

(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  
3 janvier 2008 (03.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 2008/00950 A2

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/536 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001069

(22) Date de dépôt international : 26 juin 2007 (26.06.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0605786 27 juin 2006 (27.06.2006) FR  
0611239 22 décembre 2006 (22.12.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BRAUN,  
Alain [FR/FR]; c/O Sanofi-Aventis, Département Brevets  
Tri E2/300, 20 Avenue Raymond Aaron, FR-92160  
Antony (FR). GUSSREGEN Stefan [DE/DE]; C/o  
Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Patent Depart-  
ment, F-65926 Frankfurt (DE). MOUGENOT, Patrick  
[FR/FR]; c/O Sanofi-Aventis, 20 Avenue Raymond Aaron,  
F-92160 Antony (FR). NAMANE, Claudie [FR/FR]; C/o  
Sanofi-Aventis, 20 Avenue Raymond Aaron, F-92160  
Antony (FR). NICOLAI, Eric [FR/FR]; C/o Sanofi-Aven-  
tis, 20 Avenue Raymond Aaron, F-92160 Antony (FR).  
PACQUET, François [FR/FR]; C/o Sanofi-Aventis,  
20 Avenue Raymond Aaron, F-92160 Antony (FR).

PHILIPPO, Christophe [FR/FR]; C/o Sanofi-Aventis,  
20 Avenue Raymond Aaron, F-92160 Antony (FR). VE-  
NIER, Olivier [FR/FR]; C/o Sanofi-Aventis, 20 Avenue  
Raymond Aaron, F-92160 Antony (FR). CRESPIN,  
Olivier [FR/FR]; C/o Sanofi-Aventis, 20 Avenue Ray-  
mond Aaron, F-92160 Antony (FR). PASCAL, Cécile  
[FR/FR]; C/o Sanofi-Aventis, 20 Avenue Raymond Aaron,  
F-92160 Antony (FR). ALETRU, Michel [FR/FR]; C/o  
Sanofi-Aventis, 20 Avenue Raymond Aaron, F-92160  
Antony (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;  
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174 Avenue de  
France, F-75013 Paris (FR).

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

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

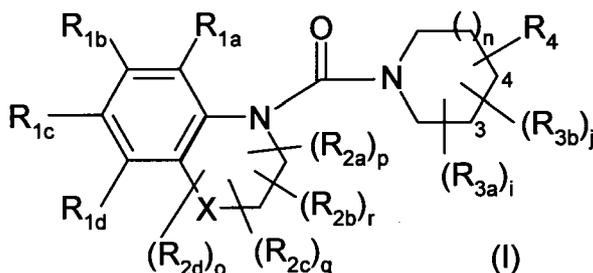
Publiée :

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: DERIVATIVES OF UREAS OF PIPERIDINE OR PYRROLIDINE, THEIR PREPARATION AND THEIR THERAPEUTICAL USE

(54) Titre : DÉRIVÉS D'URÉES DE PIPERIDINE OU PYRROLIDINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention concerns compounds corresponding to formula (I) in which R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>3d</sub>, R<sub>4</sub>, n, i, j, o, p, q, r and X are as defined in the description. Preparation method and therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés répondant à la formule (I): dans laquelle R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub>, R<sub>1d</sub>, R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub>, R<sub>2d</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>3c</sub>, R<sub>3d</sub>, R<sub>4</sub>, n, i, j, o, p, q, r et X sont tels que définis dans la description. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2008/00950 A2



---

*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.*

## DÉRIVÉS D'UREES DE PIPERIDINE OU PYRROLIDINE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

5

La présente invention se rapporte à des dérivés d'urée de pipéridine ou pyrrolidine, à leur préparation et à leur application en thérapeutique. Les présents composés modulent l'activité de la 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déhydrogénase type 1 (11 $\beta$ HSD1) et sont utiles pour le traitement des pathologies dans lesquelles une telle modulation est bénéfique, comme dans le cas du syndrome métabolique ou du diabète de type 2 non insulino dépendant.

La 11 $\beta$ -hydroxystéroïde déhydrogénase type 1 (11 $\beta$ HSD1) catalyse localement la conversion de glucocorticoïdes inactifs (cortisone chez l'homme) en glucocorticoïdes actifs (cortisol chez l'homme) dans différents tissus et organes, principalement le foie et le tissu adipeux, mais aussi dans les muscles, les os, le pancréas, l'endothélium, le tissu oculaire et dans certaines parties du système nerveux central. La 11 $\beta$ HSD1 agit comme un régulateur de l'action des glucocorticoïdes dans les tissus et organes où elle est exprimée (Tomlinson et al., *Endocrine Reviews* 25(5), 831-866 (2004), Davani et al., *J. Biol. Chem.* 275, 34841 (2000) ; Moisan et al., *Endocrinology*, 127, 1450 (1990) ).

Les pathologies les plus importantes dans lesquelles interviennent les glucocorticoïdes et l'inhibition de la 11 $\beta$ HSD1 sont indiquées ci-après.

### A. Obésité, diabète de type 2 et syndrome métabolique

Le rôle de la 11 $\beta$ HSD1 dans l'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique (aussi connu sous le nom de syndrome X ou syndrome de résistance à l'insuline) où les symptômes incluent l'obésité viscérale, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'hypertension, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie (*Reaven Ann. Rev. Med* 44, 121 (1993)) est décrit dans de nombreuses publications. Chez l'homme, le traitement par la carbenoxolone (un inhibiteur non spécifique de la 11 $\beta$ HSD1) améliore la sensibilité à l'insuline chez des patients volontaires minces et chez des diabétiques de type 2 (Andrews et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 285 (2003)). De plus, les souris dont le gène de la 11 $\beta$ HSD1 a été éteint sont résistantes à l'hyperglycémie induite par le stress et l'obésité, montrent une atténuation de l'induction d'enzymes hépatiques de la néoglucogenèse (PEPCK et G6P) et présentent une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux (Kotelevstev et al., *Proc. Nat Acad. Sci.* 94, 14924 (1997) ; Morton et al., *J. Biol. Chem.* 276, 41293 (2001)). Par ailleurs, les souris

transgéniques où le gène de la 11 $\beta$ HSD1 a été surexprimé dans les tissus adipeux

présentent un phénotype similaire à celui du syndrome métabolique humain (Masuzaki et al., *Science* 294, 2166 (2001)). Il est à noter que le phénotype observé existe sans  
5 une augmentation du total des glucocorticoïdes circulants, mais est induit par l'augmentation spécifique de glucocorticoïdes actifs dans les dépôts adipeux.

Par ailleurs, de nouvelles classes d'inhibiteurs spécifiques de la 11 $\beta$ HSD1 sont apparues récemment :

- 10 - des arylsulfonamidothiazoles ont montré qu'ils amélioreraient la sensibilité à l'insuline et réduisaient le niveau de glucose dans le sang de souris présentant une hyperglycémie (Barf et al., *J. Med. Chem.* 45, 3813 (2002)). De plus, dans une étude récente, il a été montré que ce type de composés réduisait la prise de nourriture ainsi que la prise de poids chez des souris obèses (Wang et Coll. *Diabetologia* 49, 1333 (2006)).
- 15 - des triazoles ont montré qu'ils amélioreraient le syndrome métabolique et ralentissaient la progression de l'athérosclérose chez des souris (Hermanowski-Vosatka et al., *J. Exp. Med.* 202, 517 (2005)).

#### B. Cognition et démence

Les problèmes cognitifs légers sont des phénomènes communs chez les personnes  
20 âgées et peuvent conduire finalement à la progression de la démence. Autant dans le cas d'animaux que d'humains âgés, les différences inter-individuelles pour les fonctions cognitives générales ont été reliées aux différences d'exposition à long terme aux glucocorticoïdes (Lupien et al., *Nat. Neurosci.* 1, 69, (1998)). Par ailleurs, la dérégulation de l'axe HPA (hypothalamo-hypophysio-surrénalien) résultant dans l'exposition  
25 chronique aux glucocorticoïdes de certaines sous-régions du cerveau a été proposée comme contribuant au déclin des fonctions cognitives (Mc Ewen et al., *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 205, 1995). La 11 $\beta$ HSD1 est abondante dans le cerveau et est exprimée dans de nombreuses sous régions incluant l'hypothalamus, le cortex frontal et le cerebellum (Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Les souris  
30 déficientes en 11 $\beta$ HSD1 sont protégées contre les dysfonctionnements de l'hypothalamus associés aux glucocorticoïdes qui sont rattachés à la vieillesse (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716, (2001)). De plus, dans des études chez l'homme, il a été montré que l'administration de la carbenoxolone améliore la fluidité verbale et la mémoire verbale chez les personnes âgées (Yau et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 4716  
35 (2001), Sandeep et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 6734 (2004)). Finalement, l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la 11 $\beta$ HSD1 de type triazole a montré qu'ils prolongeaient la

rétenion de la mémoire chez des souris âgées (Rocha et al., Abstract 231 ACS meeting, Atlanta, 26-30 Mars 2006).

#### C. Pression intra-oculaire

Les glucocorticoïdes peuvent être utilisés par voies topique ou systémique pour une grande variété de pathologies de l'ophtalmologie clinique. Une complication particulière de ces traitements est le glaucome induit par l'utilisation de corticostéroïdes. Cette pathologie est caractérisée par l'augmentation de la pression intra-oculaire (PIO). Dans les cas les plus graves et pour les formes non traitées, la PIO peut conduire à une perte de champ de vision partielle et éventuellement à une perte totale de la vision. La PIO est le résultat d'un déséquilibre entre la production d'humeur aqueuse et son drainage. L'humeur aqueuse est produite dans les cellules épithéliales non-pigmentées et le drainage est réalisé au travers des cellules du réseau trabéculaire. La 11 $\beta$ HSD1 est localisée dans les cellules épithéliales non-pigmentées et sa fonction est clairement l'amplification de l'activité des glucocorticoïdes dans ces cellules (Stokes et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41, 1629 (2000)). Cette notion est confirmée par l'observation que la concentration en cortisol libre est fortement excédentaire par rapport à la cortisone dans l'humeur aqueuse (ratio 14/1). L'activité fonctionnelle de la 11 $\beta$ HSD1 dans les yeux a été évaluée en étudiant l'action de la carbenoxolone chez des volontaires sains. Après sept jours de traitement à la carbenoxolone, la PIO est réduite de 18% (Rauz et al., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 2037 (2001)). L'inhibition de la 11 $\beta$ HSD1 dans les yeux est donc prédite comme réduisant la concentration locale en glucocorticoïdes et la PIO, produisant un effet bénéfique dans le traitement du glaucome et d'autres désordres de la vision.

#### D. Hypertension

Les substances hypertensives issues des adipocytes comme la leptine et l'angiotensinogène ont été proposées comme étant des éléments clés dans les pathologies d'hypertension reliées à l'obésité (Wajchenberg et al., *Endocr. Rev.* 21, 697 (2000)). La leptine qui est sécrétée en excès chez les souris aP2-11 $\beta$ HSD1 transgéniques (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)), peut activer différents réseaux de systèmes neuronaux sympathiques, incluant ceux qui régulent la pression artérielle (Matsuzawa et al., *Acad. Sci.* 892, 146 (1999)). De plus, le système rénine-angiotensine (SRA) a été identifié comme étant une voie déterminante dans la variation de la pression artérielle. L'angiotensinogène, qui est produit dans le foie et le tissu adipeux, est un substrat-clé pour la rénine et est à l'origine de l'activation du SRA. Le niveau plasmatique en angiotensinogène est significativement élevé dans les souris aP2-11 $\beta$ HSD1 transgéniques, comme le sont ceux de l'angiotensine II et de l'aldostérone

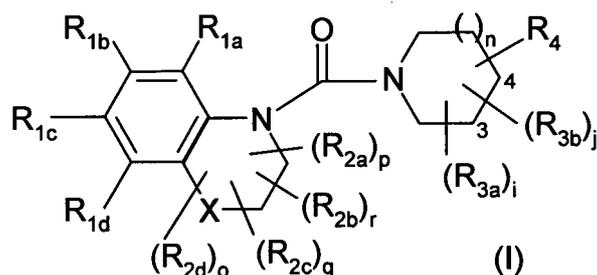
(Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)) ; ces éléments conduisent à l'élévation de la pression artérielle. Le traitement de ces souris par de faibles doses d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II abolit cette hypertension (Masuzaki et al., *J. Clinical Invest.* 112, 83 (2003)). Ces informations illustrent l'importance de l'activation  
 5 locale des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux et le foie, et suggère que cette hypertension puisse être causée ou exacerbée par l'activité de la 11 $\beta$ HSD1 dans ces tissus. L'inhibition de la 11 $\beta$ HSD1 et la réduction du niveau de glucocorticoïdes dans le tissu adipeux et/ou dans le foie est donc prédit comme ayant un rôle bénéfique pour le traitement de l'hypertension et des pathologies cardiovasculaires associées.

#### 10 E. Ostéoporose

Le développement du squelette et les fonctions osseuses sont aussi régulées par l'action des glucocorticoïdes. La 11 $\beta$ HSD1 est présente dans les ostéoclastes et ostéoblastes. Le traitement de volontaires sains par la carbenoxolone a montré une diminution des marqueurs de résorption osseuse sans changement dans les marqueurs  
 15 de formation des os (Cooper et al., *Bone*, 27, 375 (2000)). L'inhibition de la 11 $\beta$ HSD1 et la réduction du niveau de glucocorticoïdes dans les os pourraient donc être utilisées comme un mécanisme de protection dans le traitement de l'ostéoporose.

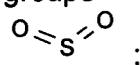
On a maintenant trouvé des dérivés d'urée de pipéridine ou pyrrolidine qui  
 20 modulent l'activité de la 11 $\beta$ HSD1.

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



25 dans laquelle :

X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe

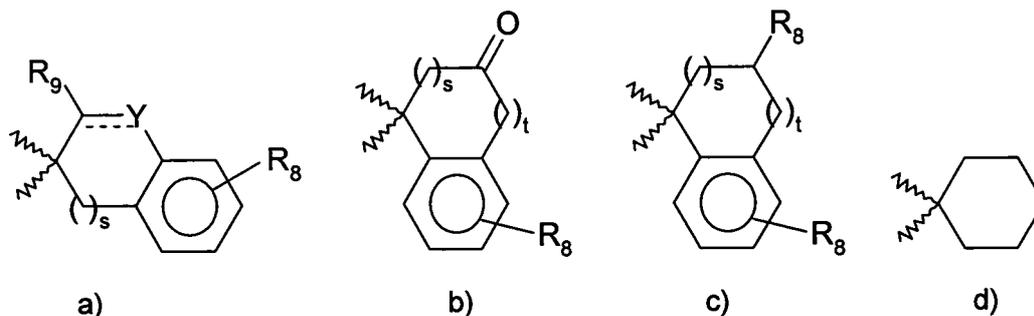


30 - R<sub>1a,b,c,d</sub> et R<sub>2a,b,c,d</sub> identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>,

- un groupe  $-NR_6R_7$ , un groupe  $COOR_5-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $NR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $CONR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-SO_2NR_6R_7$ , un groupe  $-COR_5$ , un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl  $(C_1-C_5)$  alkyle, hétéroaryl  $(C_1-C_5)$  alkyle, hétérocycloalkyl- $(C_1-C_5)$  alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano,  $COOR_5$ ,  $CONR_6R_7$ ,  $SO_2R_5$ ,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $OCH_2CONR_6R_7$ , un atome d'halogène,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle et seul un groupe aryl  $(C_1-C_5)$  alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle, ou  $(R_{2a})$  ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe  $C=O$ ,  $C=CF_2$ , ou  $(R_{2a})$  et/ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes, ou  $(R_{1d})$  et  $(R_{2a})$  peuvent également former avec les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle ;
- les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy, alcoxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle, cyano, un groupe  $-COOR_5$ , un groupe  $-NR_6R_7$ , un groupe  $COOR_5-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $NR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $CONR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle,
  - $R_4$  représente :
    - o un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle ;
    - o un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle ;
    - o un groupe hétérocycloalkyle,
    - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;
    - o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;
- quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué,  $-COOR_5$ ,  $-NR_6R_7$ , un groupe  $-COOR_5-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $-SO_2NR_6R_7$ ,

- où  $R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont, soit portés par des atomes de carbone différents, soit portés par un même atome de carbone et, lorsqu'ils sont portés par le même atome de carbone, peuvent former ensemble un cycle en position spiro, en particulier un cycle de formules a), b), c) ou d) :

5



dans lesquelles :

- la liaison en pointillés est une liaison simple ou une liaison double ;
- $s$  est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
- $t$  est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3,  $s$  et  $t$  ne pouvant pas être égaux en même temps à 0 ;
- $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, ( $C_1-C_5$ ) alcoxy, trifluorométhyle, hydroxy, hydroxyméthyle, cyano, un groupe  $-COOR_5$ , un groupe  $-NR_6R_7$  ;
- $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, hydroxy ;
- $Y$  représente une liaison ou un atome de carbone ou d'azote ;
- $n$  est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- $o$ ,  $p$ ,  $q$  et  $r$ , identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
- $i$  et  $j$  sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
- $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe ( $C_3-C_6$ ) cycloalkyle, halogéno( $C_1-C_5$ )alkyle.
- $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe ( $C_3-C_6$ ) cycloalkyle, ( $C_1-C_5$ ) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl ( $C_1-C_5$ ) alkyle, ( $C_1-C_5$ )alcoxyméthyl ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupe  $-SO_2R_5$  ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque  $X=CH_2$ ,  $n=0$ ,  $R_{1a,b,c,d}=H$ ,  $R_{2a,b,c,d}=H$ ,  $R_{3a,b}=H$  alors le groupe  $R_4$  doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un

groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

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

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

Ces sels sont avantageusement préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I), font également partie de l'invention.

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

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié ayant de 1 à 5 atomes de carbone successifs. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique ayant de 3 à 6 atomes de carbone. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, méthylcyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy : un radical -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle où le groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle est tel que précédemment défini ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comprenant entre 5 à 10 atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer le groupe phényle, le groupe thiophène, le groupe furane ou le groupe naphthalène ;
- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique mono ou bicyclique comprenant entre 5 et 9 atomes de carbone et comprenant entre 1 et 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer les groupes :
  - pyridine
  - pyrazine

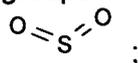
- pyrimidine
  - pyrazole
  - oxadiazole
  - thiazole
- 5       - imidazole ;
- un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle : un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle tel que défini ci-dessus substitué par 1 à 5 atomes d'halogène. On citera par exemple les groupes fluorométhyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou encore pentafluoroéthyle ;
- 10       - un groupe hétérocycloalkyle : un cycle éventuellement fusionné ou ponté comportant de 4 à 9 atomes dont un au moins est choisi parmi les atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre. A titre d'exemples, on peut citer les groupes morpholine, pipéridine, pyrrolidine, pipérazine ;
- un groupe " phényle éventuellement substitué ", " benzyle éventuellement substitué " : un groupe phényle ou benzyle qui est éventuellement substitué par un ou plusieurs des groupes ci-après : les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle, benzyle, -COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle,
- 15       - R<sub>1a,b,c,d</sub> désigne les groupes R<sub>1a</sub>, R<sub>1b</sub>, R<sub>1c</sub> et R<sub>1d</sub> ; R<sub>2a,b,c,d</sub> désigne les groupes R<sub>2a</sub>, R<sub>2b</sub>, R<sub>2c</sub> et R<sub>2d</sub> ; R<sub>3a,b</sub> désigne les groupes R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>,
- (R<sub>2a</sub>)<sub>p</sub> désigne un nombre p de groupes R<sub>2a</sub> portés par un même atome ou par des atomes différents, (R<sub>2b</sub>)<sub>r</sub> désigne un nombre r de groupes R<sub>2b</sub> portés par un même atome ou par des atomes différents, (R<sub>2c</sub>)<sub>q</sub> désigne un nombre q de groupes R<sub>2c</sub> portés
- 20       par un même atome ou par des atomes différents, (R<sub>2d</sub>)<sub>o</sub> désigne un nombre o de groupes R<sub>2d</sub> portés par un même atome ou par des atomes différents, (R<sub>3a</sub>)<sub>i</sub> désigne un nombre i de groupes R<sub>3a</sub> portés par un même atome ou par des atomes différents, (R<sub>3b</sub>)<sub>j</sub> désigne un nombre j de groupes R<sub>3b</sub> portés par un même atome ou par des atomes différents,
- 30       - un groupe de type « groupement fonctionnel-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle » tel que alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ou CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle ou aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle désigne un groupe possédant un groupe alkylène linéaire ou ramifié ayant de 1 à 5 atomes de carbone successifs soit, respectivement -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy, -
- 35       (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-COOR<sub>5</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-aryle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-hétéroaryle, -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-hétérocycloalkyle avec k est un nombre entier de 1 à

5.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer les composés pour lesquels :

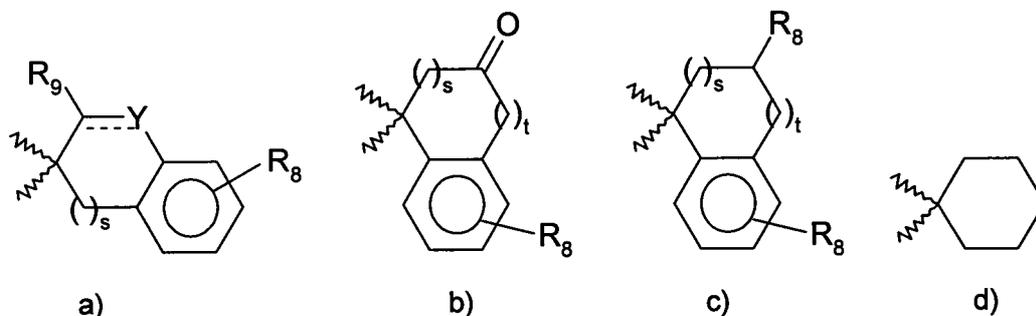
5

X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe



- 10 -  $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, 15 hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, ou ( $R_{2a}$ ) ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, 20 ou ( $R_{2a}$ ) et/ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone, ou ( $R_{1d}$ ) et ( $R_{2a}$ ) peuvent également former avec les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle ;
- 25 - les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,
- 30 -  $R_4$  représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;
- 35 o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;

- quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué, -COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- 5
- où  $R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont, soit portés par des atomes de carbone différents, soit portés par un même atome de carbone et, lorsqu'ils sont portés par le même atome de carbone, peuvent former ensemble un cycle en position spiro, en particulier un cycle de formules a), b), c) ou d) :
- 10



15 dans lesquelles :

- la liaison en pointillés est une liaison simple ou une liaison double ;
  - s est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
  - t est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3, s et t ne pouvant pas être égaux en même temps à 0 ;
- 20
- $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, trifluorométhyle, hydroxy, hydroxyméthyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ;
  - $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy ;
- 25
- Y représente une liaison ou un atome de carbone ou d'azote ;
  - n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
  - i et j sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
- 30
- $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un

groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe aryle, un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle,

- 5 étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

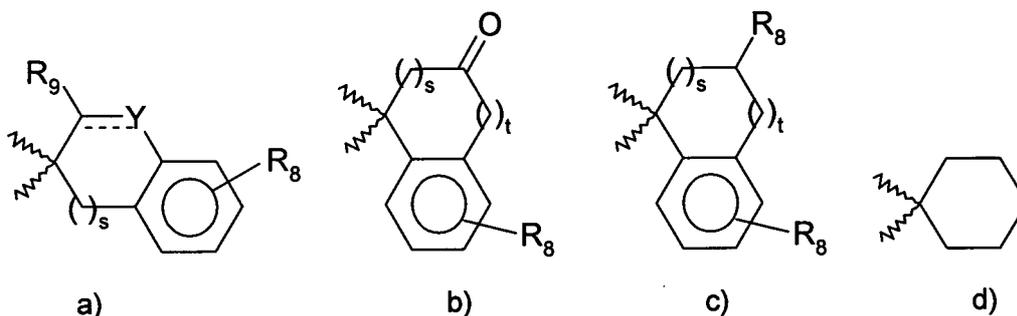
10 Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer les composés pour lesquels :

X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

- R<sub>1a,b,c,d</sub> et R<sub>2a,b,c,d</sub> identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub> un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
- ou (R<sub>2a</sub>) ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,
- ou (R<sub>2a</sub>) et/ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène, hydroxy, cyano,
- R<sub>4</sub> représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle
  - o un groupe aryle monocyclique ayant de 5 à 6 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle monocyclique ayant de 2 à 5 atomes de carbone ;
 quand R<sub>4</sub> est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être

éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle, -COOR<sub>5</sub>, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

- 5 - où R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont, soit portés par des atomes de carbone différents, soit portés par un même atome de carbone et, lorsqu'ils sont portés par le même atome de carbone, peuvent former ensemble un cycle en position spiro, en particulier un cycle de formules a), b), c) ou d) :



10

dans lesquelles :

- la liaison en pointillés est une liaison simple ou une liaison double ;
- s est un nombre entier égal à 0, 1 ;
- t est un nombre entier égal à 0, 1, s et t ne pouvant pas être égaux en
- 15 même temps à 0 ;
- R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy ;
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
- Y représente une liaison ou un atome de carbone ou d'azote ;
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- 20 - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- i et j sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, halogéno(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, phényle éventuellement substitué ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un
- 25 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,

étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>=H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent d'un groupe phényle éventuellement substitué par un atome

30 d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer les composés de formule (Ia) dans laquelle :

- X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le
 

5 groupe  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  ;
- $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis
 

10 parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle, ou ( $R_{2a}$ ) ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,

15 ou ( $R_{2a}$ ) et/ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,

20 ou ( $R_{1d}$ ) et ( $R_{2a}$ ) peuvent également former avec les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle ;
- les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,
 

25
- $R_4$  représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de
 

30 carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de
 

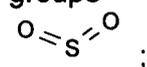
35

carbone ;

- quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué, -COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont portés par des atomes de carbone différents ;
  - n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
  - i et j sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, halogéno(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, phényle éventuellement substitué ;
  - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle (pour SAR110239) éventuellement substitué, un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

- Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on peut citer les composés de formule (Ib) dans laquelle :

X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe



- R<sub>1a,b,c,d</sub> et R<sub>2a,b,c,d</sub> identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,

- hétéroaryl ( $C_1-C_5$ ) alkyle, hétérocycloalkyl- $(C_1-C_5)$  alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano,  $COOR_5$ ,  $CONR_6R_7$ ,  $SO_2R_5$ ,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $OCH_2CONR_6R_7$ , un atome d'halogène,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle et seul un groupe aryl  $(C_1-C_5)$  alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
- 5 ou  $(R_{2a})$  ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe  $C=O$ ,  $C=CF_2$ ,
- ou  $(R_{2a})$  et/ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle, ces cycles
- 10 pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- ou  $(R_{1d})$  et  $(R_{2a})$  peuvent également former avec les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe  $(C_3-C_7)$  cycloalkyle ;
- les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor
  - 15 ou un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy, alcoxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle, cyano, un groupe  $-COOR_5$ , un groupe  $-NR_6R_7$ , un groupe  $COOR_5-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $NR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $CONR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle,
  - $R_4$  représente :
    - 20 o un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle ;
    - o un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle ;
    - o un groupe hétérocycloalkyle
    - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;
    - 25 o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;
- quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle,
- 30 hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué,  $-COOR_5$ ,  $-NR_6R_7$ , un groupe  $-COOR_5-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-NR_6R_7-(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $-SO_2NR_6R_7$ ,
- $R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont portés par le même atome de carbone, mais ne forment pas un
  - 35 groupe spiro ;
  - n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;

- o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
  - i et j sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, halogéno(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, phényle éventuellement substitué ;
- 5
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
- 10
- hétérocycloalkyle,
- étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent d'un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.
- 15
- Parmi les composés de formule (I), (Ia) ou (Ib) selon l'invention, on peut citer les composés dans lesquels :
- X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote ;
  - R<sub>1a,b,c,d</sub> et R<sub>2a,b,c,d</sub> identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-
- 20
- C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -COOR<sub>5</sub>, , un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, , un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>,
- 25
- CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
- ou (R<sub>2a</sub>) ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,
- 30
- ou (R<sub>2a</sub>) et/ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène,
- 35
- R<sub>4</sub> représente :
    - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;

- o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle monocyclique ayant de 5 à 6 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle monocyclique ayant de 2 à 5 atomes de carbone ;
- 5 quand R<sub>4</sub> est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 2 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- 10 - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- i et j sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, phényle éventuellement substitué ;
  - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un
- 15 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un
- 20 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

Parmi les composés de formule (Ib) selon l'invention, on peut citer les composés dans lesquels :

- X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote ;
- 25 - R<sub>1a,b,c,d</sub> et R<sub>2a,b,c,d</sub> identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -COOR<sub>5</sub>, , un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, , un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-
- 30 C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
- 35 ou (R<sub>2a</sub>) ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,

- ou (R<sub>2a</sub>) et/ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- 5 - les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy,
- R<sub>4</sub> représente :
- o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - 10 o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle monocyclique ayant de 5 à 6 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle monocyclique ayant de 2 à 5 atomes de carbone ;
- quand R<sub>4</sub> est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 2 substituants choisis parmi les atomes
- 15 d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
  - i et j sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- 20 - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, phényle éventuellement substitué ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un
- 25 hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

30 Parmi les composés de formules (I), (Ia) ou (Ib) selon l'invention, on peut citer un sous-groupe de composés dans lesquels X est le carbone, l'oxygène ou l'azote, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> à R<sub>9</sub>, Y, i, j, n, o, p, q, r, s, t étant tels que définis ci-dessus.

