III) dont la fonction acide est estérifiée par action d'un alcool en présence d'un acide fort, pour conduire aux composés de formule (XX) :



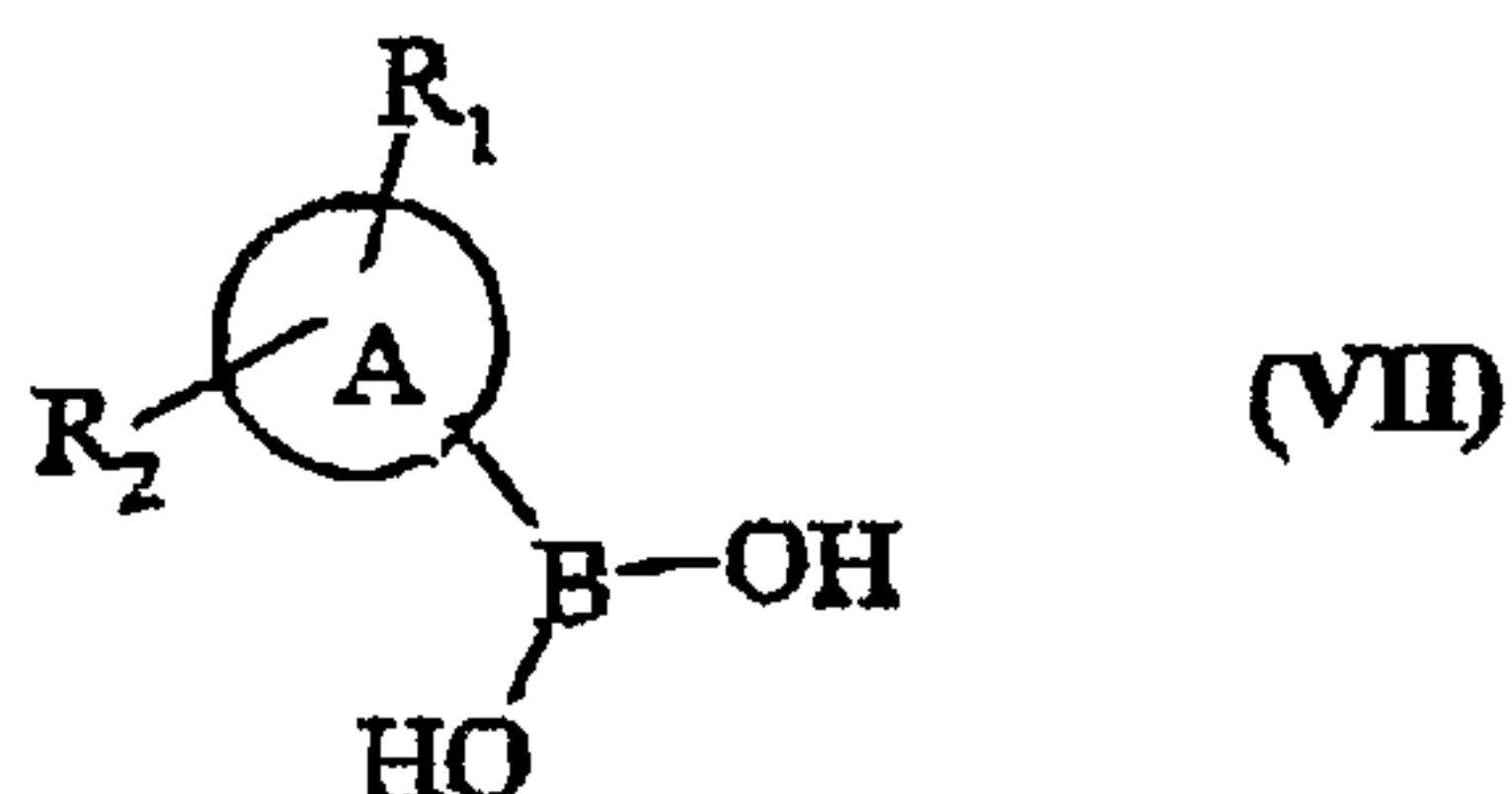
dans laquelle R_a , R_b et P_1 sont tels que définis précédemment, et P_4 représente un groupement (C₁-C₄)alkyle linéaire ou ramifié,

PC25211A

- 48 -

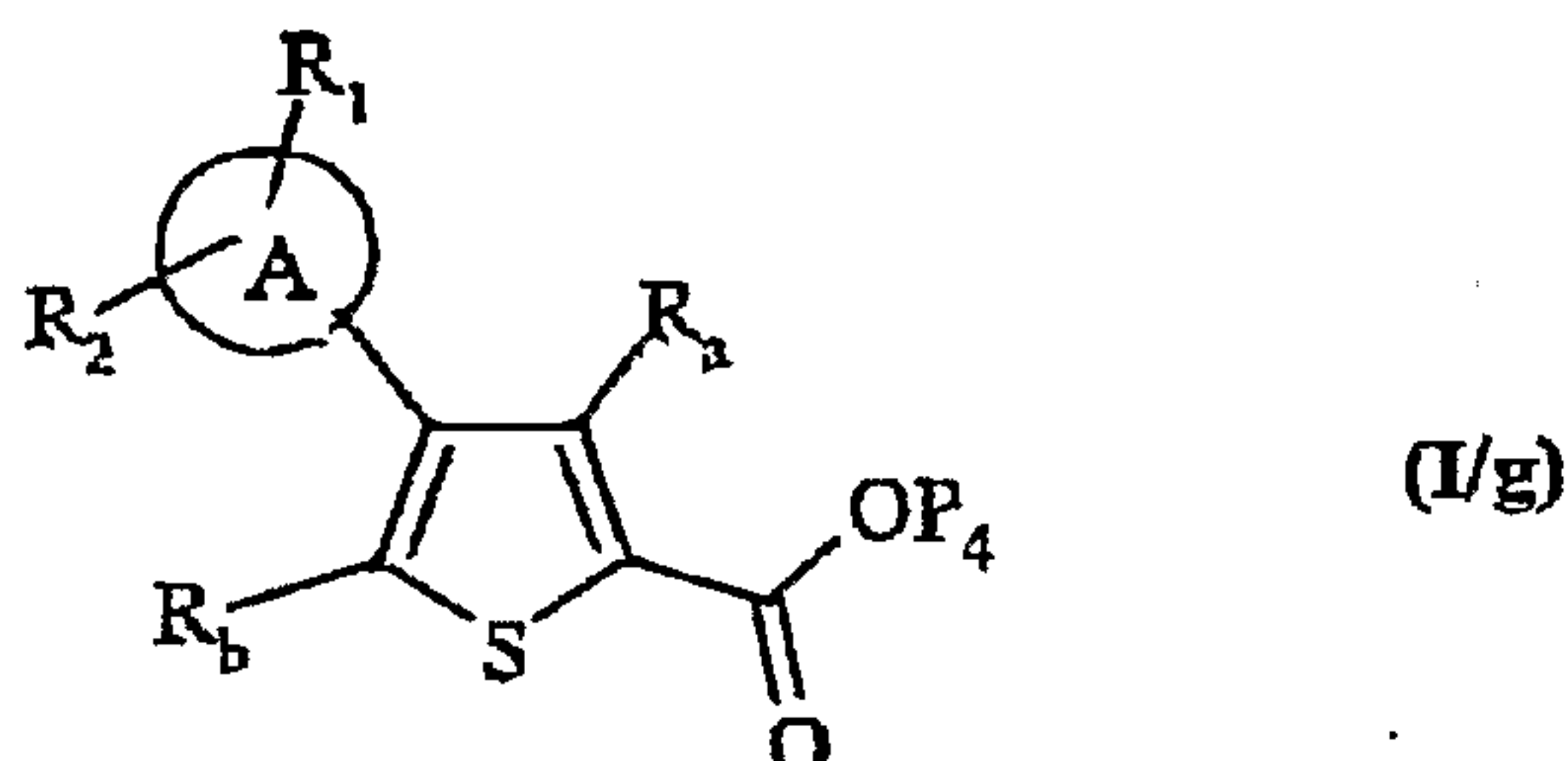
composés de formule (XX) qui sont :

- soit mis à réagir, dans des conditions basiques de couplage au palladium, avec un composé de formule (VII) :



- 5 dans laquelle A, R₁ et R₂ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I),

