

19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11) N° de publication : **2 889 189**
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21) N° d'enregistrement national : **05 08064**

51) Int Cl⁸ : C 07 D 233/74 (2006.01), A 61 K 31/4166, 31/4178,
A 61 P 25/24, 3/04

12) **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

22) Date de dépôt : 28.07.05.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 02.02.07 Bulletin 07/05.

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) : CEREP Société anonyme — FR.

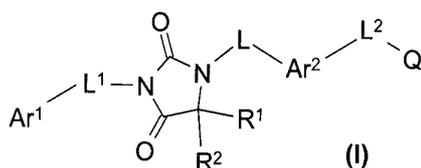
72) Inventeur(s) : BALAVOINE FABRICE, NICOLAI ERIC
et SARTORI ERIC.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : REGIMBEAU.

54) COMPOSES DERIVES D'HYDANTOINE ET LEUR UTILISATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DE MCHR-1.

57) La présente invention concerne les composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle:
• Ar¹, L¹, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, L², Q, et n sont tels que
définis dans les revendications,
ainsi que leur procédé de préparation.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule (I) en tant que médicament, et plus particulièrement pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité et des maladies associées, d'un médicament coupe-faim et/ou d'un médicament entraînant une perte de poids, d'un médicament destiné au traitement de la dépression et/ou de l'anxiété, et plus généralement d'un médicament destiné au traitement d'une maladie associée

FR 2 889 189 - A1



La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés
5 d'hydantoïne (ou 2,4-dioxo-imidazolidine), leur procédé de fabrication et leur
utilisation thérapeutique pour le traitement et la prévention de maladies
associées aux récepteurs MCHR (melanin-concentrating hormone receptor)
telles que l'obésité

10

ART ANTERIEUR

La melanin-concentrating hormone (MCH) est un neuropeptide cyclique
constitué de 19 acides aminés, dont la séquence est très conservée chez les
vertébrés. MCH est produite principalement dans le système nerveux central,
15 au niveau de l'hypothalamus et de la zona incerta (Bittencourt, J. C. *et al.*, *J.*
Comp. Neurol. **319**, 218-245 (1992)). MCH pourrait être impliquée dans une
grande variété de processus physiologiques comme l'appétit, la mémoire, la
modulation des fonctions reproductives, le stress, l'anxiété (Knigge, K. M. *et*
al., *Peptides* **17**, 1063-1073 (1996); Hervieu, G., *Expert Opin. Ther. Targets* **7**,
20 495-511 (2003)). MCH est le ligand naturel d'un récepteur couplé à une
protéine G (RCPG), appelé SLC-1 ou GPR24, dont la séquence de 353 acides
aminés présente une forte homologie avec celle des récepteurs de la
somatostatine (Chambers, J. *et al.*, *Nature* **400**, 261-265 (1999), Saito, Y. *et*
al., *Nature* **400**, 265-265 (1999), Shimomura, Y. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res.*
25 *Commun* **261**, 622-626 (1999)). Ce récepteur est désormais dénommé
récepteur 1 de la melanin-concentrating hormone (MCHR-1). Il a été
précédemment montré que, dans des cellules transfectées avec MCHR-1,
MCH augmente les concentrations intracellulaires de Ca²⁺ concentration,
inhibe la production d'AMP cyclique induite par la forskoline, favorise la
30 production de phosphate inositol et active les cascades impliquant la MAP
kinase. MCHR-1 est exprimé de façon abondante dans la plupart des régions
du cerveau et à un moindre niveau dans certains organes périphériques. Un

second récepteur de la melanin-concentrating hormone (MCHR-2) a pu être identifié. MCHR-2 est largement exprimé au niveau du cerveau en particulier au niveau de l'hippocampe et de l'hypothalamus ventral (An, S. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 7576-7581 (2001); Sailer, A. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 7564-7569 (2001); Wang S. *et al.*, *J. Biol. Chem.* **276**, 34664-34670 (2001)).