Parmi ces derniers composés, des composés de l'invention sont des composés de formule (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquels:

- 35 p et r représentent 1 ;
- o et q représentent 0 ;

i et j représentent 1 ou 2

n représente 0 ou 1 ;

$R_{1a,b,c,d}$  représentent l'hydrogène, ou l'un des groupes  $R_{1a,b,c,d}$  est un halogène et les autres sont l'hydrogène ;

5  $R_{2a,b}$  représentent l'hydrogène ou l'un des groupes  $R_{2a,b}$  est un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, de préférence le méthyle et l'autre groupe  $R_{2a,b}$  est l'hydrogène ;

$R_{3a,b}$  représentent l'hydrogène ;

$R_4$  en position 4 est choisi parmi les hétéroaryles suivants :

- 10
- pyridine
  - pyrazine
  - pyrazole
  - oxadiazole
  - thiazole
  - imidazole.

15

Un autre groupe de composés au sens de l'invention correspond aux dérivés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles X représente l'atome de carbone ou d'oxygène, n représente 1 et  $R_4$  en position 4 est un imidazole, un pyrazole ou une pyridine,  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$ ,  $R_{3a,b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , i, j, o, p, q et r étant tels que définis ci-dessus.

20

Un autre groupe de composés au sens de l'invention correspond aux dérivés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles X représente l'atome de carbone ou d'oxygène, n représente 0 et  $R_4$  en position 4 est un imidazole, un pyrazole ou une pyridine,  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$ ,  $R_{3a,b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , i, j, o, p, q et r étant tels que définis ci-dessus.

25

Un autre groupe de composés au sens de l'invention correspond aux dérivés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles X représente l'atome d'azote, n représente 0 et  $R_4$  en position 4 est un pyrazole ou une pyridine,  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$ ,  $R_{3a,b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , i, j, o, p, q et r étant tels que définis ci-dessus.

30

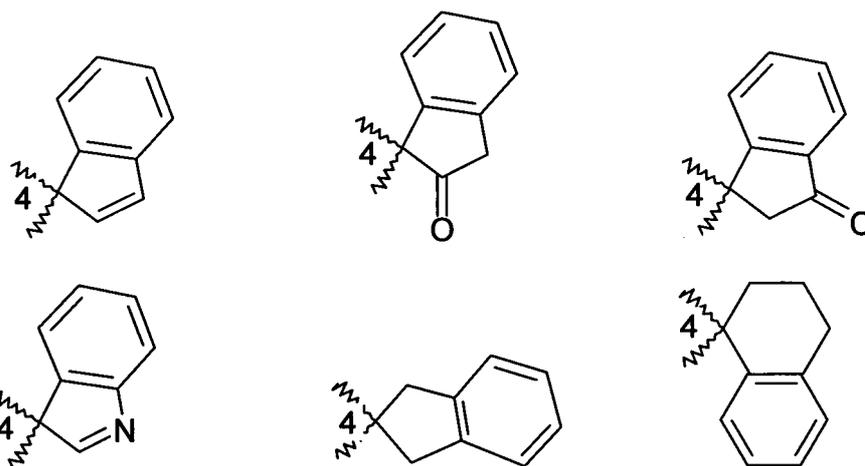
Un autre groupe de composés au sens de l'invention correspond aux dérivés de formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles X représente l'atome de carbone ou l'atome d'oxygène, n représente 0, p représente 1, r représente 1, les deux groupes  $R_{2a}$  et  $R_{2b}$  portés par le même atome de carbone formant un groupe spiro et  $R_4$  en position 4 est un pyrazole ou une pyridine,  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2c,d}$ ,  $R_{3a,b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , i, j, o, et q étant tels que définis ci-dessus.

35

Un autre groupe de composés selon l'invention correspondent aux composés de formule (I) ou (Ib) dans laquelle X représente l'atome de carbone, d'oxygène ou d'azote, n représente 0 ou 1, i représente 1, R<sub>3a</sub> et R<sub>4</sub> sont rattachés au même atome de carbone en position 4 et R<sub>3a</sub> est un groupe cyano ou (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, j, o, p, q et r étant tels que définis ci-dessus.

Un autre groupe de composés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle :

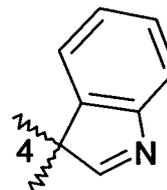
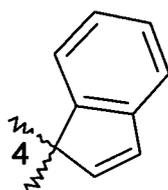
- X est un atome de carbone, d'oxygène, d'azote,
- R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> sont l'hydrogène ;
- i représente 1 ;
- R<sub>3a</sub> et R<sub>4</sub> ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment l'un des groupes ci-après en position spiro éventuellement substitués:



R<sub>3b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, j, n, o, p, q et r étant définis comme dans la formule (I) ci-dessus.

Un autre groupe de composés de l'invention est constitué par les composés de formule (I) dans laquelle :

- X est le carbone ;
- R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> sont l'hydrogène ;
- i représente 1 ;
- R<sub>3a</sub> et R<sub>4</sub> ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment l'un des groupes ci-après en position spiro éventuellement substitués:



R<sub>3b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, j, n, o, p, q et r étant définis comme dans la formule (I) ci-dessus.

Un autre groupe de composés de l'invention est constitué par les composés de  
5 formule (I) ou (Ic) dans laquelle :

- X est l'oxygène ;
- R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> sont l'hydrogène ;
- i représente 1 ;
- R<sub>3a</sub> et R<sub>4</sub> ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment:



10

R<sub>3b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, j, n, o, p, q et r étant définis comme dans la formule (I) ci-dessus.

Un autre groupe de composés au sens de l'invention correspond aux dérivés de  
formules (I), (Ia) ou (Ib) dans lesquelles X représente l'atome d'azote, n représente p  
15 représente 1, r, q, o représentent 0, R<sub>2a</sub> porté par X est un groupe aryle éventuellement  
substitué par un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou un groupe OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, R<sub>4</sub> en position 4 est un  
pyrazole ou une pyridine, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, i et j étant tels que définis ci-  
dessus.

20 Parmi les composés de formule (I), (Ia) ou (Ib) selon l'invention, on peut mentionner :

(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-methanone

[4-(1H-Imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-(3-méthyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
methanone

25 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[4-(1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-  
methanone

(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-  
methanone

(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-  
methanone

30 [4-(1-Benzyl-1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-  
methanone

- (2-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-methanone
- (2-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(4-phenyl-piperidin-1-yl)-methanone
- 5 [4-(1H-Imidazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-(2-methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanone
- 1-(2-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-phenyl-piperidine-4-carbonitrile
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2-methoxy-phenyl)-piperidin-1-yl]-methanone
- (2-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[4,4']bipyridinyl-1-yl)-methanone
- 10 [4-(1H-pyrazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(4-pyrazin-2-yl-piperidin-1-yl)-methanone
- 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indene-1,4'-piperidine]
- 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-1,3-dihydrospiro[indene-2,4'-piperidine]
- 15 1-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-phenyl-piperidine-4-carbonitrile
- 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalene-1,4'-piperidine]
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone
- 20 (6-Fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-yl)-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(4-phenyl-thiazol-2-yl)-piperidin-1-yl]-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(4-[1,2,4]oxadiazol-3-yl-piperidin-1-yl)-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(4-thiazol-2-yl-piperidin-1-yl)-methanone
- 25 {4-[3-(2,6-Dichloro-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-5-yl]-piperidin-1-yl}-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanone
- (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(5-fluoro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- 4-Cyclohexyl-1-(3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-piperidine-4-carbonitrile
- 30 1-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-methyl-piperidine-4-carbonitrile
- 1-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-4-ethyl-piperidine-4-carbonitrile
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(2H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(2H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- (7-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-
- 35 methanone
- 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-2-methylspiro[indole-3,4'-piperidine]

- 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indene-1,4'-piperidin]-3(2H)-one  
 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indene-1,4'-piperidin]-2(3H)-one  
 (6-Fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-  
 [3,4']bipyridinyl-1'-yl)-methanone  
 5 (6-Fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (7-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-  
 [3,4']bipyridinyl-1'-yl)-methanone  
 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]thiazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 10 (6-Methoxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (7-Fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 15 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-2,3-dihydrospiro[indene-1,4'-piperidin]-  
 3-ol  
 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(6-hydroxy-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-  
 [3,4']bipyridinyl-1'-yl)-methanone  
 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[4-(1H-pyrazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-  
 20 methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(6-fluoro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(2H-pyrazol-3-yl)-piperidin-1-yl]-methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-piperidin-1-yl]-  
 methanone  
 25 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-[3,3']bipyridinyl-1-yl)-  
 methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-hydroxy-3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 30 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(6-hydroxy-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 methanone  
 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-2,3-dihydrospiro[indene-1,4'-piperidin]-  
 3-ol  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(6-methoxy-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 35 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-

- methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 [3-(2-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(2-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 5 (6-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalene-1,3'-  
 pyrrolidine]  
 [3-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanone  
 (4-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 10 methanone  
 (6,7-Difluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 [3-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-methanone  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 15 (3-Pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-(7-trifluoromethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-  
 methanone  
 (6-Bromo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]thiazin-4-yl)-(3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipyridinyl-1'-  
 yl)-methanone  
 20 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(5-methyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 methanone  
 (6-Methoxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 1-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic  
 25 acid methyl ester  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(2-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
 1-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one  
 1-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-sulfonic  
 acid methylamide  
 30 4-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine-6-  
 carboxylic acid methyl ester  
 (8-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 35 methanone  
 1-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-carboxylic

- acid  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(6-Fluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
5 methanone  
(6-Hydroxymethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone  
2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-benzamide  
(4-Amino-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
10 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyrazin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
[3-(5-Chloro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-  
methanone  
(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-((S)-3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-((R)-3-pyridin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
15 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
[3-(2-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
methanone  
[3-(3-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
20 methanone  
1'-(2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylcarbonyl)-3,4-dihydro-2H-  
spiro[naphthalene-1,3'-pyrrolidine]  
[3-(4-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
methanone  
25 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-methoxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-methoxy-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
30 methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
35 1-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-6-sulfonic  
acid dimethylamide

- (4-Ethyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
(4-Propyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone  
3-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-pyridine-2-  
5 carbonitrile  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-fluoro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
[3-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
methanone  
10 (4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone  
(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-3-pyridin-3-yl-pyrrolidine-3-  
15 carbonitrile  
1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-3-pyridin-3-yl-pyrrolidine-3-  
carbonitrile  
1-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-3-pyridin-3-yl-pyrrolidine-3-carbonitrile  
4-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic  
20 acid dimethylamide  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-imidazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
[3-(2-Chloro-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
25 methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-methyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-(3-pyrazin-2-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
[3-(2,3-Difluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-  
30 methanone  
(4-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone  
4-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic  
acid methyl ester  
35 (4-Butyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone  
1-[4-(3-Pyridin-3-yl-pyrrolidine-1-carbonyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-

- ethanone  
 (4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (4-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 5 methanone  
 (4-Methyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 methanone  
 10 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(3-chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(3-fluoro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-  
 15 methanone  
 (6-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 1'-[(6-chloro-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
 spiro[naphthalene-1,3'-pyrrolidine]  
 20 (7-Chloro-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 (6,7-Difluoro-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 (6,7-Difluoro-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-  
 25 1-yl)-methanone  
 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-  
 benzonitrile  
 (6-Methoxy-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
 pyrrolidin-1-yl]-methanone  
 30 1-(3-Fluoro-benzyl)-5-trifluoromethyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylic acid  
 (6-methylamino-pyridin-3-yl)-amide  
 [3-(2-Chloro-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-(4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-  
 methanone  
 2-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-benzoic acid  
 35 methyl ester  
 (3,4-Dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-methoxy-3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-

- methanone  
(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-methoxy-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
5 quinoxalin-1-ylmethyl}-benzonitrile  
1'-{[3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-2',3'-dihydro-1'H-  
spiro[cyclopentane-1,4'-quinoline]  
(6-Chloro-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
pyrrolidin-1-yl]-methanone  
10 [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(6-trifluoromethyl-2,3-dihydro-  
benzo[1,4]oxazin-4-yl)-methanone  
(6-Trifluoromethyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-  
phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
5-[1-(3,4-Dihydro-2H-quinoline-1-carbonyl)-piperidin-4-yl]-2,4-dihydro-pyrazol-3-  
15 one  
(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridazin-4-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone  
(5-Chloro-4,4-dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
pyrrolidin-1-yl]-methanone  
20 (3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone  
(2-Aza-spiro[4.5]dec-2-yl)-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-methanone  
[4-(3-Morpholin-4-yl-propyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
pyrrolidin-1-yl]-methanone  
(5-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
25 methanone  
[4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-  
pyrrolidin-1-yl]-methanone  
(4,4-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-phenyl)-  
pyrrolidin-1-yl]-methanone  
30 (3-Methyl-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
methanone  
5-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-2,4-dihydro-  
pyrazol-3-one  
[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-[4-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3,4-dihydro-2H-  
35 quinoxalin-1-yl]-methanone  
4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-

benzoic acid

N-Cyclopropyl-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
quinoxalin-1-yl}-benzamide

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-  
5 pyrrolidin-1-yl]-methanone

4-{4-[3-Hydroxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
quinoxalin-1-ylmethyl}-benzonitrile

[4-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-  
yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone

10 3-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-  
ylmethyl}-benzonitrile

(4-Difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-  
methanone

(4-Benzyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-  
15 methanone

(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-hydroxy-3-(2H-pyrazol-3-yl)-pyrrolidin-1-  
yl]-methanone

(3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone

(6,7-Difluoro-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-

20 methanone

6-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-  
ylmethyl}-nicotinonitrile

1'-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-ylcarbonyl)-3,4-dihydro-2H-spiro[naphthalene-  
1,3'-pyrrolidine]

25 4-[1-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-3-  
carbonitrile

N-Cyclopropyl-3-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
quinoxalin-1-ylmethyl}-benzamide

N-Piperidin-1-yl-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
30 quinoxalin-1-yl}-benzamide

(4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-  
phenyl)-pyrrolidin-1-yl-methanone

Morpholin-4-yl-(4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-  
quinoxalin-1-yl}-phenyl)-methanone

35 (4-Methyl-piperazin-1-yl)-(4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-  
dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-phenyl)-methanone

- N-Cyclopropyl-2-(4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-phenyl)-acetamide
- Trifluoro-methanesulfonic acid 4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-phenyl ester
- 5 N-Cyclopropyl-2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide
- 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-2-trifluoromethyl-benzonitrile
- N-Cyclopropyl-2-(4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-phenoxy)-acetamide
- 10 N-Cyclopropyl-2-(3-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-phenoxy)-acetamide
- [4-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- 15 2,2-difluoro-1'-{[3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]
- 1-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-4-carboxylic acid methyl ester
- [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(8-trifluoromethyl-2,3-dihydro-
- 20 benzo[1,4]oxazin-4-yl)-methanone
- 3-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzonitrile
- 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide
- 25 5-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-pyridine-2-carboxylic acid amide
- 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-ylmethyl}-benzoic acid methyl ester
- 5-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-
- 30 nicotinonitrile
- [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-pyridin-2-ylmethyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-methanone
- (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- 35 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(2-trifluoromethyl-piperidin-3-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone

- [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-methanone
- 4-{4-[3-(2-Trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzotrile
- 5 [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-(4-pyridin-3-ylmethyl-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-methanone
- [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-[4-(4-trifluoromethyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-methanone
- (8-Chloro-2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-
- 10 methanone
- 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-ylmethyl}-benzoic acid
- [3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-[4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-methanone
- 15 (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(3-trifluoromethyl-1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone
- 4-{4-[(S)-3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzotrile
- 4-{4-[(R)-3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzotrile
- 20 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-ylmethyl}-benzamide
- 5-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-nicotinic acid ethyl ester
- 25 N-Cyclopropyl-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-ylmethyl}-benzamide
- N-(1,1-Dioxo-tetrahydro-1λ<sup>6</sup>-thiophen-3-yl)-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide
- 4-{4-[3-(1H-Pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-
- 30 benzoic acid N'-phenyl-hydrazide

Les composés ci-dessus peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs des groupes ci-après : les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué, –

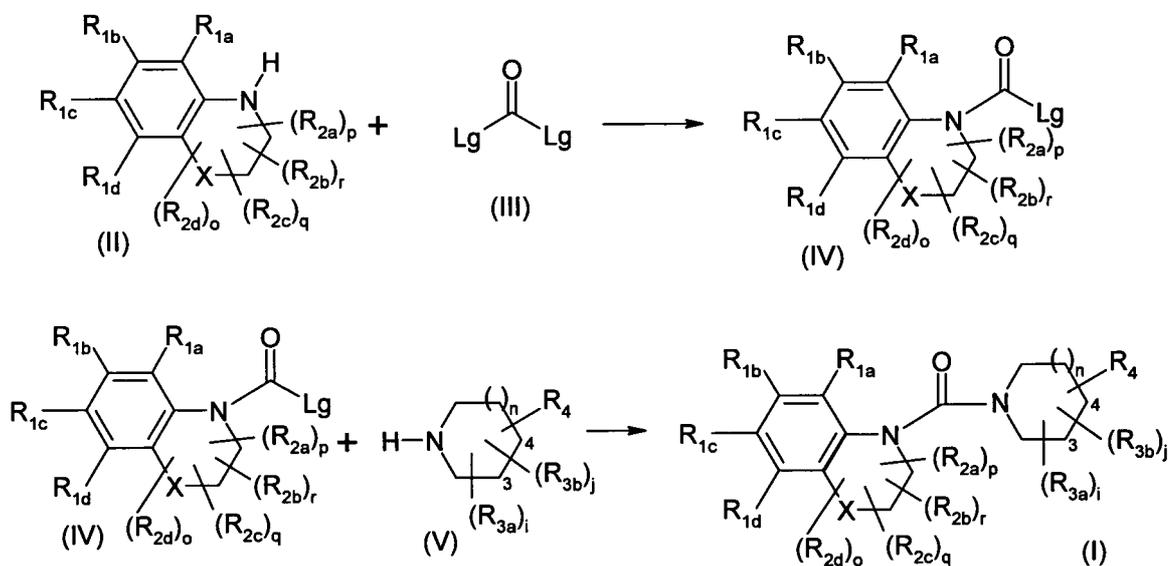
COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe-CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur (Pg) un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans « Protective Groups in Organic Synthesis », Green *et al.*, 3<sup>rd</sup> Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

On entend par groupe partant (Lg), dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyl, triflate, acétyl, paranitrophényle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des méthodes pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3<sup>rd</sup> Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon les procédés ci-après. Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe R<sub>2a,b,c,d</sub> (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

### Schéma 1 (Méthode 1) :



Dans le schéma 1, les composés de formule (IV) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (II) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-  
5 imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (I) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (V) en présence ou non d'une base  
10 comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

Les hétérocycles de formule générale (II) sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature («Comprehensive hétérocyclic chemistry », Katritzky *et al.*, 2<sup>nd</sup> Edition (Pergamon press) ; Kuwabe, S.;  
15 Torraca, K.E.; Buchwald, S. L. *JACS*. (2001) 123(49), 12202-12206) ; Coudert, G.; Guillaumet, G.; Loubinoux, B. *Synthesis* 7, 541-543. Hoffman, W. W.; Kraska, A. R. Eur. Pat. Appl. (1985), EP 130795 A2.

Les hétérocycles de formule générale (V) sont disponibles commercialement ou peuvent être préparés par des méthodes décrites dans la littérature («Comprehensive hétérocyclic chemistry », Katritzky *et al.*, 2<sup>nd</sup> Edition (Pergamon press) ; Buffat, Maxime  
20 G. P. *Tétrahedron* (2004), 60(8), 1701-1729 ; Laschat, S. ; Dickner, T. *Synthesis* (2000), (13), 1781-1813 ; Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai, K. Achiwa *Chem. Pharm. Bull.* (1985) 33 (7), 2762-2766. K.Shankaran & coll. *Bioorg.Med.Chem.Lett.* (2004), (14), 3419-3424.

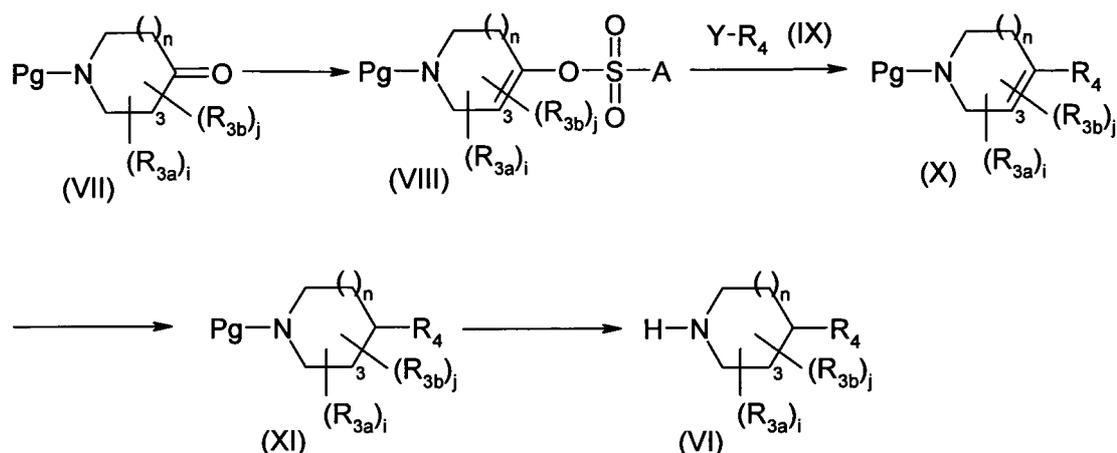
25

Le schéma 2 détaille une synthèse des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>4</sub> est placé en position 4 du cycle carboné et représente un groupe aryle ou hétéroaryle tel que défini précédemment, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (VI).

30

Schéma 2 :

34

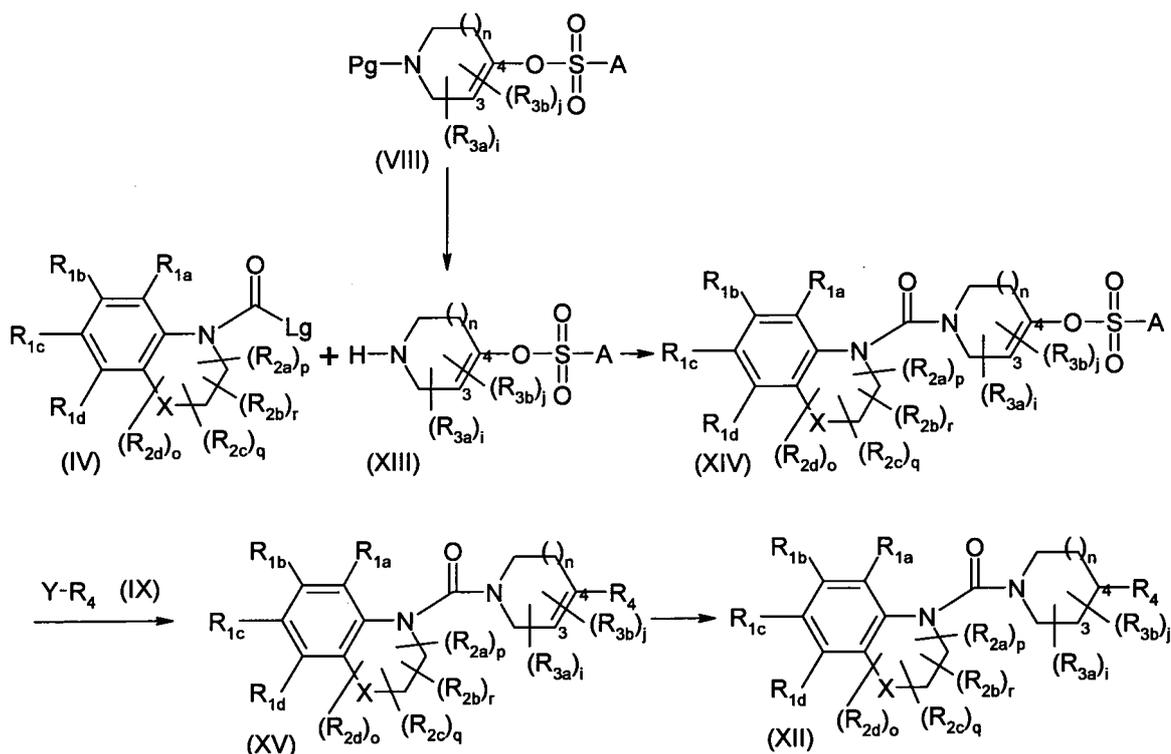


Dans le schéma 2, les hétérocycles (VIII) dont la fonction amine est protégée par un groupement protecteur Pg (par exemple un groupement Boc ou Fmoc) présentant un groupe vinyle sulfonate-A (par exemple A peut être un groupe trifluorométhyle, un groupe nonafluorobutyle) peuvent être préparés par transformation des cétones (VII) avec un agent de sulfonation tel que l'anhydride trifluorométhanesulfonique ou le N-phényltrifluorométhanesulfonimide en présence d'une base comme le diisopropyle amidure de lithium ou l'hexaméthyle disilazane de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éthylène glycol diméthyl éther à une température variant de  $-78^{\circ}\text{C}$  à la température ambiante. Les hétérocycles (X) sont obtenus par couplage organométallique entre un composés (VIII) et un composé (IX) où Y est un dérivé du bore (par exemple un acide boronique ou un ester boronique), de l'étain (par exemple un groupe tri n-butyle étain) ou un atome d'halogène (par exemple le brome ou l'iode) en présence d'un dérivé métallique approprié (par exemple des dérivés du palladium, du zinc ou du cuivre) en présence d'une base ou non telle que le carbonate de potassium, le fluorure de potassium ou le phosphate de sodium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, l'eau à une température variant de la température ambiante à  $120^{\circ}\text{C}$ .

