

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

11) N° de publication :

2 865 205

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national :

04 00389

51) Int Cl<sup>7</sup> : C 07 D 401/12, C 07 D 211/16, 207/12, C 07 C 271/16,  
A 61 K 31/47, 31/445, 31/40, 31/27, A 61 P 37/00, 35/00, 31/00,  
25/00, 3/04, 1/08, 9/00, 1/00, 13/00, 11/00 // (C 07 D 401/12,  
215:20, 211:16)

12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 16.01.04.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 22.07.05 Bulletin 05/29.

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

60) Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

71) Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société ano-  
nyme — FR.

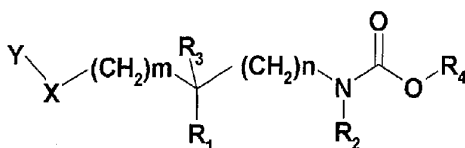
72) Inventeur(s) : ABOUABDELLAH AHMED, ALMARIO  
GARCIA ANTONIO, FROISSANT JACQUES et HOOR-  
NAERT CHRISTIAN.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : SANOFI AVENTIS.

54) DERIVES DE TYPE ARYLOXYALKYL CARBAMATES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN  
THERAPEUTIQUE.

57) Composé répondant à la formule générale (I):



(I)

dans laquelle m représente 0, 1, 2 ou 3; n représente 0,  
1, 2 ou 3; X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou  
un groupe SO ou SO<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendam-  
ment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub>-  
alkyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-  
, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que n  
+ p soit un nombre entier allant de 2 à 5; R<sub>3</sub> représente un  
atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hydroxy ou  
méthyle; R<sub>4</sub> représente un groupe de formule générale  
CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> dans laquelle R<sub>5</sub> représente un atome d'hy-  
drogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle et R<sub>6</sub> représente un ato-

me d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle,  
C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle- C<sub>1-6</sub>-alkylène; Y représente un groupe  
choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridaziny-  
le, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphthyle, quinolinyle,  
isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyne, quinoxalinyne,  
naphthyridinyle, cinnolinyle, benzofuranyne, dihydrobenzo-  
furanyne, benzothiényne, dihydrobenzothiényne, indolyle,  
isoindolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle,  
benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzo-  
triazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle, ce groupe  
étant éventuellement substitué; à l'état de base, de sel d'ad-  
dition à un acide, d'hydrate ou de solvat.

Application en thérapeutique.

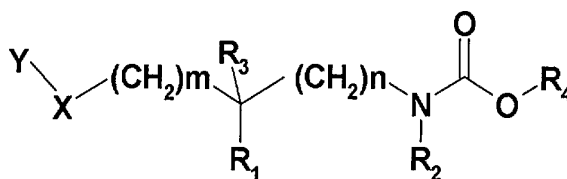
FR 2 865 205 - A1



Dérivés de type aryloxyalkylcarbamates, leur préparation et leur application en thérapeutique

L'invention a pour objet des dérivés d'aryloxyalkylcarbamates, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle

m représente 0, 1, 2 ou 3 ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe SO ou SO<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hydroxy ou méthyle ;

R<sub>4</sub> représente un groupe de formule générale CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> dans laquelle

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

Y représente

un groupe Y<sub>1</sub> choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphtyridinyle, cinnolinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiényne, dihydrobenzothiényne, indolyle, isoindolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle,

benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle ; le groupe  $Y_1$  étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants  $Y_2$  ou  $Y_3$  ;

$Y_2$  représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro,  
 5  $C_{1-8}$ -alkyle,  $C_{1-8}$ -alcoxy,  $C_{1-8}$ -thioalkyle,  $C_{1-8}$ -fluoroalkyle,  $C_{1-8}$ -fluoroalcoxy,  $C_{1-8}$ -fluorothioalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle,  $C_{3-7}$ -cycloalkyloxy,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-8}$ -alkylène,  $C_{3-7}$ -cycloalkyle- $C_{1-8}$ -alkyloxy, hydroxy,  $NR_7R_8$ ,  $NHCOR_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $COR_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $CONR_7R_8$ ,  $SO_2R_7$ ,  $SO_2NR_7R_8$ ,  $-O-(C_{1-3}$ -alkylène)- $O-$ ,  
 10 phényloxy, phénylthio, phényl- $C_{1-C_8}$ -alkylène, phényl- $C_{1-C_8}$ -alkyloxy ou phényl- $C_{1-C_8}$ -alkylthio ;  
 $Y_3$  représente un groupe choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle ou pyridazinyle ;  
 le ou les groupes  $Y_3$  pouvant être substitués par un ou  
 15 plusieurs groupes  $Y_2$  identiques ou différents l'un de l'autre ;

$R_7$  et  $R_8$  représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-6}$ -alkyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un cycle azétidine, pyrrolidine,  
 20 pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine éventuellement substitué par un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle ou benzyle.

Parmi les composés de formule générale (I), un premier groupe de composés préférés est celui pour lequel :

25  $m$  représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

$n$  représente 0, 1, 2 ou 3 ; et/ou

$R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle, ou  $R_1$  et  $R_2$  forment ensemble un groupe  $-(CH_2)_p-$ , où  $p$  représente un nombre entier  
 30 allant de 1 à 5 tel que  $n + p$  soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

avec la condition que quand  $R_1$  et  $R_2$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle, alors  $m + n > 1$ .

35

Parmi les composés de formule générale (I), un second groupe de composés préférés est celui pour lequel  $X$  représente un atome d'oxygène.

Parmi les composés de formule générale (I), un troisième groupe de composés préférés est celui pour lequel  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

5

Les composés pour lesquels à la fois  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y, Y_1, Y_2, Y_3, n$  et  $m$  sont tels que définis ci-dessus dans les groupes de composés préférés, sont particulièrement préférés.

10

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

15

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

20

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

25

Les composés de formule générale (I) peuvent se trouver 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 un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

30

Dans le cadre de l'invention, on entend par :

-  $C_{t-z}$  où  $t$  et  $z$  peuvent prendre les valeurs de 1 à 8, une chaîne carbonée pouvant avoir de  $t$  à  $z$  atomes de carbone, par exemple  $C_{1-3}$  une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone;

35

- alkyle, un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié; par exemple un groupe  $C_{1-3}$ -alkyle représente une chaîne carbonée de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthyle, éthyle, propyle, 1-méthyléthyle ;

- alkylène, un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou

- ramifié, par exemple un groupe C<sub>1-3</sub>-alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- 5 - cycloalkyle, un groupe alkyle cyclique, par exemple un groupe C<sub>3-5</sub>-cycloalkyle représente un groupe carboné cyclique de 3 à 5 atomes de carbone, plus particulièrement un cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ;
- alcénylène, un groupe aliphatique à 2 carbones, insaturé
- 10 divalent, plus particulièrement un éthylène ;
- alcoxy, un groupe -O-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
  - thioalkyle, un groupe -S-alkyle à chaîne aliphatique saturée, linéaire ou ramifiée ;
- 15 - fluoroalkyle, un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- fluoroalcoxy, un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
  - fluorothioalkyle, un groupe thioalkyle dont un ou plusieurs
- 20 atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- atome d'halogène, un fluor, un chlore, un brome ou un iode.

Les composés de l'invention peuvent être préparés selon différentes méthodes, illustrées par les schémas qui suivent.