L'implication de MCH dans la régulation de la prise alimentaire et le maintien de l'équilibre énergétique chez les mammifères a été clairement démontrée par plusieurs équipes scientifiques : Les niveaux d'expression des ARNm de MCH sont augmentés chez des animaux à jeun ou génétiquement obèses comme les rats *fa/fa*, les souris *db/db* et *ob/ob* (Qu, D. *et al.*, *Nature* **380**, 243-247 (1996)); L'administration intracérébroventriculaire de MCH stimule la prise alimentaire chez le rat et la souris, et antagonise les effets de l'alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) (Rossi, M. *et al.*, *Endocrinology* **138**, 351-355 (1997)); Des infusions chroniques de MCH provoquent une hyperphagie et une obésité chez la souris et le rat (Ito, M. *et al.*, *Am. J. Physiol.* **284**, E940-E945 (2003); Della-Zuana, O. *et al.*, *Int. J. Obes. Relat. Metabo. Disord.* **26**, 1289-1295 (2002)); Les souris déficientes en MCH (*Pmch*^{-/-}) sont amaigries car hippophagiques et présentent une activité métabolique accrue (Shimada, M. *et al.*, *Nature.* **396**, 670-674 (1998)); L'ablation du gene MCH gène chez des souris *ob/ob* augmente l'activité métabolique et locomotrice entraînant une réduction de l'obésité (Segal-lieberman, G. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **100**, 10085-10090 (2003)); Les souris transgéniques surexprimant MCH sont obèses et résistante à insuline (Ludwig, D. S. *et al.*, *J. Clin. Invest.* **107**, 379-386 (2001))

Plusieurs études tendent à prouver que les récepteurs MCHR-1 sont physiologiquement responsables des effets de MCH sur le maintien de l'équilibre énergétique (Kowalski, T.J., McBriar, M.D., *Expert Opin. Investig. Drugs* **13**, 1113-1122 (2004)) : les souris déficientes en MCHR-1 (*Mch1r*^{-/-}) sont amaigries, hyperactives, et possèdent moins de masse grasseuse ; leurs taux d'insuline et de leptine sont plus faibles que chez des souris sauvages (Marsh, D. J. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 3240-3245 (2002); Chen, Y. *et*

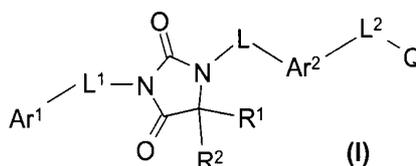
al., *Endocrinology* **143**, 2469-2477 (2002)); l'administration d'antagonistes des récepteurs MCHR-1 chez le rongeur provoque une hypophagie, une perte de poids et une réduction de la prise alimentaire (Borowsky, B. *et al.*, *Nat. Med.* **8**, 825-830 (2002); Takekawa, S. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **438**, 129-135 (2002); Kowalski, T. J. *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* **497**, 41-47 (2004); Mashiko, S. *et al.*, *Endocrinology* **146**, 3080-3086 (2005)).

Par ailleurs, plusieurs études tendent à prouver que les récepteurs MCHR-1 pourrait jouer un rôle dans le traitement de la dépression et de l'anxiété : Certains antagonistes des récepteurs MCHR-1, évalués chez le rongeur dans des modèles comportementaux de dépression et d'anxiété, présentent des effets similaires aux effets observés avec des antidépresseurs et des anxiolytiques utilisés en thérapeutique chez l'homme (Borowsky, B. *et al.*, *Nat. Med.* **8**, 825-830 (2002); Chaki, S. *et al.*, *J. Pharm. Exp. Ther.* **313**, 831-839 (2005)).

Ainsi, la recherche de composés capables de spécifiquement antagoniser les récepteurs MCHR-1 devrait permettre de développer des médicaments non seulement pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité chez l'homme mais aussi pour le traitement et/ou la prévention de la dépression et/ou de l'anxiété chez l'homme.

DESCRIPTION DE L'INVENTION

L'objet de la présente invention concerne des composés de formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- Ar¹ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ou cycloalkyle ou

hétérocyclique éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :

5 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle et hétérocyclique; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle, hétéroaryle et hétérocyclique peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :

10 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴ ;

20 • L¹ représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène, (C₂-C₆)alkylidène, (C₂-C₆)alkylidénoxy ;

25 • R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle; R¹ ou R² peuvent former avec Ar² ou L et le cycle hydantoïne auquel il est lié, un hétérocycle de 5 à 7 atomes. R¹ ou R² représente également un groupement (C₁-C₆)alkylène lorsque R¹ ou R² est lié à Ar² ou L.

• L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₂-C₆)alkylidène ;

30 • Ar² représente un groupement aryle ou hétéroaryle ou hétérocyclique éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano;

- 5 • L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₁-C₆)alkylénoxy(C₁-C₃)alkylène, -NR₃CO-(C₁-C₆)alkylène, -CONR₃-(C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylidène;
- Q représente un groupement basique ou un groupement représenté par
- 10 NR⁵R⁶ pour lequel
- R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, NR³R⁴(C₂-C₆)alkyle, cycloalkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :
- 15 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴ ;
- 20 - R⁵ et R⁶ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté tel que azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, homopipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylpipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylhomopipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylcarbonylpipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylcarbonylhomopipérazinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle
- 25 - R⁵ et/ou R⁶ peuvent former avec L₂ et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, tel que pyrrolidine, pipéridine, homopipéridine, pipérazine, homopipérazine éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux
- 30

(C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle

5 • R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical (C₁-C₆)alkyle;

• n est un nombre entier compris entre 0 et 4.