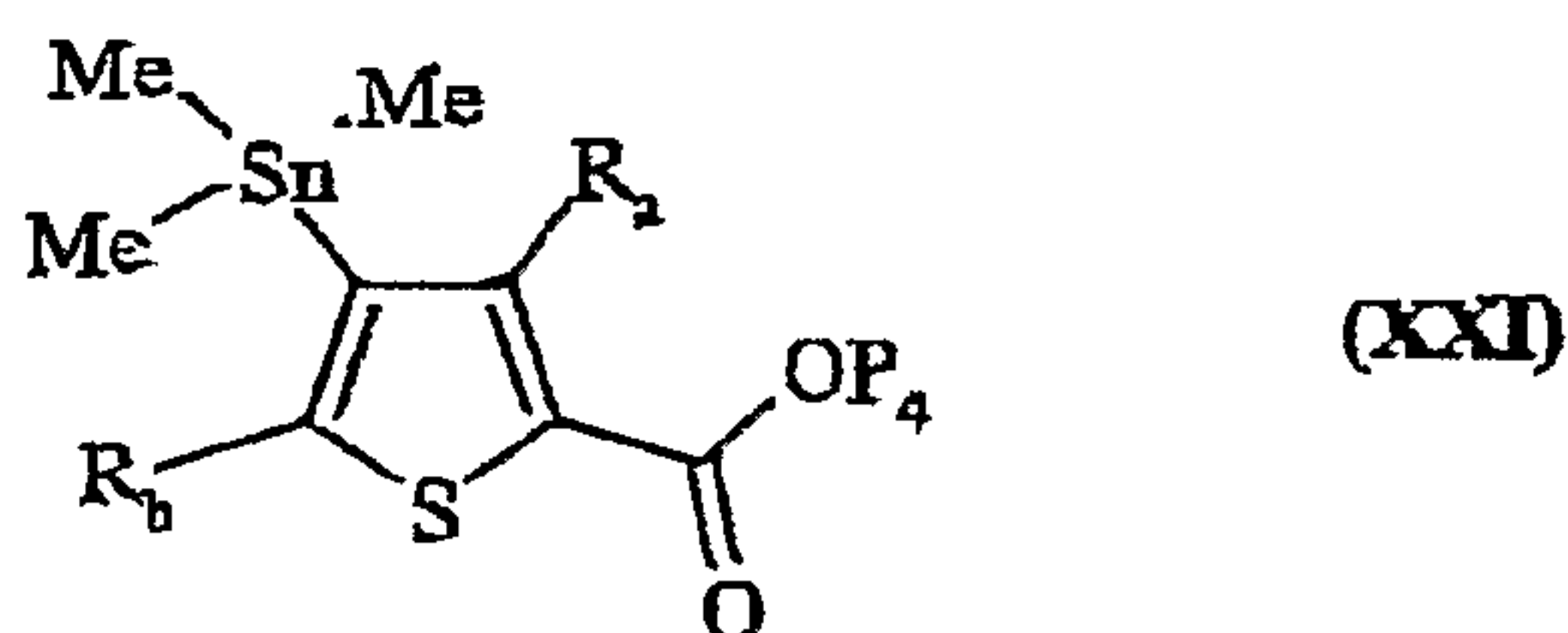
pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, A et P₄ sont tels que définis précédemment,

10

- soit traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XXI) :



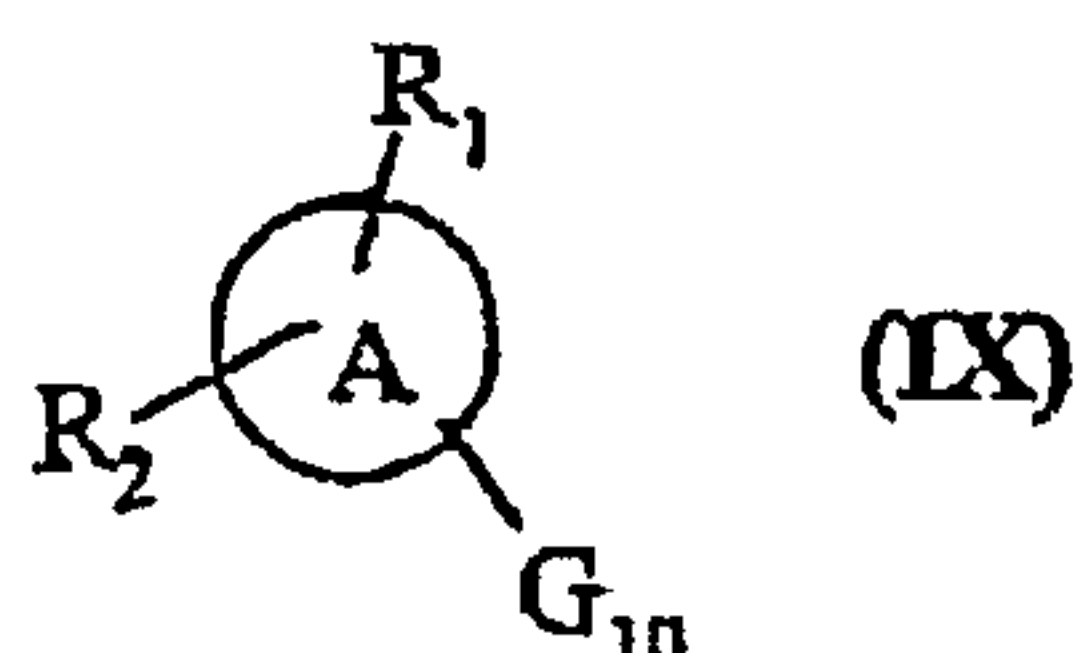
dans laquelle R_a, R_b et P₄ sont tels que définis précédemment,

- 15 composés de formule (XXI) qui sont mis à réagir :

➤ avec un composé de formule (IX) :

PC25211A

- 49 -

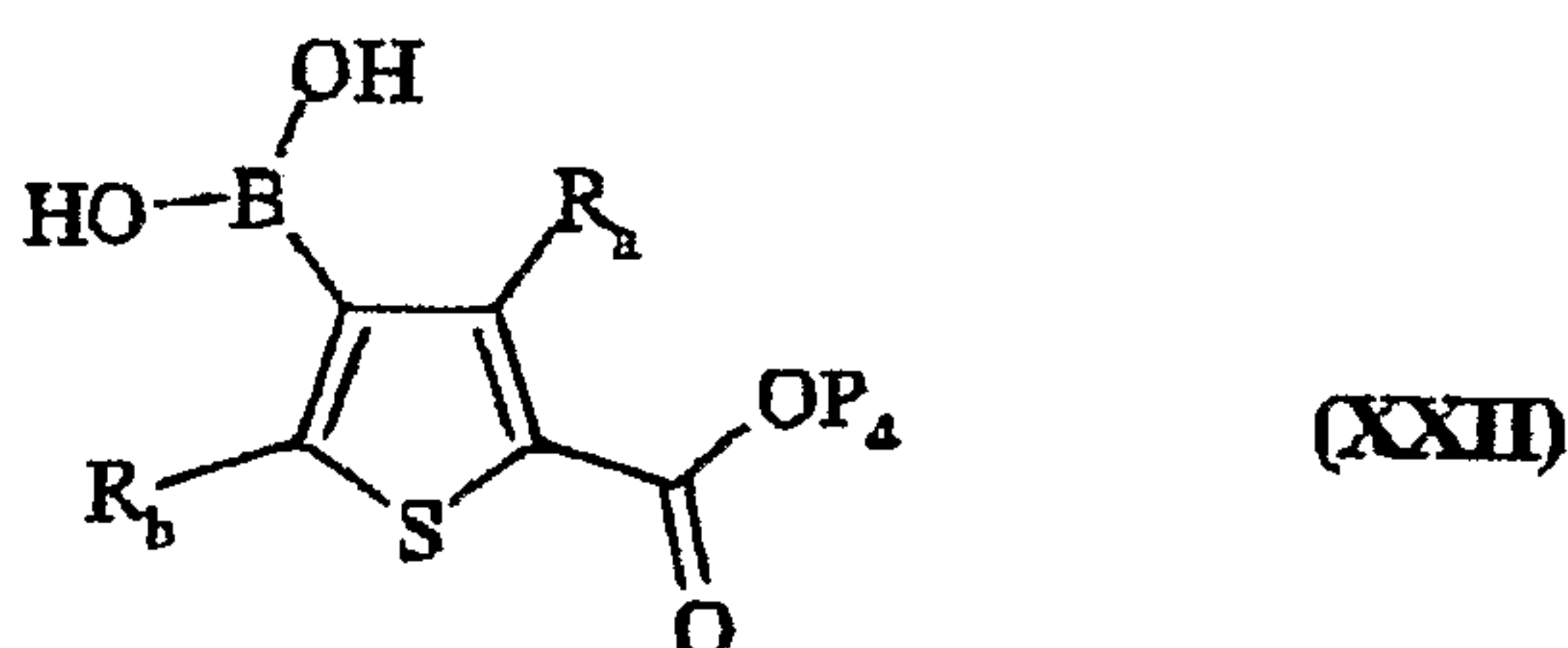


dans laquelle R_1 , R_2 et A ont les mêmes significations que dans la formule (I) et G_{10} représentent un atome d'halogène choisi parmi chlore et brome ou un groupement triflate,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où G_{10} représente un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr_2 et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où G_{10} représente un atome d'halogène,

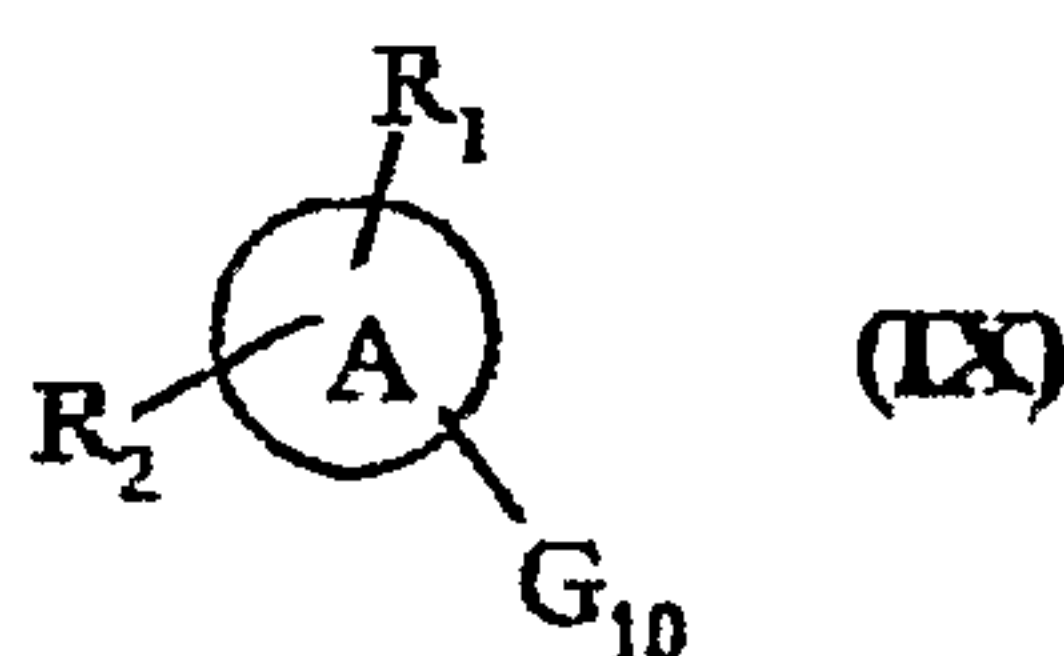
pour conduire également aux composés de formule (I/g) tels que décrits précédemment,