La double liaison des hétérocycles (X) est ensuite hydrogénée avec un catalyseur métallique approprié dans le méthanol ou l'éthanol pour conduire aux dérivés (XI). Dans une dernière étape, les amines de formule (VI) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (XI) par des méthodes connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $100^{\circ}\text{C}$ .

Le schéma 3 présente une voie de préparation alternative des composés de formule (I) dans lesquels  $R_4$  est placé en position 4 du cycle carboné et représente un groupe aryle ou hétéroaryle tels que définis précédemment, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XII). Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe  $R_{2a,b}$  (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

Schéma 3 (Méthode 2) :

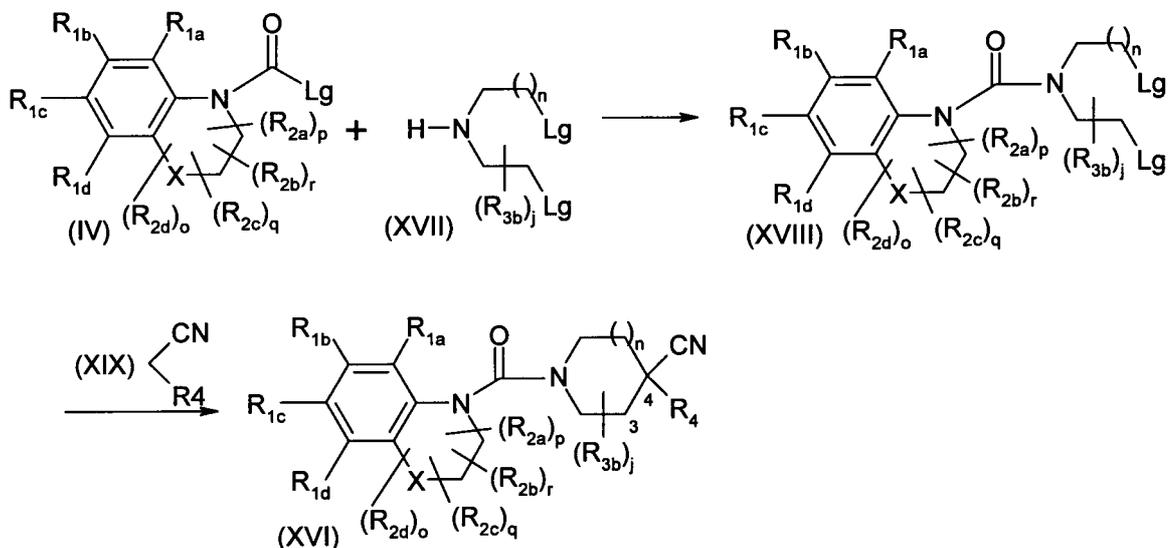


- 10 Dans le schéma 3, les amines (XIII) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (VIII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de  $-10$  à  $100^\circ\text{C}$ .
- 15 Les composés de formule (XIV) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (XIII) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à une température variant entre la température ambiante et  $100^\circ\text{C}$ .
- 20 Dans l'étape suivante, les hétérocycles (XV) sont obtenus par couplage organométallique entre un composé (XIV) et un composé (IX) où Y est un dérivé du bore (par exemple un acide boronique ou un ester boronique), de l'étain (par exemple

un groupe tri n-butyle étain) ou un atome d'halogène (par exemple le brome ou l'iode) en présence d'un dérivé métallique approprié (par exemple des dérivés du palladium, du zinc ou du cuivre) et en présence d'une base ou non telle que le carbonate de potassium, le fluorure de potassium ou le phosphate de sodium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, l'eau à une température variant de la température ambiante à 120°C. Dans une dernière étape, la double liaison des hétérocycles (XV) est ensuite hydrogénée avec un métal approprié dans le méthanol ou l'éthanol pour conduire aux dérivés (XII).

Le schéma 4 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels i représente 1 et R<sub>3a</sub> est un groupe CN placé en position 4, R<sub>4</sub> est placé en position 4 du cycle carboné et représente un groupe aryle ou hétéroaryle tel que défini précédemment, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XVI). Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe R<sub>2a,b,c,d</sub> (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

Schéma 4 (Méthode 3) :

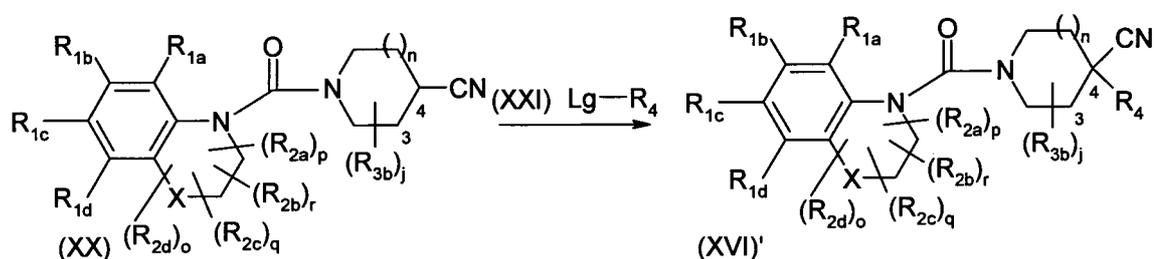


Dans le schéma 4, les composés de formules (XVIII) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (XVII) présentant deux groupes partants Lg (par exemple des atomes de chlore, des groupes mésyle ou tosyle), en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, ou l'acétonitrile à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans la dernière étape, les composés (XVI) sont obtenus par la réaction des nitriles (XIX) avec les dérivés (XVIII) en présence d'une base comme l'hydruide de sodium, le diisopropyle amidure de lithium ou l'hexaméthyl

disilazane dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température variant de – 5°C à 80°C.

Le schéma 5 présente une voie de synthèse alternative des composés de formule (I) dans lesquels i représente 1, R<sub>3a</sub> est un groupe CN placé en position 4, R<sub>4</sub> est placé en position 4 du cycle carboné et représente un groupe alkyle ou cycloalkyle tel que défini ci-avant, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XVI)'. Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe R<sub>2a,b,c,d</sub> (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

10 Schéma 5 (Méthode 4) :

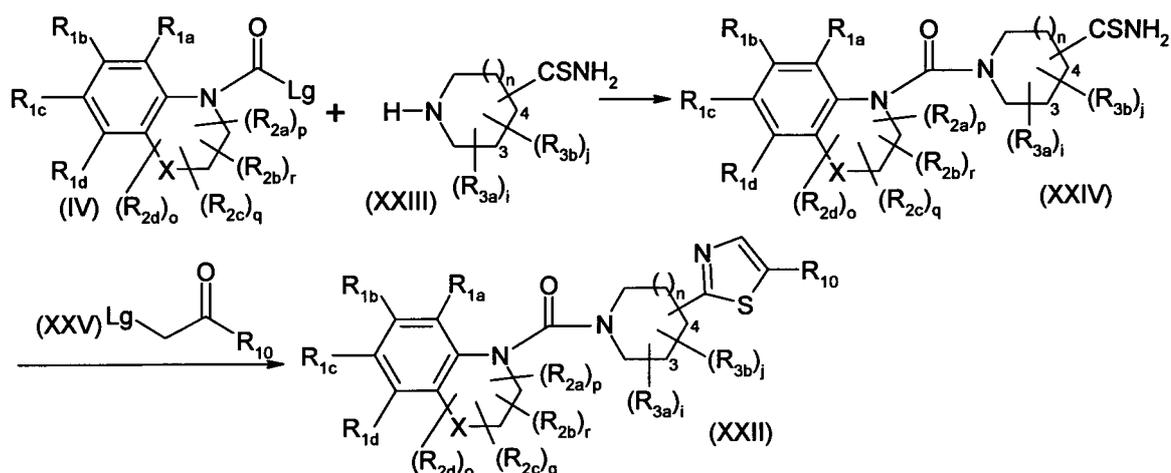


Dans le schéma 5, les composés de formules (XVI)' sont obtenus par alkylation des composés (XX) avec les composés (XXI) présentant un groupe partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe mésyle ou tosyle), en présence d'une base comme l'hydrure de sodium, le diisopropyle amidure de lithium, l'hexaméthylidisilazane de lithium ou l'amidure de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane à une température variant de –78°C à température ambiante.

Le schéma 6 présente une voie de préparation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>4</sub> est un groupe thiazole substitué par un groupe R<sub>10</sub> où R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ou aryle éventuellement substitué, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXII). Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe R<sub>2a,b,c,d</sub> (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

25 Schéma 6 (Méthode 5) :

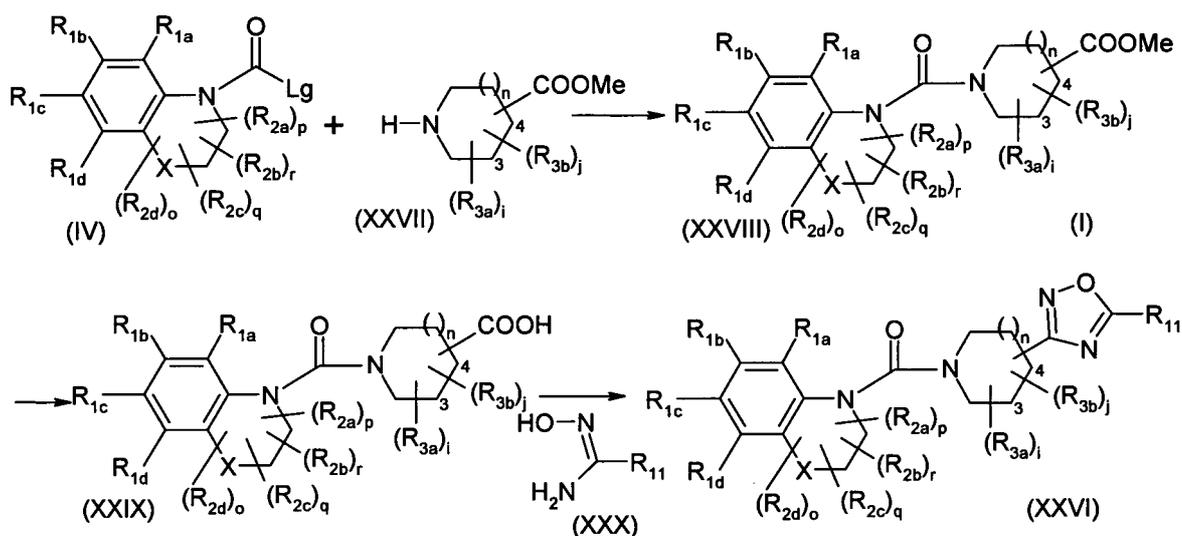
38



Dans le schéma 6, les composés de formules (XXIV) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (XXIII) présentant un groupe thioamide primaire, en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, ou l'acétonitrile, à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans la dernière étape, les composés (XXII) sont obtenus par la réaction des thioamides (XXIV) avec les dérivés oxo (XXV) présentant en alpha un groupe partant Lg (par exemple un atome de chlore ou de brome) où R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle éventuellement substitué en présence d'une base comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile à une température variant de la température ambiante à 80°C.

Le schéma 7 présente une voie de préparation des composés de formule (I) dans lesquels R<sub>4</sub> est un groupe 1,2,4-oxadiazole substitué par un groupe R<sub>11</sub> où R<sub>11</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ou aryle éventuellement substitué, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXVI). Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe R<sub>2a,b,c,d</sub> (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

20 Schéma 7 (Méthode 6) :

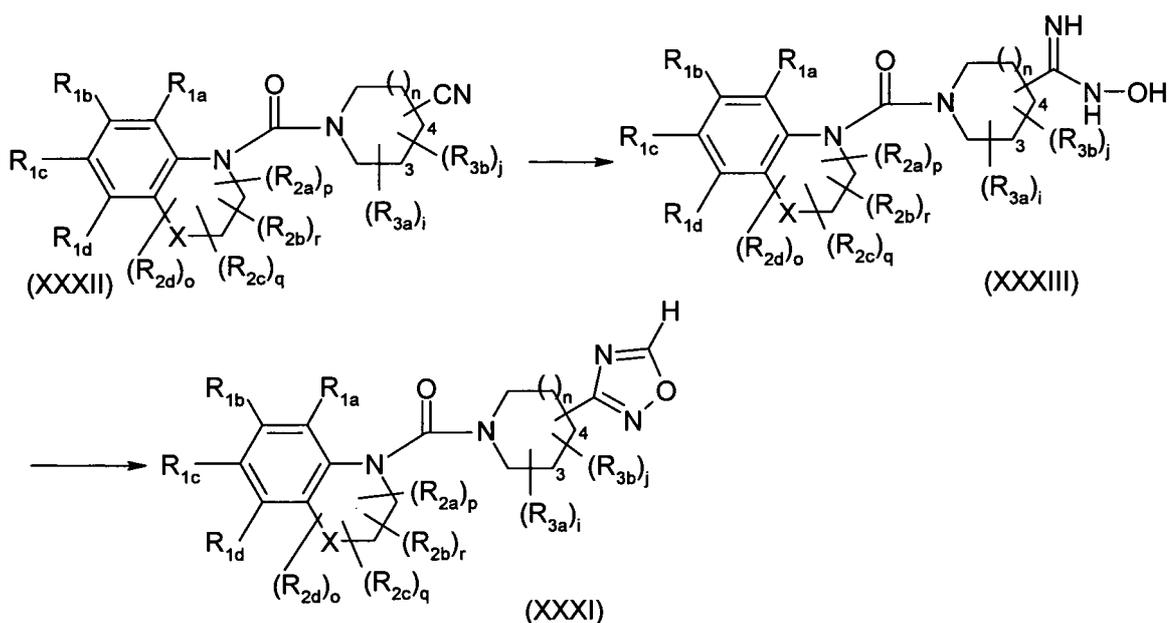


Dans le schéma 7, les composés de formules (XXVIII) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (IV) et les amines (XXVII) présentant un groupe ester, en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile, à une température variant de la température ambiante à 100°C. L'étape suivante consiste en la saponification de la fonction ester des composés (XXVIII) en groupe acide au moyen de soude, de potasse ou de lithine dans un solvant tel qu'un alcool ou de l'eau à une température variant de la température ambiante à 100°C pour conduire aux acides (XXIX). Dans la dernière étape, les composés (XXIX) sont obtenus par la réaction des acides (XXVI) avec les dérivés hydroxyamidines (XXX) où  $R_{11}$  représente un groupe alkyle ou aryle éventuellement substitué en présence d'un agent de couplage tel que le O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, en présence ou non de 1-hydroxybenzotriazole, d'une base comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine dans un solvant tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile à une température variant entre la température ambiante et 100°C.

Le schéma 8 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels  $R_4$  est un groupe 1,2,4-oxadiazole, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXI). Dans le cas où X représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe  $R_{2a,b,c,d}$  (différent de H) soit par un groupe protecteur Pg tel que défini précédemment.

Schéma 8 (Méthode 7) :

40



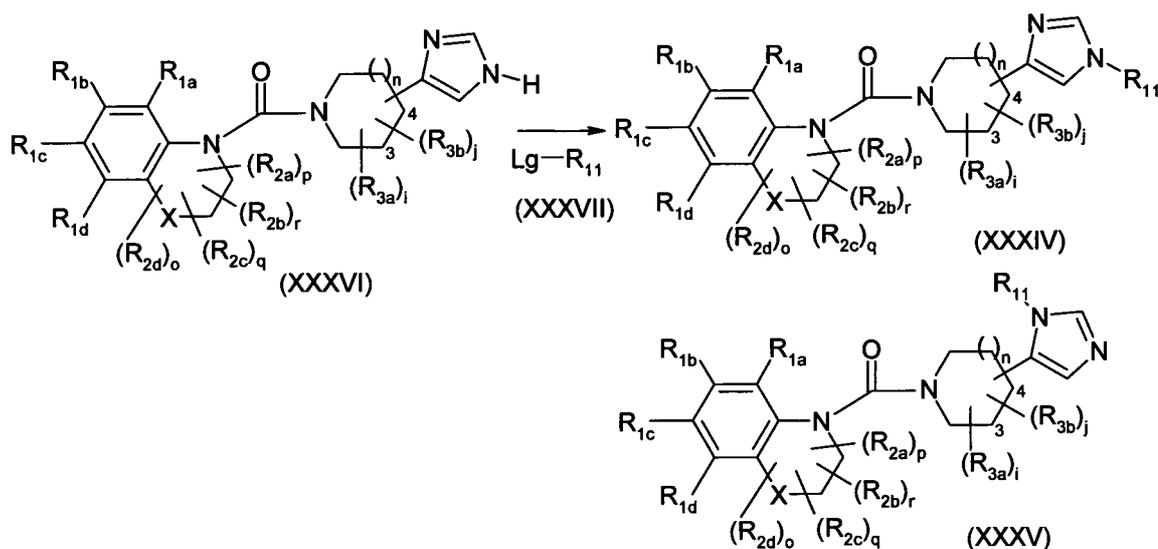
Dans le schéma 8, les hydroxyamidines (XXXIII) sont obtenus par réaction des nitriles (XXXII) avec l'hydroxylamine en présence ou non d'une base comme la triéthylamine dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température variant entre la température ambiante et 100°C. Les oxadiazoles (XXXI) sont obtenus par condensation des hydroxyamidines (XXXIII) avec un dérivé de l'acide formique tel que le triéthylorthoformiate en présence ou non d'un solvant tel que l'éthanol à une température comprise entre la température ambiante et 100°C.

10

Le schéma 9 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels  $R_4$  est un groupe imidazole substitué par un groupe  $R_{11}$ , où  $R_{11}$  représente un groupe ( $C_1$ - $C_5$ ) alkyle ou benzyle éventuellement substitué, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXIV) et (XXXV). Dans le cas où  $X$  représente un atome d'azote, il doit être substitué soit par un groupe  $R_{2a,b,c,d}$  (différent de H) soit par un groupe protecteur  $Pg$  tel que défini précédemment.

15

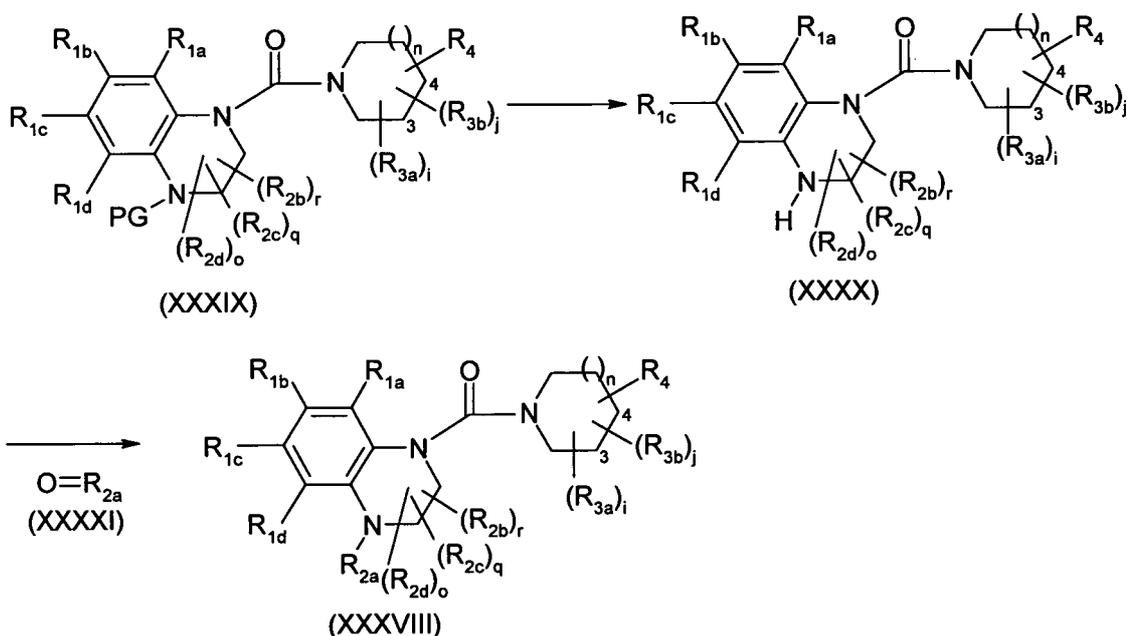
Schéma 9 (Méthode 8) :



Dans le schéma 9, le mélange des imidazoles substitués (XXXIV) et (XXXV) sont obtenus par alkylation des imidazoles (XXXVI) avec des agents alkylants (XXXVII) présentant un groupe partant Lg (par exemple un atome d'iode, un atome de brome, un groupe mésyle ou tosylé) où R<sub>11</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ou benzyle éventuellement substitué, en présence d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le diméthylformamide ou le tétrahydrofurane, à une température variant de 0°C à 80°C.

10 Le schéma 10 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels p représente 1, X est un atome d'azote substitué par le groupe R<sub>2a</sub>, ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXVIII).

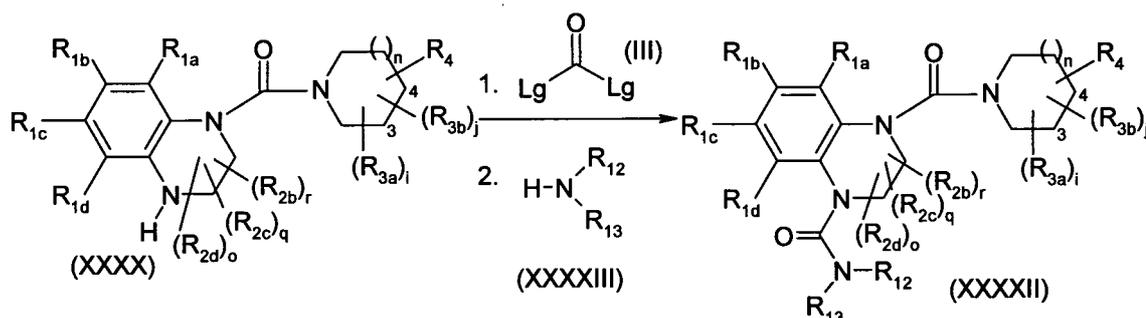
Schéma 10 (Méthode 9) :



Dans le schéma 10, les quinoxalines (XXXX) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (XXXIX), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme du métier. Ces méthodes comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de  $-10$  à  $100^{\circ}\text{C}$ . Dans une dernière étape, les quinoxalines substituées de formule (XXXVIII) sont obtenues par amination réductrice, réalisée en mettant les composés de formule (XXXX) en présence d'un dérivé du groupe  $R_{2a}$  de type aldéhyde ou cétone, en utilisant un réducteur tel que le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide de Brønsted (tel que l'acide chlorhydrique) ou de Lewis (tel que le tétraisopropoxyde de titane) dans un solvant tel que le dichloroéthane, le dichlorométhane, l'acide acétique ou le méthanol, à des températures comprises entre  $-10^{\circ}\text{C}$  et  $30^{\circ}\text{C}$ .

Le schéma 11 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels X est un atome d'azote, p représente 1,  $R_{2a}$  est un groupe  $\text{CO-N}(R_{12}, R_{13})$  qui substitue X,  $R_{12}$  et  $R_{13}$  représentent  $R_6$  et  $R_7$  tels que définis dans la formule (I), ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXXII).

**Schéma 11 (Méthode 10):**

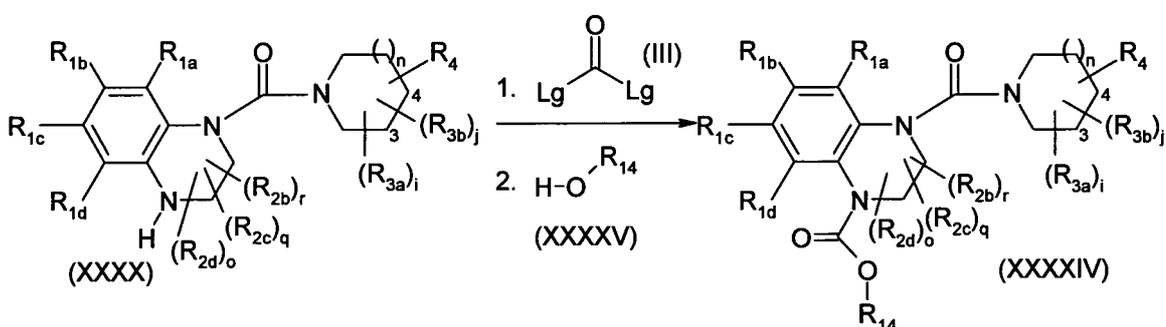


Dans le schéma 11, pour conduire aux urées (XXXXII), les quinoxalines (XXXX) réagissent, dans un premier temps, avec un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à  $80^{\circ}\text{C}$ . Puis, dans un second temps, les urées (XXXXII) sont obtenues par la mise en réaction avec les amines (XXXXIII) en présence ou non d'une base comme la

triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C.

- 5 Le schéma 12 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels X est un atome d'azote, p représente 1, R<sub>2a</sub> est un groupe CO-OR<sub>14</sub> qui substitue X, R<sub>14</sub> représente R<sub>5</sub> tel que défini dans la formule (I), ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXXIV).

Schéma 12 (Méthode 11):

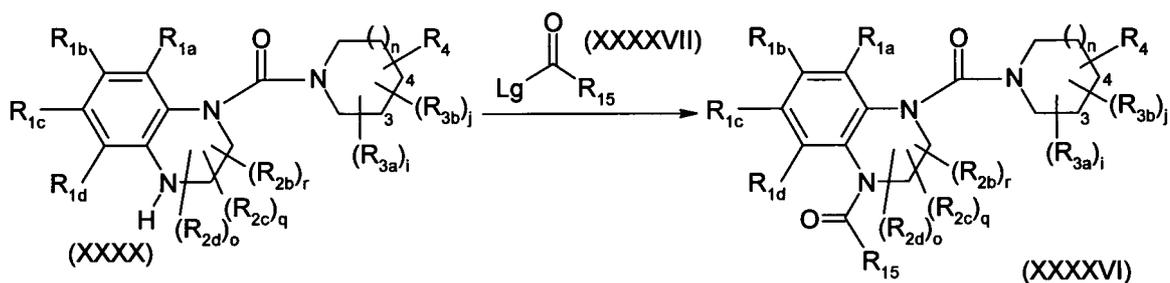


10

- Dans le schéma 12, pour conduire aux carbamates (XXXXIV) les quinoxalines (XXXX) réagissent premièrement avec un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 80°C ; puis, dans un second temps, avec les alcools (XXXXV) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C, pour conduire aux carbamates (XXXXIV).
- 15
- 20

- Le schéma 13 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels X est un atome d'azote, p représente 1, R<sub>2a</sub> est un groupe COR<sub>15</sub> qui substitue X, R<sub>15</sub> représente R<sub>5</sub> tel que défini dans la formule (I), ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXXVI).
- 25

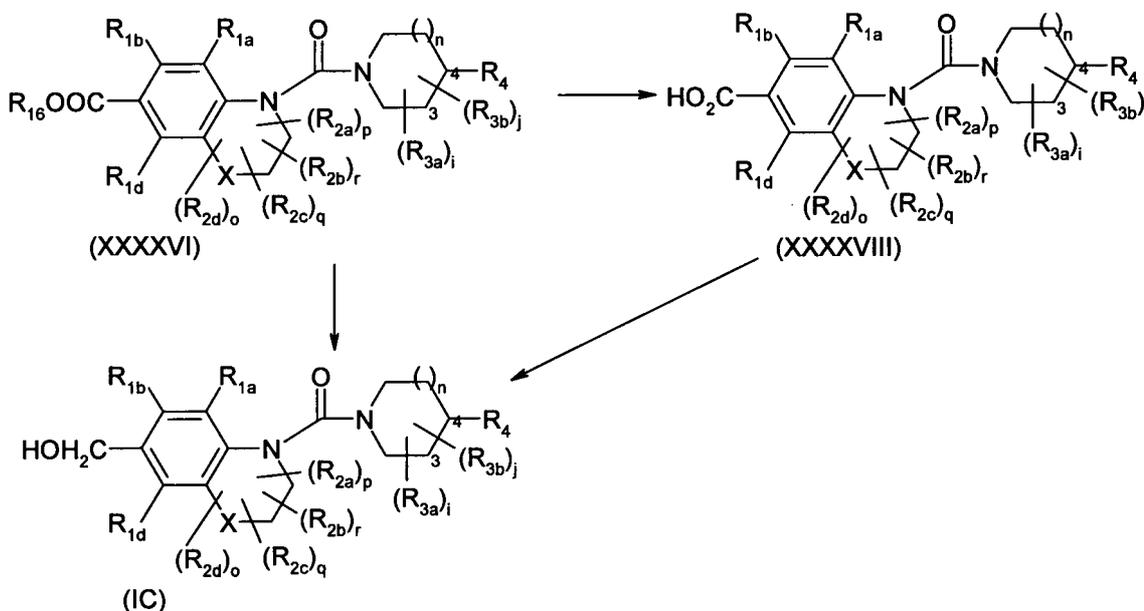
Schéma 13 (Méthode 12):



Dans le schéma 13, pour conduire aux amides (XXXXVI) les quinoxalines (XXXX) réagissent avec un dérivé d'acide de formule (XXXXVII) présentant un groupe partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 80°C.