10 La présente invention comprend également les sels des composés de formule (I), pharmaceutiquement acceptables, solvates et hydrates, isomères optiques et géométriques ou leurs mélanges. Ces sels peuvent être obtenus avec des acides minéraux ou organiques non toxiques et acceptables en thérapeutiques.

15 La présente invention comprend également les pro-drogues des composés de formule (I).

20 La présente invention concerne également les composés de formule (I) pour leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active, en particulier pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité et des maladies associées, d'un médicament coupe-faim et/ou d'un médicament entraînant une perte de poids, d'un médicament destiné au traitement de la dépression et/ou de l'anxiété, et plus généralement d'un médicament destiné au traitement d'une maladie associée aux récepteurs MCH (mélanine concentrating hormone).

25

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Selon la présente invention, les termes utilisés pour décrire les composés de formule (I) peuvent être définis de la façon suivante :

30 Le terme « alkyle » désigne un radical monovalent hydrocarboné saturé, linéaire ou ramifié, composé de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence composé de 1 à 8 atomes de carbone. Les groupements alkyles de

petites tailles c'est-à-dire les groupements alkyles composés de 1 à 4 atomes de carbone sont préférés. Quand un nombre apparaît en indice après le symbole « C », l'indice définit exactement le nombre d'atomes de carbone contenu dans le groupement alkyle. Par exemple, le terme « (C₁-C₆)alkyle » désigne un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, comme un groupement méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, t-butyle, n-pentyle, etc.

Quand le terme « alkyl » est utilisé comme préfixe en association avec un second groupement, comme dans « arylalkyle », « hydroxyalkyle », « cycloalkylalkyle », le second groupement est alors relié au reste de la molécule par un radical alkyle. Par exemple, le terme « hydroxy(C₁-C₆)alkyle » désigne groupe hydroxyle relié au reste de la molécule par un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone ; le terme « aryl(C₁-C₆)alkyle » désigne radical aryle relié au reste de la molécule par un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone. Le terme « aryl(C₁-C₆)alkyle » désigne en particulier le radical benzyle, phényléthyle, phénylpropyle, etc.

Le terme « cycloalkyle » désigne un groupement alkyle de 3 à 10 atomes de carbone formant un système monocyclique saturé. On peut notamment citer à titre d'exemple cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, norbornyle. Le terme « (C₃-C₈)cycloalkyle » désigne un radical cycloalkyle comprenant de 3 à 8 atomes de carbone.

Le terme « aryle » désigne des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono- ou bi- cycliques, ayant de 6 à 14 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényle, 1-naphtyle ou 2-naphtyle. Le terme « aryle-O- » désigne un radical aryle comme défini ci-dessus et relié au reste la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). Le terme « aryle-S- » désigne un radical aryle comme défini ci-dessus et relié au reste la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -S- (thioéther). Le terme « aryle-CO- » désigne un radical aryle comme défini ci-dessus et relié au reste la molécule par l'intermédiaire d'un groupe -CO- (carbonyle).

Le terme « hétéroaryle » désigne des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que notamment l'azote, le soufre ou l'oxygène. A titre d'exemple d' « hétéroaryle » monocyclique on peut notamment citer le groupe pyrrolyle, pyrazolyle, pyrazolinyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, furanyle thienyle, oxadiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, triazinyle. A titre d'exemple d' « hétéroaryle » bicyclique on peut notamment citer le groupe indolyle, benzothiazolyle, benzodioxolyle, benzothiényle, quinolinyle, tetrahydroisoquinolinyle, isoquinolinyle, benzimidazolyle, benzopyranyle, indolizinyne, benzofuranyle, coumarinyle, benzopyranyle, cinnolinyle, quinoxalinyle, indazolyle, pyrrolopyridyle, furopyridinyle, dihydroisoindolyle, tétrahydroquinolinyle. A titre d'exemple d' « hétéroaryle » tricyclique on peut notamment citer le groupe carbazolyle, benzidolyle, phénanthrollinyle, acridinyle, phénanthridinyle, xanthényle.

Le terme « hétérocyclique » désigne des systèmes hydrocarbonés mono-, bi- ou poly-cycliques, saturés ou partiellement saturé, présentant sur le (ou les) cycle(s) au moins un hétéroatome, tel que l'azote, le soufre ou l'oxygène. Ils peuvent être aromatiques ou non. Ils sont de préférence non aromatiques. A titre d'hétérocycle, on peut notamment citer le groupe pipéridine, pyranyle, dioxanyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle, morpholinyle, homopipérazinyle, homopipéridinyle, indoline, dihydrobenzofurane, benzo[1,3]dioxolanyle.