- soit traités par du bis(pinacolato)di-borane, suivi d'une réaction d'oxydation, pour conduire aux composés de formule (XXII) :



dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

- composés de formule (XXII) qui sont mis à réagir dans des conditions basiques de couplage au palladium avec un composé de formule (IX) :

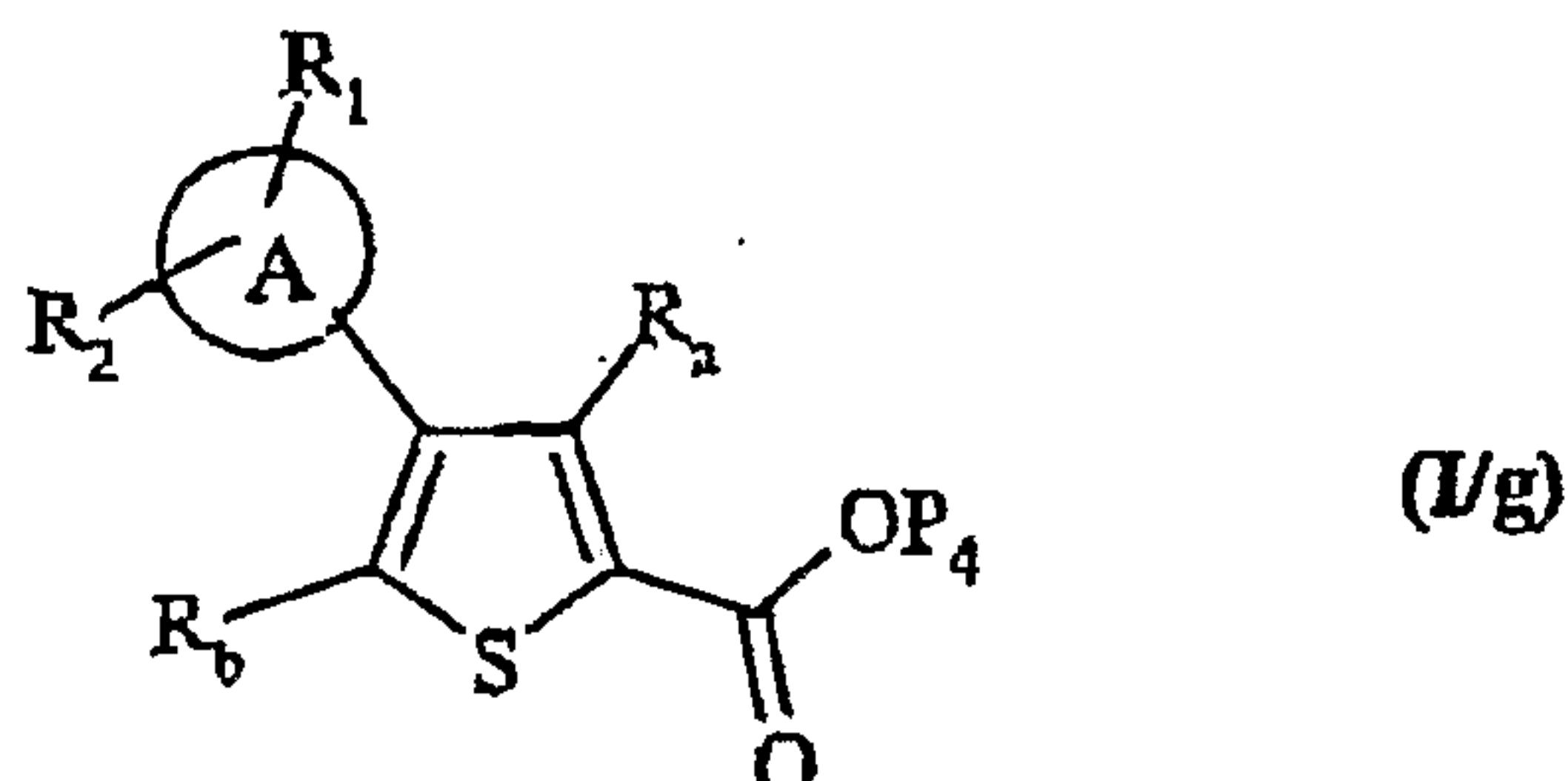


dans laquelle R_1 , R_2 , G_{10} et A sont tels que définis précédemment,

pour conduire également aux composés de formule (I/g), tels que définis précédemment :

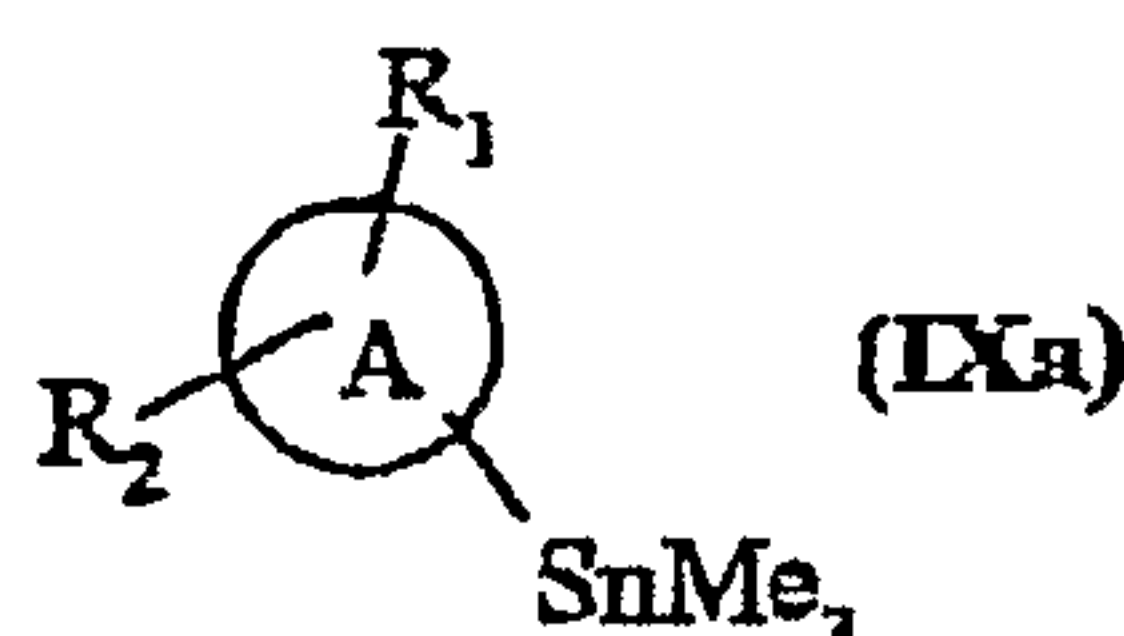
PC25211A

- 50 -



dans laquelle R₃, R₄, R₁, R₂ et P₄ sont tels que définis précédemment,

- soit mis à réagir avec un composé de formule (IXa):



- 5 dans laquelle A, R₁, et R₂ sont tels que définis dans la formule (I),

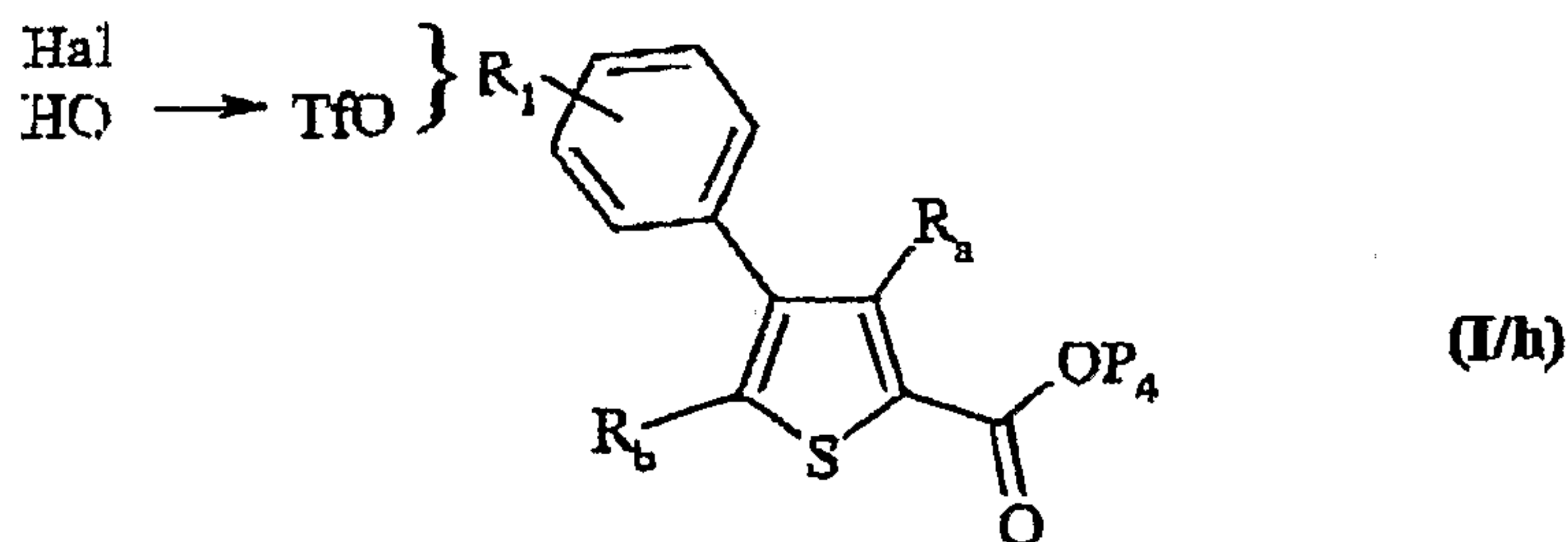
- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P₄ dans les composés de formule (XX) représente un groupement triflate,
- soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que CuBr₂ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P₁ dans les composés de formule (XX) représente un atome d'halogène,