25

Ainsi une méthode de préparation (schéma 1) consiste à faire réagir une amine de formule générale (II), dans laquelle Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un carbonate de formule générale (III),

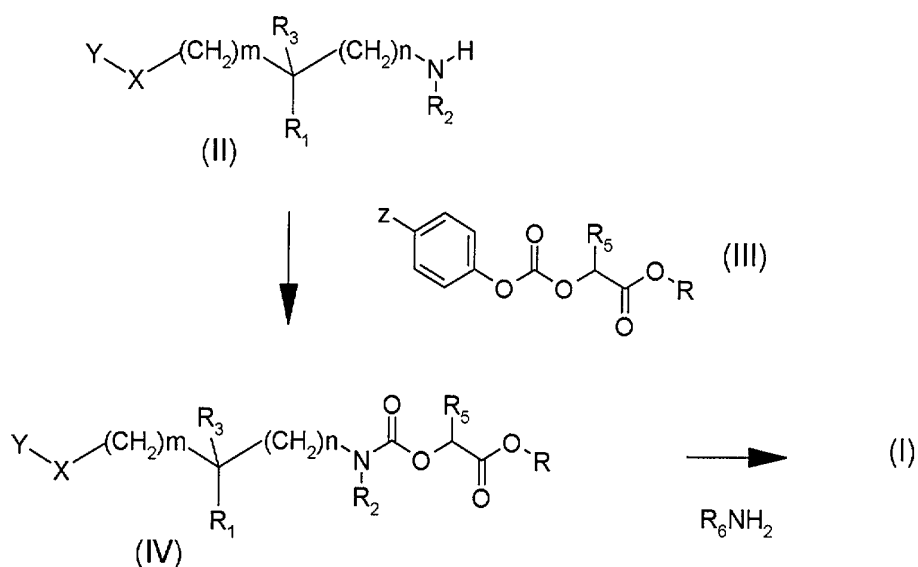
30 dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupement nitro, R<sub>5</sub> est tel que défini dans la formule générale (I) et R représente un groupe méthyle ou éthyle, dans un solvant tel que le toluène ou le dichloroéthane, à une température comprise entre 0 et 80°C. Les carbamate-esters de

35 formule générale (IV) ainsi obtenus sont ensuite transformés en composés de formule générale (I) par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale R<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> où R<sub>6</sub> est tel que défini dans la formule générale (I). La réaction d'aminolyse peut

être réalisée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol, ou un mélange de solvants tels que le méthanol et le tétrahydrofurane.

Schéma 1

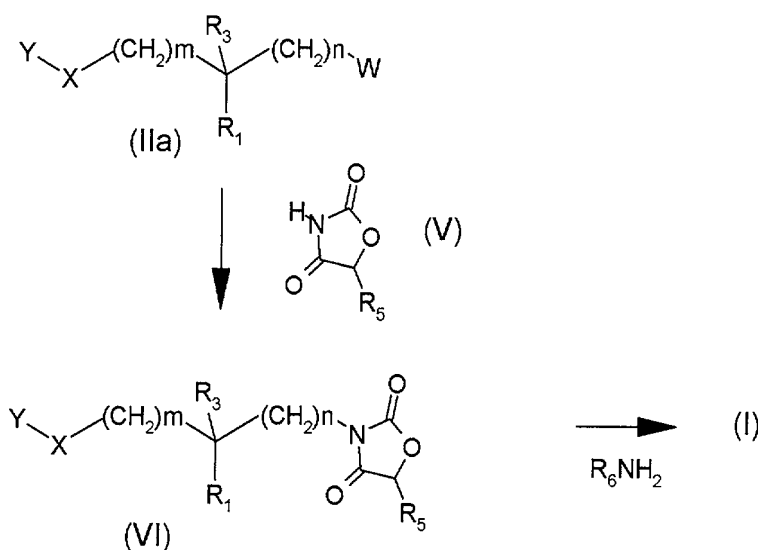
5



Une autre méthode (schéma 2) pour obtenir les composés de formule générale (I) dans laquelle  $\text{R}_2$  représente plus particulièrement un atome d'hydrogène, consiste à faire réagir un dérivé de formule générale (IIa) dans laquelle W représente un groupement hydroxyle, mésylate, tosylate, ou un atome de chlore, de brome ou d'iode, et dans laquelle Y, X,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ , m, et n sont tels que définis dans la formule générale (I), avec une oxazolidine-dione de structure générale (V) dans laquelle  $\text{R}_5$  est tel que défini dans la formule générale (I), pour fournir le dérivé oxazolidine-dione de structure générale (VI). Dans le cas où W représente un groupement hydroxyle, la réaction peut être conduite suivant les conditions de Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1-28), par exemple, par action d'azodicarboxylate de diéthyle ou de diisopropyle en présence de triphénylphosphine. Dans le cas où W représente un atome de chlore, de brome, ou d'iode, ou un groupement mésylate ou tosylate, la réaction peut être conduite en présence d'une base telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, l'hydrure de sodium ou le *tert*-butylate de sodium dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, l'acétonitrile ou le diméthylformamide à

une température comprise entre 0°C et la température de reflux du solvant. Le dérivé oxazolidine-dione de formule générale (VI) ainsi obtenu est ensuite transformé en composé de formule générale (I), par aminolyse au moyen d'une amine de formule générale  $R_6NH_2$  où  $R_6$  est tel que défini dans la formule générale (I).

Schéma 2



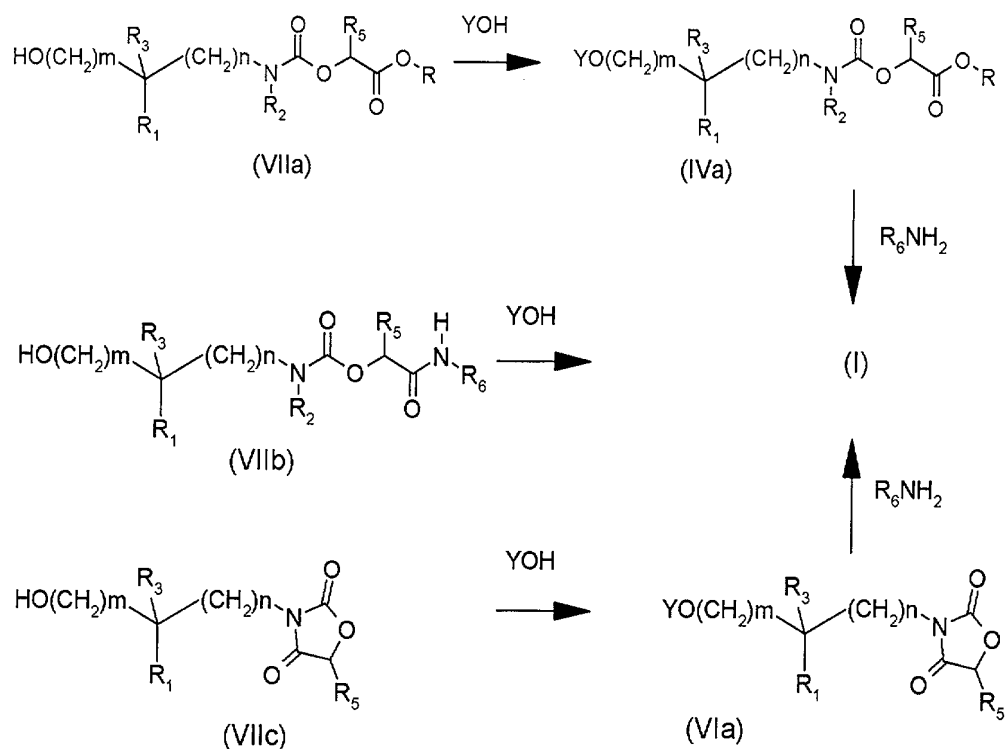
10

Une autre variante (schéma 3) pour obtenir les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente plus particulièrement un atome d'oxygène, consiste à faire réagir un dérivé alcool de formule générale (VIIa), (VIIb) ou (VIIc) avec un dérivé de phénol de structure générale YOH dans laquelle le Y est tel que défini dans la formule générale (I), par exemple suivant les conditions de réaction de Mitsunobu (Synthesis, 1981, 1-28) ou modifiées (Tetrahedron Letters 1993, 34, 1639-1642), les dérivés carbamates-ester (IVa) et oxazolidinedione (VIa) étant ensuite transformés en composés de formule générale (I) par réaction d'aminolyse au moyen d'une amine de structure générale  $R_6NH_2$  où  $R_6$  est tel que défini dans la formule générale (I).

Dans les formules générales (VIIa), (VIIb) et (VIIc), les groupes  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $m$ ,  $n$ , et  $R$  sont tels que définis ci-dessus.