Le terme « alkoxy » désigne un radical alkyle tel que défini ci-dessus et relié au reste la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). Un groupe « alkoxyalkyle » correspond à un radical alkyle interrompu par un atome d'oxygène. On peut notamment citer à titre d'exemple de radicaux alkoxy, les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, etc. Par « (C₁-C₆)alkoxy », on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone relié au reste la molécule par

l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). Le terme « (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle » désigne un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone relié par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther) à un radical alkyle comprenant de 1 à 3 atomes de carbone, lié au reste de la molécule.

5

Les termes « N-alkylamino » et « N,N-dialkylamino » désignent respectivement un et deux groupements « alkyle » tels que définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par un atome d'azote. Par « N-(C₁-C₄)alkylamino », on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone relié au reste la molécule par un atome d'azote.

10

Les termes « N-alkylaminocarbonyle » et « N,N-dialkylaminocarbonyle » désignent respectivement des groupements «N-alkylamino » et « N,N-dialkylamino » tels que définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par un groupement carbonyle (-C(O)-). Par « N-(C₁-C₄)alkylaminocarbonyle», on entend un radical N-alkylamino comprenant de 1 à 4 atomes de carbone relié au reste la molécule par un groupement carbonyle.

15

Le terme « aminocarbonyle » désigne un groupement amino (-NH₂) relié au reste de la molécule par un groupement carbonyle.

20

Le terme « alkylène » désigne un groupement divalent correspondant au radical alkyle tel que défini ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène. Par (C₁-C₃)alkylène et (C₂-C₆)alkylène , on entend un radical alkylène comprenant de 1 à 3 et respectivement de 2 à 6 atomes de carbone.

25

Le terme « alkylénoxy » désigne un groupement divalent correspondant au radical alkylène tel que défini ci-dessus et relié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). Par (C₂-C₆)alkylénoxy, on entend un radical alkylène comprenant de 2 à 6 atomes de carbone et relié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther).

30

Le terme « alkylénoxyalkylène » désigne un groupement divalent correspondant au radical alkylène tel que défini ci-dessus et relié au reste de la molécule par l'intermédiaire d'un groupement alkylénoxy comme défini ci-dessus.

5

Le terme « alkyldène » désigne un groupement divalent correspondant au radical alkylène tel que défini ci-dessus et comportant au moins une insaturation éthylénique. Par (C₂-C₆)alkyldène on entend un radical alkyldène comprenant de 2 à 6 atomes de carbone.

10

Le terme « groupement basique » désigne un radical organique accepteur d'hydrogène. Le terme « groupement basique » désigne également un groupement organique contenant un ou plusieurs centres basiques. A titre d'exemples de centres basiques, on citera notamment les groupements amino, imino, amidino, N-alkylamidines, N,N'-dialkylamidines, N-arylamidines, guanidino, aminoguanidino, N-alkylamino, N,N'-dialkylamino, N,N',N''-trialkylamino, pyrrolinyle, pipéridyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyridyle.

15

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

20

Le terme « haloalkyle » désigne un radical alkyle comme défini ci-dessus, substitué par au moins un halogène. Par « (C₁-C₆)haloalkyle », on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué par au moins un halogène. A titre d'exemple de groupement « (C₁-C₆)haloalkyle », on peut notamment citer le radical trifluorométhyle.

25

Le terme « haloalkoxy » désigne un radical alkoxy comme défini ci-dessus, substitué par au moins un halogène. Par « (C₁-C₆)haloalkoxy », on entend un radical alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, substitué par au moins un halogène et relié au reste de la molécule par l'intermédiaire

30

d'une liaison -O- (éther). A titre d'exemple de groupement « (C₁-C₆)haloalkoxy », on peut notamment citer le radical trifluorométhoxy (-OCF₃).

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

5 Par « sels pharmaceutiquement acceptables », on entend les sels d'addition qui peuvent s'obtenir par réaction de ces composés de formule (I) avec un acide minéral ou organique ou avec une base minérale ou organique, suivant une méthode connue en soi.

Parmi les sels formés par addition d'un acide, on citera les acétates (par
10 exemple ceux préparés à partir d'acide acétique ou trihaloacétique comme l'acide trifluoroacétique), adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzènesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodécylsulfates, éthanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates,
15 glycérophosphates, hémisulfates, heptanoates, hexanoates, chlorhydrates (préparés à partir d'acide chlorhydrique), bromhydrates (préparés à partir d'acide bromhydrique), 2-hydroxyéthanesulfonates, lactates, maléates (préparés à partir d'acide maléique), méthanesulfonates (préparés à partir d'acide méthanesulfonique), 2-naphthalènesulfonates, nicotines, nitrates,
20 oxalates, pectinates, persulfates, 3-phénylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates (par exemple ceux préparés à partir d'acide sulfurique), sulfonates, tartrates, thiocyanates, toluenesulfonates comme les tosylates, undecanoates.