Le schéma 14 présente une voie de synthèse des composés de formule (I) dans lesquels l'un des groupes  $R_1$  est un groupe  $-\text{COOH}$  (par exemple placé ci-après, en position  $R_{1c}$ ) ainsi qu'aux composés de formule (IC) dans lesquels l'un des groupes  $R_1$  est un groupe  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , ces composés sont appelés ci-après composés de formule (XXXXVIII).

Schéma 14 (Méthode 13) :



Les composés de formule (XXXXVIII) peuvent être synthétisés par saponification des esters de formule (XXXXVI), par exemple en présence d'hydroxyde de sodium ou d'hydroxyde de lithium dans un solvant tel que le méthanol, le tétrahydrofurane ou l'eau, ou un mélange de ces solvants. Les composés de formule (IC) sont obtenus par

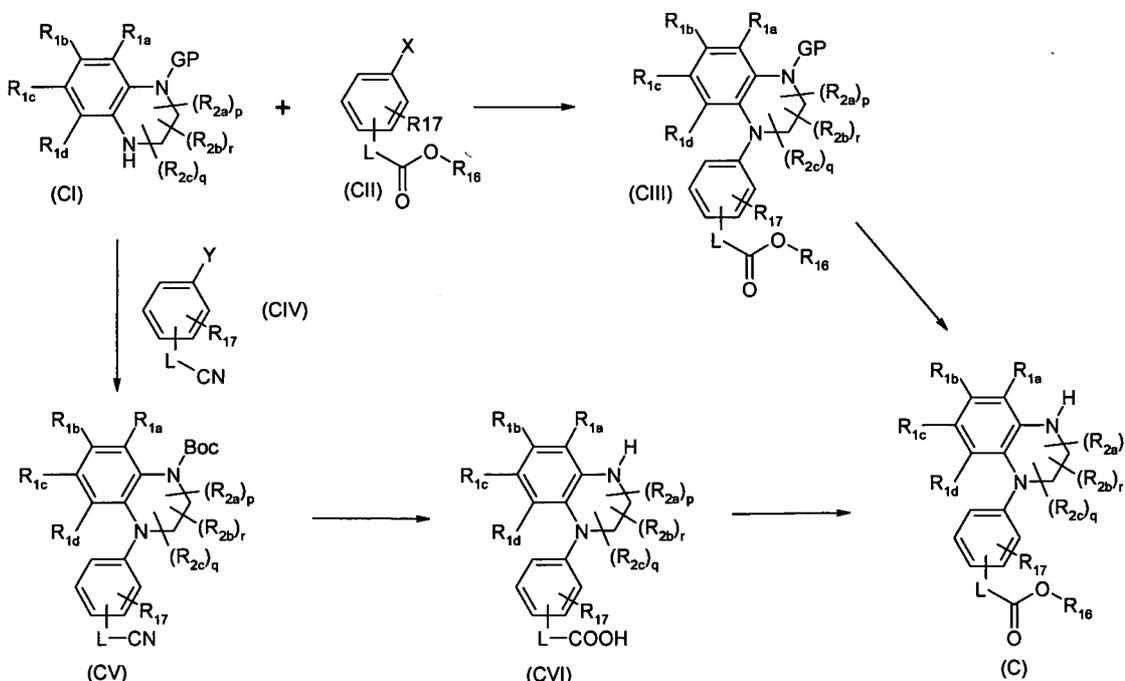
réduction des acides (XXXXVIII) ou des esters de formule (XXXXVI) en utilisant des réducteurs tels que l'hydruure de lithium aluminium ou, après formation d'un anhydride mixte en présence de chloroformiate d'isobutyle et de triéthylamine dans le tétrahydrofurane ou le dioxane, le borohydruure de sodium dans le méthanol ou l'éthanol

5 à des températures variant de -40°C à 10°C.

Le schéma 15 présente deux voies d'accès aux intermédiaires de synthèses de formule (C) dans lesquels R<sub>17</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et L un linker (simple liaison, groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle) et R<sub>16</sub> est défini comme précédemment.

10

Schéma 15



Dans le schéma 15, les composés de formule (CIII) peuvent être préparés par

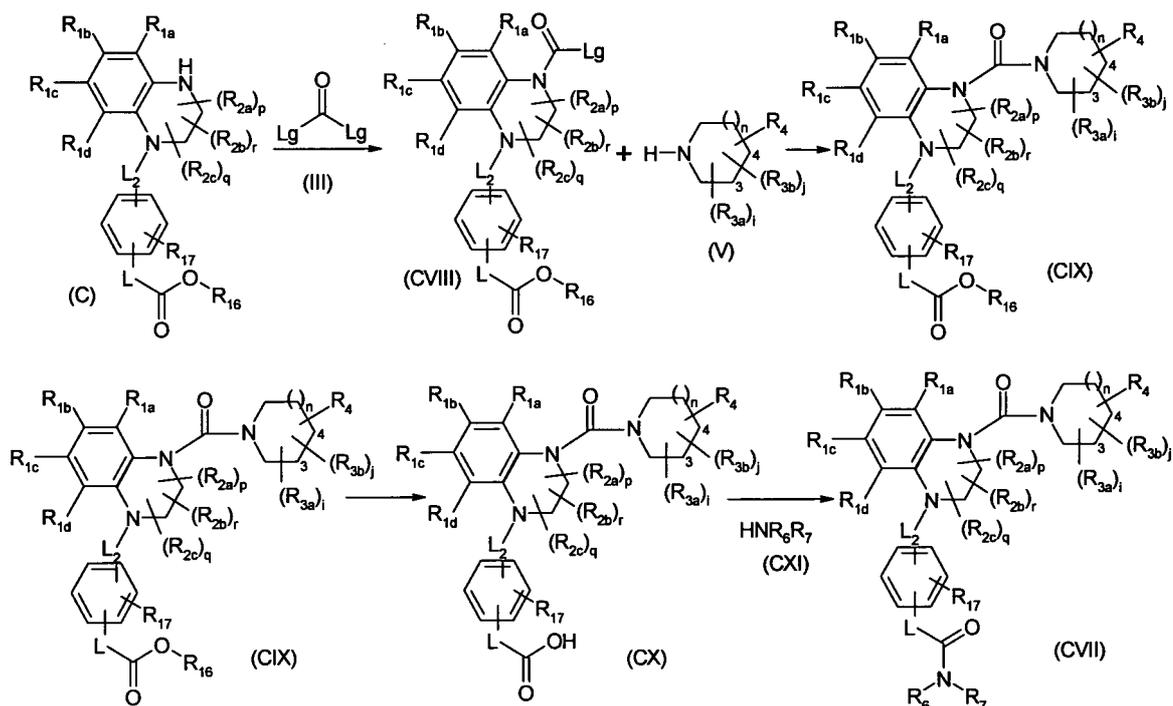
15 couplage entre une tétrahydro-quinoline monoprotégée de formule (CI) et un dérivé (CII) présentant un groupe X (par exemple un halogène, un groupe tosylate, triflate ou nanoflate) en présence d'une espèce organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine tel que la triterbutylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de potassium, le

20 fluorure de potassium, le tertbutylate de potassium ou le phosphate de potassium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, le tétrahydrofurane, l'eau à une température variant de la température ambiante à 100°C. Les amines (C) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des

composés de formule (CIII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de  $-10$  à  $100^{\circ}\text{C}$ . Une approche alternative à la synthèse des intermédiaires (C) consiste à réaliser une réaction de substitution aromatique nucléophile entre la tétrahydroquinoxaline monoprotégée (CI) ou le groupe protecteur est un groupement "boc" et un dérivé cyano aromatique (CIV) dans lesquels Y est un atome d'halogène (par exemple le fluor) en présence d'une base comme le tert-butylate de potassium ou l'hexaméthylidisilazane de sodium dans un solvant tel que la *N*-méthyle pyrrolidinone ou le diméthylformamide, à une température variant de la température ambiante à  $100^{\circ}\text{C}$ . La fonction cyano des composés (CV) est ensuite hydrolysée en milieu acide au moyen par exemple d'une solution d'acide chlorhydrique concentré dans un solvant tel que l'eau à une température variant de la température ambiante à  $100^{\circ}\text{C}$  pour conduire aux acides (CVI) dans lesquels le groupe protecteur "boc" a été simultanément retiré. Finalement, l'ester (C) est obtenus par estérification du dérivé acide (CVI) avec un alcool  $\text{HOR}_{16}$  dans des conditions de couplage peptidique classiques, en utilisant par exemple comme agent couplant le dicyclohexylcarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant tel que le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Le schéma 16 présente une voie de synthèse des composés de formule (CVII), qui correspondent à des composés de formule (I) dans lesquels  $\text{R}_{2d}$  comprend  $\text{L}_2$  qui est un linker (simple liaison ou groupe ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ) alkyle), L et  $\text{R}_{17}$  sont définis comme précédemment.

Schéma 16 (Méthode 14)



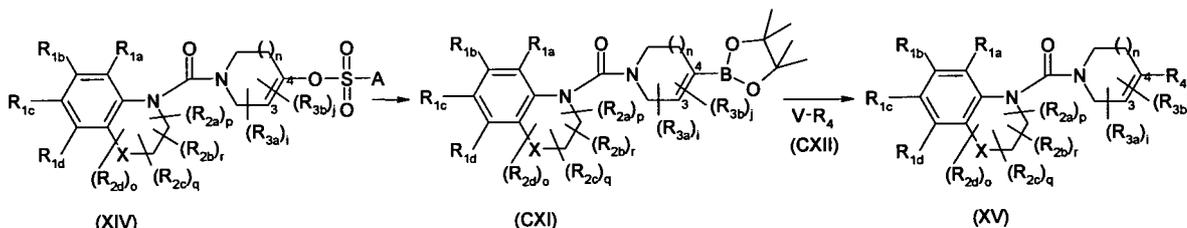
Dans le schéma 16, les composés de formule (CVIII) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (C) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthylimidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (CIX) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (CVIII) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à une température variant de la température ambiante à 100°C. La fonction ester des composés (CIX) est ensuite saponifiée en fonction acide au moyen de soude, de potasse ou de lithine dans un solvant ou mélange de solvant tel qu'un alcool, de l'eau ou du tétrahydrofurane à une température variant de la température ambiante à 100°C pour conduire aux acides (CX). Dans la dernière étape, les composés (CVII) peuvent être préparés par condensation entre les intermédiaires acide de formule (CX) et une amine (CXI) dans des conditions de couplage peptidique classiques, en utilisant par exemple comme agent couplant le dicyclohexylcarbodiimide, le chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide ou le bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate, en présence ou non d'hydroxybenzo-triazole, et en utilisant comme base organique la triéthylamine ou la diisopropyl-éthylamine dans un solvant ou mélange de solvant tel que

le dioxane, le dichlorométhane ou l'acétonitrile.

Le schéma 17 présente une voie de synthèse alternative des intermédiaires de formule (XV) tel que défini précédemment.

5

Schéma 17:



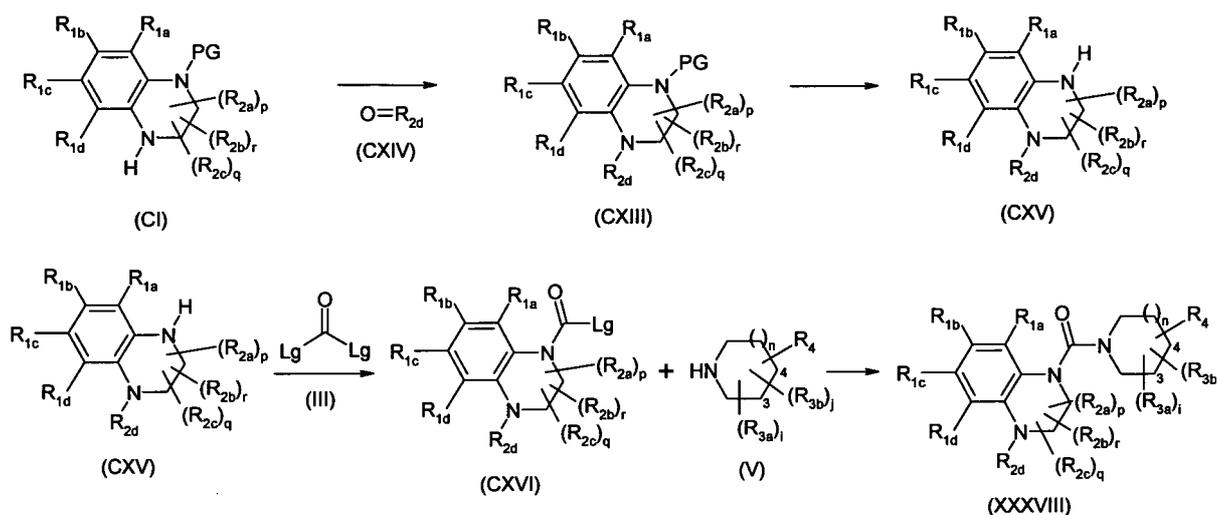
Dans le schéma 17, les composés de formule (CXI) peuvent être préparés par transformation de la fonction ester sulfonique des composés (XIV) en un dérivé d'ester boronique (CXI) par une réaction avec le bispinacolatodiborane en présence d'un complexe du palladium tel que le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocédichloropalladium (II) en présence d'une base comme l'acétate de potassium, de chlorure de lithium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dichlorométhane, le dioxane, le dimethylsulfoxyde à une température variant de la température ambiante à 100°C. Dans une deuxième étape, les dérivés (XV) peuvent être obtenus par une réaction de couplage entre le dérivé (CXI) et un composé (CXII) présentant un groupe V (par exemple un halogène, un triflate, un nonaflate) en présence d'une espèce organométallique tel qu'un dérivé du palladium, en présence ou non d'une phosphine tel que la tricyclohexylphosphine ou la triphénylphosphine, en présence d'une base comme le carbonate de sodium ou potassium, le fluorure de potassium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, le dimethylformamide, l'éthylène glycol diméthyléther, le tétrahydrofurane, l'eau à une température variant de la température ambiante à 100°C.

25

Le schéma 18 présente une voie de synthèse alternative des composés de formule (XXXVIII) dans lesquels R<sub>2d</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ou hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués).

30

Schéma 18 (méthode 15):



Les tétrahydro-quinoxalines substituées de formule (CXIII) sont obtenues par amination réductrice, réalisée en mettant les composés de formule (CI) en présence

5 d'un dérivé du groupe R<sub>2d</sub> de type aldéhyde ou cétone (CXIV), en utilisant un réducteur tel que le borohydrure de sodium, le triacétoxyborohydrure de sodium ou le cyanoborohydrure de sodium, en présence ou non d'un acide de Brønsted (tel que l'acide chlorhydrique) ou de Lewis (tel que le tétraisopropoxyde de titane) dans un solvant tel que le dichloroéthane, le dichlorométhane, l'acide acétique ou le méthanol, à

10 des températures comprises entre -10°C et 30°C. Les amines (CXV) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (CXIII), par des méthodes choisies parmi celles connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un

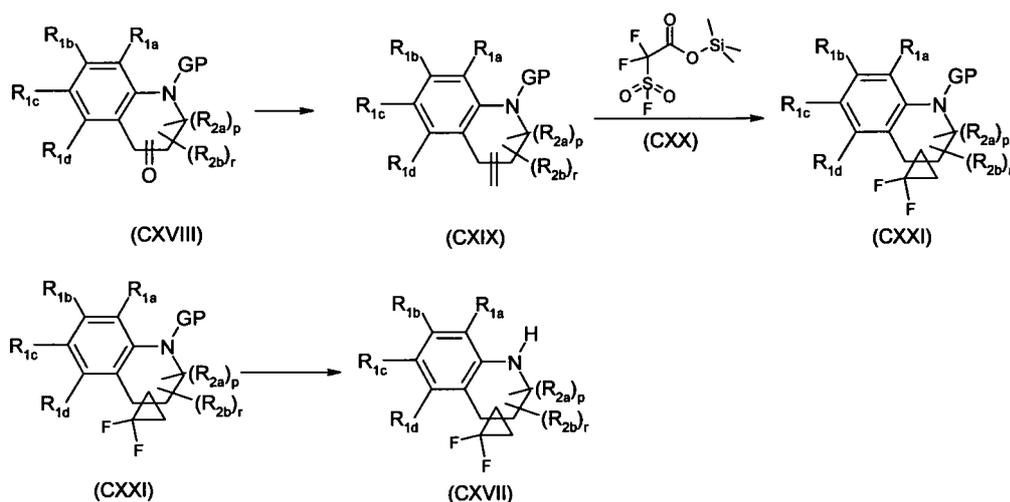
15 groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de -10 à 100°C. Dans une étape suivante, les composés de formule (CXVI) peuvent être préparés par réaction entre les intermédiaires de formule (CXV) et un carbonyle de formule (III) présentant deux groupes partant Lg (par exemple un atome de chlore, un groupe trichlorométhoxy, un groupe para-nitrophényle, un groupe imidazole, ou méthyl-imidazolium) en présence d'une base comme la triéthylamine ou la diisopropylamine dans un solvant tel que le dichlorométhane, le tétrahydrofurane à une

20 température variant de la température ambiante à 80°C. Les composés de formule (XXXVIII) sont obtenus par couplage entre les dérivés activés (CXVI) et les amines (V) en présence ou non d'une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou l'eau, à

25 une température variant de la température ambiante à 100°C.

Le schéma 19 présente une voie de synthèse des intermédiaires de formule (CXVII), où l'atome de carbone qui porte le groupe spiro cyclopropyle n'est pas adjacent à l'atome d'azote de la tétrahydroquinoline.

5 Schéma 19 :



10 Les composés (CXIX) peuvent être obtenus par transformation de la fonction cétone de l'intermédiaire (CXVIII) en dérivé éthylénique, au moyen par exemple d'une réaction de Wittig avec du bromure de méthyltriphenylphosphonium, en présence d'une base tel que le *tert*-butylate de potassium, dans un solvant comme l'éther. Les dérivés spirocyclopropaniques (CXXI) peuvent être ensuite obtenus par l'utilisation du

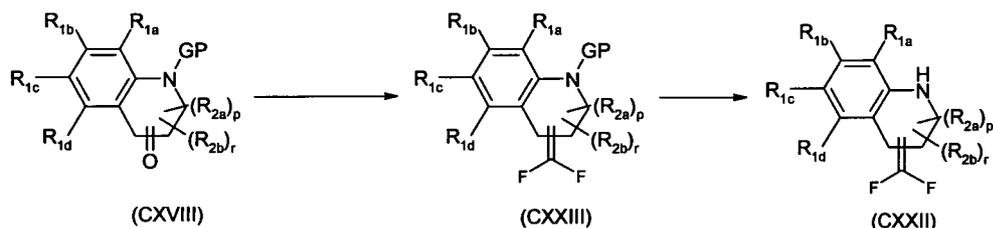
15 fluorosulfonyldifluoroacétate de triméthylsilyle (CXX), en présence d'une source de fluor tel que le fluorure de sodium, dans un solvant comme le toluène, à une température variant de l'ambiante à 100°C. Les amines (CXVII) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (CXXI), par des méthodes choisies parmi

20 celles connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de -10 à 100°C.

Le schéma 20 présente une voie de synthèse des intermédiaires de formule (CXXIII) où le groupement difluorovinyle n'est pas adjacent à l'atome d'azote de la tétrahydroquinoline.

Schéma 20 :

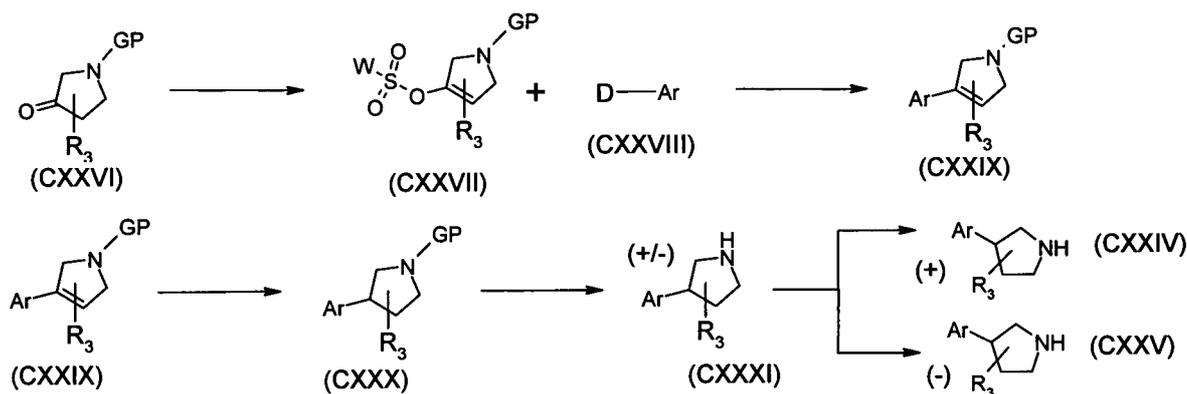
51



Les composés (CXXIII) peuvent être obtenus par transformation de la fonction  
 5 cétone de l'intermédiaire (CXVIII) en dérivé difluoroéthylénique, au moyen par exemple  
 d'une réaction de Wittig avec de la tri *n*-butylphosphine et du chlorodifluoroacetate de  
 sodium, dans un solvant comme la *N*-méthylpyrrolidinone à une température variant de  
 l'ambiante à 160°C. Les amines (CXVII) sont obtenues par déprotection de la fonction  
 amine des composés de formule (CXXI), par des méthodes choisies parmi celles  
 10 connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide  
 trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le  
 tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc,  
 et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de -10 à 100°C.

Le schéma 21 détaille une synthèse racémique de pyrrolidine de formule (CXXXI)  
 15 dans laquelle  $R_3$  ne peut pas être porté par le même carbone que Ar, ainsi que la  
 séparation des deux énantiomères (CXXIV) et (CXXV). Ar étant un groupe aryle ou  
 hétéroaryle éventuellement substitué et  $R_3$  étant tel que défini précédemment.

Schéma 21 :



20

Dans le schéma 21, les hétérocycles (CXXVII) dont la fonction amine est  
 protégée par un groupement protecteur Pg (par exemple un groupement Boc ou Fmoc)  
 présentant un groupe vinyle sulfonate-W (par exemple W peut être un groupe  
 trifluorométhyle, un groupe nonafluorobutyle) peuvent être préparés par transformation  
 25 des cétones (CXXVI) avec un agent de sulfonation tel que l'anhydride  
 trifluorométhanesulfonique ou le *N*-phényltrifluorométhanesulfonimide en présence

d'une base comme le diisopropyle amidure de lithium ou l'hexaméthyle disilazane de lithium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou l'éthylène glycol diméthyl éther à une température variant de  $-78^{\circ}\text{C}$  à la température ambiante. Les hétérocycles (CXXIX) sont obtenus par couplage organométallique entre un dérivé (CXXVII) et un composé (CXXVIII) où D est un dérivé du bore (par exemple un acide boronique ou un ester boronique), de l'étain (par exemple un groupe tri n-butyle étain) ou un atome d'halogène (par exemple le brome ou l'iode) en présence d'un dérivé métallique approprié (par exemple des dérivés du palladium, du zinc ou du cuivre) en présence d'une base ou non telle que le carbonate de potassium, le fluorure de potassium ou le phosphate de sodium dans un solvant ou mélange de solvant tel que le dioxane, l'éthylène glycol diméthyléther, le toluène, l'eau à une température variant de la température ambiante à  $120^{\circ}\text{C}$ . Dans le cas où le groupe Ar est un pyrazole, si la fonction NH libre de l'hétérocycle est présente, elle peut-être éventuellement protégée par un groupe protecteur (par exemple un groupe Boc), avant de réaliser la réaction de couplage catalyser par une espèce organométallique. En générale, au cours de la réaction de couplage, le groupe protecteur (spécialement si c'est un groupe Boc) s'enlève partiellement ou totalement du noyau pyrazole. La double liaison des hétérocycles (CXXIX) est ensuite hydrogénée avec un catalyseur métallique approprié dans le méthanol ou l'éthanol pour conduire aux dérivés (CXXX). Dans une dernière étape de synthèse, les amines de formule (CXXXI) sont obtenues par déprotection de la fonction amine des composés de formule (CXXX) par des méthodes connues de l'homme du métier. Elles comprennent entre autres l'utilisation d'acide trifluoroacétique ou d'acide chlorhydrique dans le dichlorométhane, le dioxane, le tétrahydrofurane ou le diéthyléther dans le cas d'une protection par un groupement Boc, et de pipéridine pour un groupement Fmoc, à des températures variant de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $100^{\circ}\text{C}$ .

Le mélange des deux énantiomères (CXXIV) et (CXXV) peut être séparé au moyen des méthodes connues de l'homme du métier. En particulier par une chromatographie haute pression ou super critique sur phase stationnaire chirale tel qu'un dérivé l'Amylose tris (3,5-diméthylphénylcarbamate) déposée sur un support de silice sphérique, ou par recristallisation en présence d'un acide optiquement actif tel que l'acide tartrique ou l'acide camphorsulfonique.

Dans les schémas 1 à 21, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. De façon générale, les dérivés avec un

groupe acide peuvent aussi être obtenus classiquement par hydrolyse des groupes cyano correspondant.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés  
5 de formules (XIV), (XV), (XVIII), (XXIV), (XXIX), (XXVIII), (XXXIII), (C), (CIX), (CX),  
(CXVII) et (CXXII). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des  
composés de formule (I).

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes  
10 à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente  
invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le  
tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de  
quelques composés selon l'invention.

**Exemple 1 : 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indène-1,4'-pipéridine]** (composé n°15)

**1.1 : 4-nitrophényl 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylate**

5 Dans un ballon de 1 l sont introduits 10 g de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 10,46 ml de triéthylamine, 270 ml de tétrahydrofurane, puis 15,13 g de paranitrophénylchloroformiate. Le milieu réactionnel est agité pendant deux heures à température ambiante puis filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par du dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse d'acide  
10 chlorhydrique 2N, puis deux fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 21,5 g de 4-nitrophényl 3,4-dihydroquinoline-1(2H)-carboxylate.