25

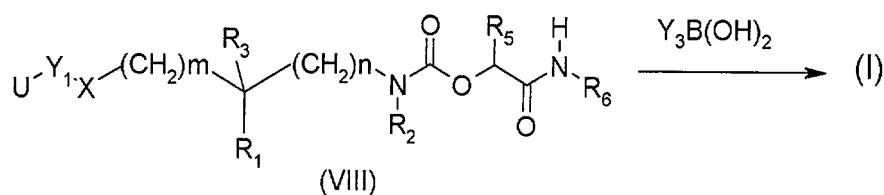
Schéma 3



Une autre variante (schéma 4) pour obtenir les composés de  
 5 formule générale (I) dans laquelle Y représente plus  
 particulièrement un groupement  $Y_1$ - $Y_3$  de type aryle-aryle,  
 aryle-hétéroaryle, hétéroaryle-aryle ou hétéroaryle-  
 hétéroaryle, consiste à faire réagir un dérivé d'halogénure  
 d'aryle de structure générale (VIII), dans laquelle U est un  
 10 atome de brome ou d'iode et  $Y_1$ , X,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ , n et m  
 sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un  
 dérivé d'acide aryl- ou hétéroaryl-boronique de formule  
 $Y_3\text{B}(\text{OH})_2$ , où  $Y_3$  est tel que défini dans la formule générale  
 (I), suivant les conditions de réaction de Suzuki (Chem. Rev.  
 15 1995, 95, 2457-2483) ou avec un dérivé d'aryl- ou  
 d'hétéroaryl-tri-alkylstannane de formule  $Y_3\text{Sn}(\text{R}')_3$ , où  $Y_3$  est  
 tel que défini dans la formule générale (I) et  $\text{R}'$  est un  $\text{C}_{1-4}$ -  
 alkyle, suivant les conditions de réaction de Stille (Angew.  
 Chem. Int. Ed. 1986, 25, 504-524).



Schéma 4



5 Les composés de formules générales (II), (IIa), (III), (V), (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIII) et les dérivés de phénol de structure générale YOH, 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.

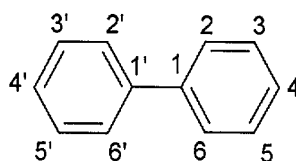
10 Les amines de formule générale  $R_6NH_2$  sont disponibles dans le commerce.

15 Les exemples qui suivent illustrent la préparation de quelques composés de l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention. Les microanalyses, les spectres I.R. et R.M.N. et/ou la LC-MS (Liquid Chromatography coupled to Mass Spectroscopy) confirment les structures et les puretés des composés obtenus.

20 PF(°C) représente le point de fusion en degrés Celsius.

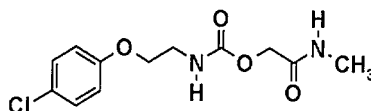
Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau ci-après.

25 La nomenclature UICPA (Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée - IUPAC en anglais) a été utilisée pour la dénomination des composés dans les exemples suivants. Par exemple, pour le groupe biphenyle, la numérotation suivante a été respectée :



Exemple 1 (composé n°1)

{2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}carbamate de  
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



5

1.1. [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle

A une solution de 25 g (240 mmoles) de glycolate d'éthyle et de 55 ml (315 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 500 ml de toluène, on ajoute lentement à température ambiante 10 32 ml (256 mmoles) de chloroformiate de phényle. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 2 heures. On sépare le sel formé et on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 53,7 g de produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

15

1.2. {[(2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl)amino]carbonyl}oxy}acétate d'éthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 0,6 g (3,5 mmoles) de [(4-chlorophényl)oxy]éthylamine (Chim. Ther. 20 1973, 8, 259-270) et de 1,3 g (5,8 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.1., dans 30 ml de toluène. On évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 30/70 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On obtient 25 0,7 g de produit huileux contenant ~10% de produit cyclisé oxazolidine-dione, utilisé tel quel dans l'étape suivante.

1.3. {2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl}carbamate de  
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

30 On ajoute 3,5 ml (7 mmoles) d'une solution de méthylamine 2M dans le tétrahydrofurane à une solution de 0,7 g (2,3 mmoles) de {[(2-[(4-chlorophényl)oxy]éthyl)amino]carbonyl}oxy}acétate d'éthyle, préparé à l'étape 1.2., dans 5 ml de méthanol. On laisse réagir une nuit à température 35 ambiante. On évapore à sec et on lave le solide résiduel par

de l'hexane puis du diisopropyléther pour obtenir 0,59 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 147-149

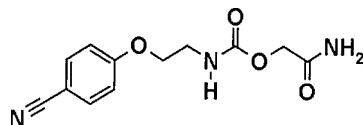
LC-MS : M+H = 287

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 7,75 (m,1H), 7,40 (m,1H), 7,25 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,35 (s,2H), 3,95 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,60 (d,3H)

**Exemple 2** (composé n° 11)

10 **(2-[(4-cyanophényl)oxy]éthyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle**

2.1. 3-(2-hydroxyéthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione



On ajoute goutte à goutte, en 2 heures, une solution de 3 ml (39,6 mmoles) de glycolate de méthyle dans 25 ml de tétrahydrofurane, à une solution de 49 ml (95 mmoles) de phosgène 1,9M dans le toluène diluée dans 50 ml de tétrahydrofurane et refroidie par un bain de glace. On agite ensuite à température ambiante pendant 16 heures et on évapore à sec. On coévapore 4 fois avec 30 ml de dichlorométhane. On reprend le résidu dans 40 ml d'acétonitrile et on l'ajoute goutte à goutte, en 1 heure, à une solution de 3,4 ml (59,4 mmoles) d'éthanolamine et de 30 ml (178 mmoles) de diisopropyléthylamine dans un mélange 50/10 d'acétonitrile et de dichlorométhane refroidie par un bain de glace. On agite ensuite à température ambiante pendant 16 heures. On filtre sur célite, on évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 puis 80/20 d'acétate d'éthyle et de n-hexane pour obtenir 4,9 g de produit sous forme de solide blanc.

30

2.2. (2-[(4-cyanophényl)oxy]éthyl)carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

On ajoute goutte à goutte 0,61 ml (1,35 mmoles) d'une solution 2,2M de azodicarboxylate de diéthyle dans le toluène à une solution de 0,13 g (0,88 mmoles) de

35

3-(2-hydroxyéthyl)-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 2.1., de 0,35 g (1,35 mmoles) de triphénylphosphine et de

0,10 g (0,89 mmoles) de 4-hydroxybenzonnitrile dans 2 ml de benzène refroidie par un bain de glace. On agite ensuite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 16 heures. On évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 99/1 puis 98/2 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On reprend le produit dans 1,5 ml d'une solution d'ammoniac 7M (10,5 mmoles) dans le méthanol. On agite pendant une heure. On filtre le précipité et on le lave avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,035 g de solide blanc.

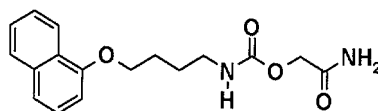
Point de fusion (°C) : 204-206

LC-MS : M+H = 264

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 7,55 (d,2H), 7,05 (m,1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s,2H), 4,05 (t,2H), 3,45 (m,2H)

**Exemple 3** (composé n° 56)

**[4-(1-naphtalényloxy)butyl]carbamate de 2-amino-2-oxoéthyle**



3.1. 3-[4-(1-naphtalényloxy)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione  
 A une solution de 3,1 g (11,1 mmoles) de 1-[(4-bromobutyl)oxy]naphtalène (Eur. J. Med. Chem. 1997, 32, 175-179) et de 1,35 g (13,3 mmoles) de 1,3-oxazolidine-2,4-dione (J. Med. Chem. 1991, 34, 1542-1543) dans 30 ml de tétrahydrofurane, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,55 g (22,2 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine dans 15 ml de tétrahydrofurane. On chauffe au reflux pendant 8 heures. On rajoute 0,28 g (2,7 mmoles) de 1,3-oxazolidin-2,4-dione et 0,32 g (2,7 mmoles) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine et on chauffe au reflux pendant 4 heures supplémentaires. On refroidit le mélange réactionnel par un bain de glace et on ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle puis 50 ml d'acide chlorhydrique aqueux 1M. On décante, on extrait la phase

aqueuse par 2 x 80 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite les phases organiques par 80 ml d'eau puis 80 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On les sèche sur sulfate de sodium puis on évapore à sec. On purifie le produit  
 5 par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 80/20 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle pour obtenir 2,0 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

3.2. [4-(1-naphtalényloxy)butyl]carbamate de  
 10 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 1,50 g (5,0 mmoles) de 3-[4-(1-naphtalényloxy)butyl]-1,3-oxazolidine-2,4-dione, préparé à l'étape 3.1., dans un mélange de 10 ml de tétrahydrofurane et de 28 ml d'une solution d'ammoniac 7 N  
 15 (200 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir une nuit à température ambiante puis on évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 97/3 de dichlorométhane et de méthanol. On recristallise dans l'acétate d'éthyle puis on lave par du diéthyléther pour obtenir 0,73 g de produit sous forme de solide blanc.