25 Le terme "pro-drogue" représente un composé qui peut être, après administration, transformé soit par un processus chimique soit par une voie métabolique, pour donner un composé de formule (I), éventuellement sous la forme de sel, solvate et/ou hydrate. Par d'exemple, les esters susceptibles d'être hydrolysés dans l'organisme, peuvent constituer des « pro-drogues » de
30 composés de formule (I) comprenant une fonction carboxylique. Les "pro-drogues" sont de façon préférentielle, administrées par voie orale.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) et leurs sels peuvent être sous une forme tautomère, obtenues après migration d'un ou plusieurs atomes d'hydrogène au sein de la molécule et par conséquent un réarrangement de certaines liaisons de la molécule. Les composés de formule (I) peuvent également exister sous la forme d'isomères *trans* et *cis* et/ou posséder un ou plusieurs centres asymétriques, et donc exister sous la forme d'énantiomères et de diastéréoisomères. Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent également exister sous la forme d'un mélange d'isomères (un mélange d'isomères *trans* et *cis*, un mélange de diastéréoisomères, un mélange racémique d'énantiomères). Par défaut, lorsque la stéréochimie d'un composé (isomère *trans* ou *cis*, carbone asymétrique R ou S) n'est pas précisée, ce composé peut exister au sens de l'invention, sous toutes les formes d'isomères ou tous les mélanges d'au moins un de ses isomères. La préparation de composés sous la forme d'un unique stéréoisomère peut s'effectuer par exemple par synthèse asymétrique ou par séparation d'un mélange racémique d'énantiomères ou d'un mélange de diastéréoisomères. Cette séparation peut s'effectuer selon des techniques connues de l'homme du métier, telles que la chromatographie liquide, le dédoublement asymétrique, ou la cristallisation fractionnée. Par ailleurs, selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent également exister sous une forme hydratée.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) peuvent être définis comme une combinaison de tous les groupements, substitués ou non, tels que définis ci-avant.

Un aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle L¹ représente une simple liaison, ou un groupement (C₁-C₆)alkylène. Préférentiellement L¹ représente une simple liaison.

Dans un autre aspect de l'invention, L¹ représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy ou (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène.

Des composés préférés au sens de l'invention sont des composés de (I) dans laquelle R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle.

5

D'autres composés préférés au sens de la présente invention sont des composés de formule (I) dans laquelle L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène.

10 D'autres composés préférés au sens de la présente invention sont des composés de formule (I) dans laquelle L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy.

De façon avantageuse dans les composés de formule (I) selon la présente invention, le groupement Ar¹ représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :

15

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :

20

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano.

25

Plus particulièrement, dans les composés de formule (I), le groupement Ar¹ est un groupement aryle éventuellement substitué par un à cinq groupements tels que définis ci-dessus.

30

Le groupement aryle préféré de l'invention est le groupement phényle.

D'autres composés de formule (I) préférés sont ceux pour lesquels Ar¹ représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle,
5 (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-
C₆)haloalkoxy .

Un autre aspect de l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par
10 un à quatre groupements choisis parmi :

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle
(C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle.

Dans un autre aspect, l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans
15 la formule (I) ci-dessus.

Dans un aspect avantageux de l'invention, les groupements R⁵ et R⁶ présents dans les composés de formule (I) représentent indépendamment un atome
20 d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, NR³R⁴(C₂-C₆)alkyle, ou bien peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté tel que pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylpiperazinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, ou (C₁-C₆)alkoxy.

25

Un aspect très avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle:

- L¹ représente une simple liaison
- R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
30 radical (C₁-C₆)alkyle;
- L représente une simple liaison ;

- L^2 représente une simple liaison ou un groupement (C_1-C_6) alkylène, (C_2-C_6) alkylénoxy ;
- Ar^1 représente un groupement phényle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :
 - 5 un atome d'halogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, hydroxy, hydroxy (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_3) alkyle, aryle, aryl (C_1-C_6) alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl (C_1-C_6) alkyle, cyano, (C_1-C_6) haloalkyle, (C_1-C_6) haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl (C_1-C_6) alkyle; pour lesquels les
 - 10 radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_3) alkyle, (C_1-C_6) haloalkyle, (C_1-C_6) haloalkoxy, cyano ;
- Ar^2 représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à
- 15 quatre groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, hydroxy, hydroxy (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_3) alkyle, (C_1-C_6) haloalkyle,
- Q représente un groupement représenté par NR^5R^6 tel que défini dans la
- formule (I) ci-dessus.