10

pour conduire également aux composés de formule (I/g) tels que décrits précédemment,

composés de formule (I/g) dans le cas particulier où ils représentent des composés de formule (I/h) dans lesquels A représente un groupement phényle, R₂ représente un atome d'hydrogène, R₁ représente un groupement hydroxy ou un atome d'halogène (Hal) et R₃,

- 15 R₄ et P₄ ont la même signification que dans la formule (I) :



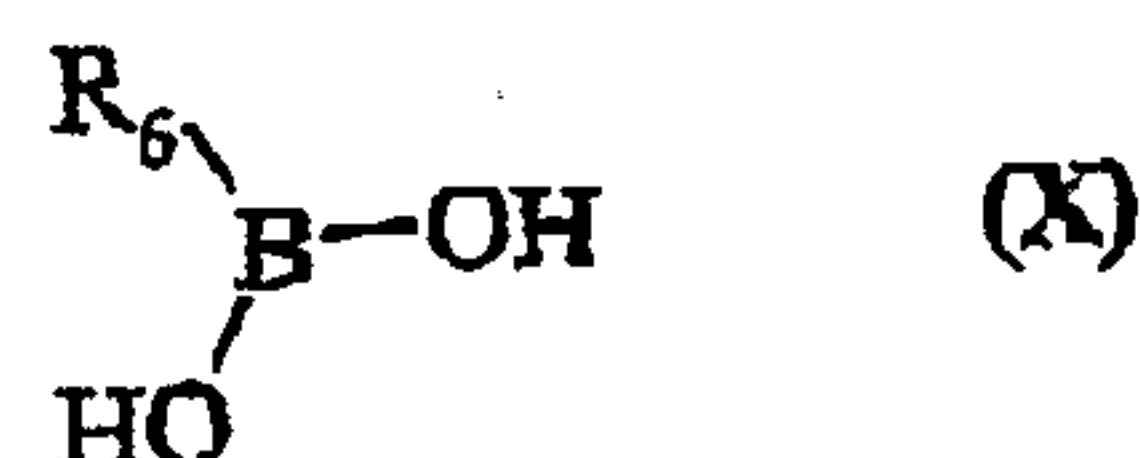
PC25211A.

- 51 -

composés de formule (I/h) qui peuvent alors être traités préalablement par de l'anhydride trifluorométhanesulfonique en présence d'une base forte, dans le cas où R_1 représente un groupement hydroxy, pour obtenir le dérivé activé triflate,

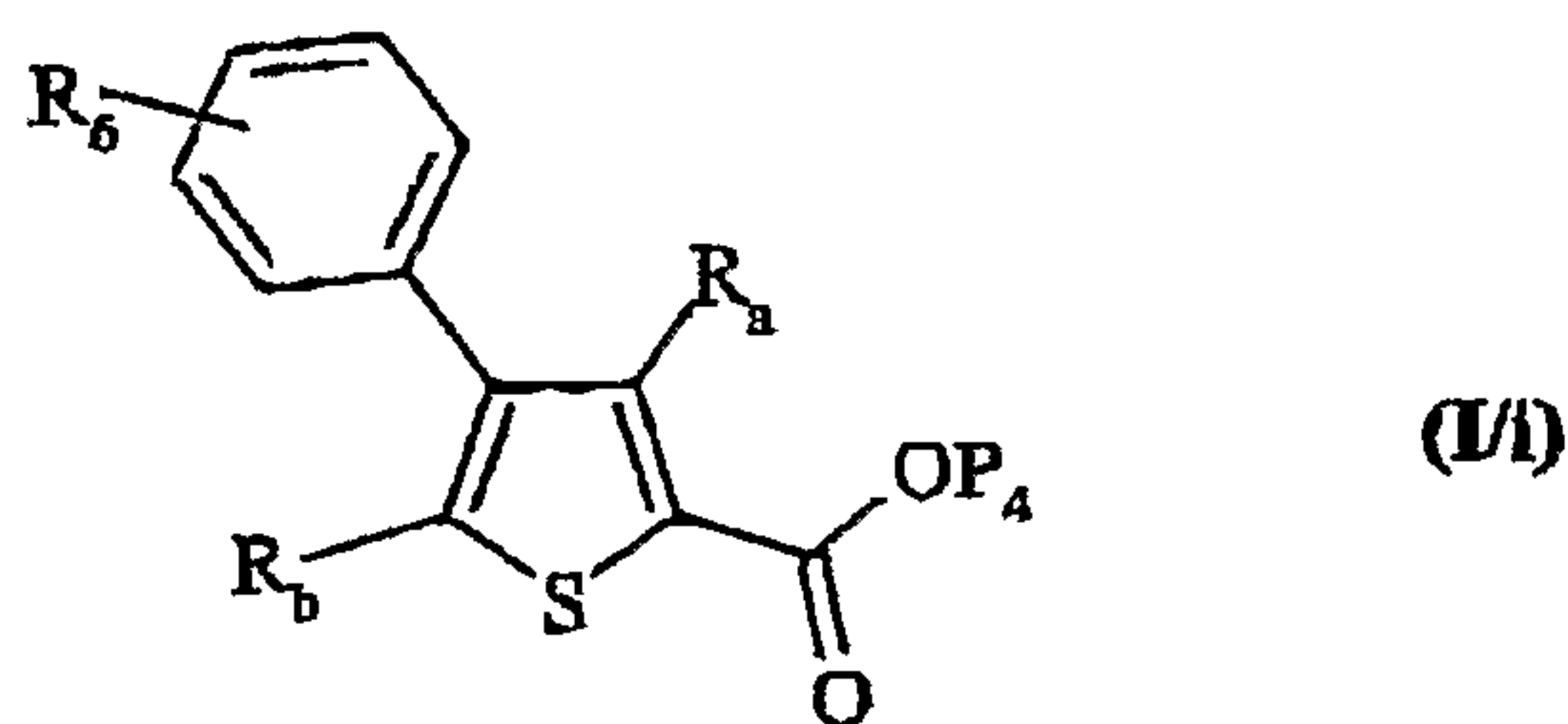
5 lesdits composés portant un groupement R_1 prenant la définition halogène ou triflate pouvant alors

o soit être mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (X) :



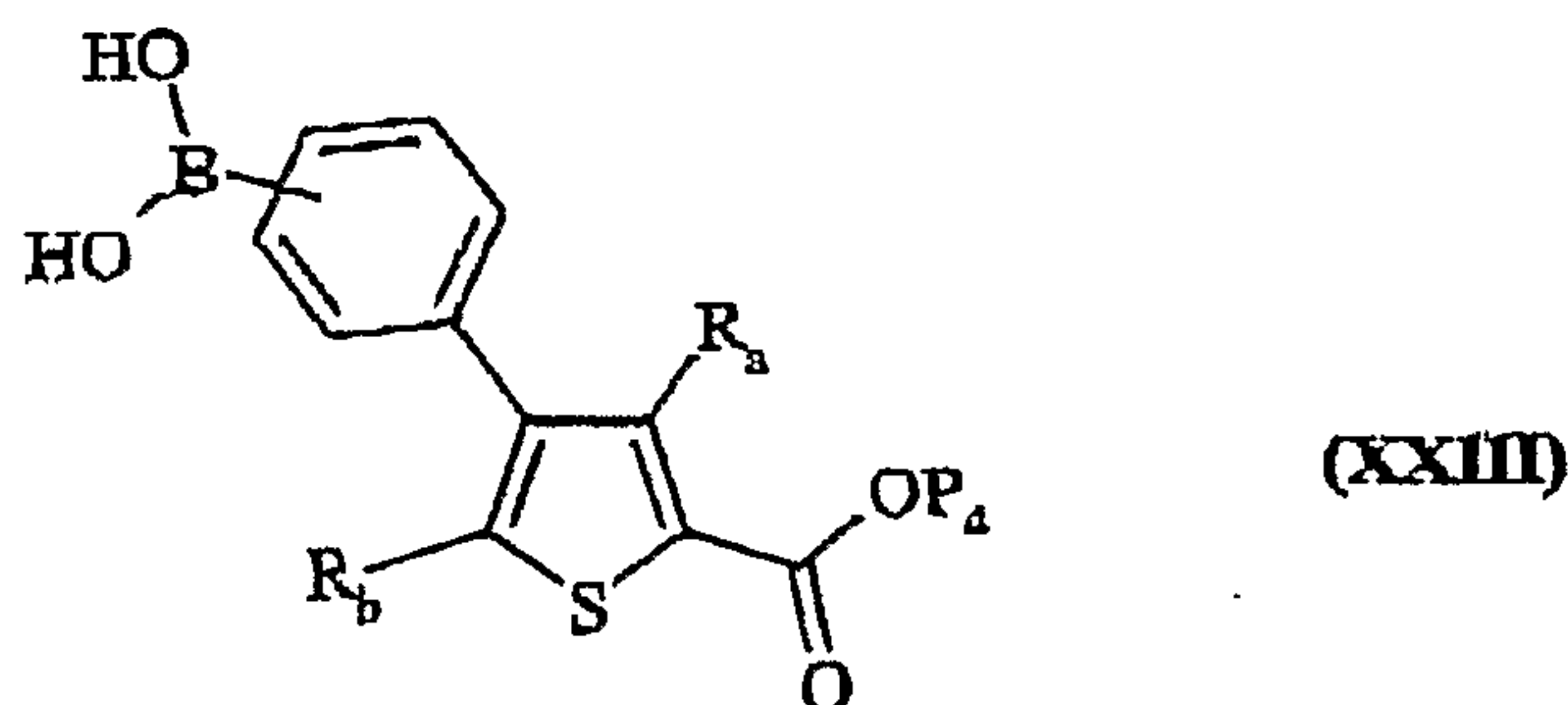
10 dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué,

pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

15 o soit être traités par du bis(pinacolato)di-borane suivi d'une réaction d'oxydation pour conduire aux composés de formule (XXIII) :



dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

22-03-2004

EP0308750

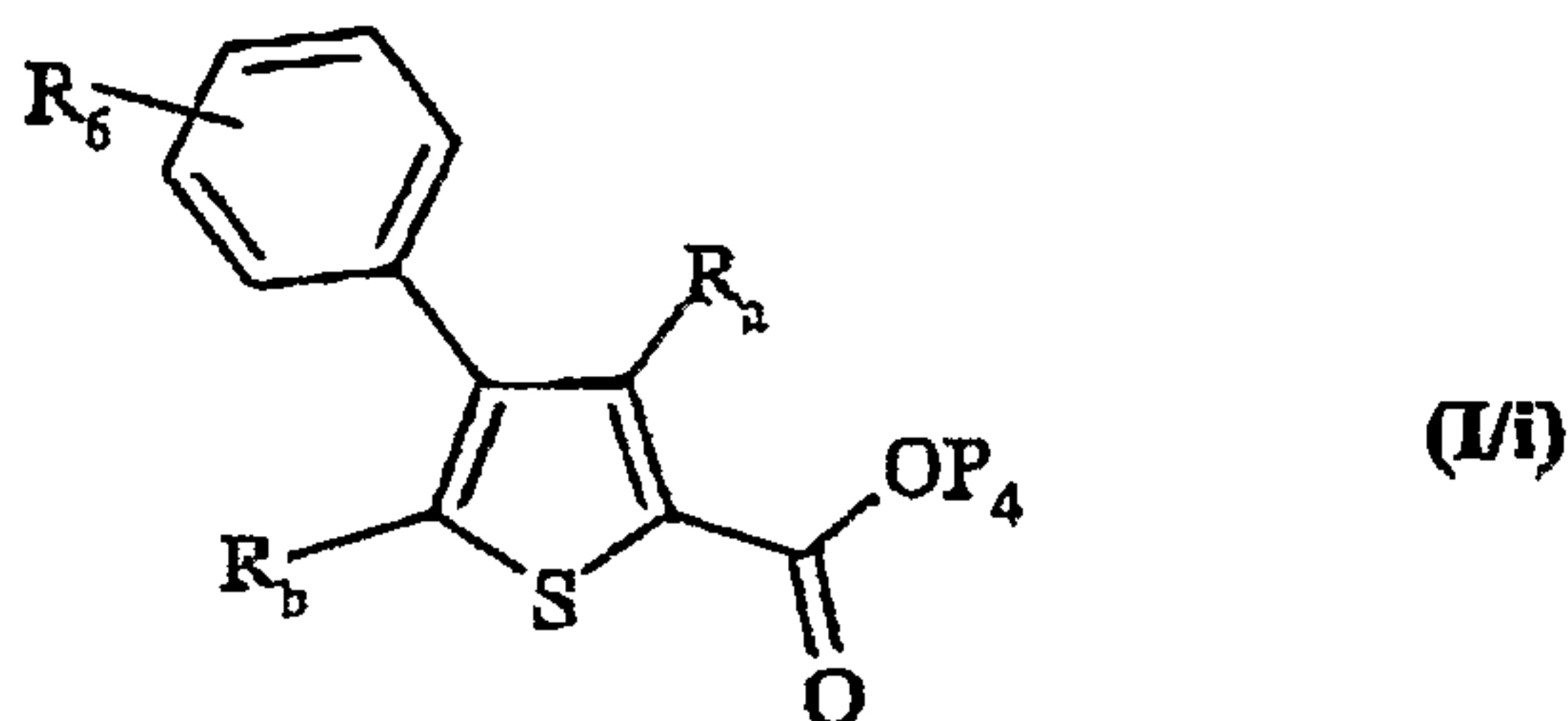
PC25211A

- 52 -

composés de formule (XXIII) qui sont mis à réagir en condition basique et en présence d'un catalyseur au palladium avec un composé de formule (Xa) :

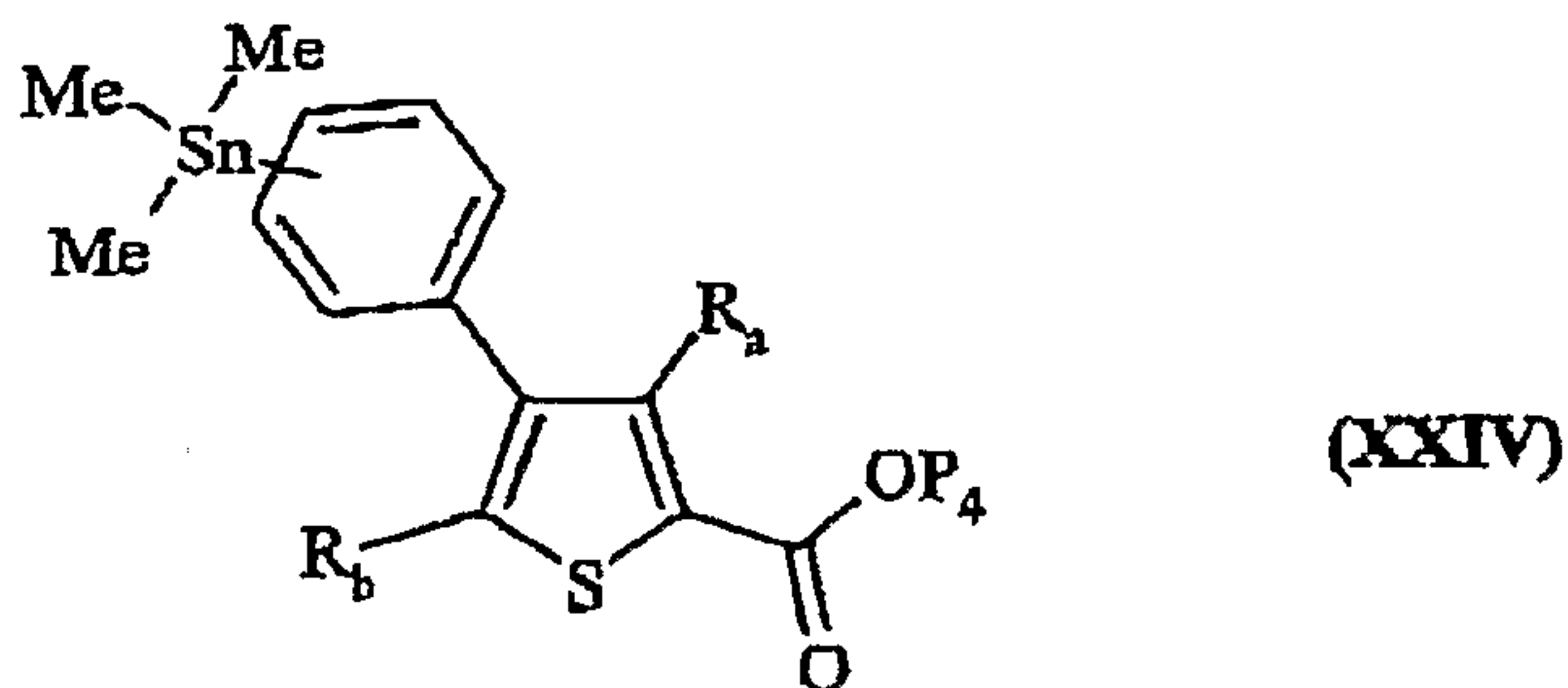


dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), c'est à dire qu'il représente un groupement choisi parmi aryle, cycloalkyle, et un hétérocycle, chacun étant éventuellement substitué, et P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate, pour conduire également aux composés de formule (I/i), tels que définis précédemment :



dans laquelle R_6 , R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

soit être traités avec de l'hexaméthyldiétain, en présence d'un catalyseur au palladium, pour conduire aux composés de formule (XXIV) :



dans laquelle R_a , R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (XXIV) qui sont mis à réagir avec un composé de formule (Xa) tel que défini précédemment :



dans laquelle R_6 est tel que défini dans la formule (I), P_2 représente un atome d'halogène ou un groupement triflate,