$M+H^+=299,5$

**1.2 : 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indène-1,4'-pipéridine]**

15 Dans un tube en verre de 10 ml sont introduits 0,4 g de 4-nitrophényl 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylate, 0,357 g du chlorhydrate de 4-spiroindène-pipéridine, 0,28 ml de triéthylamine et 2 ml d'eau. Le tube est scellé, puis chauffé à 150°C sous irradiation micro-ondes pendant 50 minutes. Du dichlorométhane est ajouté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et on évapore le solvant sous pression  
20 réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient d'heptane/acétate d'éthyle de 9/1 à 0/1. On obtient 0,393 g de 1'-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)spiro[indène-1,4'-pipéridine].

Point de fusion = 130-133 °C;  $M+H^+=345,3$

25 RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz),  $\delta$ (ppm) : 1,34 (m, 2H) ; 1,95-2,15 (m, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 3,15 (dt, 2H) ; 3,7 (t, 2H) ; 4,0 (m, 2H) ; 6,8 (d, 1H) ; 6,9 (d, 1H) ; 6,91-7 (m, 1H) ; 7,1-7,4 (m, 7H).

**Exemple 2 : 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2H)-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine-4-carbonitrile** (composé n° 17)

30 **2.1 : Chlorure de l'acide 3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carbamique**

A une solution de 5,5 g de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline et de 6,4 ml de triéthylamine dans 213 ml de dichlorométhane à 0°C, est ajouté 4,9 g de triphosgène. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 3h, puis est versé sur un mélange d'eau et de glace. Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du  
35 dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les

phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 7,8 g de 3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-carbonyl chlorure.

5  $M+H^+=196,4$

**2.2 : *N,N*-bis(2-chloroéthyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-carboxamide**

Dans un ballon de 500 ml est introduite une solution de 7 g de chlorure de l'acide 3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-carbamique dans 180 ml d'acétonitrile. On ajoute ensuite, 9,6 g de chlorhydrate de bis(2-chloroéthyl)amine et 14,83 g de carbonate de potassium  
10 et la réaction est mise sous agitation pendant 18h. L'acétonitrile est évaporé sous pression réduite et on ajoute ensuite de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient de  
15 dichlorométhane/méthanol de 1/0 à 95/5. On obtient 2,91 g de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-carboxamide.

$M+H^+=301,3 ; 303,4$

**2.3 : 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine-4-carbonitrile**

20 Dans un tricol de 25 ml est introduit 0,29 ml de phénylacétonitrile dans 6 ml de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite à 0°C, 0,38 g d'hydrure de sodium. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 min à température ambiante, puis à 0°C on ajoute 0,5 g de *N,N*-bis(2-chloroéthyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-carboxamide. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 3h, puis de la glace, de l'eau et de l'acétate  
25 d'éthyle sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient d'heptane/méthanol de 1/0 à 95/5. On obtient 2,91 g de 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)-4-phénylpipéridine-4-carbonitrile.

30 Point de fusion = 53-59 °C,  $M+H^+=346,3$

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,7-1,92 (m, 6H); 2,6 (t, 2H); 3,05 (dt, 2H); 3,48 (t, 2H); 3,8 (m, 2H); 6,78 (t, 1H); 6,84-7 (m, 3H); 7,11-7,31 (m, 5H).

**Exemple 3 : Chlorhydrate de la 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-  
35 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine (composé N°26)**

**3.1 : 4-nitrophényl 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate**

Dans un ballon de 100 ml est introduit 1 g de 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine, 1,03 ml de triéthylamine, 27 ml de tétrahydrofurane, puis 1,5 g de paranitrophénylchloroformiate. Le milieu réactionnel est agité pendant trois heures à température ambiante puis filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par du dichlorométhane, lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N, puis deux fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 2,1 g de 4-nitrophényl 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate.

10 M+H<sup>+</sup>=301

**3.2 : 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine**

Dans un tube en verre de 10 ml est introduit 0,2 g de 4-nitrophényl 2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazine-4-carboxylate, 0,1 g de 3-pyrrolin-3-ylpyridine, et 1,5 ml d'eau. Le tube est scellé, puis chauffé à 100°C sous irradiation micro-ondes pendant 35 minutes. Du dichlorométhane est ajouté. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient de dichlorométhane/méthanol de 1/0 à 95/5. On obtient 0,19 g de 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine

20 M+H<sup>+</sup>=310

**3.3 : Chlorhydrate de la 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine**

Dans un ballon de 25 ml contenant 0,18 g de 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine est additionné 5,82 ml d'une solution 0,2N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant 10 min. Après évaporation, on reprend le résidu dans l'éther. Le précipité est filtré puis séché sous vide. On obtient 0,12 g du chlorhydrate de la 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine.

30 Point de fusion =60-90 °C, M+H<sup>+</sup>=310,4

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,9-2,18 (m, 1H) ; 2,2-2,4 (m, 1H) ; 3,3-3,9 (m, 7H) ; 4,08-4,4 (m, 2H) ; 6,7-6,9 (m, 3H) ; 7-7,12 (m, 1H) ; 7,9 (dd, 1H) ; 8,4 (d,1H) ; 8,7(d, 1H) ; 8,8(d,1H).

35 **Exemple 4 :** 1-((4-[3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pipéridin-1-

yl)carbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline (composé n°25)

**4.1 : 1-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline**

Dans un ballon de 500 ml on introduit 15,4 g de 1,1'-carbonyldimidazole, 125 ml de tétrahydrofurane et 9,43 ml de 1,2,3,4-tétrahydroquinoline. Le milieu réactionnel est mis au reflux pendant 20 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 16,04 g de 1-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline.

$$M+H^+=228$$

**4.2 : Iodure de 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-3-ium.**

Dans un ballon de 500 ml on introduit 13,3 g de 1-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 133 ml d'acétonitrile et 14,6 ml d'iodométhane. La réaction est mise sous agitation pendant 20h, puis le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 23 g d'iodure de 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-3-ium.

$$M+H^+=242$$

**4.3 : Ethyl 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylate**

Dans un ballon de 500 ml on introduit 16,5 g d'iodure de 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)-3-méthyl-1*H*-imidazol-3-ium, 224 ml de dichlorométhane et 8,45 g d'isonipecotate d'éthyle, puis 31,22 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant 20 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 15,2 g d'éthyl 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylate.

$$M+H^+=317$$

**4.4 : acide 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylique**

Dans un ballon de 1 l, on introduit 11,2 g d'éthyl 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylate, 443 ml d'éthanol et 163 ml d'une solution aqueuse 1N de soude. Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pendant 4h30. L'éthanol est évaporé sous pression réduite et on ajoute ensuite une solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient 9.5 g d'acide 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylique.

M+H<sup>+</sup>=289

**4.5 : 1-({4-[3-(2,6-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pipéridin-1-yl}carbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,3 g d'acide 1-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-ylcarbonyl)pipéridine-4-carboxylique, 11 ml de diméthylformamide, 0,67 g de O-benzotriazol-1-yl-N,N',N'-tétraméthyluronium tétrafluoroborate, 0,028 g de 1-hydroxybenzotriazole, 0,91 ml de diisopropyléthylamine, puis 0,32 g de 2,6-dichloro-N'-hydroxybenzèncarboximidamide. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1h30 puis chauffé à 95°C pendant 20 heures. De l'eau est ajoutée et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient d'heptane/acétate d'éthyle de 0/1 à 1/1. On obtient 0,18 g de 1-({4-[3-(2,6-dichlorophényl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]pipéridin-1-yl}carbonyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline.

Point de fusion =63-68°C, M+H<sup>+</sup>=457

RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 200MHz), δ(ppm) : 1,6-1,92 (m, 4H) ; 1,98-2,14 (m, 2H) ; 2,72 (t, 2H) ; 3,1 (dt, 2H) ; 3,32-3,56 (m, 3H) ; 3,7 (dt, 2H) ; 6,75-7,1 (m, 4H) ; 7,58-7,3 (m,3H).

**Exemple 5 : Chlorhydrate de la 1-[(4-pyridin-4-yl)pipéridin-1-yl]carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline (composé n°4)**

**5.1 : tert-butyl 4-(((trifluorométhyl)sulfonyl)oxy)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate**

Dans un tricol de 250 ml sous azote, on ajoute goutte à goutte 5,52 ml d'une solution 2,5 N de *n*-butyl lithium dans de l'hexane à une solution de 2,11 ml de diisopropylamine dans 20 ml de tétrahydrofurane refroidi à -78°C. Après ½ heure d'agitation, on ajoute 2,5 g de 1(N)-boc-4-pipéridone dans le tétrahydrofurane (10 ml) à 0°C. Finalement, toujours à 0°C, on ajoute 4,71 g de N-phényltrifluorométhanesulfonimide. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on évapore le tétrahydrofurane et on purifie le produit par filtration rapide sur alumine en utilisant comme éluant un mélange d'heptane/acétate d'éthyle 9/1. On obtient 3,35 g du tert-butyl 4-(((trifluorométhyl)sulfonyl)oxy)-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,44 (s, 9H) ; 2,41 (m, 2H) ; 3,6 (t, 2H, J=5,7Hz) ; 4,0 (m, 2H) ; 5,74 (s, 1H).

**5.2 : tert-butyl 3,6-dihydro-4,4'-bipyridine-1(2*H*)-carboxylate**

Dans un tricol de 100 ml sous azote, on introduit 1 g de *tert*-butyl 4-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydropyridine-1(2*H*)-carboxylate, 0,256 g de chlorure de lithium, 1,418 g de carbonate de potassium, 1,05 g de 4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridine et 0,209 g de tétrakistriphénylphosphine palladium dans 15 ml de 1,2-diméthoxyéthane ; on porte au reflux pendant 1 h 30. On laisse le milieu revenir à température ambiante, on ajoute 100 ml d'eau et la phase aqueuse est extraite avec 3 fois 80 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium, et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un gradient d'éluant dichlorométhane à dichlorométhane/méthanol/ammoniaque 90/10/1. On obtient 0,821 g de *tert*-butyl 3,6-dihydro-4,4'-bipyridine-1(2*H*)-carboxylate.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,44 (s, 9H) ; 2,4 (m, 2H) ; 3,6 (t, 2H, J=5,7Hz) ; 4,0 (m, 2H) ; 5,95 (s<sub>el</sub>, 1H,) ; 8,45(m,1H) ; 7,4-7,7(m,3H).

#### **5.3 : *tert*-butyl 4-pyridin-4-ylpipéridine-1-carboxylate**

Dans un réacteur haute pression, sous azote, 0,336 g de Pd/C 5 % est additionné à 0,821 g du *tert*-butyl 3,6-dihydro-4,4'-bipyridine-1(2*H*)-carboxylate solubilisé dans 65 ml de méthanol. Le mélange de réaction est mis sous une pression de 3 atmosphères d'hydrogène, à 25°C, et agité mécaniquement pendant 1 heure. Le palladium est filtré sur papier Whatman (marque déposée) et est lavé par du méthanol. Le solvant est évaporé, puis le résidu est chromatographié sur gel de silice, gradient d'éluant heptane/acétate d'éthyle (8/2) à heptane/acétate d'éthyle (1/1). On obtient 0,552 g de *tert*-butyl-4-pyridin-4-ylpipéridine-1-carboxylate.

M+H<sup>+</sup>=263

#### **5.4 : 4-pipéridin-4-ylpyridine**

Dans un ballon de 25 ml contenant 0,552 g de *tert*-butyl 4-pyridin-4-ylpipéridine-1-carboxylate, on additionne goutte à goutte 1,54 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans du dioxane à l'aide d'une ampoule à addition. On maintient l'agitation pendant 1 heure. Le produit est ensuite concentré sous vide puis traité par une solution aqueuse 1N de soude. La phase aqueuse est extraite 3 fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. On obtient 0,341 g de 4-pipéridin-4-ylpyridine.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,9-2,2 (m, 8H) ; 3 (m, 1H) ; 3,3 (m, 1H) ; 7,1 (d, 2H,), 8,45(d,2H).

#### **5.5 : 1-[(4-pyridin-4-ylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline**

Dans un ballon de 50 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,12g de

1,2,3,4-tétrahydroquinoline, 9 ml de dichlorométhane et 0,16 ml de triéthylamine. On ajoute à 0°C, 0,09 g de triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant 18 h. On rajoute ensuite 0,147 g de 4-pipéridin-4-ylpyridine et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 60 h, puis mis au reflux pendant 12 h. On ajoute 20 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,11 g de 1-[(4-pyridin-4-ylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline.

$M+H^+=322,2$

**5.6 : Chlorhydrate de la 1-[(4-pyridin-4-ylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline**

Dans un ballon de 25 ml on introduit 0,11 g de 1-[(4-pyridin-4-ylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline dissous dans 3 ml de dichlorométhane. On additionne ensuite 3,5 ml d'une solution 0,2N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant 10min. Après évaporation, on reprend le résidu dans de l'acétate d'éthyle. Le précipité est filtré puis séché sous vide. On obtient 0,09 g de chlorhydrate de la 1-[(4-pyridin-4-ylpipéridin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline.

Point de fusion = 198°C,  $M+H^+=322,2$ ,

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 200MHz),  $\delta$ (ppm) : 1,5-2 (m, 6H) ; 2,6-3,2 (m, 5H) ; 3,5 (t, 2H) ; 3,8-4 (m, 2H) ; 6,75-7,2 (m, 4H) ; 7,9 (d,2H) ; 8,8 (d,2H).

**Exemple 6 : Chlorhydrate de la 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline (composé n°119)**

**6.1 : tert-butyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate**

Dans un ballon de 500 ml sous atmosphère d'azote sont placés 2,75 g de l'ester terbutylique de l'acide 3,4-dihydro-, 1(2H)-quinoxaline carbamique, 117 ml de dichlorométhane et 5,8 ml de diisopropyléthylamine. On ajoute à 0°C, 1,74 g de triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant trois heures. On rajoute ensuite 2 ml de diisopropyléthylamine et 1,83 g de 3-pyrrolidin-3-ylpyridine et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures. On ajoute 200 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. On rassemble les phases

organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 3,72 g de *tert*-butyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxylate.

5  $M+H^+=409,3$

**6.2 : 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline**

Dans un ballon de 250 ml on introduit 3,72 g de *tert*-butyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxylate dissous dans 18,2 ml de dioxane. On additionne ensuite 34,1 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxane. On maintient l'agitation pendant trois heures. Après évaporation, on reprend le résidu dans du dichlorométhane et une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 2,6 g de 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline.

15  $M+H^+=309,3$

**6.3 : 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 0,2 g 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline dissous dans 22 ml de dichlorométhane. On additionne ensuite 0,29 ml de N-butyraldéhyde puis 0,27 g de triacétoxy borohydrure de sodium et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures. On ajoute une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis la phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,032 g de 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydro quinoxaline.

25  $M+H^+=365,3$

**6.4 : Chlorhydrate de la 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline**

Dans un ballon de 10 ml on introduit 0,032 g de 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline dissous dans 0,9 ml de dichlorométhane. On additionne ensuite 0,45 ml d'une solution 0,2N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant dix minutes. Après

35

évaporation, on obtient 0,030 g de chlorhydrate de la 1-butyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline.

Point de fusion =191°C, M+H<sup>+</sup>=365,3

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 0,86 (t, 3H) ; 1,17-1,39 (m, 1H) ; 1,39-1,6  
5 (m, 1H) ; 1,9-2,35 (m, 1H) ; 3,1-3,9 (m, 14H) ; 6,43-6,54 (m, 1H) ; 6,6-6,69 (m, 1H) ;  
6,75-6,88 (m, 1H) ; 7,97 (dd, 1H) ; 8,45 (dd,1H) ; 8,77 (dd,1H) ; 8,82 (dd,1H).

**Exemple 7 : Chlorhydrate du *N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide** (composé n°110)

10 **7.1 :** ***N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide**

Dans un ballon de 50 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,25 g de 1-  
[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline, 8,1 ml de  
dichlorométhane et 0,5 ml de diisopropylethylamine. On ajoute à 0°C, 0,12 g de  
15 triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant  
une heure et demie. On rajoute ensuite 0,5 ml de diisopropyléthylamine et 2,03 ml d'une  
solution 2N de diméthylamine dans le tétrahydrofurane et le mélange réactionnel est mis  
sous agitation pendant dix huit heures. On ajoute de l'eau, puis la phase aqueuse est  
extraite trois fois au dichlorométhane. On rassemble les phases organiques, on sèche  
20 sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu est  
chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 90/10.  
On obtient 0,22 g de *N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-  
dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide.

M+H<sup>+</sup>=380,3

25 **7.2 :** **Chlorhydrate du *N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide**

Dans un ballon de 10 ml, on introduit 0,157 g de *N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-  
ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide dissous dans  
8,1 ml de dichlorométhane. On additionne ensuite 4,08 ml d'une solution 0,1N d'acide  
30 chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant dix minutes. Après  
évaporation, on obtient 0,156 g de chlorhydrate de *N,N*-diméthyl-4-[(3-pyridin-3-  
ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2*H*)-carboxamide .

Point de fusion =181°C, M+H<sup>+</sup>=380,3

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,87-2,15 (m, 1H) ; 2,15-2,33 (m, 1H) ;  
35 2,75 (s, 6H) 3,2-3,9 (m, 9H) ; 6,8-6,98 (m, 3H) ; 7-7,1 (m, 1H) ; 7,85 (dd, 1H) ; 8,35

(dd,1H) ; 8,7 (dd,1H) ; 8,75 (dd,1H).

**Exemple 8 : Méthyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate** (composé n°118)

5 Dans un ballon de 50 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,25 g de 1-  
 [(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline, 8,1 ml de  
 dichlorométhane et 0,3 ml de diisopropyléthylamine. On ajoute à 0°C, 0,12 g de  
 triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant  
 trois heures. On rajoute ensuite 0,5 ml de diisopropyléthylamine et 0,33 ml de méthanol  
 10 et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant vingt quatre heures. Une  
 solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane sont  
 ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases  
 organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en  
 chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous  
 15 pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de  
 dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,112 g de méthyl 4-[(3-pyridin-3-  
 ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate.

Point de fusion =83°C,

20 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,8-2,1 (m, 1H) ; 2,1-2,3 (m, 1H) ; 3,1-3,5  
 (m, 5H) ; 3,6-3,9 (m, 4H) ; 3,7 (s, 3H) ; 6,85-7,1 (m, 2H) ; 7,35 (dd, 1H) ; 7,63-7,8  
 (m,1H) ; 8,38- 8,54 (m, 3H).

**Exemple 9 : Chlorhydrate de la 1-acétyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline** (composé n°120)

25 **9.1 :** 1-acétyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-  
 tétrahydroquinoxaline

Dans un ballon de 10 ml sont placés 0,25 g de 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-  
 yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline et 1,05 ml d'anhydride acétique. Le milieu  
 réactionnel est porté au reflux pendant deux heures, puis on ajoute à 0°C une solution  
 30 d'ammoniaque dans l'eau. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle.  
 On rassemble les phases organiques, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le  
 solvant sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un  
 mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,284 g de 1-acétyl-4-[(3-  
 pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline.

35 M+H<sup>+</sup>=351,3

**9.2 : Chlorhydrate de la 1-acétyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline**

Dans un ballon de 25 ml on introduit 0,284 g de 1-acétyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline dissous dans 4,05 ml de d'une solution 0,2N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant dix minutes. Après évaporation, on obtient 0,126 g de chlorhydrate de la 1-acétyl-4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoxaline

Point de fusion =201°C,  $M+H^+=351,3$ ,

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 200MHz),  $\delta$ (ppm) : 1,9-3,9 (m, 2H) ; 2,14 (s, 3H) ; 3-4,1 (m, 9H) ; 6,9-7,2 (m, 4H) ; 7,93 (dd, 1H) ; 8,3 (dd,1H) ; 8,7 (dd,1H) ; 8,75 (dd,1H).

**Exemple 10 : Chlorhydrate du {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl}méthanol (composé n°82)**

**10.1 : Méthyl 3-amino-4-hydroxybenzoate**

Dans un tricol de 500 ml est introduit 100ml de méthanol, puis à 0°C, on ajoute goutte à goutte 9,75 ml de chlorure d'acétyle. On ajoute ensuite à 0°C, 5 g d'acide 3-amino-4-hydroxybenzoïque puis le milieu réactionnel est agité pendant dix huit heures à température ambiante. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'eau est ensuite ajoutée à 0°C, et le mélange est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite pour conduire à 5,16 g de méthyl 3-amino-4-hydroxybenzoate.

$M+H^+=168,2$

**10.2 : Méthyl 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-carboxylate**

Dans un ballon de 500 ml est dissous 5,16g de méthyl 3-amino-4-hydroxybenzoate dans 100 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 17,06 g de carbonate de potassium puis 7,98 ml de dibromoéthane. Le milieu réactionnel est chauffé à 110°C sous agitation pendant cinq heures. Après évaporation du solvant, on ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, puis séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de heptane/acétate d'éthyle 6/4. On obtient 3,61 g de méthyl 3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-6-carboxylate.

$M+H^+=194,3$

**10.3 : Méthyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-**

**benzoxazine-6-carboxylate**

Dans un ballon de 250 ml sous atmosphère d'azote sont placés 1,8 g de méthyl 3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6-carboxylate, 93,2 ml de dichlorométhane et 4,62 ml de diisopropyléthylamine. On ajoute à 0°C, 1,38 g de triphosgène, puis la réaction est  
5 laissée sous agitation à température ambiante pendant trois heures. On rajoute ensuite 1,62 ml de diisopropyléthylamine et 1,45g de 3-pyrrolidin-3-ylpyridine et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures. Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont  
10 rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 2,39 g de méthyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6-carboxylate.

15 Point de fusion =61°C, M+H<sup>+</sup>=368,3

**10.4 : {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl}méthanol**

Dans un ballon de 100 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,4 g de méthyl 4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazine-6-carboxylate  
20 et 10 ml de dichlorométhane. La température du milieu réactionnel est abaissée à -78°C, puis on ajoute 5,44ml d'une solution molaire d'hydrure de diisopropyle aluminium dans l'hexane. La réaction est laissée sous agitation à -78°C pendant dix huit heures. On hydrolyse le mélange réactionnel par du méthanol, puis une solution de soude aqueuse et ensuite par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.  
25 La phase aqueuse est extraite trois fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 90/10. On obtient 0,21 g de {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl}methanol.  
30

M+H<sup>+</sup>=340,3

**10.5 : Chlorhydrate du {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl}méthanol**

Dans un ballon de 50 ml on introduit 0,21 g de {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-6-yl}méthanol dissous dans 6,19 ml d'une  
35

solution 0,1N d'acide chlorhydrique dans l'éther. On maintient l'agitation pendant dix minutes. Après évaporation, le résidu est trituré dans de l'éther éthylique, puis le solide est filtré pour obtenir après séchage sous vide, 0,108 g de chlorhydrate du {4-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)méthanol.

5 Point de fusion =273°C, M+H<sup>+</sup>=351,3

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,9-2,2 (m, 1H) ; 2,2-2,45 (m, 1H) ; 3,3-4,4 (m, 9H) ; 4,32 (s, 3H) ; 6,68-6,88 (m, 2H) ; 7,01 (s, 1H) ; 7,83 (dd, 1H) ; 8,32 (dd,1H) ; 8,7 (dd,1H) ; 8,79 (dd,1H).

10 **Exemple 11 : Sel sodique du 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylic acid** (composé n°79)

**11.1 : Chlorhydrate de méthyl 1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate**

Dans un ballon de 500 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,93 g d'acide 1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylique et 100 ml de méthanol. On ajoute à 0°C, 0,46 ml de chlorure de thionyle, puis la réaction est mise sous agitation au reflux pendant 15 trois heures. Après évaporation du solvant, le résidu est trituré dans l'éther éthylique puis le solide obtenu est filtré et séché sous vide. On obtient 1,13 g de chlorhydrate de méthyl 1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate.

M+H<sup>+</sup>=192,3

20 **11.2 : Méthyl 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate**

Dans un ballon de 100 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,6 g de chlorhydrate de méthyl 1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate, 13,2 ml de dichlorométhane et 2,54 ml de diisopropyléthylamine. On ajoute à 0°C, 0,31 g de 25 triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant trois heures. On rajoute ensuite 0,39 g de 3-pyrrolidin-3-ylpyridine et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures. De l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite trois fois au 30 dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice par un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 0,675 g de méthyl 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate.

M+H<sup>+</sup>=366,4

35 **11.3 : Sel sodique de l'acide 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-**

**1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylique**

Dans un ballon de 50 ml sont placés 0,2 g de méthyl 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylate et 5,5 ml d'un mélange de tétrahydrofurane/méthanol/eau (v/v/v=1/1/1). On ajoute, 0,046 g d'hydroxyde de lithium, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant dix huit heures et chauffé à 40°C pendant deux heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur 8 g de résine DOWEX 50WX8 et le mélange hétérogène est mis sous agitation jusqu'à disparition du produit de la phase liquide (suivi par CCM). La résine est filtrée, puis lavée successivement par de l'eau, du tétrahydrofurane et de l'acétonitrile. On décroche le composé au moyen d'une solution d'ammoniaque 2N dans le méthanol, et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par du méthanol et on ajoute 0,95 ml d'une solution 0,5M de méthylate de sodium dans le méthanol. Le solvant est évaporé sous pression réduite et on obtient 0,176 g de sel sodique de l'acide 1-[(3-pyridin-3-ylpyrrolidin-1-yl)carbonyl]-1,2,3,4-tétrahydroquinoline-6-carboxylique.

Point de fusion = 197-202°C,  $M+H^+$  = 352,3,

RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 200MHz),  $\delta$ (ppm) : 1,5-2 (m, 1H) ; 2,1-2,4 (m, 3H) ; 3,1-3,7 (m, 5H) ; 6,5-6,67 (m, 1H) ; 7-7,18 (m, 1H) ; 7,5-7,72 (m, 2H) ; 8,23-8,4 (dd, 1H).

**Exemple 12: [4-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone** (composé n°161)

On dissous 0,3 g de 4-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline dans 10 ml de dichlorométhane et 0,1 ml de *N*-méthylmorpholine. On ajoute à 0°C, 0,118 g de triphosgène, puis la réaction est laissée sous agitation à température ambiante pendant quatre heures. On rajoute ensuite 0,208 g de dichlorhydrate de 4-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazole et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures. Une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'eau et du dichlorométhane sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice une première fois par un gradient de mélange de dichlorométhane/méthanol 1/0 à 85/5 puis une seconde fois par un gradient de mélange de dichlorométhane/Acétate d'éthyle/méthanol 1/0/0 à 70/25/5. On obtient 0,064 g de [4-(4-Methanesulfonyl-benzyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl]-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone.

Point de fusion =239°C, M+H<sup>+</sup>=466,3

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,79-1,91 (m, 1H) ; 2,09-2,21 (m, 1H) ; 3,11-3,44 (m, 4H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,44-3,68 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 1H) ; 4,68 (s, 2H) ; 6,48-6,6 (m,2H) ; 6,7-6,79 (m, 1H) ; 6,81-6,89 (m, 1H) ; 7,32-7,65 (sl, 1H) ; 7,51 (d, 2H) ,  
5 7,89 (d, 2H).

**Exemple 13** : **N-Piperidin-1-yl-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide** (exemple 172)

10 **13.1 : tert-butyl 4-(4-cyanophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate**

Dans un tube en verre de 20 ml sont introduits 1 g de 3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 10 ml de N-méthylpyrrolidinone, 0,57 g de 4-fluorobenzonitrile et 0,96 g de tert-butylate de potassium. Le milieu réactionnel est agité pendant 5 min, additionné d'eau et extrait 3 fois avec de l'éther diéthylique. Les  
15 phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un gradient d'acétate d'éthyle de 3.5% à 35% dans l'heptane. On obtient 0,9 g de tert-butyl 4-(4-cyanophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate.