20

Selon un autre aspect, l'invention concerne des composés de formule (I) dans laquelle :

- L^1 représente une simple liaison ;
- R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
- 25 radical (C_1-C_6) alkyle;
- L représente un groupement (C_1-C_6) alkylène ;
- L^2 représente une simple liaison ou un groupement (C_1-C_6) alkylène, (C_2-C_6) alkylénoxy ;
- Ar^1 représente un groupement phényle éventuellement substitué par un à
- 30 cinq groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C_1-C_6) alkyle, hydroxy, hydroxy (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkoxy (C_1-C_3) alkyle, aryle, aryl (C_1-C_6) alkyle,

aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :

- 5 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano ;
- Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
- 10 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle,
 - Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la formule (I) ci-dessus.

15 Parmi ces composés de formule (I) on préférera tout particulièrement ceux pour lesquels

L représente une simple liaison, et L² représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy, ou

20 L représente un groupement (C₁-C₆)alkylène , et L² représente un groupement (C₁-C₆)alkylène.

Un autre aspect très avantageux de la présente invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle:

- 25 • L¹ représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy ou (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène;
- R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle;
 - L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène ;
- 30 • L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy ;

- Ar¹ représente un groupement phényl éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy ;
- Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle,
- Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la formule (I) ci-dessus.

Parmi ces composés de formule (I) on préférera tout particulièrement ceux pour lesquels

- L représente une simple liaison, et L² représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy, ou
- L représente un groupement (C₁-C₆)alkylène , et L² représente un groupement (C₁-C₆)alkylène.

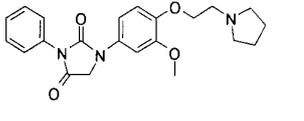
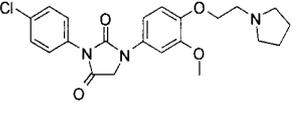
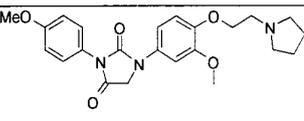
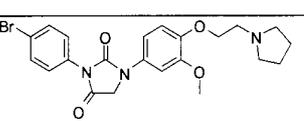
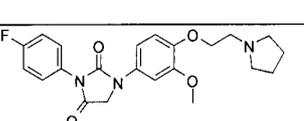
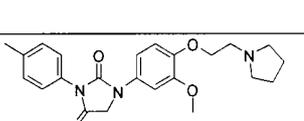
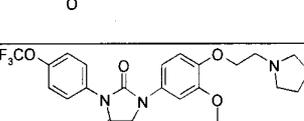
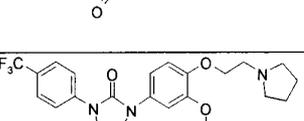
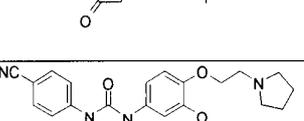
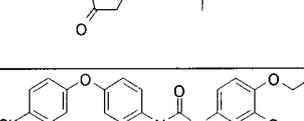
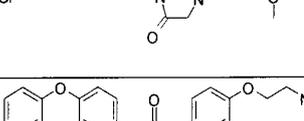
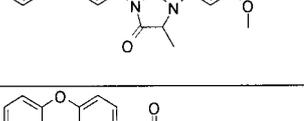
Des exemples spécifiques de composés préférés au sens de l'invention sont notamment les composés tels que ceux illustrés dans le Tableau 1, plus spécifiquement les composés décrits dans les exemples A1 à A7, C1 à C6, F2 à F7, G2 à G5 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, solvates et hydrates.