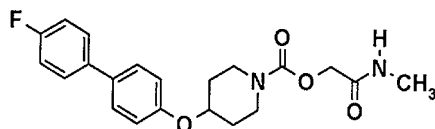
Point de fusion (°C) : 80-82

LC-MS : M+H = 317

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 8,25 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,30  
 25 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H)

**Exemple 4** (composé n° 72)

30 **4-[(4'-fluoro-4-biphényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle**



4.1. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de  
 1,1-diméthyléthyle

35 A une solution de 2,01 g (10 mmoles) de

4-hydroxy-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle dans 20 ml de diméthylformamide, on ajoute 7 g (40 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène et 2,5 g (50 mmoles) d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile minérale. On agite le mélange à 100°C pendant 3 heures, puis on évapore à sec. On reprend le résidu par 50 ml d'eau glacée et on extrait avec du dichlorométhane. On évapore à sec les extraits organiques pour obtenir 3,5 g d'un produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10

#### 4.2. 4-[(4-bromophényl)oxy]pipéridine

A une solution de 3,5 g (9,83 mmoles) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 4.1., dans 20 ml de dichlorométhane, on ajoute 10 ml d'acide trifluoroacétique et on agite la solution à température ambiante pendant 1 heure. On évapore à sec puis on reprend le résidu par 30 ml de toluène que l'on évapore à nouveau à sec. On lave ensuite le résidu avec du pentane puis on le reprend dans un mélange de 60 ml de dichlorométhane et de 20 ml de solution aqueuse 4N d'ammoniaque. On agite vigoureusement pendant 15 minutes puis on décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec pour obtenir 2,7 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

25

#### 4.2. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On mélange 2,7 g (7,58 mmoles) de 4-[(4-bromo phényl)oxy]pipéridine, préparé à l'étape 4.2., et 1,70 g (7,6 mmoles) de [(phényloxy)carbonyl]oxyacétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 40 ml de toluène et on chauffe la solution à 50°C pendant 20 heures. Après refroidissement, on évapore à sec et on purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange 40/60 d'acétate d'éthyle et de cyclohexane. On triture ensuite dans le diisopropyléther pour obtenir 2,9 g de produit sous forme de poudre.

35

Point de fusion (°C) : 87-88

4.3. 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de  
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On agite à température ambiante pendant 20 heures 2,9 g  
5 (7,5 mmoles) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate  
de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 4.3., dissous  
dans 10 ml d'une solution éthanolique à 33% de méthylamine.  
Après évaporation, on purifie le produit par chromatographie  
10 sur gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle pour  
obtenir 0,8 g de produit sous forme de gomme, utilisé tel quel  
dans l'étape suivante.

4.5. 4-[(4'-fluoro-4-biphényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de  
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

15 On place dans un tube en verre avec bouchon 0,1 g (0,27  
mmoles) de 4-[(4-bromophényl)oxy]-1-pipéridinecarboxylate de  
2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 4.4., 0,01 g de  
tetrakis(triphénylphosphine)palladium(0) et 0,057 g  
(0,4 mmoles) d'acide 4-fluorophénylboronique. On ajoute 4 ml  
20 de toluène, 2 ml d'une solution aqueuse 2N de carbonate de  
sodium et 0,5 ml d'éthanol. On chauffe à 80°C sous agitation  
pendant 2 heures. Après refroidissement, on ajoute 1 ml d'eau  
et 2 ml de toluène. On prélève la phase organique et on  
purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en  
25 éluant avec un mélange 95/5 de dichlorométhane et de méthanol.  
On redissout le produit dans 1 ml d'éthanol. puis on le  
reprécipite par ajout de 2 ml d'eau pour obtenir 0,031 g de  
produit sous forme de poudre.

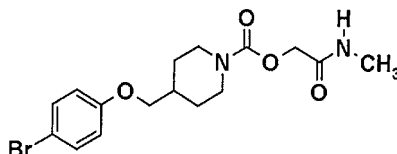
Point de fusion (°C) : 117-119

30 LC-MS : M+H 387

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,70 (dd, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,30  
(dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,25 (s large, 1H), 4,80 (s + m, 3H);  
4,00 - 3,70 (m, 4H); 3,05 (d, 3H); 2,25 - 2,00 (m, 4H)

**Exemple 5** (composé n° 105)

**4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle**



5.1. 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.1. A partir de 2,5 g (11,6 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 8,13 g (46,4 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène, on obtient 5,75 g de produit brut sous forme d'huile.

5.2. 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]pipéridine

On procède comme décrit à l'exemple 4.2. A partir de 5,75 g de 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 5.1, on obtient 3 g de produit sous forme d'huile.

5.3. 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.3. A partir de 1,6 g (5,9 mmoles) de 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]pipéridine, préparé à l'étape 5.2, et de 1,32 g (5,9 mmoles) de [(phényloxy) carbonyloxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, on obtient le produit sous forme d'huile.

5.4. 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit à l'exemple 4.4. A partir de 4-[[ (4-bromophényl) oxy]méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyl, préparé à l'étape 5.3, on obtient 1,1 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 163-165

LC-MS : M+H = 386

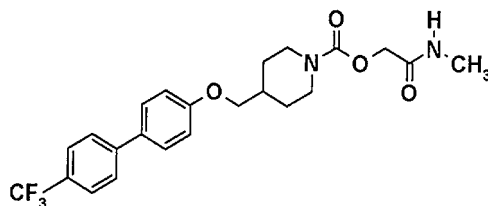
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,35 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,05



(s large, 1H); 4,70 - 4,50 (m, 2H); 4,30 - 4,10 (m, 2H); 3,80 (d, 2H); 3,00 - 2,75 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,10 - 1,80 (m, 3H); 1,45 - 1,20 (m, 2H)

5 **Exemple 6** (composé n° 127)

4-[[4'-(trifluorométhyl)-4-biphényl]oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



On procède comme décrit à l'exemple 4.5. A partir de 0,1 g (0,26 mmoles) de 4-[[4-bromophényl]oxy]méthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé  
10 suivant l'exemple 5, et de 0,074 g (0,389 mmoles) d'acide 4-trifluorométhylphénylboronique, on obtient 0,049 g de produit sous forme de poudre.

Point de fusion (°C) : 197-199

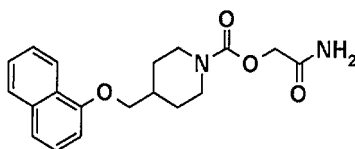
15 LC-MS : M+H = 451

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 7,85-7,65 (m, 7H), 7,05 (d, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (d large, 2H), 3,90 (d, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (d, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (d large, 2H), 1,35-1,10 (m, 2H).

20

**Exemple 7** (composé n° 116)

4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle



7.1 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de  
25 1,1-diméthyléthyle

A une solution de 5,0 g (23,2 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, 4,3 g (29,8 mmoles) de 1-naphtalénol et 7,82 g (29,8 mmoles) de triphénylphosphine dans 120 ml de tétrahydrofurane, refroidie

sous azote par un bain de glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 6,03 g (29,8 mmoles) de azodicarboxylate de diisopropyle. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant une nuit. On ajoute 2 ml de méthanol puis on évapore à sec. On reprend le résidu dans 200 ml de dichlorométhane et on lave successivement par une solution aqueuse à 10% d'hydrogénosulfate de potassium, de l'eau et une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 80/20 puis 70/30 et 50/50 de cyclohexane et de dichlorométhane pour obtenir 7,96 g de produit sous forme d'huile qui se solidifie.