20 M+H<sup>+</sup>=336

**13.2 : Acide 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoïque**

Dans un tube en verre sont introduits 3,2 g de tert-butyl 4-(4-cyanophenyl)-3,4-dihydroquinoxaline-1(2H)-carboxylate et 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le tube  
25 est scellé, puis chauffé à 100°C sous irradiation micro-ondes pendant 2 fois 1 heure. Après refroidissement, le précipité est filtré, rincé avec de l'eau et séché sous vide à 40°C. On obtient 3,0 g d'acide 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoïque. Le filtrat est additionné à 4°C de soude 1N jusqu'à pH basique puis extrait avec du dichlorométhane. La phase aqueuse est additionnée d'acide citrique jusqu'à pH=3-4 et extraite 3 fois avec  
30 du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué avec un gradient de méthanol de 1% à 2% dans le dichlorométhane. On obtient ainsi une quantité additionnelle de 0,8 g d'acide 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoïque.

35 M+H<sup>+</sup>=255

**13.3 : 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoate de méthyle**

Dans un ballon de 250 ml muni d'un agitateur magnétique, sont introduits 3,8 g d'acide 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoïque et 70 ml de méthanol. 4,4 ml d'acide sulfurique 97% sont ajoutés goutte à goutte et le milieu réactionnel est agité 18 h à température ambiante. Le méthanol est partiellement évaporé. La solution restante est versée sur un mélange eau plus glace, neutralisée par addition lente d'hydrogénocarbonate de sodium et extraite 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué avec un gradient d'acétate d'éthyle de 10% à 20% dans l'heptane. On obtient 2,8g de 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoate de méthyle.

M+H<sup>+</sup>=269

15

**13.4 : 4-[4-{{3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl}carbonyl}-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl]benzoate de méthyle.**

Dans un tricol muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 2,7 g de 4-(3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl)benzoate de méthyle et 50 ml de dichlorométhane. Après refroidissement à 4°C sont ajoutés successivement 4,2 ml de triéthylamine et 1,19 g de triphosgène. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h. 2,11 g de dichlorhydrate de 4-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazole et 1,4 ml de triéthylamine sont alors introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un gradient de méthanol de 1,5% à 3% dans le dichlorométhane. On obtient 4,2g de 4-[4-{{3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl}carbonyl}-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl]benzoate de méthyle.

25  
30

M+H<sup>+</sup>=432

**13.5 : Acide 4-[4-{{3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl}carbonyl}-3,4-dihydroquinoxalin-1(2H)-yl]benzoïque**

Dans un ballon de 250 ml muni d'un agitateur magnétique et placé dans un bain de glace, sont introduits 4,2 g de 4-[4-{{3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl}carbonyl}-3,4-

35

dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]benzoate de méthyle et 50 ml d'un mélange tétrahydrofurane-méthanol-eau 2/1/1. 1,63 g d'hydroxyde de lithium monohydrate sont additionnés et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h. Après évaporation des solvants organiques, de l'acide citrique est ajouté jusqu'à pH 5. Le précipité est filtré et séché sous vide. On obtient 3,87 g d'acide 4-[4-[[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl]-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]benzoïque.

$$M+H^+=418$$

**13.6 : N-Piperidin-1-yl-4-{4-[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-quinoxalin-1-yl}-benzamide**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique sont introduits 0,4 g d'acide 4-[4-[[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl]-3,4-dihydroquinoxalin-1(2*H*)-yl]benzoïque, 0,19 g de 1-aminopiperidine, 0,26 g d'hydroxybenzotriazole, 0,37 g d'EDC.HCl et 7 ml d'un mélange dioxane-diméthylformamide 5/2. Le mélange réactionnel est agité pendant 20h à température ambiante et concentré sous vide. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un mélange dichlorométhane/acétone/méthanol/NH<sub>4</sub>OH 88/10/2/0,2 puis 82/15/3/0,3. Après trituration dans l'éther éthylique, on obtient 0,28 g de N-piperidin-1-yl-4-{4-[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-quinoxalin-1-yl}-benzamide.

Point de fusion =251°C;  $M+H^+=500$

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,38 (m, 2H) ; 1,60 (m, 4H) ; 1,87 (m, 1H) ; 2,22 (m, 1H) ; 2,81 (m, 4H) ; 3,15 – 3,5 (m, 4H) ; 3,5 – 3,65 (m, 2H) ; 3,7– 3,9 (m, 3H) ; 6,83 (m, 2H) ; 7,04 (m, 2H) ; 7,25 (d, 2H) ; 7,4 (m, 1H) ; 7,60 (m, 1H) ; 7,75 (d, 2H) ; 9,16 (s, 1H) ; 12,62 (s, 1H).

**Exemple 14 : N-Cyclopropyl-2-methoxy-4-{4-[3-(1*H*-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2*H*-quinoxalin-1-yl}-benzamide (exemple N°78)**

**14.1 : 4-(3-Methoxy-4-methoxycarbonyl-phenyl)-3,4-dihydro-2*H*-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester**

Dans un tricol de 50 ml sont introduits 0,64 g de 3,4-dihydro-2*H*-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 1,44 g de phosphate de potassium et 0,15 g de catalyseur de Solvias I (Palladium, [bis(bicyclo[2.2.1]hept-2-yl)phosphine]chloro[2'-(diméthylamino-κN)[1,1'-biphenyl]-2-yl-κC]- (9Cl) . Le mélange est dégazé et mis sous

atmosphère d'azote. 1 g de 4-bromo-2-méthoxybenzoate de méthyle et 14 ml de diméthoxyéthane sont ajoutés. Le milieu réactionnel est à nouveau dégazé puis placé sous atmosphère d'azote et agité à 100°C pendant 18h. Il est versé sur de l'eau glacée, neutralisé par addition de chlorure d'ammonium solide et extrait par de l'acétate d'éthyle.

5 La phase organique est lavée avec de l'eau et une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice élué par un gradient heptane-acétate d'éthyle 96/4 à 60/40. On obtient 1,1 g de 4-(3-methoxy-4-methoxycarbonyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester

10 sous forme d'huile incolore.

$$M+H^+ = 399$$

**14.2 : Ester méthylique de l'acide 4-(3,4-Dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-2-methoxy-benzoïque.**

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique sont introduits 1,0 g de 4-(3-methoxy-4-methoxycarbonyl-phenyl)-3,4-dihydro-2H-quinoxaline-1-carboxylic acid tert-butyl ester dans 10 ml de dioxane. 10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane sont additionnés. Après 18h d'agitation à température ambiante le milieu

20 réactionnel est concentré sous vide. On obtient 1 g d' ester méthylique de l'acide 4-(3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-2-methoxy-benzoïque.

$$M+H^+ = 299$$

**14.3 : Ester méthylique de l'acide 2-Methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoïque.**

Dans un tricol muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 0,92 g de l'ester méthylique de l'acide 4-(3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl)-2-methoxy-benzoïque et 15 ml de dichlorométhane. Après refroidissement à +4°C sont ajoutés successivement 1,92 mL de triéthylamine et 0,33 g de triphosgène. Le milieu

30 réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h. 0,64 g de dichlorhydrate de 4-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazole sont alors introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ; la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué

35 par un gradient de méthanol de 2% à 4% dans le dichlorométhane. Le produit obtenu

est rechromatographié sur gel de silice élué par un gradient de dichlorométhane - méthanol 99/1 à 92/8. On obtient 1,06 g de 2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoic acid methyl ester.

$$M+H^+ = 462$$

5

**14.4 : Acide 2-Methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoïque.**

Dans un ballon de 50 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 1,06 g d'ester méthylique de l'acide 2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoïque  
10 dans 12 ml d'un mélange tétrahydrofurane – eau 1/1. 0,39 g d'hydroxyde de lithium sont ajoutés et le mélange réactionnel est agité pendant 18h. Le milieu est dilué avec de l'eau et acidifié par addition d'acide citrique. Le précipité formé est filtré et lavé avec de l'eau. Après séchage sous vide, on obtient 0,82 g d'acide 2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoïque.  
15

$$M+H^+ = 448$$

**14.5 : N-Cyclopropyl-2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère d'azote, sont introduits 0,22 g d'acide 2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzoïque, 0,06 g de cyclopropylamine, 0,13 g d'hydroxybenzotriazole, 0,19 g de chlorhydrate du 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 3,5 ml d'un mélange dioxane-diméthylformamide 5/2. Le mélange réactionnel est agité pendant 20h à température  
25 ambiante et concentré partiellement sous vide. Il est dilué avec de l'eau et extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée plusieurs fois avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un gradient dichlorométhane/ méthanol 99/1 à  
30 90/10. Après trituration dans l'éther éthylique, on obtient 0,15g de N-Cyclopropyl-2-methoxy-4-{4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)-pyrrolidine-1-carbonyl]-3,4-dihydro-2H-quinoxalin-1-yl}-benzamide.

$$\text{Point de fusion} = 100^\circ\text{C}; M+H^+ = 487$$

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 0,54 (m, 2H) ; 0,71 (m, 2H) ; 1.83 (m, 1H) ; 2.16 (m, 1H) ; 2,81 (m, 1H) ; 3,12 – 3,45 (m, 4H) ; 3,5 – 3,65 (m, 2H) ; 3,7– 3,9 (m,  
35

3H) ; 3,83 (s,3H); 6,82 (m, 4H) ; 7,04 (m, 2H) ; 7,38 (m, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 7,70 (d, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 12,62 (s, 1H).

**Exemple 15 : (4-Difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone (example 163)**

**15.1 : 4-Difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-tert butyle carbamate**

Dans un ballon de 25 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère d'azote sont introduits 0,17 g de 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid tert-butyl ester, 0,2 ml de tributylphosphine et 1 ml de N-méthylpyrrolidinone . Le mélange est porté à 155°C et additionné par petites fractions de 0,21 g de chlorodifluoroacétate de sodium et 1 ml de N-méthylpyrrolidinone. Il est ensuite chauffé 155°C pendant 1h et concentré sous pression réduite. Le résidu est additionné d'eau et de dichlorométhane. La phase organique est concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice élué avec du dichlorométhane. On obtient 0,11 g de 4-difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-tert butyle carbamate.

**15.2 : 4-Difluoromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline**

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique sont introduits 0,11 g 4-difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-tert butyle carbamate dans 10 ml de dichlorométhane. 6 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane sont additionnés. Après 6h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré sous vide. On obtient 0,07 g de 4-difluoromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline.

25

**15.3 : (4-Difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone (fumarate)**

Dans un tricol muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 0,07 g de 4-difluoromethylene-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline et 5 ml de dichlorométhane. Après refroidissement à +4°C sont ajoutés successivement 0,11 ml de triéthylamine et 0,39 ml d'une solution de phosgène à 20% dans le toluène. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2h. Le milieu réactionnel est refroidit dans un bain de glace et 0,08 g de 3-pyrrolidin-3-yl-pyridine dans 2 ml de dichlorométhane sont alors introduits. Le mélange est agité à température ambiante pendant 18h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution 1N de soude ; la phase

35

organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un mélange dichlorométhane - méthanol 98/2. On obtient 0,05 g de (4-difluoromethylene-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)-(3-pyridin-3-yl-pyrrolidin-1-yl)-methanone qui sont traités par l'acide fumarique dans un mélange éthanol - ether diisopropylique pour donner le fumarate.

$$M+H^+=356$$

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,9-2,05 (m, 1H) ; 2,15-2,3 (m, 1H) ; 3,2 - 3,45 (m, 6H) ; 3,55 - 3,85 (m, 3H) ; 6,62 (m, 7.6H) ; 6,98-7,10 (m, 2H) ; 7,22 (t, 1H) ; 7,37 (m, 1H) ; 7,54 (d, 1H) ; 7,71 (m, 1H) ; 8,4-8,52 (m, 2H).

10

**Exemple 16 :** (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone (composé n°159)

**16.1 :** 3-Trifluoromethanesulfonyloxy-2,5-dihydro-pyrrole-1-tert-butyl carbamate

Dans un tricol de 500 ml sous azote, on ajoute goutte à goutte 27 ml d'une solution 2,5 N de *n*-butyl lithium dans l'hexane à une solution de 9,86 ml de diisopropylamine dans 40 ml de tétrahydrofurane refroidi à -78°C. Après 1/4 d'heure d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de 10 g de 3-Oxo-pyrrolidine-1-tert-butyle carbamate dans 40 ml de tétrahydrofurane à -78°C. Finalement, toujours à -78°C, on ajoute 21,22 g de N-phényltrifluorométhanesulfonimide. Après 14 heures d'agitation à température ambiante, on évapore le tétrahydrofurane et on purifie le produit sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de cyclohexane/ether 9/1. On obtient 10,2 g de 3-Trifluoromethanesulfonyloxy-2,5-dihydro-pyrrole-1-tert-butyl carbamate en mélange 1/1 avec du C,C,C-Trifluoro-*N*-phenyl-methanesulfonamide.

25

$$(M-tbu)+H^+=262$$

**16.2 : Trifluoro-methanesulfonic acid 2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester**

Dans un ballon de 500 ml sont placés 10,2 g de 3-Trifluoromethanesulfonyloxy-2,5-dihydro-pyrrole-1-tert-butyl carbamate en mélange 1/1 avec du C,C,C-Trifluoro-*N*-phenyl-methanesulfonamide dans 50 ml de dioxanne. On ajoute ensuite doucement, 120,5 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxanne. Le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant 3h. Le dioxanne est évaporé et on purifie le produit sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de dichlorométhane/méthanol 95/5. On obtient 5 g de trifluoro-methanesulfonic acid 2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester.

35

$M+H^+=218$ **16.3 : Trifluoro-methanesulfonic acid 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester**

5 Dans un tricol de 250 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 2,7 g de 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazine et 50 ml de dichlorométhane. Après refroidissement à +4°C sont ajoutés successivement 9,92 ml de diisopropylethylamine et 2,97 g de triphosgène. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3h. 4,52 ml diisopropylethylamine et 3,04 g de trifluoro-

10 methanesulfonic acid 2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester sont alors introduits et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h. Le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ; la phase aqueuse est extraite deux fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organique sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est

15 chromatographié sur gel de silice élué par un gradient d'acétate d'éthyle de 0% à 10% dans le dichlorométhane. On obtient 4,4 g de trifluoro-methanesulfonic acid 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester.

 $M+H^+=379,1$ **20 16.4 : (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone**

Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont introduits 2,2 g de trifluoro-methanesulfonic acid 1-(2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazine-4-carbonyl)-2,5-dihydro-1H-pyrrol-3-yl ester, 1,92 g de

25 bispinacolatodiborane, 0,28 g de bis (diphénylphosphino)ferrocenedichloropalladium(II), 1,7 g d'acétate de potassium, et 0,06 g de 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocene. Le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 14h puis concentrée sous pression réduite. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle, et le mélange hétérogène est filtré sur célite. La phase organique est lavée à l'eau séchée sur sulfate de sodium et

30 concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un gradient d'acétate d'éthyle de 30% à 50% dans l'heptane. On obtient 1,22 g de (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone.

 $M+H^+=357,2$

**16.5 : (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone.**

Dans un tricol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont placés 0,4 g de (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone, 0,4 g de 1-bromo-4-fluoro-2-trifluoromethyl-benzene, 1,4 ml d'une solution 2N de carbonate de sodium dans l'eau et 15 ml d'éthylène glycol diméthyléther. Le mélange réactionnel est dégazé avec de l'azote durant 30 minutes, puis le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 14h. Après filtration et concentration à sec, le brut réactionnel obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un gradient de d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane variant de 0% à 10%. On obtient 0,31 g de (2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone.

M+H<sup>+</sup> = 393,1

15

**16.6 : (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone.**

0,07g de (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-2,5-dihydro-pyrrol-1-yl]-methanone dans 3,57mL de méthanol est hydrogéné dans un appareil H-cube sous pression atmosphérique d'hydrogène avec une cartouche de 100mg de palladium sur charbon 10%. Après concentration à sec, le brut réactionnel obtenu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange de 5% d'acétate d'éthyle dans le dichlorométhane On obtient 0,15g de (2,3-Dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl)-[3-(4-fluoro-2-trifluoromethyl-phenyl)-pyrrolidin-1-yl]-methanone.

25 M+H<sup>+</sup>=395,2.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz), δ(ppm) : 2,08-2,2 (m, 1H) ; 2,22-2,34 (m, 1H) ; 3,42-3,88 (m, 7H) ; 4,2-4,3 (m, 1H) ; 4,31-4,4 (m, 1H) ; 6,81-6,96 (m, 3H) ; 7,15-7,21 (m, 1H) ; 7,6-7,7 (m, 2H) ; 7,78-7,84 (m, 1H)

30 **Exemple 17: 2,2-difluoro-1'-[3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline] (exemple 183)**

**17.1 : 4-Methylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-tert-butyl carbamate**

35 Dans un tricol de 150 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont placés 3,96 ml d'une solution 1N de tert-butylate de potassium

dans le tetrahydrofuranne, 1,45 g de bromure de méthyltriphenylphosphonium, et 30 ml de diméthyléther. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h. Après retour à température ambiante on ajoute 0,7 g de 4-Oxo-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-*tert*-butyl carbamate et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1,5h puis concentrée sous pression réduite. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par du dichlorométhane. On obtient 0,556 g de 4-Methylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-*tert*-butyl carbamate.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ(ppm) : 1,4 (s, 9H) ; 2,53-2,68 (m, 2H) ; 3,62-3,74 (m, 2H) ; 4,85 (s, 1H) ; 5,49 (s, 1H) ; 6,89-7,18 (m, 2H) ; 7,42-7,6 (m, 2H)

#### 17.2 : 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]-1'- *tert*-butyl carbamate

Dans un ballon de 10 ml muni d'un agitateur magnétique et placé sous atmosphère inerte, sont placés 0,275 g de 4-methylene-3,4-dihydro-2H-quinoline-1-*tert*-butyl carbamate, 0,0028 g de fluorure de sodium et 1,5 ml de toluène. Le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 1h. On ajoute ensuite, 0,449 g de fluorosulfonyldifluoroacetate de méthyle et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 2h, filtré sur célite, puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié deux fois sur gel de silice élué par du dichlorométhane. On obtient 0,23 g de 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]-1'- *tert*-butyl carbamate.

M+H<sup>+</sup>=296,2

#### 25 17.3 : 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]

On dissous 0,105 g de 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]-1'- *tert*-butyl carbamate dans 5 ml de dichlorométhane, puis on ajout 7,78 ml d'une solution 4N d'acide chlorhydrique dans le dioxanne. On maintient l'agitation pendant 14 heures. Après évaporation, le résidu est repris par du dichlorométhane, puis hydrolysé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'eau. Le mélange est extrait deux fois au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium dans l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 0,588 g de 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline].

M+H<sup>+</sup>=196,3

**Exemple 17: 2,2-difluoro-1'-{[3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline]**

5 Dans un ballon de 50 ml sous atmosphère d'azote sont placés 0,071 g de 2,2-difluoro-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline], 0,03mL de pyridine et 8,4 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°C, 0,17ml d'une solution à 20% de phosgène dans le toluène, puis la réaction est laissée sous agitation à 0°C pendant ½ heure et à

10 température ambiante pendant une heure. On rajoute ensuite à 0°C, 0,05 ml de triéthylamine et 0,044 g de dichlorhydrate de 4-pyrrolidin-3-yl-1H-pyrazole et le mélange réactionnel est mis sous agitation pendant dix huit heures puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice élué par un mélange de méthanol 5% dans du dichlorométhane. On obtient 0,038 g de 2,2-difluoro-1'-{[3-(1H-pyrazol-4-yl)pyrrolidin-1-yl]carbonyl}-2',3'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,4'-quinoline].

15 M+H<sup>+</sup>=359,3

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz), δ(ppm) : 1,2-1,3(sl, 1H) ; 1,45-1,6 (m, 1H) ; 1,5-2,6 (m, 6H) ; 3-3,8 (m,5H) ; 6,81-7,2 (m, 4H) ; 7,2-7,7 (m, 2H)

20

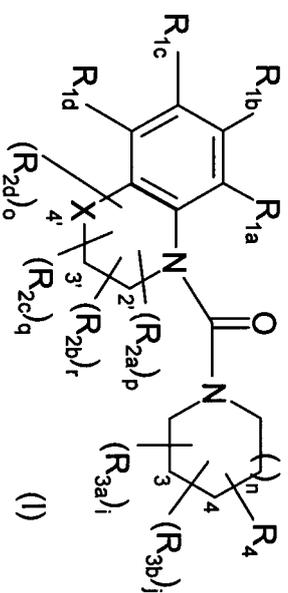
Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention. Dans ce tableau :

25 - dans la colonne « sel », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate, Ox. un composé sous forme d'oxalate, Fum. un composé sous forme de fumarate, Na<sup>+</sup> un sel sodique et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide: base) s'il n'est pas égal à 1,

- Me, Et représentent respectivement des groupes méthyle et éthyle ;
- Bn représente le groupe benzyle.

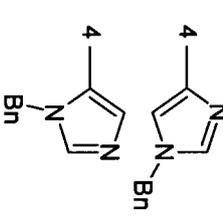
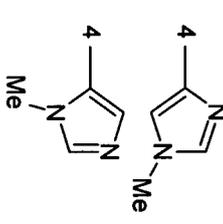
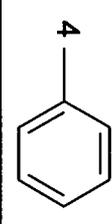
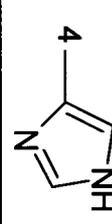
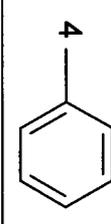
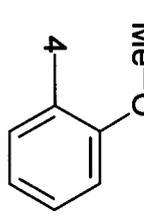
30

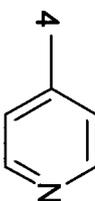
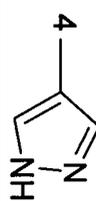
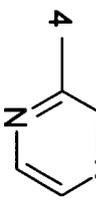
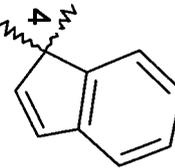
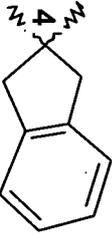
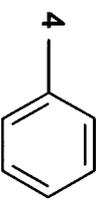
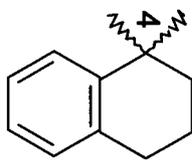
**Tableau**

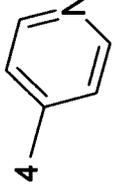
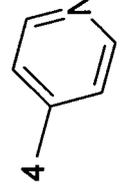
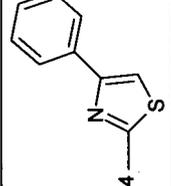
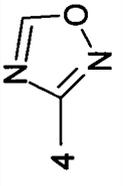
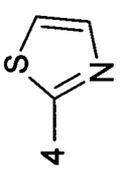
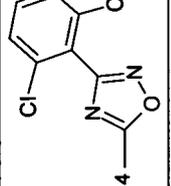


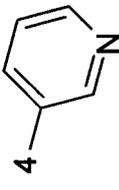
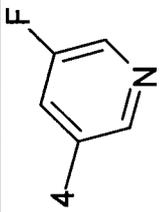
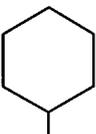
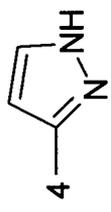
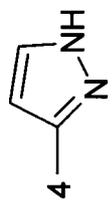
dans les exemples 1 à 205 ci-après : o=q=j=0, i=p=r=1

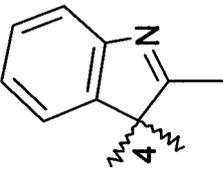
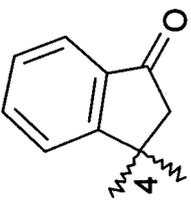
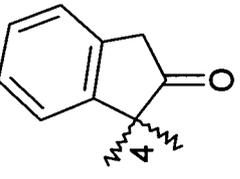
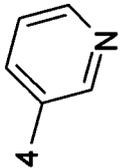
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
1	C	1	H	H	H	H	H	H	H		Ox. (1/2)	215- 216	--	Méthode 1
2	O	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H		Ox. (1/2)	205	--	Méthode 1
3	O	1	H	8-Cl	H	H	H	H	H		Ox. (1/2)	205	--	Méthode 1
4	C	1	H	H	H	H	H	H	H		HCl	198	--	Méthode 2
5	C	1	H	H	H	H	H	H	H		HCl	148- 150	--	Méthode 2

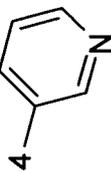
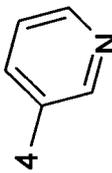
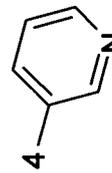
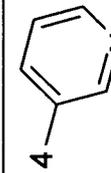
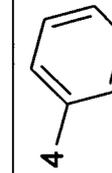
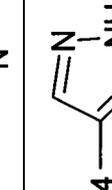
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
6	C	1	H	H	H	H	H	H	H		OX. (1/2)	117- 120	401,2	Méthode 8
7	C	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H		OX. (1/2)	70- 110	339,4	Méthode 8
8	C	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H		-	71- 80	--	Méthode 1
9	C	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H		HCl	71- 105	--	Méthode 1
10	C	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CN		-	45- 55	--	Méthode 1
11	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	--	351	Méthode 1

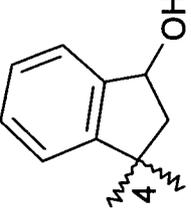
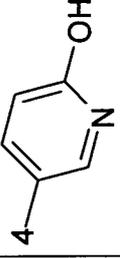
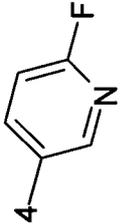
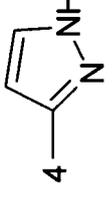
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
12	C	1	H	H	H	H	H	2-CH <sub>3</sub>	H		HCl	85-100	--	Méthode 2
13	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	141-161	--	Méthode 2
14	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	--	323,3	Méthode 2
15	C	1	H	H	H	H	H	H			-	130-133	--	Méthode 1
16	C	1	H	H	H	H	H	H			-	119-125	--	Méthode 1
17	C	1	H	H	H	H	H	H	4-CN		-	53-59	--	Méthode 3
18	C	1	H	H	H	H	H	H			-	52-65	--	Méthode 1

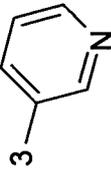
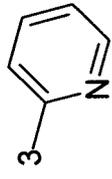
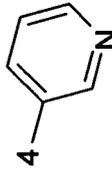
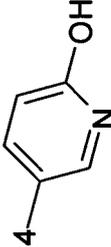
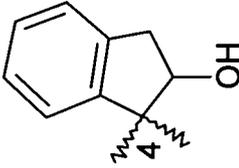
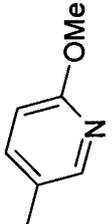
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
19	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	159- 163	--	Méthode 2
20	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	204- 208	--	Méthode 2
21	C	0	H	F	H	H	H	H	H		HCl	205	--	Méthode 1
22	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	135	--	Méthode 5
23	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	95	--	Méthode 7
24	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	85	--	Méthode 5
25	C	1	H	H	H	H	H	H	H		-	63- 68	--	Méthode 6