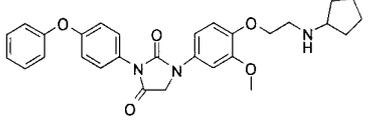
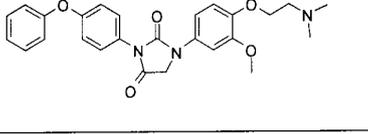
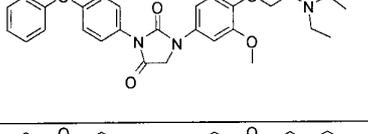
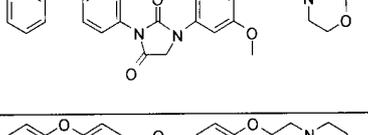
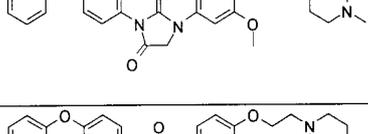
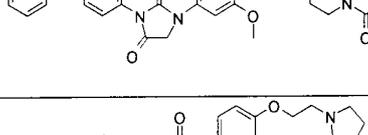
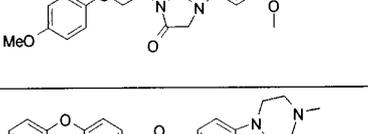
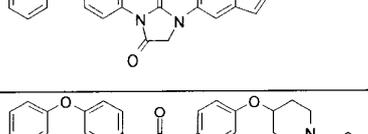
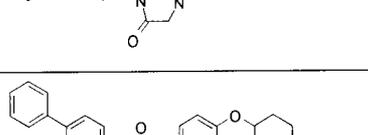
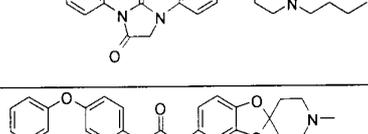
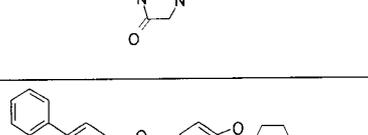
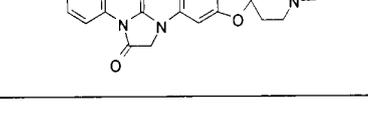
25

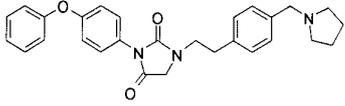
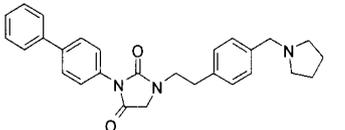
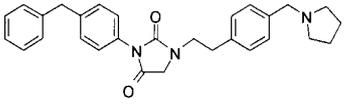
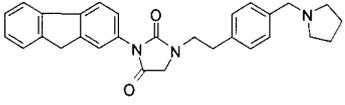
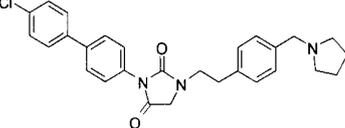
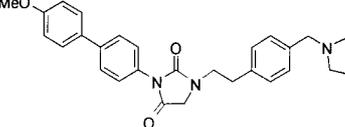
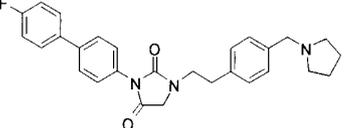
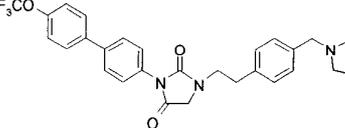
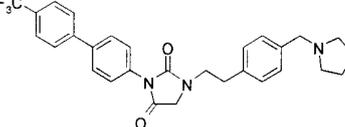
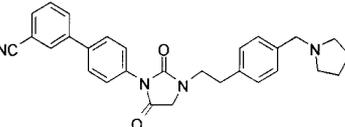
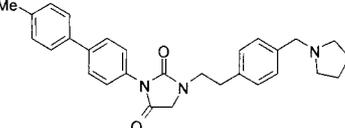
30

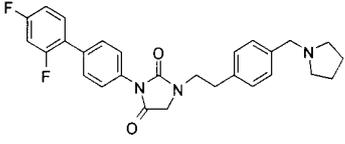
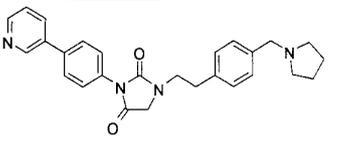
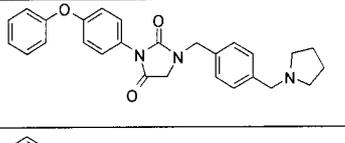
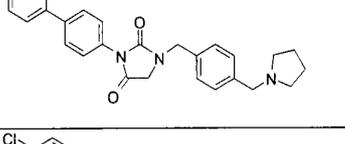
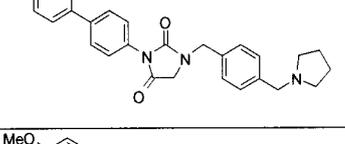
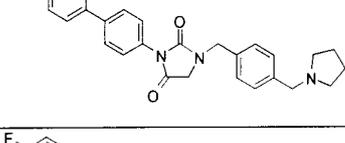
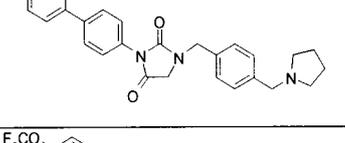
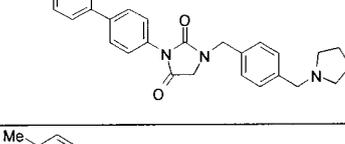
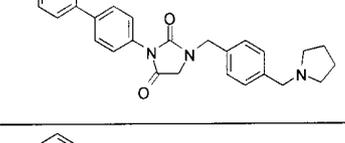
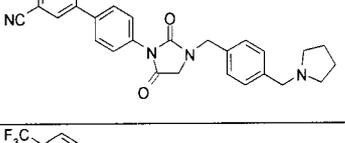
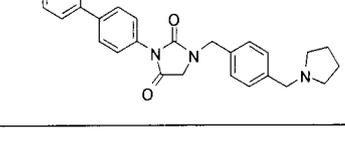
Tableau 1