15 Point de fusion (°C) : 97-100

#### 7.2. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pipéridine

On chauffe à 60°C pendant 6 heures une solution de 7,96 g (29,1 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 7.1., dans 120 ml de méthanol et 28 ml d'acide chlorhydrique aqueux à 35%. On refroidit à température ambiante et on évapore à sec puis on coévapore 2 fois avec de l'éthanol. On lave le résidu solide par du diéthyléther puis on sèche sous vide en présence de pentoxyde de phosphore pour obtenir 3,1 g de solide blanc.

On reprend le solide dans 80 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30% jusqu'à pH basique puis on extrait 2 fois par 150 ml de diéthyléther. On sèche les extraits sur sulfate de sodium et on concentre à sec pour obtenir 2,75 g de produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

7.3. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 50°C pendant une nuit une solution de 2,75 g (11,4 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pipéridine, préparé à l'étape 7.2., et de 2,56 g (11,4 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 80 ml de toluène. On évapore à sec et on reprend le résidu par un mélange d'eau, de dichlorométhane et d'une solution aqueuse saturée en hydrogénécarbonate de sodium. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 50/50 de cyclohexane et de dichlorométhane puis par du dichlorométhane et par un mélange 95/5 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 2,05 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

7.4. 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 1,0 g (2,69 mmoles) de 4-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 7.3., dans 12 ml d'une solution d'ammoniac 7N (84 mmoles) dans le méthanol. On laisse réagir à température ambiante pendant 3 jours. On évapore à sec et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 puis 80/20, 70/30 et 50/50 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle puis par un mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et de méthanol. On recristallise ensuite dans l'acétate d'éthyle, pour obtenir 0,77 g de produit.

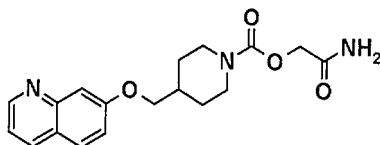
Point de fusion (°C) : 135-136

LC-MS : M+H = 343

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 8,15 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50-7,30 (m, 4H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15-4,00 (m+d, 4H), 4,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (d, 2H), 1,45-1,25 (m, 2H)

Exemple 8 (composé n° 121)

4-[(7-quinolinyloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle



5 8.1. 4-(hydroxyméthyl)-1-piperidinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 2.1., en utilisant 6,84 g (59,4 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)pipéridine, au lieu de l'éthanolamine, pour obtenir 7,85 g de produit sous forme d'huile incolore.

8.2. 4-[(7-quinolinyloxy)méthyl]-1-pipéridinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On ajoute 0,26 g (1,03 mmoles) de 1,1'-(azodicarbonyl)di-  
 15 pipéridine (ADDP) à une solution de 0,16 g (0,69 mmoles) de 4-(hydroxyméthyl)-1-piperidinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 8.1., de 0,26 ml (1,03 mmoles) de tri-n-butylphosphine et de 0,13 g (0,90 mmoles) de 7-hydroxyquinoline dans 2,5 ml de benzène  
 20 refroidie par un bain de glace. On agite le mélange pendant 15 minutes à 0°C puis à température ambiante pendant 16 heures. On filtre sur célite et on rince par du diéthyléther. On évapore à sec les filtrats et on purifie par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 70/30 d'acétate d'éthyle et de n-hexane. On dissout le produit obtenu dans 3  
 25 ml (21 mmoles) d'une solution d'ammoniac 7M dans le méthanol. On agite pendant 3 heures puis on évapore à sec. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange 90/10 d'acétate d'éthyle et d'éthanol et on  
 30 recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,115 g de produit sous forme de solide blanc.

Point de fusion (°C) : 137-139

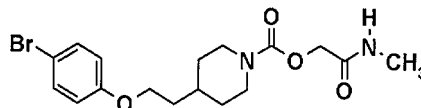
LC-MS : M+H = 344

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,80 (dd,1H), 8,05 (dd,1H), 7,70 (d,1H), 7,40 (d,1H), 7,30-7,15 (m,2H), 6,05 (m,1H), 5,65

(m,1H), 4,60 (s,2H), 4,25 (m,2H), 4,00 (d,2H), 2,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m,2H)

**Exemple 9** (composé n° 138)

- 5 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle



9.1. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

- 10 On procède comme décrit à l'exemple 4.1. A partir de 1,93 g (8,4 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle et de 5,88 g (33,6 mmoles) de 1-bromo-4-fluorobenzène, on obtient 4,1 g de produit brut sous forme d'huile.

15

9.2. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}pipéridine

- On procède comme décrit à l'exemple 4.2. A partir de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 9.1, on obtient 1,79 g de produit sous forme de poudre.

20

Point de fusion (°C) : 100-102

9.3. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

- 25 On procède comme décrit à l'exemple 4.3. A partir de 1,76 g (6,19 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}pipéridine, préparé à l'étape 9.2, et de 1,39 g (6,19 mmoles) de [(phényloxy)carbonyloxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, on obtient 1,4 g de produit sous forme d'huile.

30

9.4. 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle

- On procède comme décrit à l'exemple 4.4. A partir de 1,3 g (3,14 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à

35

l'étape 9.3, on obtient 0,95 g de produit sous forme de poudre.

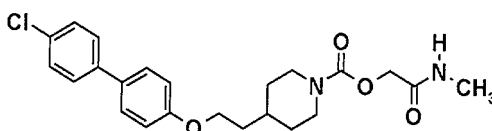
Point de fusion (°C) : 146-148

LC-MS : M+H = 400

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,55 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,25 (s large, NH); 4,90 - 4,70 (m, 2H); 4,50 - 4,25 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,20 - 2,90 (m, 2H); 3,10 (d, 3H); 2,05 - 1,90 (m, 5H); 1,55 - 1,30 (m, 2H)

10 **Exemple 10** (composé n° 156)

**4-{2-[(4'-chloro-4-biphényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle**



On procède comme décrit à l'exemple 4.5. A partir de  
15 0,1 g (0,25 mmoles) de 4-{2-[(4-bromophényl)oxy]éthyl}-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthylamino)-2-oxoéthyle, préparé suivant l'exemple 9, et de 0,117 g (0,75 mmoles) d'acide 4-chlorophénylboronique, on obtient 0,087 g de produit sous forme de poudre.

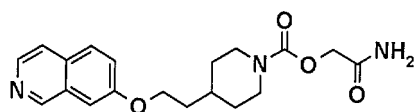
20 Point de fusion (°C) : 104-106

LC-MS : M+H = 431

- 25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,70 - 7,50 (m, 6H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s large, NH); 4,85 - 4,60 (m, 2H); 4,45 - 4,15 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,15 - 2,95 (m, 2H); 3,05 (d, 3H); 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,50 - 1,25 (m, 2H)

**Exemple 11** (composé n° 153)

**4-[2-(7-isoquinolinilyloxy)éthyl]-1-pipéridinecarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle**



30

11.1. 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthoxy)-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 2.1., en utilisant 7,6 g (59,4 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)pipéridine, au lieu de l'éthanolamine, pour obtenir 7,1 g de produit sous forme d'huile incolore.

5

11.2. 4-[2-(7-isoquinolinyloxy)éthyl]-1-pipéridinecarbamate de 2-amino-2-oxoéthyle

On procède comme décrit dans l'exemple 8.2., à partir de 0,46 g (1,84 mmoles) de ADDP, de 0,30 g (1,24 mmoles) de 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipéridinecarboxylate de 2-(méthyloxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 11.1., de 0,46 ml de tri-*n*-butylphosphine et de 0,26 g (1,84 mmoles) de 7-hydroxyisoquinoline dans 4 ml de benzène. On purifie le produit par chromatographie sur gel de silice en éluant par de l'acétate d'éthyle puis par un mélange 95/5 d'acétate d'éthyle et d'éthanol pour obtenir 0,25 g de produit sous forme de solide blanc.