22-03-2004

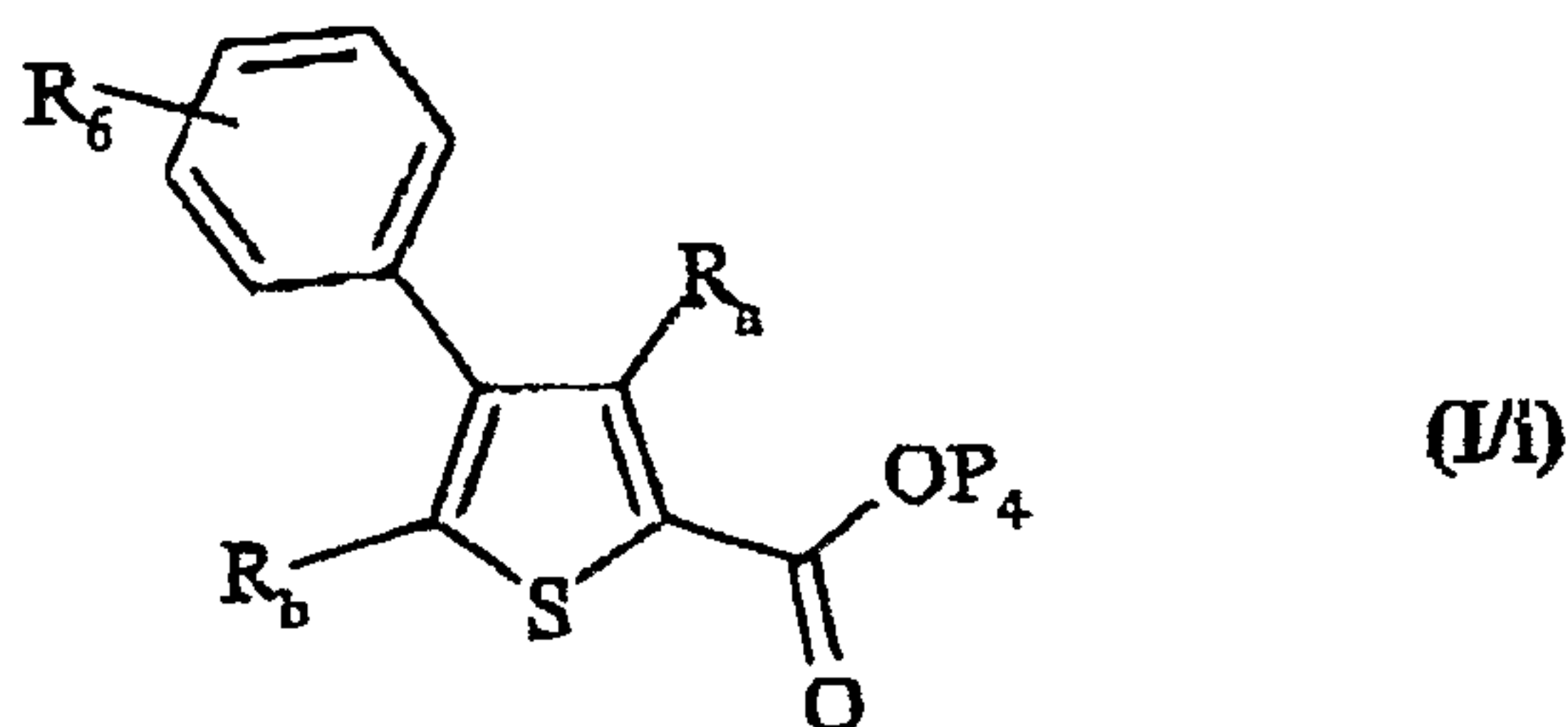
EP0308750

PC25211A

- 53 -

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où P_2 représente un groupement triflate,
 ➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où P_2 représente un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/i), tels que définis précédemment :



dans laquelle R_5, R_a, R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

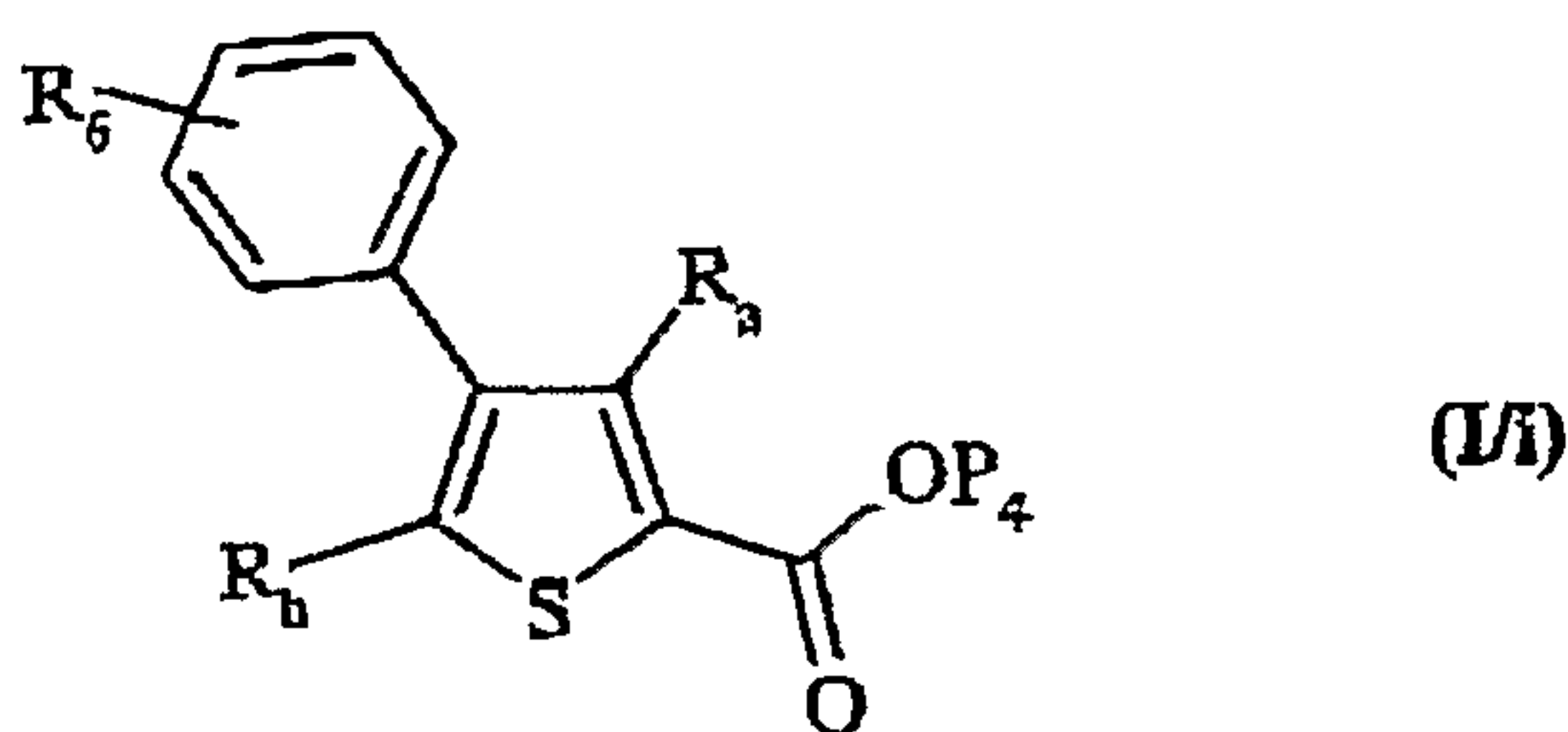
- o soit être mis à réagir avec un composé de formule (Xb):



dans laquelle R_5 est tel que défini précédemment,

- soit en présence de triphénylphosphine arsenic et d'un catalyseur au palladium, dans le cas où les composés de formule (I/h) comportent un groupement triflate,
 ➤ soit en présence d'un composé halogénocuvrique tel que $CuBr_2$ et d'un catalyseur au palladium, dans des conditions de solvant polaire, dans le cas où les composés de formule (I/a) comportent un atome d'halogène,

pour conduire également aux composés de formule (I/i) tels que décrits précédemment,



dans laquelle R_5, R_a, R_b et P_4 sont tels que définis précédemment,

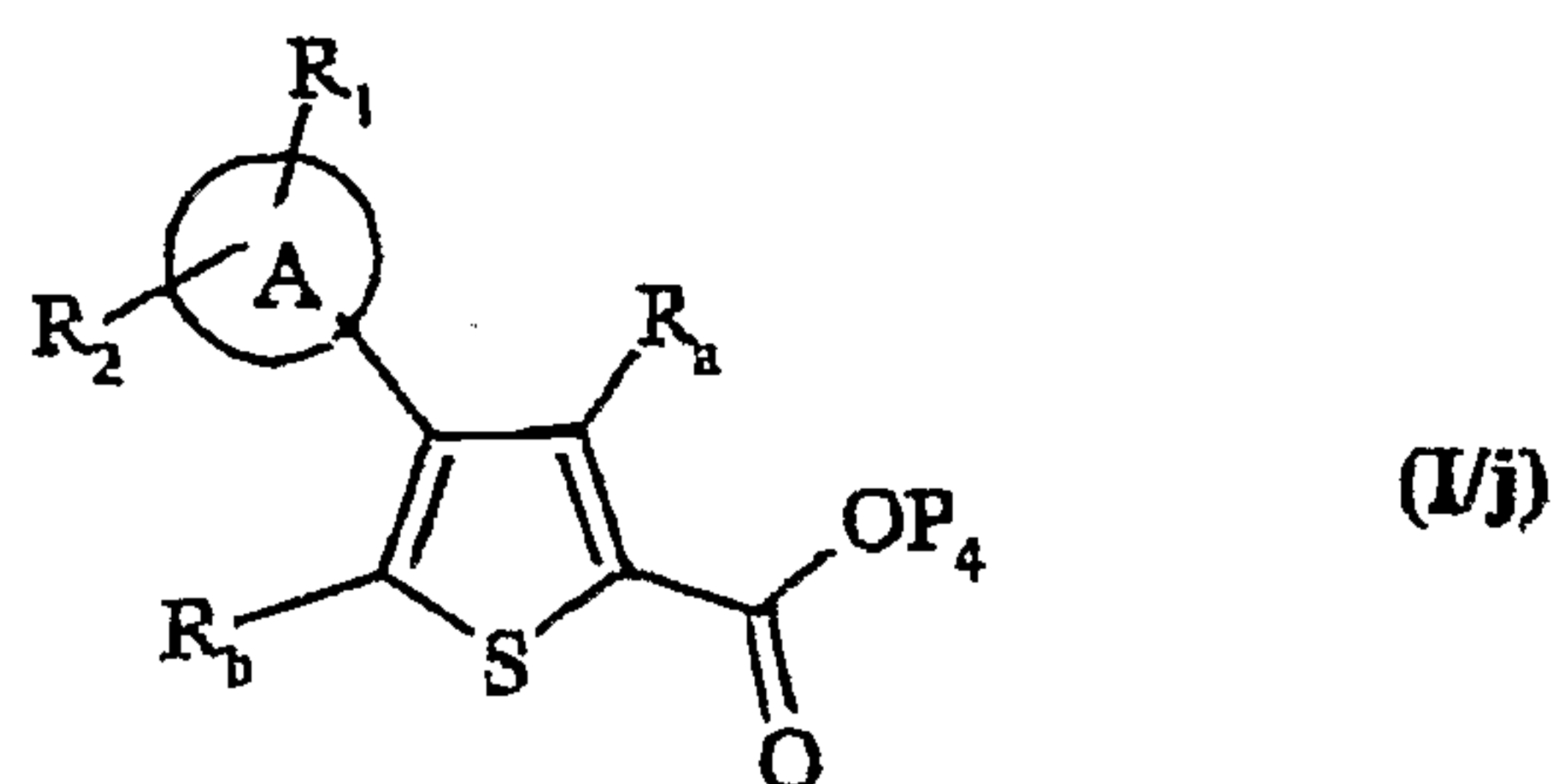
- composés de formule (I/g), (I/h) et (I/i) formant ensemble les composés de formule (I/j) :