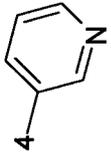
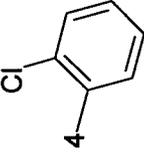
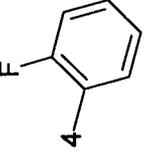
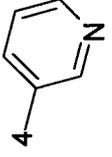
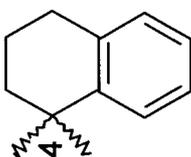
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
26	O	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	60-90	310,4	Méthode 1
27	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	326	Méthode 1
28	C	1	H	H	H	H	H	H	4-CN		-	124	--	Méthode 4
29	C	1	H	H	H	H	H	H	4-CN	4-Me	-	--	284,2	Méthode 4
30	C	1	H	H	H	H	H	H	4-CN	4-Et	-	--	298,4	Méthode 4
31	C	0	H	H	H	H	H	H	H		-	--	297,4	Méthode 2
32	O	1	H	H	Cl	H	H	H	H		-	85	--	Méthode 2

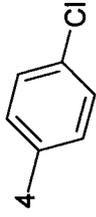
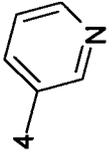
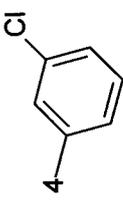
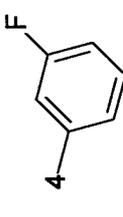
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
33	C	1	H	H	H	H	H	H			-	126	--	Méthode 1
34	C	1	H	H	H	H	H	H			-	152	--	Méthode 1
35	C	1	H	H	H	H	H	H			-	190	--	Méthode 1
36	O	1	H	F	H	H	H	H	H		HCl	205	--	Méthode 1

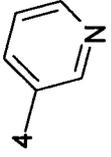
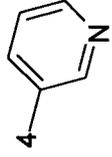
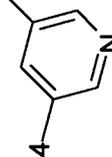
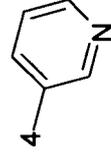
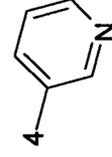
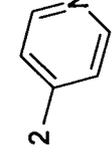
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
37	O	0	H	F	H	H	H	H	H		-	85	--	Méthode 1
38	O	1	H	H	Cl	H	H	H	H		HCl	205	--	Méthode 1
39	S	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	326,2	Méthode 1
40	O	0	H	OMe	H	H	H	H	H		HCl	90-92	--	Méthode 1
41	O	0	H	H	F	H	H	H	H		HCl	107-110	--	Méthode 1
42	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	123-130	--	Méthode 2

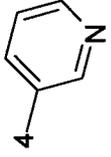
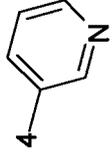
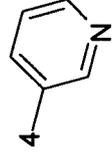
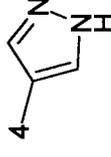
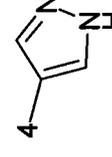
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
43	C	1	H	H	H	H	H	H		--	80	--	Méthode 1	
44	O	1	H	H	H	H	H	H	H		--	202-208	--	Méthode 2
45	O	1	H	H	H	H	H	H	H		--	153-158	--	Méthode 1
46	C	1	H	H	H	H	H	H	H		--	106	--	Méthode 1
47	C	1	H	H	H	H	H	H	H		--	--	311,3	Méthode 2
48	C	1	H	H	H	H	H	H	H		--	--	325,4	Méthode 1

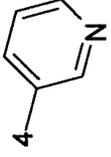
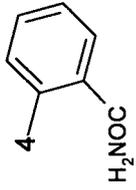
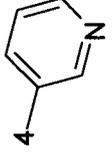
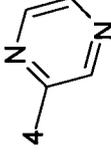
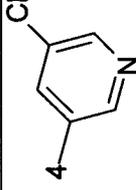
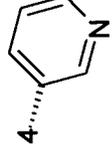
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
49	C	1	H	H	H	H	H	H	H		HCl	65- Dec.	-	Méthode 1
50	C	1	H	H	H	H	H	H	H		HCl	50- 65	-	Méthode 1
51	C	0	H	H	H	H	H	H	4-OH		Fum.	50- 65	-	Méthode 1
52	C	0	H	H	H	H	H	H	H		-	75	-	Méthode 2
53	C	1	H	H	H	H	H	H			-	80	-	Méthode 1
54	C	0	H	H	H	H	H	H	H		-	124- 130	-	Méthode 2

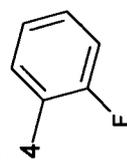
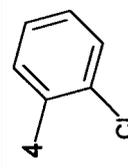
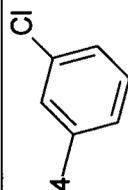
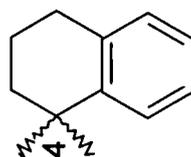
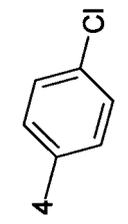
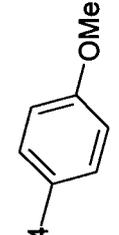
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
55	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	150	--	Méthode 1
56	N	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	125-128	--	Méthode 1
57	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	105-109	--	Méthode 1
58	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	110-114	--	Méthode 1
59	C	0	H	H	Me	H	H	H	H		HCl	95	--	Méthode 1
60	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	347,3	Méthode 1

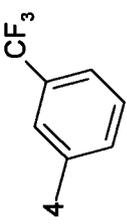
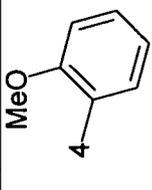
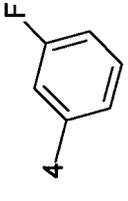
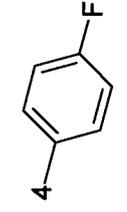
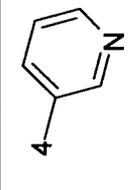
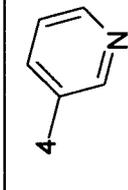
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
61	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	112-117	--	Méthode 1
62	N	0	H	H	H	H	4-Me	H	H		HCl	126-128	--	Méthode 1
63	O	0	H	F	F	H	H	H	H		HCl	212	--	Méthode 1
64	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	341,3	Méthode 1
65	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	325,3	Méthode 1
66	C	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H		HCl	116	--	Méthode 1
67	C	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H		HCl	116	--	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
68	C	0	H	H	Br	H	H	H	H		HCl	87	--	Méthode 1
69	S	1	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	340,3	Méthode 1
70	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	100-130	--	Méthode 2
71	C	0	H	H	OMe	H	H	H	H		HCl	--	338,3	Méthode 1
72	C	0	H	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H		HCl	186-188	--	Méthode 1
73	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	308,3	Méthode 1
74	C	0	H	H	H	H	4' = O		H		HCl	--	322,3	Méthode 1

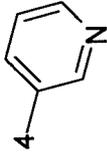
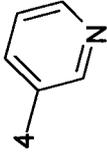
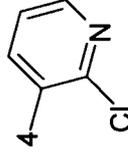
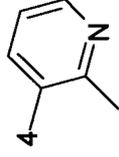
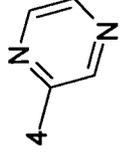
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
75	C	0	H	H	SO <sub>2</sub> <sup>-</sup> NHMe	H	H	H	H		HCl	--	401,3	Méthode 1
76	O	0	H	CO <sub>2</sub> Me	H	H	H	H	H		--	61	--	Méthode 1
77	C	0	OH	H	H	H	H	H	H		--	103	--	Méthode 1
78	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	60	--	Méthode 1
79	C	0	H	H	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H		Na <sup>+</sup>	197- 202	--	Méthode 13
80	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	65	--	Méthode 1
81	O	0	H	F	H	H	H	H	H		--	50	--	Méthode 1

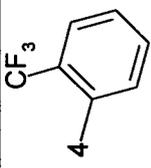
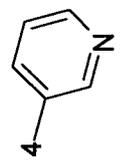
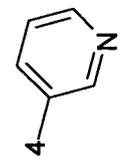
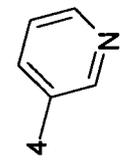
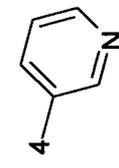
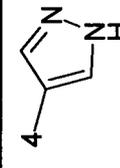
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
82	O	0	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	H	H		HCl	273	--	Méthode 1
83	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	92	--	Méthode 2
84	C	0	H	H	H	H	4' NH <sub>2</sub>	H	H		HCl	112-120	--	Méthode 1
85	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	309,3	Méthode 2
86	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	342,3	Méthode 2
87	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	308,3	Méthode 1
88	C	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	308,3	Méthode 1

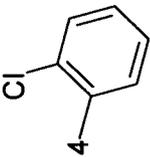
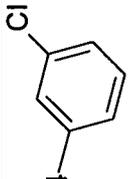
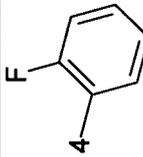
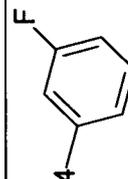
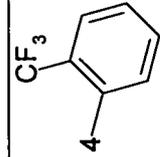
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
89	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	327,3	Méthode 1
90	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	343,2	Méthode 1
91	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	343,2	Méthode 1
92	O	0	H	H	H	H	H	H			--	55-60	--	Méthode 1
93	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	343,2	Méthode 1
94	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	339,3	Méthode 1

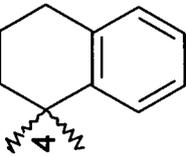
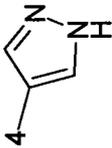
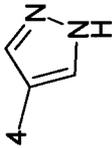
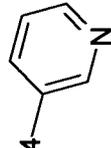
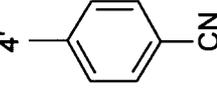
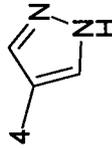
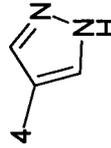
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
95	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	377,2	Méthode 1
96	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	96-99	--	Méthode 1
97	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	327,3	Méthode 1
98	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	327,3	Méthode 1
99	C	0	H	H	SO <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	H	H	H	H		HCl	198-200	--	Méthode 1
100	N	0	H	H	H	H	4'-Et	H	H		HCl	202	--	Méthode 9
101	N	0	H	H	H	H	4'-nPr	H	H		HCl	121	--	Méthode 9

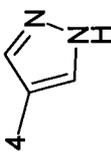
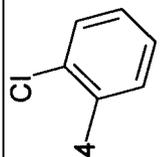
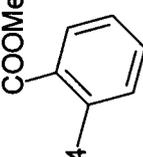
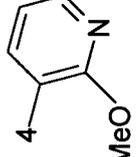
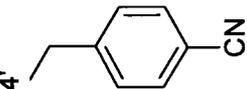
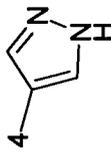
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
102	O	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	140-142	--	Méthode 2
103	O	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	328,3	Méthode 2
104	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	60	--	Méthode 1
105	C	0	H	H	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	60	--	Méthode 1
106	C	0	H	H	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	55	--	Méthode 1
107	C	0	H	H	H	H	H	H	4-CN		--	60	--	Méthode 1
108	O	0	H	H	H	H	H	H	4-CN		--	50	--	Méthode 1

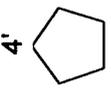
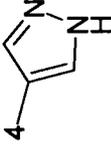
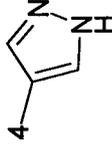
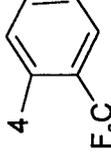
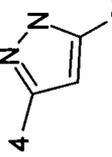
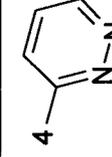
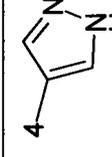
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
109	C	0	H	H	H	H	H	H	4-CN		--	92	--	Méthode 1
110	N	0	H	H	H	H	4'-CO - NMe <sub>2</sub>	H	H		HCl	181	--	Méthode 10
111	O	0	H	H	H	H	H	H	H		OX. (1/2)	--	299,3	Méthode 1
112	C	0	H	H	H	H	H	H	H		OX. (1/2)	--	297,3	Méthode 1
113	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	138- 140	--	Méthode 2
114	O	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	--	324,3	Méthode 2
115	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	311,3	Méthode 2

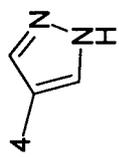
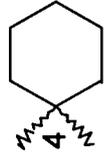
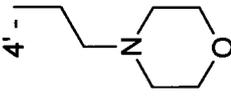
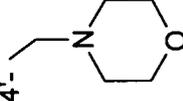
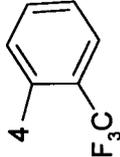
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
116	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	377,2	Méthode 1
117	C	0	H	H	H	H	4'-OH	H	H		--	65-67	--	Méthode 1
118	N	0	H	H	H	H	4'-COOMe	H	H		--	83	--	Méthode 1
119	N	0	H	H	H	H	4'-nButyl	H	H		HCl	191	--	Méthode 9
120	N	0	H	H	H	H	4'-COMe	H	H		HCl	201	--	Méthode 11
121	N	0	H	H	H	H	4'-Bn	H	H		HCl	180	--	Méthode 9
122	N	0	H	H	H	H	4'-Me	H	H		HCl	145	--	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
123	N	0	H	H	H	H	4'-Me	H	H		HCl	170	--	Méthode1
124	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	111- 116	--	Méthode1
125	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	53- 60	--	Méthode1
126	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	--	--	Méthode1
127	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	108- 112	--	Méthode1
128	O	0	H	Cl	H	H	H	H	H		--	50- 55	--	Méthode1

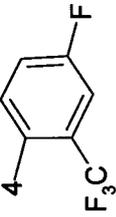
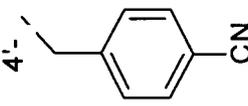
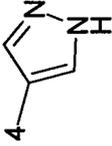
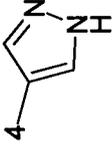
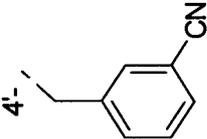
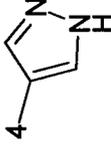
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
129	O	0	H	Cl	H	H	H	H			--	115-120	--	Méthode 1
130	C	0	H	Cl	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	200	--	Méthode 1
131	C	0	H	F	F	H	4'-Me	4'-Me	H		--	77-95	--	Méthode 1
132	C	0	H	F	F	H	4'-Me	4'-Me	H		HCl	196-198	--	Méthode 1
133	N	0	H	H	H	H		H	H		--	183	--	Méthode 1
134	C	0	H	MeO	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	73	--	Méthode 1

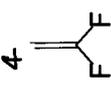
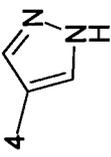
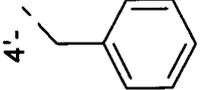
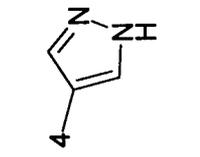
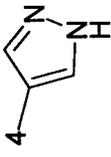
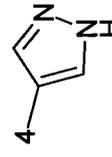
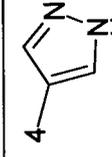
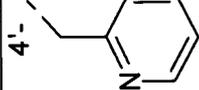
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
135	C	0	H	H	H	H			H		--	--	323.3	Méthode 1
136	C	0	H	H	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	--	369.4	Méthode 1
137	C	0	H	H	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	--	367.3	Méthode 1
138	C	0	H	H	H	H	H	H	4-OMe		Fum. (3.5/1)	205	--	Méthode 1
139	H	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	340.3	Méthode 2
140	N	0	H	H	H	H		H	H		--	211	--	Méthode 1

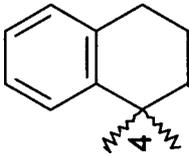
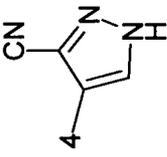
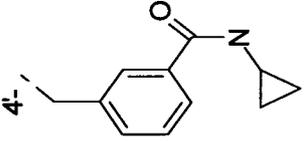
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
141	C	0	H	H	H	H			H		--	--	351.4	Méthode 1
142	C	0	H	H	Cl	H	4'-Me	4'-Me	H		--	57-65	--	Méthode 1
143	O	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H		--	52-60	--	Méthode 1
144	O	0	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	H		--	52-60	445.3	Méthode 1
145	C	0	H	H	H	H	H	H	H		--	226-230	--	Méthode 1
146	C	0	H	H	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	--	337.4	Méthode 2
147	C	0	H	H	H	Cl	4'-Me	4'-Me	H		--	69	--	Méthode 1

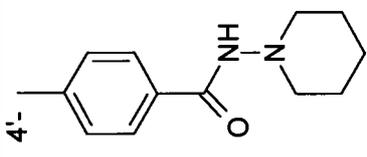
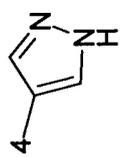
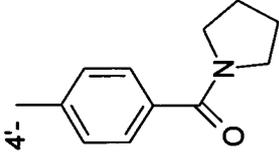
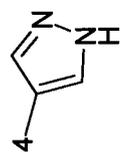
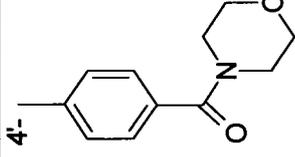
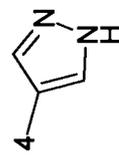
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
148	N	0	H	H	H	H	H	H	H		HCl	108-110	--	Méthode 10
149	O	0	H	H	H	H	H	H			--	--	301.4	Méthode 1
150	N	0	H	H	H	H	H		H		Fum. (1/1.3)	83	--	Méthode 1
151	C	0	H	H	H	OH	H	H	H		--	--	313.4	Méthode 1
152	N	0	H	H	H	H	H		H		Fum.	--	411.4	Méthode 1
153	C	0	H	C	H	H	4'-Me	4'-Me	H		--	--	403.3	Méthode 1

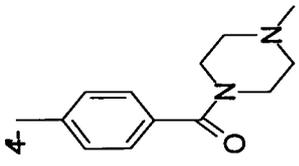
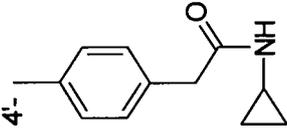
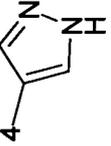
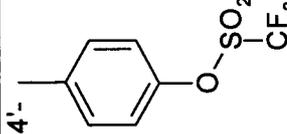
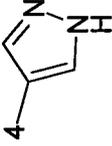
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
154	O	0	H	H	H	H	2'-Me	H	H		--	50-57	--	Méthode 1
155	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	--	315.4	Méthode 1
156	N	0	H	H	H	H	H	4'-CF <sub>3</sub>	H		--	--	380.3	Méthode 1
157	N	0	H	H	H	H	H		H		--	--	418.3	Méthode 1
158	N	0	H	H	H	H	H		H		--	154-156	457.3	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
159	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	-	395.2	Méthode 2
160	N	0	H	H	H	H	H		4-OH		--	122	429.2	Méthode 15
161	N	0	H	H	H	H	H		H		--	239	466.3	Méthode 15
162	N	0	H	H	H	H	H		H		--	174	413.3	Méthode 15

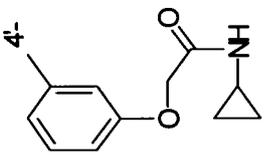
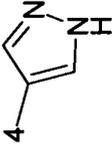
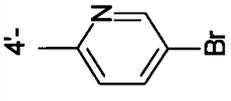
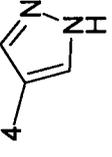
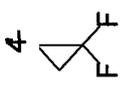
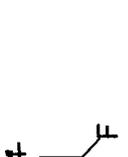
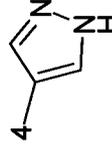
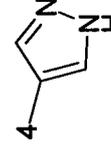
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
163	C	0	H	H	H	H	H		H		Fum	-	356.3	Méthode 1
164	N	0	H	H	H	H	H		H		--	176	388.3	Méthode 15
165	O	0	H	H	H	H	H	H	4-OH		--	153	315.3	Méthode 1
166	N	0	H	H	H	H	H	H	H		--	170-172	298.3	Méthode 1
167	N	0	H	F	F	H	H	H	H		HCl	97	334.3	Méthode 1
168	N	0	H	H	H	H	H		H		--	210	414.3	Méthode 15

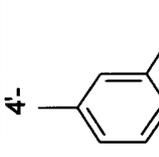
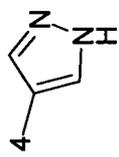
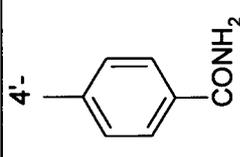
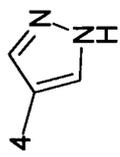
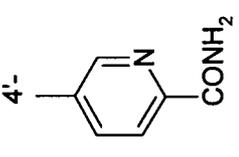
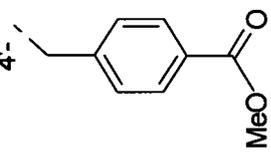
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
169	N	0	H	H	H	H	H	H			HCl	168-172	348.4	Méthode 1
170	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	-	324.3	Méthode 2
171	N	0	H	H	H	H	H		H		--	120	471.3	Méthode 14

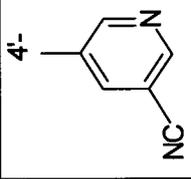
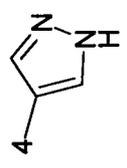
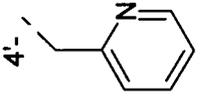
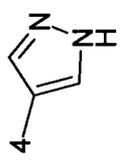
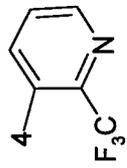
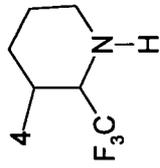
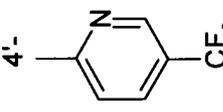
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
172	N	0	H	H	H	H	H		H		--	251	500.4	Méthode 14
173	N	0	H	H	H	H	H		H		--	78	471.4	Méthode 14
174	N	0	H	H	H	H	H		H		--	94	487.3	Méthode 14

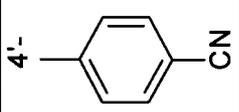
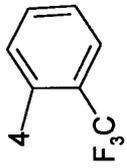
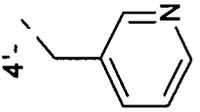
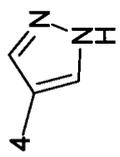
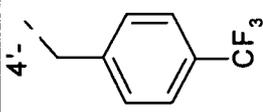
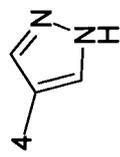
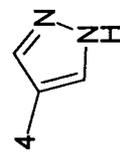
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
175	N	0	H	H	H	H	H		H		-	72	500.4	Méthode 14
176	N	0	H	H	H	H	H		H		-	105	471.3	Méthode 14
177	N	0	H	H	H	H	H		H		-	82-90	522.2	Méthode 1

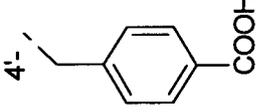
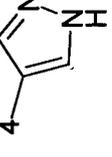
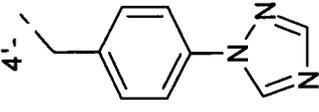
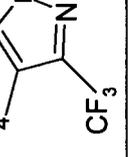
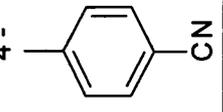
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
178	N	0	H	H	H	H	H		H		--	100	487.4	Méthode 14
179	N	0	H	H	H	H	H		H		--	95	467.3	Méthode 1
180	N	0	H	H	H	H	H		H		--	95	487.4	Méthode 14

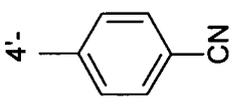
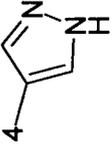
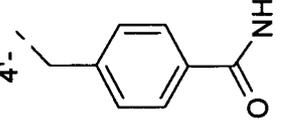
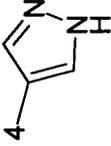
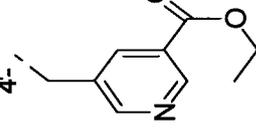
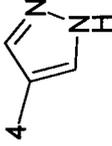
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
181	N	0	H	H	H	H	H		H		--	85	487.4	Méthode 1
182	N	0	H	H	H	H	H		H		--	85	453.1	Méthode 1
183	C	0	H	H	H	H			H		--	-	359.3	Méthode 1
184	C	0	H	H	H	H	H	4-COOMe	H		--	55-62	355.3	Méthode 1
185	O	0	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H		--	65	367	Méthode 1

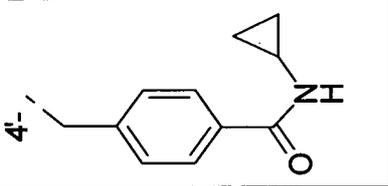
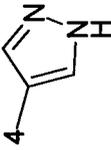
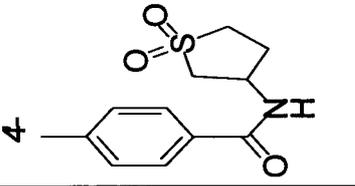
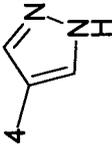
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
186	N	0	H	H	H	H	H		H		--	81	399.3	Méthode 1
187	N	0	H	H	H	H	H		H		--	-	417.3	Méthode 14
188	N	0	H	H	H	H	H		H		--	90	418.3	Méthode 14
189	N	0	H	H	H	H	H		H		--	226-229	446.3	Méthode 15

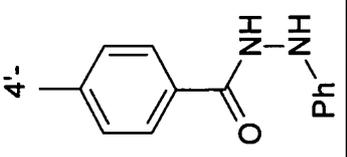
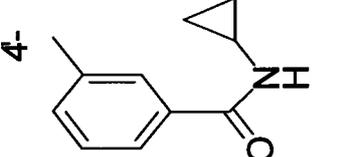
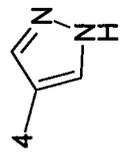
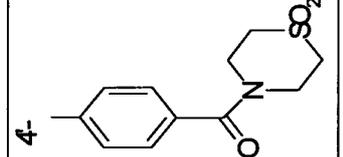
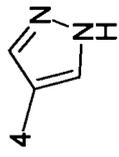
N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
190	N	0	H	H	H	H	H		H		--	81	400.3	Méthode 1
191	N	0	H	H	H	H	H		H		--	211	389.3	Méthode 15
192	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	73	378.3	Méthode 2
193	O	0	H	H	H	H	H	H	H		--	150	384.3	Méthode 2
194	N	0	H	H	H	H	H		H		--	85	443.3	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
195	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		--	146	477.3	Méthode 1
196	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		--	136	389.3	Méthode 15
197	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		--	243	456.3	Méthode 15
198	O	0	H	H	H	Cl	H	H	H		--	80	333.3	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
199	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		-	244	432.3	Méthode 14
200	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		-	210	455.3	Méthode 15
201	O	0	H	H	H	H	H	H	H		-	90	367.2	Méthode 2
202 (S)	N	0	H	H	H	H	H	4'- 	H		-	185	399.3	Méthode 1

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
203	N	0	H	H	H	H	H		H		--	185	399.3	Methode1
204	N	0	H	H	H	H	H		H		--	247	453.2	Méthode 14
205	N	0	H	H	H	H	H		H		Fum.	76	447.3	Méthode 15

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
206	N	0	H	H	H	H	H		H		-	230	471.3	Méthode 14
207	N	0	H	H	H	H	H		H		-	111	535.3	Methode14

N°	X	n	R <sub>1a</sub>	R <sub>1b</sub>	R <sub>1c</sub>	R <sub>1d</sub>	R <sub>2a</sub>	R <sub>2b</sub>	R <sub>3a</sub>	R <sub>4</sub>	Sel	PF (°C)	M+H <sup>+</sup>	Synthèse
208	N	0	H	H	H	H	H		H		--	12	508.3	Méthode14
209	N	0	H	H	H	H	H		H		--	108	547.3	Méthode14
210	N	0	H	H	H	H	H		H		--	100	457.3	Méthode14

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme 11beta-HSD1 qui est une enzyme qui intervient dans le métabolisme des lipides ou le métabolisme du glucose.

5 Ces essais ont consisté à mesurer l'activité inhibitrice *in vitro* des composés de l'invention grâce à un test SPA (Scintillation Proximity Assay) en format 384 puits. La protéine 11beta-HSD1 recombinante a été produite en levure *S.cerevisiae*. La réaction a été réalisée en incubant l'enzyme en présence de <sup>3</sup>H-cortisone et de NADPH, en absence ou en présence de concentration croissante  
10 d'inhibiteur. Des billes SPA couplées à un anticorps anti-souris, préincubées avec un anticorps anti- cortisol, ont permis de mesurer la quantité de cortisol formé au cours de la réaction.