15

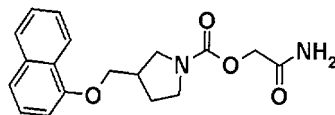
Point de fusion (°C) : 179-181

LC-MS : M+H = 358

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H)

25 **Exemple 12** (composé n° 73)

**3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle**



12.1. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle

30

A une solution de 1,0 g (4,9 mmoles) de 3-(hydroxyméthyl)-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle (décrit dans W00066557), 0,95 g (6,4 mmoles) de 1-naphtalénol et 1,4 g (6,9 mmoles) de tri-*n*-butylphosphine dans 40 ml de toluène et 20 ml de tétrahydrofurane, refroidie sous azote par un bain de

35

glace, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,74 g (6,9 mmoles) de ADDP. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 24 heures. On filtre le mélange et on rince le précipité avec du toluène. On évapore à sec. On reprend le résidu dans du dichlorométhane et on lave par une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium 1M. On sèche sur sulfate de sodium et on évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis un mélange 98/2 de dichlorométhane et de méthanol pour obtenir 0,80 g de produit sous forme d'huile incolore.

#### 12.2. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pyrrolidine

On agite pendant 6 heures une solution de 0,42 g (1,28 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle, préparé à l'étape 12.1., dans 10 ml de 1,4-dioxane et 6 ml d'une solution 2N d'acide chlorhydrique aqueux. On évapore à sec puis on coévapore 2 fois avec du toluène. On lave le résidu solide par du diéthyléther. On reprend le solide dans du dichlorométhane et on ajoute une solution d'ammoniaque concentrée jusqu'à pH basique. On filtre sur cartouche Whatman PTFE et on concentre la phase organique pour obtenir 0,21 g de produit huileux utilisé tel quel dans l'étape suivante.

#### 12.3. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle

On chauffe à 60°C pendant une nuit une solution de 0,20 g (0,88 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]pyrrolidine, préparé à l'étape 12.2., et de 0,35 g (1,5 mmoles) de [(phényloxy-carbonyl)oxy]acétate d'éthyle, préparé suivant l'exemple 1.1, dans 6 ml de toluène. On évapore à sec et on reprend le résidu par un mélange d'eau, de dichlorométhane et d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On décante la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par du dichlorométhane puis par un mélange 99/1 de dichlorométhane et



de méthanol. On obtient 0,24 g de produit sous forme d'huile utilisé tel quel dans l'étape suivante.

5 12.4. 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-amino-2-oxoéthyle

On dissout 0,24 g (0,67 mmoles) de 3-[(1-naphtalényloxy)méthyl]-1-pyrrolidinecarboxylate de 2-(éthoxy)-2-oxoéthyle, préparé à l'étape 12.3., dans 15 ml d'une solution d'ammoniac 7N (105 mmoles) dans le méthanol. On 10 agite en tube bouché à température ambiante pendant 3 jours. On évapore à sec et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant par un mélange 97/3 puis 94/6 de dichlorométhane et de méthanol. On triture le solide obtenu dans du diéthyléther et on le filtre pour 15 obtenir

0,15 g de produit.

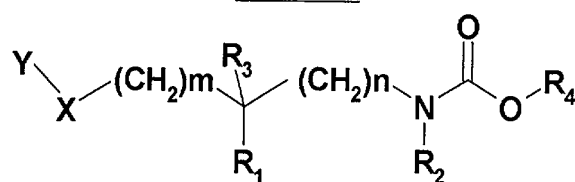
Point de fusion (°C) : 161-163

LC-MS : M+H = 329

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 8,15 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,10-6,90 (s,2H), 6,80 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,20-4,05 (m,2H), 3,90-3,30 (m,4H), 2,90-2,70 (m,1H), 2,30-2,10 (m,1H), 2,05-1,85 (m,1H)

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

Tableau



(I)

n°	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	PF °C ou (M+H)
1.	4-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	147-149
2.	4-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-130
3.	4-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	108-110
4.	4-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	116-118
5.	3-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-116
6.	3-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
7.	3-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-116
8.	2-chlorophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-130
9.	2-chlorophényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-130
10.	2-chlorophényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	110-112
11.	4-cyanophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	204-206
12.	4-cyanophényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	173-175
13.	4-cyanophényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	169-171
14.	3-cyanophényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-143
15.	3-cyanophényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	129-131
16.	3-cyanophényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	123-125
17.	4- <i>iso</i> -propylphényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	95-97
18.	4- <i>iso</i> -propylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(295)
19.	4- <i>iso</i> -propylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	103-105
20.	3- <i>iso</i> -propylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(295)
21.	3- <i>iso</i> -propylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	88-90
22.	4- <i>tert</i> -butylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
23.	4- <i>tert</i> -butylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(323)
24.	3- <i>tert</i> -butylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(309)
25.	3- <i>tert</i> -butylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(323)
26.	4-(1,1,3,3-tetraméthylpropyl)phényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(365)
27.	4-(1,1,3,3-tetraméthylpropyl)phényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(379)
28.	4-(1,1-diméthylphénylméthyl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(357)
29.	4-(1,1-diméthylphénylméthyl)phényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(371)
30.	4-(1,1-diméthylphénylméthyl)phényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(385)
31.	4-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	196-198
32.	4-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	187-189

n°	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	PF °C ou (M+H)
33.	4-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	192-194
34.	4-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	193-195
35.	4-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	168-170
36.	4-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	114-116
37.	4-(4-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	194-196
38.	4-(2-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	127-129
39.	3-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	126-128
40.	3-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	110-112
41.	3-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	127-129
42.	3-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-139
43.	3-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	90-92
44.	3-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	55-57
45.	3-(4-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	168-170
46.	3-(3-méthoxyphényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	86-88
47.	2-phénylphényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	92-94
48.	2-phénylphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(329)
49.	2-phénylphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(343)
50.	2-(4-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	130-132
51.	2-(3-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	88-90
52.	2-(2-chlorophényl)phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(349)
53.	2-(4-méthoxyphényl) phényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	74-76
54.	naphtalèn-1-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(289)
55.	naphtalèn-1-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(303)
56.	naphtalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	80-82
57.	naphtalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	90-92
58.	4-chloro-naphtalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-144
59.	4-chloro-naphtalèn-1-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	108-110
60.	naphtalèn-2-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	158-160
61.	naphtalèn-2-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	171-173
62.	4-phénoxyphényl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	158-160
63.	4-phénoxyphényl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	141-143
64.	4-phénoxyphényl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	144-146
65.	pyridin-3-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	135-137
66.	pyridin-3-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
67.	pyridin-3-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	96-98
68.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	1	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	232-234
69.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	2	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	183-185
70.	5-chloroquinolin-8-yl	O	0	3	H	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	184-186
71.	naphtalèn-1-yl	O	0	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	111-113
72.	4-(4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	117-119
73.	naphtalèn-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	161-163
74.	naphtalèn-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	99-101
75.	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	134-136
76.	4-(4-CH <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	121-123
77.	4-(4-n-butyl-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	105-107

n°	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	PF °C ou (M+H)
78.	4-(4-CF <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	141-143
79.	4-(4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	152-154
80.	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	145-147
81.	4-(4-CF <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	131-133
82.	4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(417)
83.	4-(3-Cl,4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	124-126
84.	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)
85.	3-(4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(387)
86.	3-(4-Cl-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(403)
87.	3-(4-CH <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(383)
88.	3-(4- <i>n</i> -butyl-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(425)
89.	3-(4-CF <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(437)
90.	3-(4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(399)
91.	3-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(413)
92.	3-(4-CF <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(453)
93.	3-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phenyl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(417)
94.	3-(3-Cl,4-F-phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(421)
95.	3-(3,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)
96.	3-(2,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	(438)
97.	naphtalèn-1-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-138
98.	naphtalèn-1-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	121-122
99.	naphtalèn-2-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	118-120
100.	quinolin-8-yl	O	0	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(330)
101.	naphtalèn-1-yl	O	1	1	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	150-151
102.	phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	123-125
103.	4-Cl-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	152-154
104.	3-Cl-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	131-133
105.	4-Br-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165
106.	4-CH <sub>3</sub> O-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	128-130
107.	3-CH <sub>3</sub> O-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
108.	4- <i>n</i> -propyloxy-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	141-143
109.	4-CF <sub>3</sub> -phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	134-136
110.	3-CF <sub>3</sub> -phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	120-121
111.	4-CF <sub>3</sub> O-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	118-120
112.	3-CF <sub>3</sub> O-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	132-134
113.	4-iso-propyl-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	113-115
114.	3-iso-propyl-phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	119-121
115.	3,4-Cl <sub>2</sub> -phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	113-115
116.	naphtalèn-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	135-136
117.	naphtalèn-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	151-152
118.	naphtalèn-2-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	142-144
119.	4-chloro-naphtalèn-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	166-168
120.	4-chloro-naphtalèn-1-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165
121.	quinolin-7-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	137-139
122.	isoquinolin-7-yl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	162-164