22-03-2004

EP0308750

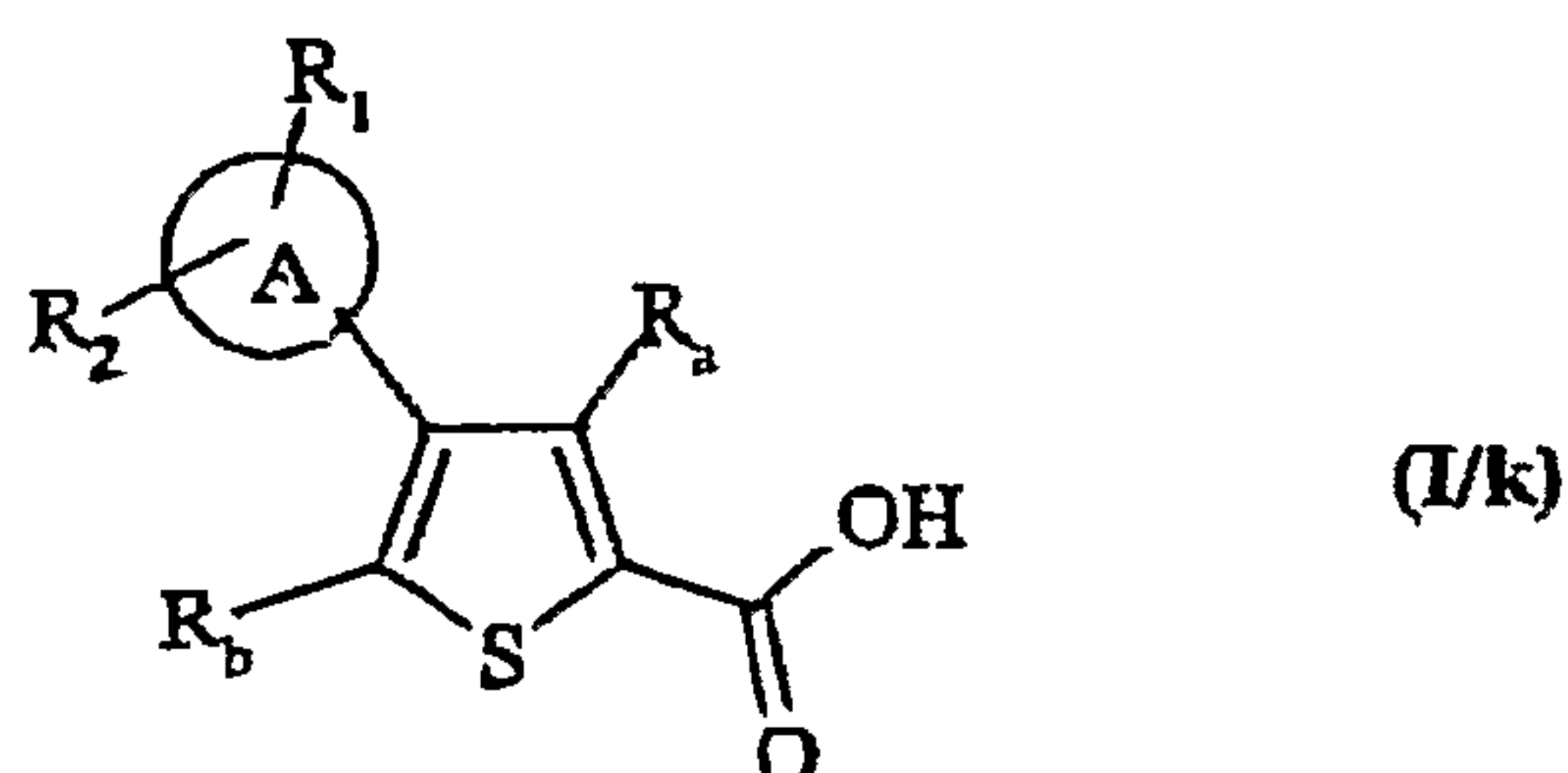
PC25211A

- 54 -



dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂, A et P₄ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (Ij) qui sont saponifiés dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



5

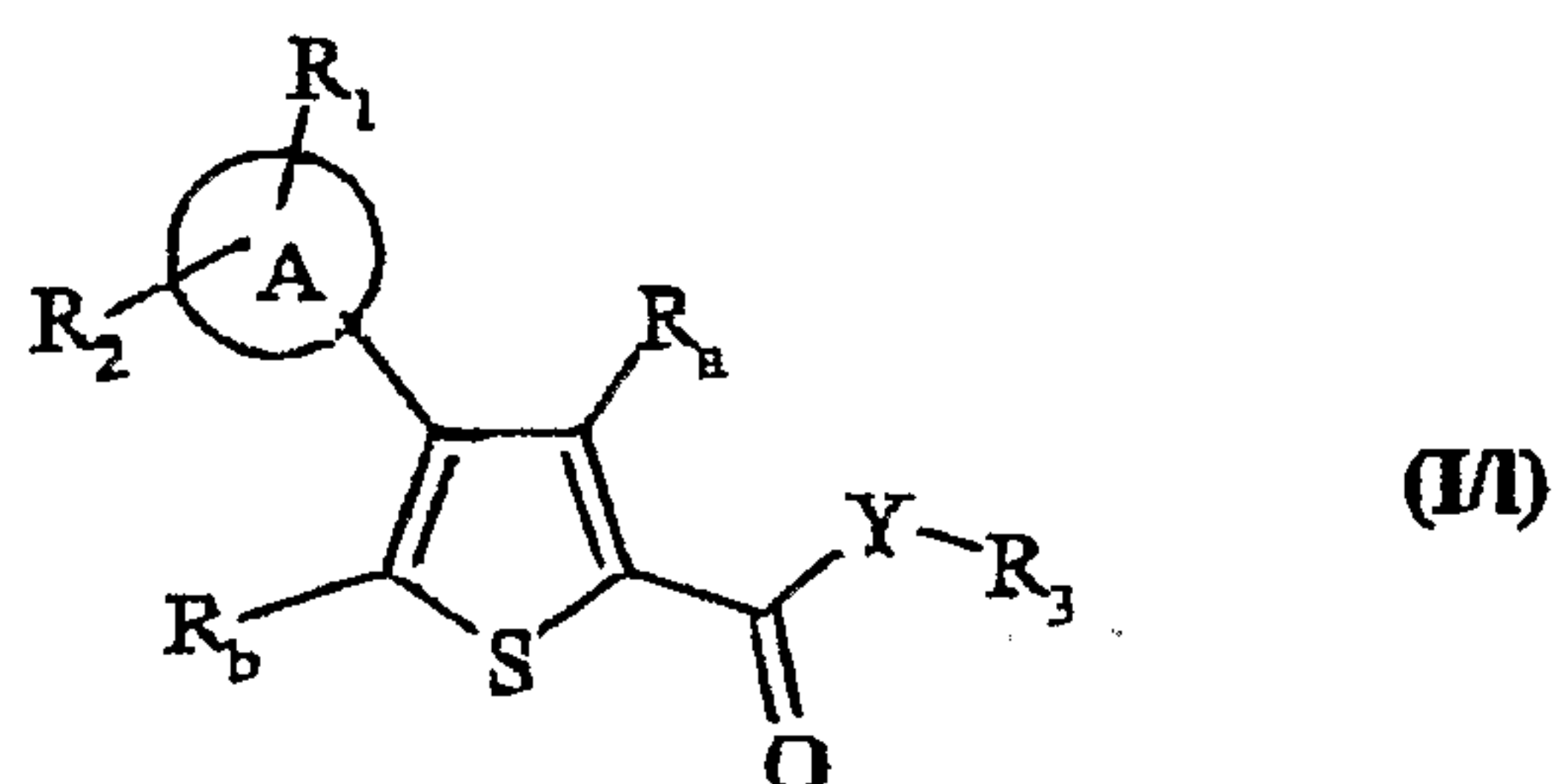
dans laquelle R_a, R_b, R₁, R₂ et A sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I/k) qui sont soit préalablement activé en chlorure d'acide par action notamment d'acide oxalique, soit traités directement, dans des conditions de couplage peptidique en présence par exemple d'un agent de couplage et dans un milieu basique et apolaire, avec un composé de formule (V) :