L'activité inhibitrice vis-à-vis de l'enzyme 11beta-HSD1 est donnée par la concentration qui inhibe 50% de l'activité de 11bêta-HSD1(CI<sub>50</sub>).

15 Les CI<sub>50</sub> des composés selon l'invention sont inférieures à 1 µM. Par exemple, les CI<sub>50</sub> des composés n° 4, 7, 18, 78, 101, 162 et 188 sont respectivement de 0,115 µM, 0,230 µM, 0,043 µM, 0,039 µM, 0,09 µM, 0,057 µM et 0,130 µM.

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité  
20 inhibitrice de l'enzyme 11beta-HSD1. Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments inhibiteurs de l'enzyme 11beta-HSD1.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des  
25 médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans le traitement de l'obésité, des diabètes, de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique, du syndrome de Cushing, de l'hypertension, de l'athérosclérose, de  
30 la cognition et de la démence, des glaucomes, de l'ostéoporose et de certaines maladies infectieuses en augmentant l'efficacité du système immunitaire.

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

pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

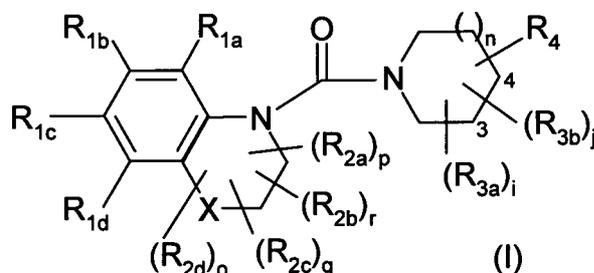
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

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

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

**REVENDICATIONS**

1. Composés répondant à la formule (I) :

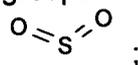


5

dans laquelle :

X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe

10



15

-  $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être

20

ou  $(R_{2a})$  ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,

25

ou  $(R_{2a})$  et/ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,

30

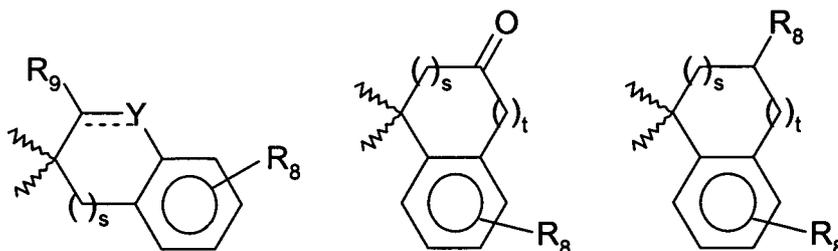
ou  $(R_{1d})$  et  $(R_{2a})$  peuvent également former avec les atomes auxquels

ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle ;

- les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,
- R<sub>4</sub> représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;

quand R<sub>4</sub> est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué, -COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

- où R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont, soit portés par des atomes de carbone différents, soit portés par un même atome de carbone et, lorsqu'ils sont portés par le même atome de carbone, peuvent former ensemble un cycle en position spiro, en particulier un cycle de formules a), b), c) ou d) :



122



a)

b)

c)

d)

dans lesquelles :

- la liaison en pointillés est une liaison simple ou une liaison double ;
  - s est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
  - t est un nombre entier égal à 0, 1, 2 ou 3, s et t ne pouvant pas être égaux en même temps à 0 ;
  - $R_8$  représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, ( $C_1-C_5$ ) alcoxy, trifluorométhyle, hydroxy, hydroxyméthyle, cyano, un groupe  $-COOR_5$ , un groupe  $-NR_6R_7$  ;
  - $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, hydroxy ;
  - Y représente une liaison ou un atome de carbone ou d'azote ;
  - n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
  - i et j sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe ( $C_3-C_6$ ) cycloalkyle, halogéno( $C_1-C_5$ )alkyle.
  - $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe ( $C_3-C_6$ ) cycloalkyle, ( $C_1-C_5$ ) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl ( $C_1-C_5$ ) alkyle, ( $C_1-C_5$ )alcoxyméthyl ( $C_1-C_5$ ) alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupe  $-SO_2R_5$  ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque  $X=CH_2$ ,  $n=0$ ,  $R_{1a,b,c,d}=H$ ,  $R_{2a,b,c,d}=H$ ,  $R_{3a,b}=H$  alors le groupe  $R_4$  doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe ( $C_1-C_5$ )alkyle, trifluorométhyle, ( $C_1-C_5$ )alcoxy,
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composés selon la revendication 1 répondant à la formule (la) dans

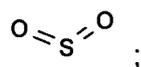
laquelle :

- X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe  $\text{O}=\text{S}=\text{O}$  ;
- 5 -  $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou
- 10 hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome
- 15 d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle, ou (R<sub>2a</sub>) ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,
- ou (R<sub>2a</sub>) et/ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec le ou les atomes
- 20 auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- ou (R<sub>1d</sub>) et (R<sub>2a</sub>) peuvent également former avec les atomes auxquels
- 25 ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle ;
- les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, alcoxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un
- 30 groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,
- R<sub>4</sub> représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - 35 o un groupe hétérocycloalkyle,

- o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;
- 5 quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement
- 10 substitué, -COOR<sub>5</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont portés par des atomes de carbone différents ;
  - n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- 15 - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1 ou 2 ;
- i et j sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, halogéno(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, phényle éventuellement
- 20 substitué ;
- R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkylcarbonyle, hydroxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxyméthyl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle (pour SAR110239)
- 25 éventuellement substitué, un groupe -SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub> ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué,
- étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome
- 30 d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

3. Composés selon la revendication 1 répondant à la formule (Ib) dans laquelle :

- 35 X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote soit le groupe



- 5
- $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
  - 10
  - ou  $(R_{2a})$  ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,
  - 15
  - ou  $(R_{2a})$  et/ou  $(R_{2b})$  peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
  - 20
  - ou  $(R_{1d})$  et  $(R_{2a})$  peuvent également former avec les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) cycloalkyle ;
  - les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, alcoxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hydroxy, hydroxy- (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, cyano, un groupe -COOR<sub>5</sub>, un groupe -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe COOR<sub>5</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle,
  - 25
  - $R_4$  représente :
    - 30
    - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
    - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
    - o un groupe hétérocycloalkyle
    - o un groupe aryle mono- ou bi-cyclique ayant de 5 à 10 atomes de carbone ;

- o un groupe hétéroaryle mono ou bicyclique ayant de 2 à 9 atomes de carbone ;
- quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 4 substituants choisis parmi les
- 5 atomes d'halogène, les groupes  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle éventuellement substitué,  $-COOR_5$ ,  $-NR_6R_7$ , un groupe  $-COOR_5$ - $(C_1-C_5)$  alkyle, un
- 10 groupe  $-NR_6R_7$ - $(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-CONR_6R_7$ , un groupe  $-SO_2NR_6R_7$ ,
- $R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont portés par le même atome de carbone, mais ne forment pas un groupe spiro ;
  - $n$  est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - $o$ ,  $p$ ,  $q$  et  $r$ , identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0, 1

15 ou 2 ;

  - $i$  et  $j$  sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4 ;
  - $R_5$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle, halogéno- $(C_1-C_5)$ alkyle, phényle éventuellement substitué ;

20

  - $R_6$  et  $R_7$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $(C_3-C_6)$  cycloalkyle,  $(C_1-C_5)$  alkylcarbonyle, hydroxyméthyl  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$ alcoxyméthyl  $(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe aryle, un groupe hétérocycloalkyle éventuellement substitué, un groupe  $-SO_2R_5$  ou peuvent former ensemble avec l'atome

25 d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle,

étant entendu que lorsque  $X=CH_2$ ,  $n=0$ ,  $R_{1a,b,c,d}=H$ ,  $R_{2a,b,c,d}=H$ ,  $R_{3a,b}=H$  alors le groupe  $R_4$  doit être différent d'un groupe phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe  $(C_1-C_5)$ alkyle, trifluorométhyle,  $(C_1-C_5)$ alcoxy.

30

**4. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels :**

    - $X$  représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote ;
    - $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe  $(C_1-C_5)$  alkyle,  $(C_1-C_5)$  alcoxy,  $(C_1-C_5)$  halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy- $(C_1-C_5)$  alkyle, un groupe  $-COOR_5$ , ,

35 un groupe  $-CONR_6R_7$ , , un groupe  $-SO_2NR_6R_7$ , un groupe  $-COR_5$ , un groupe

- aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- 5 un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle,
- ou (R<sub>2a</sub>) ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>,
- ou (R<sub>2a</sub>) et/ou (R<sub>2b</sub>) peuvent également former avec le ou les atomes
- 10 auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- les groupes R<sub>3a,b</sub> représentent chacun, un atome d'hydrogène,
- 15 - R<sub>4</sub> représente :
- o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle monocyclique ayant de 5 à 6 atomes de carbone ;
  - 20 o un groupe hétéroaryle monocyclique ayant de 2 à 5 atomes de carbone ;
- quand R<sub>4</sub> est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 2 substituants choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)
- 25 halogénoalkyle, hydroxy, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,
- n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
  - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- 30 - i et j sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, phényle éventuellement substitué ;
  - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, un
- 35 groupe hétérocycloalkyle ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote

auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué, étant entendu que lorsque  $X=CH_2$ ,  $n=0$ ,  $R_{1a,b,c,d}=H$ ,  $R_{2a,b,c,d}=H$ ,  $R_{3a,b}=H$  alors le groupe  $R_4$  doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

5

5. Composés selon l'une des revendications 1 ou 3, pour lesquels :

- X représente soit un atome de carbone, d'oxygène, de soufre ou d'azote ;
- $R_{1a,b,c,d}$  et  $R_{2a,b,c,d}$  identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe -COOR<sub>5</sub>, , un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, , un groupe -SO<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un groupe -COR<sub>5</sub>, un groupe aryle ou hétéroaryle, aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétéroaryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, hétérocycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, tous les groupes aryle, hétéroaryle pouvant être éventuellement substitués par 1 à 3 substituants choisis parmi les groupes cyano, COOR<sub>5</sub>, CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, OCH<sub>2</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle et seul un groupe aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle peut éventuellement être substitué par un groupe hétéroaryle, ou ( $R_{2a}$ ) ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec l'atome de carbone auquel ils sont rattachés un groupe C=O, C=CF<sub>2</sub>, ou ( $R_{2a}$ ) et/ou ( $R_{2b}$ ) peuvent également former avec le ou les atomes auxquels ils sont rattachés un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, ces cycles pouvant être spiro quand ils sont portés par le même atome de carbone et être éventuellement substitués par un à trois atomes d'halogènes,
- les groupes  $R_{3a,b}$  représentent chacun, un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy,
- $R_4$  représente :
  - o un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle ;
  - o un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle ;
  - o un groupe hétérocycloalkyle,
  - o un groupe aryle monocyclique ayant de 5 à 6 atomes de carbone ;
  - o un groupe hétéroaryle monocyclique ayant de 2 à 5 atomes de carbone ;

quand  $R_4$  est un groupe aryle ou hétéroaryle ou hétérocycloalkyle, il peut être éventuellement substitué par 1 à 2 substituants choisis parmi les

35

atomes d'halogène, les groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) halogénoalkyle, hydroxy, cyano, phényle éventuellement substitué, benzyle, un groupe -CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>,

- n est un nombre entier égal à 0 ou 1 ;
- 5 - o, p, q et r, identiques ou différents, sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- i et j sont des nombres entiers égaux à 0 ou 1 ;
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, phényle éventuellement substitué ;
- 10 - R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, un groupe hétérocycloalkyle ou peuvent former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycloalkyle éventuellement substitué, étant entendu que lorsque X=CH<sub>2</sub>, n=0, R<sub>1a,b,c,d</sub>=H, R<sub>2a,b,c,d</sub>= H, R<sub>3a,b</sub>=H alors le
- 15 groupe R<sub>4</sub> doit être différent de phényl éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alkyle, trifluorométhyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)alcoxy.

6. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X est le carbone, l'oxygène ou l'azote, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> à R<sub>9</sub>, Y, i, j, n, o, p, q, r, s, t

20 étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

7. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels:

- p et r représentent 1 ;
- o et q représentent 0 ;
- 25 i et j représentent 1 ou 2
- n représente 0 ou 1 ;
- R<sub>1a,b,c,d</sub> représentent l'hydrogène, ou l'un des groupes R<sub>1a,b,c,d</sub> est un halogène et les autres sont l'hydrogène ;
- R<sub>2a,b</sub> représentent l'hydrogène ou l'un des groupes R<sub>2a,b</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-
- 30 C<sub>5</sub>) alkyle, de préférence le méthyle et l'autre groupe R<sub>2a,b</sub> est l'hydrogène ;
- R<sub>3a,b</sub> représentent l'hydrogène ;
- R<sub>4</sub> en position 4 est choisi parmi les hétéroaryles suivants :
  - pyridine
  - pyrazine
  - 35 - pyrazole
  - oxadiazole

- thiazole
- imidazole.

8. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X  
5 représente l'atome de carbone ou d'oxygène, n représente 1 et R<sub>4</sub> en position 4 est un imidazole, un pyrazole ou une pyridine, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, i, j, o, p, q et r étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

9. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X  
10 représente l'atome de carbone ou d'oxygène, n représente 0 et R<sub>4</sub> en position 4 est un imidazole, un pyrazole ou une pyridine, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, i, j, o, p, q et r étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

10. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X  
15 représente l'atome d'azote, n représente 0 et R<sub>4</sub> en position 4 est un pyrazole ou une pyridine, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, i, j, o, p, q et r étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

11. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X  
20 représente l'atome de carbone ou l'atome d'oxygène, n représente 0, p représente 1, r représente 1, les deux groupes R<sub>2a</sub> et R<sub>2b</sub> portés par le même atome de carbone formant un groupe spiro et R<sub>4</sub> en position 4 est un pyrazole ou une pyridine, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, i, j, o, et q étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

25

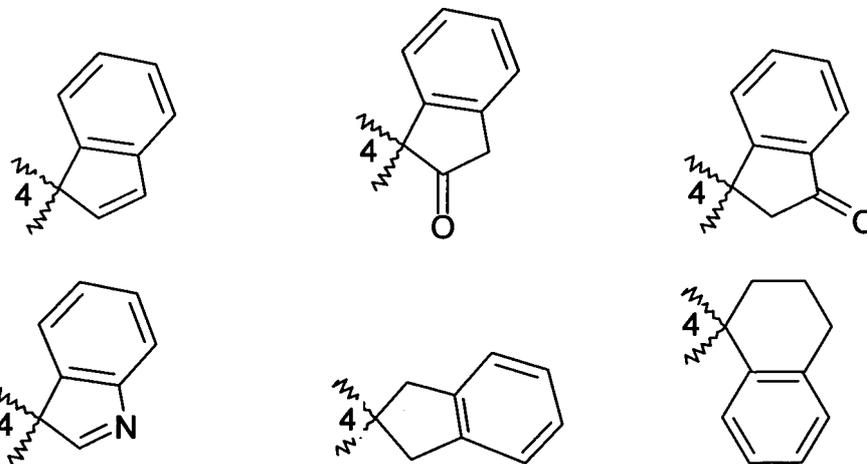
12. Composés selon l'une des revendications 1 ou 3, pour lesquels X  
représente l'atome de carbone, d'oxygène ou d'azote, n représente 0 ou 1, i  
représente 1, R<sub>3a</sub> et R<sub>4</sub> sont rattachés au même atome de carbone en position 4 et  
R<sub>3a</sub> est un groupe cyano ou (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) alcoxy, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>5</sub> à R<sub>7</sub>, j, o, p, q  
30 et r étant tels que définis dans l'une des revendications 1 ou 3.

13. Composés selon la revendication 1, pour lesquels :

- X est un atome de carbone, d'oxygène, d'azote,
- R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> sont l'hydrogène ;
- i représente 1 ;

35

-  $R_{3a}$  et  $R_4$  ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment l'un des groupes ci-après en position spiro éventuellement substitués:



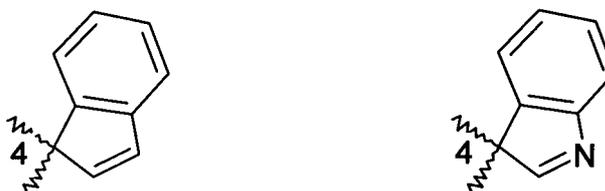
5

$R_{3b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ ,  $j$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  et  $r$  étant définis comme dans la formule (I) dans la revendication 1.

10 **14.** Composés selon la revendication 1, pour lesquels :

- X est le carbone ;
- $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$  sont l'hydrogène ;
- $i$  représente 1 ;
- $R_{3a}$  et  $R_4$  ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés

15 forment l'un des groupes ci-après en position spiro éventuellement substitués:



$R_{3b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ ,  $j$ ,  $n$ ,  $o$ ,  $p$ ,  $q$  et  $r$  étant définis comme dans la formule (I) de la revendication 1.

20

**15.** Composés selon la revendication 1, pour lesquels :

- X est l'oxygène ;
- $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$  sont l'hydrogène ;

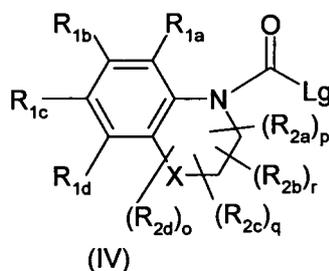
- i représente 1 ;
- $R_{3a}$  et  $R_4$  ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés forment:



- 5  $R_{3b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , j, n, o, p, q et r étant définis comme dans la formule (I) de la revendication 1.

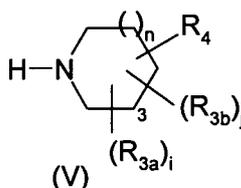
16. Composés selon l'une des revendications 1 à 3, pour lesquels X représente l'atome d'azote, n représente 0, p représente 1, r, q, o représentent 0,
- 10  $R_{2a}$  porté par X est un groupe aryle éventuellement substitué par un groupe  $CONR_6R_7$  ou un groupe  $OCH_2CONR_6R_7$ ,  $R_4$  en position 4 est un pyrazole ou une pyridine,  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2b,c,d}$ ,  $R_{3a,b}$ ,  $R_5$  à  $R_7$ , i et j étant tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3.

- 15 17. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (IV) :



- 20 dans laquelle  $R_{1a,b,c,d}$ ,  $R_{2a,b,c,d}$  et o, p, q, r sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I) et Lg est un groupe partant,

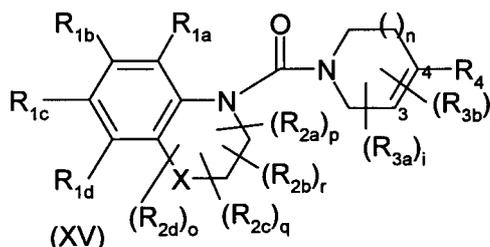
avec un composé de formule (V)



- 25 dans laquelle i, j, n,  $R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I) éventuellement en présence d'une base à une

température variant de la température ambiante à 100 °C ; et éventuellement en ce qu'on transforme le composé obtenu en l'un de ses sels.

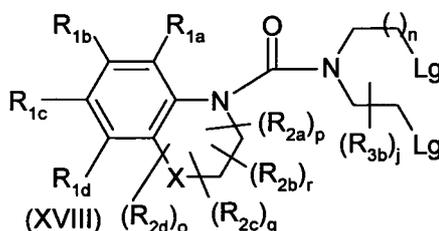
18. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on effectue une réaction d'hydrogénation d'un composé de formule (XV) :



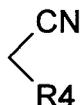
dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I).

10

19. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XVIII) :



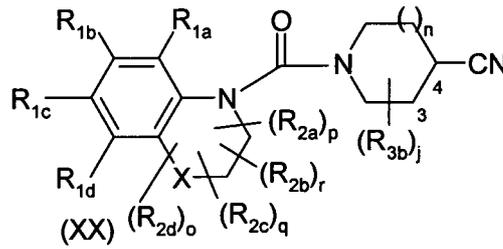
- 15 dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> et R<sub>3b</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I) et Lg est un groupe partant avec un composé de formule (XIX) :



- 20 dans laquelle R<sub>4</sub> est tel que défini dans la revendication 1 pour les composés de formule (I).

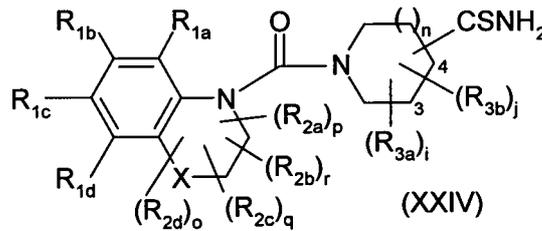
20. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XX) :

134



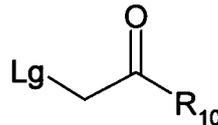
dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> et R<sub>3b</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),  
 avec un composé de formule (XXI) Lg-R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>4</sub> est tel que défini dans la revendication 1 pour les composés de formule (I).

21. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXIV) :



10

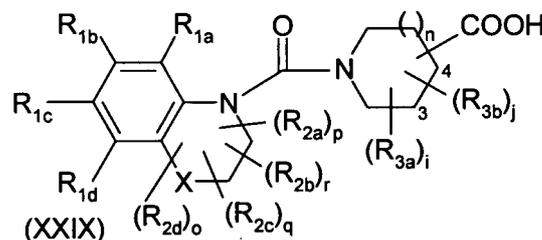
dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> et R<sub>3a,b</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),  
 avec un composé de formule (XXV) :



15 dans laquelle R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou aryle éventuellement substitué et Lg est un groupe partant.

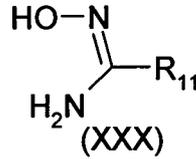
22. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXIX) :

20



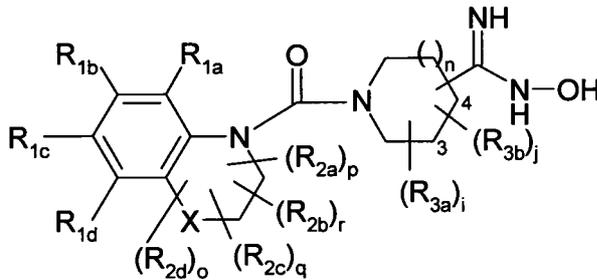
dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> et R<sub>3a,b</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),

avec un composé de formule (XXX) :



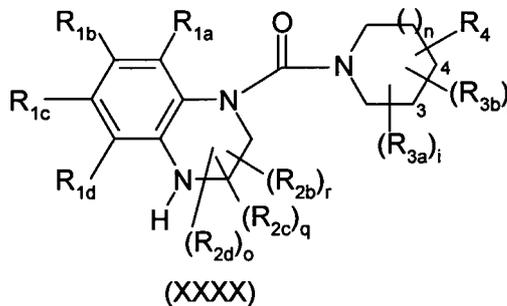
5 dans laquelle R<sub>11</sub> représente un groupe alkyle ou aryle éventuellement substitué.

23. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir, avec un dérivé de l'acide formique, un composé de formule (XXXIII) :



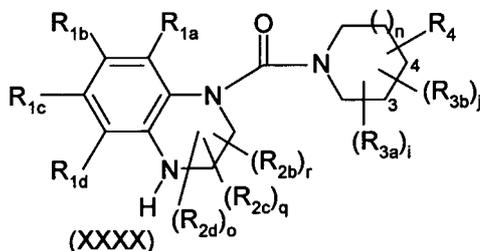
dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub> et R<sub>3a,b</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I).

15 24. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXXX) :



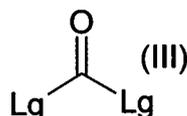
20 dans laquelle i, j, n, o, p, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2a,b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),  
avec un composé de formule (XXXXI) O=R<sub>2a</sub>.

25. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXXX) :

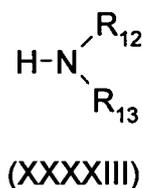


5 dans laquelle i, j, n, o, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),

avec un composé de formule (III) :



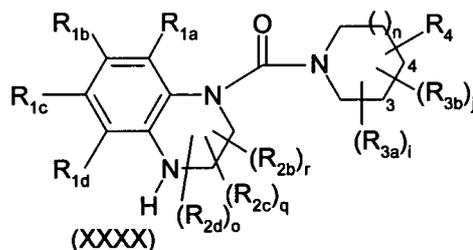
10 dans laquelle Lg est un groupe partant,  
puis avec un composé de formule (XXXXIII) :



dans laquelle R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub> représentent R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> tels que définis dans l'une des revendications 1 à 3,

15

26. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXXX) :

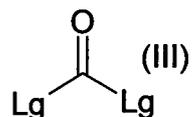


20

dans laquelle i, j, n, o, q, r, R<sub>1a,b,c,d</sub>, R<sub>2b,c,d</sub>, R<sub>3a,b</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),

137

avec un composé de formule (III) :



dans laquelle Lg est un groupe partant,

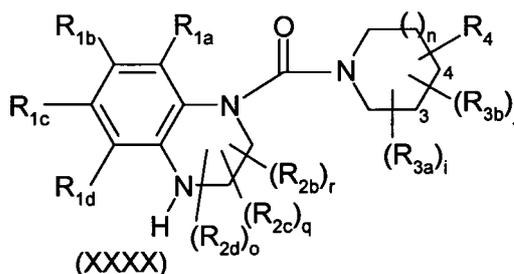
puis avec un composé de formule (XXXXV) :



5

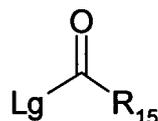
dans laquelle  $\text{R}_{14}$  représente  $\text{R}_5$  tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3,

27. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XXXX) :



dans laquelle  $i, j, n, o, q, r, \text{R}_{1a,b,c,d}, \text{R}_{2b,c,d}, \text{R}_{3a,b}$  et  $\text{R}_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),

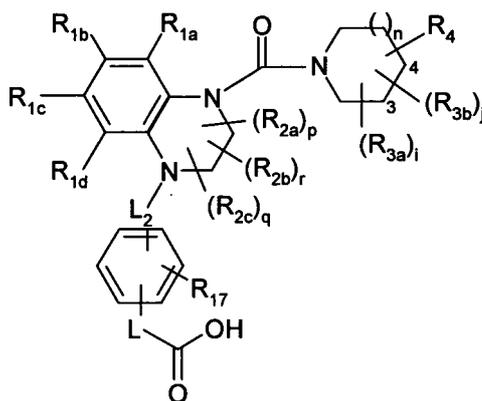
15 avec un composé de formule (XXXXVII) :



dans laquelle  $\text{R}_{15}$  représente  $\text{R}_5$  tel que défini dans l'une des revendications 1 à 3 et Lg est un groupe partant.

20 28. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (CX) :

138



dans laquelle  $i, j, n, o, q, r, R_{1a,b,c,d}, R_{2b,c,d}, R_{3a,b}$  et  $R_4$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I),  $L$  et  $L_2$  sont des linkers et  $R_{17}$  représente un atome d'hydrogène, un groupe  $(C_1-C_5)$ alcoxy ou  $(C_1-C_5)$ halogénoalkyle,

5 avec un composé de formule (CXI)  $HNR_6R_7$  dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis dans la revendication 1 pour les composés de formule (I).

29. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

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

31. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de toute maladie dans laquelle l'enzyme 11beta-HSD1 est impliqué.

32. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 16 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité, des diabètes, de la résistance à l'insuline, du syndrome métabolique, du syndrome de Cushing, de l'hypertension, de l'athérosclérose, des troubles de la cognition et de la démence, des glaucomes, de l'ostéoporose et de certains états pathologiques nécessitant l'activation du système immunitaire.