n°	Y	X	m	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	PF °C ou (M+H)
123	4-(4-F-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	150-152
124	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	167-169
125	4-(4-CH <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	164-166
126	4-(4-n-butyl-phényl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	171-173
127	4-(4-CF <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	197-199
128	4-(4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	172-174
129	4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	173-175
130	4-(4-CF <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	152-154
131	4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phenyl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	156-158
132	4-(3-Cl,4-F-phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	132-134
133	4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>			CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	163-165
134	4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	1	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	177-179
135	phenyl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	136-138
136	4-Cl-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	115-117
137	3-Cl-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	91-93
138	4-Br-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	146-148
139	4-CH <sub>3</sub> O-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	108-110
140	3-CH <sub>3</sub> O-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(337)
141	4-n-propyloxy-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	121-123
142	4-CF <sub>3</sub> -phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	112-114
143	3-CF <sub>3</sub> -phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	94-96
144	4-CF <sub>3</sub> O-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	79-81
145	3-CF <sub>3</sub> O-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(391)
146	4-iso-propyl-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	75-77
147	3-iso-propyl-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(349)
148	3,4-Cl <sub>2</sub> -phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	103-105
149	naphtalèn-1-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	134-135
150	naphtalèn-1-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	108-109
151	naphtalèn-2-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	(357)
152	quinolin-7-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	164-166
153	isoquinolin-7-yl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	179-181
154	4-phényl-phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	124-126
155	4-(4-F-phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	120-122
156	4-(4-Cl-phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	104-106
157	4-(4-CF <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	137-139
158	4-(3-CF <sub>3</sub> -phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	98-100
159	4-(4-CH <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	141-143
160	4-(4-CF <sub>3</sub> O-phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	116-118
161	4-(4-iso-propyl-phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	121-123
162	4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -phényl)phényl	O	2	2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H		CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub>	112-114

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques permettant de déterminer leur effet inhibiteur de l'enzyme FAAH (Fatty Acid amido Hydrolase).

5

L'activité inhibitrice a été mise en évidence dans un test radioenzymatique basé sur la mesure du produit d'hydrolyse (éthanolamine [ $1-^3\text{H}$ ]) de l'anandamide [éthanolamine  $1-^3\text{H}$ ] par la FAAH (*Life Sciences* (1995), 56, 1999-2005 et *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (1997), 283, 729-734). Ainsi, les cerveaux de souris (moins le cervelet) sont prélevés et conservés à  $-80^\circ\text{C}$ . Les homogénats membranaires sont préparés extemporanément par homogénéisation des tissus au Polytron dans un tampon 15 Tris-HCl 10mM (pH 8,0) contenant 150 mM NaCl et 1 mM EDTA. La réaction enzymatique est ensuite conduite dans 70  $\mu\text{l}$  de tampon contenant de l'albumine de sérum bovin sans acides gras (1 mg/ml). Sont ajoutés successivement les composés testés à différentes concentrations, l'anandamide [éthanolamine  $1-^3\text{H}$ ] 20 (activité spécifique de 15-20 Ci/mmol) diluée à 10  $\mu\text{M}$  avec de l'anandamide froide et la préparation membranaire (400  $\mu\text{g}$  tissu congelé par essai). Après 15 minutes à  $25^\circ\text{C}$ , la réaction enzymatique est arrêtée par addition de 140  $\mu\text{L}$  de chloroforme/méthanol (2 :1). Le mélange 25 est agité 10 minutes puis centrifugé pendant 15 minutes à 3500g. Un aliquot (30  $\mu\text{L}$ ) de la phase aqueuse contenant l'éthanolamine [ $1-^3\text{H}$ ] est comptée par scintillation liquide.

Dans ces conditions, les composés les plus actifs de 30 l'invention présentent des  $\text{CI}_{50}$  (concentration inhibant de 50% l'activité enzymatique contrôle de la FAAH) comprises entre 0,001 et 1  $\mu\text{M}$ . Par exemple, le composé n°56 du tableau présente une  $\text{CI}_{50}$  de 0,047  $\mu\text{M}$ .

35 Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité inhibitrice sur l'enzyme FAAH.

L'activité *in vivo* des composés de l'invention a été évaluée dans un test d'analgésie.

Ainsi, l'administration intrapéritonéale (i.p.) de PBQ (phénylbenzoquinone, 2 mg/kg dans une solution de chlorure de sodium à 0,9% contenant 5% d'éthanol) chez des souris mâles OF1 de 25 à 30 g, provoque des étirements abdominaux, en moyenne 30 torsions ou contractions pendant la période de 5 à 15 minutes après injection. Les composés testés sont administrés par voie orale en suspension dans du Tween 80 à 0,5%, 60 minutes ou 120 minutes avant l'administration de PBQ. Dans ces conditions, les composés les plus puissants de l'invention réduisent de 35 à 70 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, dans une gamme de doses comprise entre 1 et 30 mg/kg. Par exemple, le composé n°56 du tableau réduit de 51 % le nombre d'étirements induits par le PBQ, à une dose de 1 mg/kg à 2 heures.

L'enzyme FAAH (*Chemistry and Physics of Lipids*, (2000), 108, 107-121) catalyse l'hydrolyse des dérivés endogènes d'amides et d'esters de différents acides gras tels que la N-arachidonoyléthanolamine (anandamide), la N-palmitoyléthanolamine, la N-oléoyléthanolamine, l'oléamide ou le 2-arachidonoylglycérol. Ces dérivés exercent différentes activités pharmacologiques en interagissant, entre autres, avec les récepteurs cannabinoïdes et vanilloïdes.

Les composés de l'invention, bloquent cette voie de dégradation et augmentent le taux tissulaire de ces substances endogènes. Ils peuvent être utilisés à ce titre dans la prévention et le traitement des pathologies dans lesquelles les cannabinoïdes endogènes et/ ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont impliqués.

On peut par exemple citer les maladies et les affections suivantes :

la douleur notamment les douleurs aiguës ou chroniques de type neurogène : migraine, douleurs neuropathiques incluant les formes associées au virus de l'herpès et au diabète ; les douleurs aiguës ou chroniques associées aux maladies inflammatoires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ;

les douleurs aiguës ou chroniques périphériques ;  
les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier  
celles consécutives à une chimiothérapie ;  
les troubles du comportement alimentaire en particulier les  
5 anorexies et cachexies de diverses natures ;  
les pathologies neurologiques et psychiatriques :  
tremblements, dyskinésies, dystonies, spasticité,  
comportements compulsifs et obsessionnels, syndrome de  
Tourette, toutes les formes de dépression et d'anxiété de  
10 toute nature et origine, troubles de l'humeur, psychoses ; les  
maladies neuro-dégénératives aiguës et chroniques : maladie de  
Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée de  
Huntington, lésions liées à l'ischémie cérébrale et aux  
traumatismes crâniens et médullaires ;  
15 l'épilepsie ;  
les troubles du sommeil incluant les apnées du sommeil ;  
les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension,  
arythmies cardiaques, artériosclérose, crise cardiaque,  
ischémies cardiaques ;  
20 l'ischémie rénale ;  
les cancers : tumeurs bénignes de la peau, papillomes et  
tumeurs cérébrales, tumeurs de la prostate, tumeurs cérébrales  
(glioblastomes, médullo-épendymomes, médulloblastomes,  
neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes,  
25 astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du  
plexus, neuroépithéliomes, tumeur de l'épiphyse,  
épendymoblastomes, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes  
malins, schwannomes) ;  
les désordres du système immunitaire, notamment les maladies  
30 auto-immunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du  
tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's,  
spondylarthrite ankylosante, spondylarthrite indifférenciée,  
maladie de Behçet's, anémies auto-immunes hémolytiques,  
sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique,  
35 amyloses, rejet de greffes, maladies affectant la lignée  
plasmocytaire ;  
les maladies allergiques : l'hypersensibilité immédiate ou  
retardée, rhinites ou conjonctivites allergiques, dermatites  
de contact ;



les maladies infectieuses parasitaires, virales ou bactériennes : SIDA, méningites ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, syndrome du colon irritable ; l'ostéoporose ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, bronchospasmes, toux, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires, emphysème ; les maladies gastro-intestinales : syndrome du colon irritable, désordres inflammatoires intestinaux, ulcères, diarrhées ; l'incontinence urinaire et l'inflammation vésicale.