10



dans laquelle Y et R₃ ont les mêmes significations que dans les composés de formule (I), pour conduire aux composés de (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



15 dans laquelle A, R₁, R₂, R₃, R₄, R₃ et Y sont tels que définis précédemment,

22-03-2004

EP0308750

22/03 2004 21:00 FAX 33158074377

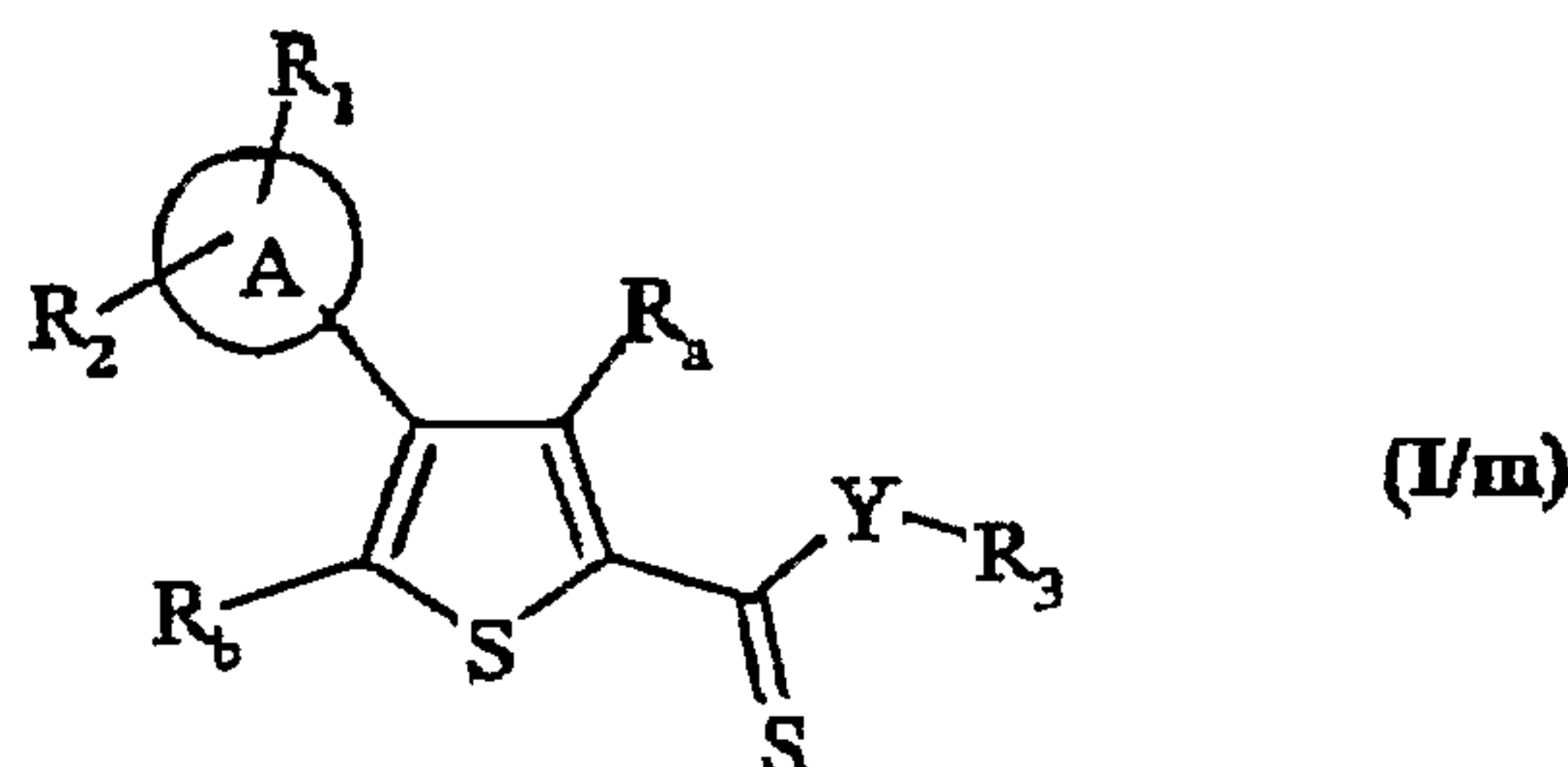
PFIZER PATENTS

058

PC25211A

- 55 -

composés de formule (I) qui peuvent être traités par exemple par du [2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,1-dithia-2,4-diphosphetane-2,4-disulfide] pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, Y et R₃ sont tels que définis dans la formule (I),

les composés (I/g) à (I/m) formant ensemble des composés de l'invention, qui sont purifiés, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à
10 une base pharmaceutiquement acceptable.

24 - Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables

15 25 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement des pathologies nécessitant l'action d'un inhibiteur de métalloprotéinase-12 et/ou de métalloprotéinase-13.

26 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement des pathologies nécessitant l'action d'un inhibiteur de métalloprotéinase-12.

20 27 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement des pathologies respiratoires choisies parmi les broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO), l'emphysème, les bronchites chroniques, les

22-03-2004

EP0308750

PC25211A

- 56 -

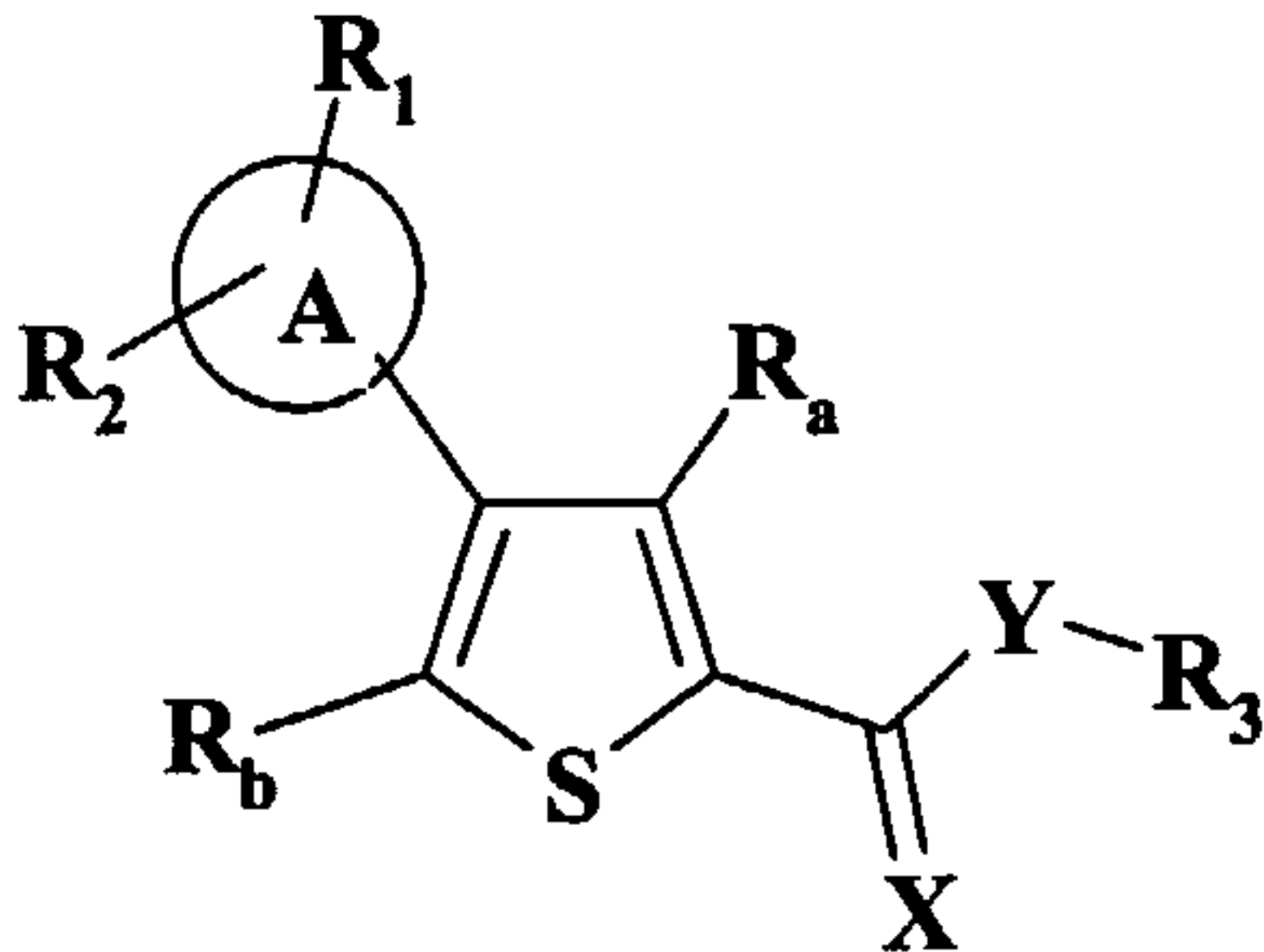
inflammations pulmonaires chroniques, l'asthme, la mucoviscidose, la détresse respiratoire aigüe (ARDS), les allergies respiratoires dont la rhinite allergique, ainsi que les maladies liées à la production de TNF α incluant les maladies pulmonaires fibrotiques sévères, la sarcoïdose pulmonaire, et la silicose.

- 5 28 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement des pathologies liées à une inhibition de la métalloprotéinase-13 choisies parmi le cancer, l'ostéoporose, l'ostéoarthrite, l'arthrite, l'arthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la sclérose en plaques, l'insuffisance cardiaque.

- 10 29 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement des broncho-pneumopathies chroniques obstructives, de l'emphysème et des bronchites chroniques.

30 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement de l'emphysème lié au tabagisme.

- 15 31 - Compositions pharmaceutiques selon la revendication 24 utiles pour la prévention ou le traitement de l'asthme.



(I)