L'utilisation des composés de formule (I), à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées fait partie intégrante de l'invention.

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

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

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, intrathécale, intranasale, transdermique, pulmonaire, oculaire 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, les chewing-gums et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale ou vaginale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades ou lotions.

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

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

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

35

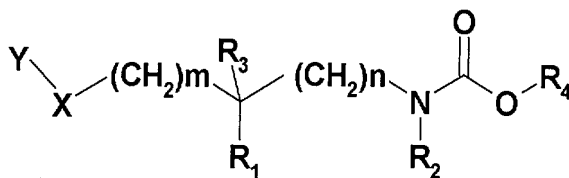
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est

déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

5 L'invention selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'une dose efficace d'un composé selon l'invention, d'un de ces sels pharmaceutiquement acceptables, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

## Revendications

1. Composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle

m représente 0, 1, 2 ou 3 ;

n représente 0, 1, 2 ou 3 ;

10 X représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un groupe SO ou SO<sub>2</sub> ;

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment ensemble un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, où p représente un nombre entier allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de 2 à 5 ;

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe hydroxy ou méthyle ;

20 R<sub>4</sub> représente un groupe de formule générale CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub> dans laquelle

R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle et R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1-6</sub>-alkylène ;

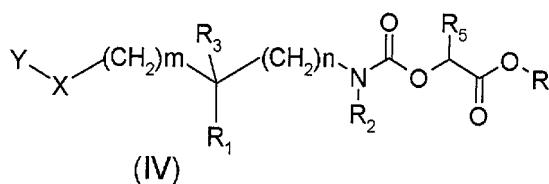
Y représente

25 un groupe Y<sub>1</sub> choisi parmi notamment un phényle, pyridinyle, pyridazinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, triazinyle, naphtyle, quinolinyle, isoquinolinyle, phtalazinyle, quinazolinyle, quinoxalinyle, naphtyridinyle, cinnolinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiényle, dihydrobenzothiényle, indolyle, isoindolyle, indolinyle, benzimidazolyle, benzoxazolyle, benzisoxazolyle, benzothiazolyle, benzisothiazolyle, benzotriazolyle, benzoxadiazolyle, benzothiadiazolyle ; le groupe Y<sub>1</sub> étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Y<sub>2</sub> ou Y<sub>3</sub> ;

35 Y<sub>2</sub> représente un atome d'halogène, un groupe cyano, nitro, C<sub>1-8</sub>-alkyle, C<sub>1-8</sub>-alcoxy, C<sub>1-8</sub>-thioalkyle, C<sub>1-8</sub>-fluoroalkyle, C<sub>1-8</sub>-fluoro-

- roalcoxy, C<sub>1-8</sub>-fluorothioalkyle, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle,  
 C<sub>3-7</sub>-cycloalkyloxy, C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1-8</sub>-alkylène,  
 C<sub>3-7</sub>-cycloalkyle-C<sub>1-8</sub>-alkyloxy, hydroxy, NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, NHCOR<sub>7</sub>, NHSO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>,  
 COR<sub>7</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, CONR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>,
- 5 -O-(C<sub>1-3</sub>-alkylène)-O-, phényloxy, phénylthio,  
 phényl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylène, phényl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyloxy ou  
 phényl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkylthio ;  
 Y<sub>3</sub> représente un groupe choisi parmi notamment un phényle,  
 pyridinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle ou pyridazinyle ;
- 10 le ou les groupes Y<sub>3</sub> pouvant être substitués par un ou  
 plusieurs groupes Y<sub>2</sub> identiques ou différents l'un de  
 l'autre ;  
 R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre un atome  
 d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-6</sub>-alkyle, ou forment avec l'atome  
 15 d'azote qui les porte un cycle azétidine, pyrrolidine,  
 pipéridine, morpholine, thiomorpholine, azépine, pipérazine  
 éventuellement substitué par un groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle ou benzyle ;  
 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou  
 de solvat.
- 20
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1,  
 caractérisé en ce que  
 m représente 0, 1, 2 ou 3 ;  
 n représente 0, 1, 2 ou 3 ;
- 25 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un  
 atome d'hydrogène ou un groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle, ou R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> forment  
 ensemble un groupe -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, où p représente un nombre entier  
 allant de 1 à 5 tel que n + p soit un nombre entier allant de  
 2 à 5 ;
- 30 avec la condition que quand R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent,  
 indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un  
 groupe C<sub>1-3</sub>-alkyle, alors m + n > 1 ;  
 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou  
 de solvat.
- 35
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2,  
 caractérisé en ce que X représente un atome d'oxygène ;  
 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou  
 de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- 5 à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat.
5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant l'étape consistant à transformer un composé de formule (IV),



- dans laquelle Y, X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, m et n sont tels que définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 et R représente un groupe méthyle ou éthyle,
- 15 par aminolyse au moyen d'une amine de formule R<sub>6</sub>NH<sub>2</sub> où R<sub>6</sub> est tel que défini dans la formule (I) selon la revendication 1.

6. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

7. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour son utilisation comme médicament.

8. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter une pathologie dans laquelle les cannabinoïdes endogènes et/ou tous autres substrats métabolisés par l'enzyme FAAH, sont

impliqués.

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, à l'état de base, de sel, d'hydrate ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, pour la  
5 préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les douleurs aiguës ou chroniques, les vertiges, les vomissements, les nausées, les troubles du comportement alimentaire, les pathologies neurologiques et psychiatriques,  
10 les maladies neuro-dégénératives aiguës ou chroniques, l'épilepsie, les troubles du sommeil, les maladies cardiovasculaires, l'ischémie rénale, les cancers, les désordres du système immunitaire, les maladies allergiques, les maladies infectieuses parasitaires , virales ou  
15 bactériennes, les maladies inflammatoires, l'ostéoporose, les affections oculaires, les affections pulmonaires, les maladies gastro-intestinales ou l'incontinence urinaire.



**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 644336  
FR 0400389

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 03/065989 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; DENG HONGFENG (US); SIT SING-YUEN (US); XIE) 14 août 2003 (2003-08-14) * page 94 - page 103 * -----	1-9	C07D401/12 C07D211/16 C07D207/12 C07C271/16 A61K31/47
A	WO 02/087569 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; SIT SING-YUEN (US); XIE KAI (US)) 7 novembre 2002 (2002-11-07) * page 82 - page 96 * -----	1-9	A61K31/445 A61K31/40 A61K31/27 A61P37/00 A61P35/00
A	TARZIA G ET AL: "Design, synthesis, and structure-activity relationships of alkylcarbamic acid aryl esters, a new class of Fatty Acid Amide Hydrolase inhibitors" JOURNAL OF MEDICINAL AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 46, no. 12, 2003, pages 2352-2360, XP002257137 * le document en entier * -----	1-9	A61P31/00 A61P25/00 A61P3/04 A61P1/08 A61P9/00
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D C07C
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		14 septembre 2004	Kyriakakou, G
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			



**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0400389 FA 644336**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 14-09-2004

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 03065989 A	14-08-2003	WO 03065989 A2	14-08-2003
		US 2003195226 A1	16-10-2003
-----			
WO 02087569 A	07-11-2002	CA 2445294 A1	07-11-2002
		EP 1389107 A1	18-02-2004
		WO 02087569 A1	07-11-2002
		US 2002188009 A1	12-12-2002
-----			