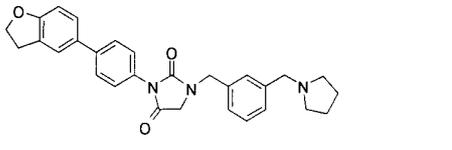
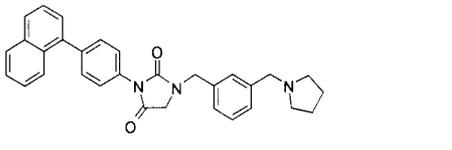
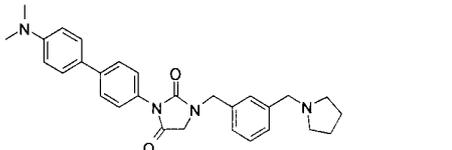
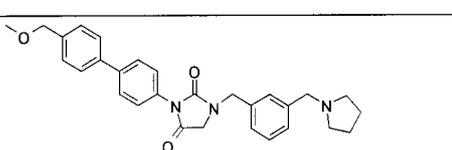
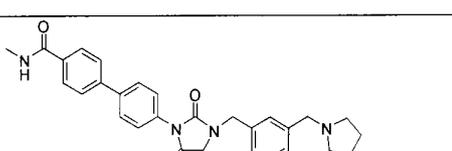
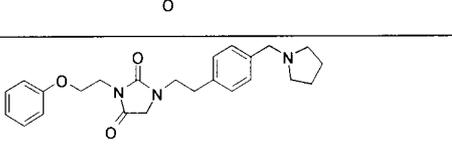
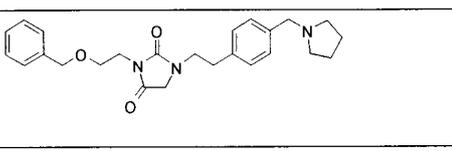
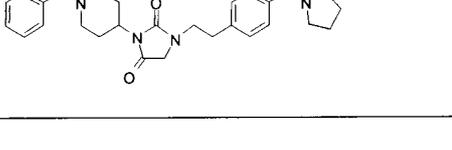
Ex.	Structure	Nom
A1		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A2		3-(Biphényl-4-yl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A3		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(3-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A4		3-(4-Butoxy-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A5		3-(4-Benzyl-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A6		3-(9H-Fluoren-3-yl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A7		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(naphtalèn-2-yl)-imidazolidine-2,4-dione
A8		3-Benzyl-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A9		3-(4-Méthoxy-benzyl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A10		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3- -phénéthyl-imidazolidine-2,4-dione
A11		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(2-phényl-cyclopropyl)- imidazolidine-2,4-dione

A12		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-phényl-imidazolidine-2,4-dione
A13		3-(4-Chloro-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A14		3-(4-Méthoxy-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A15		3-(4-Bromo-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A16		3-(4-Fluoro-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
A17		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-méthyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A18		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A19		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A20		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-cyano-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
A21		3-[4-(4-chloro-phénoxy)-phényl]-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
B1		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-5-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
B2		2-(4-Phénoxy-phényl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-9,9a-dihydro-imidazo[1,5-a]indole-1,3-dione

C1		1-[4-(2-Cyclopentylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
C2		1-[4-(2-Diméthylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
C3		1-[4-(2-Diéthylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
C4		1-[3-Méthoxy-4-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
C5		1-[3-Méthoxy-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy]-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
C6		1-[4-[2-(4-Acétyle-pipérazin-1-yl)-éthoxy]-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
D1		3-[2-(4-Méthoxy-phénoxy)-éthyl]-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
E1		1-[1-(2-Diméthylamino-éthyl)-1H-indol-5-yl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
E2		1-[4-(1-Butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
E3		3-(Biphényl-4-yl)-1-[4-(1-butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione
E4		1-[2,2-(1-Méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione
E5		3-(Biphényl-4-yl)-1-[2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl]-imidazolidine-2,4-dione

F1		3-(4-Phénoxy-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F2		3-(Biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F3		3-(4-Benzyl-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F4		3-(9 <i>H</i> -Fluoren-3-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F5		3-(4'-Chloro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F6		3-(4'-Méthoxy-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F7		3-(4'-Fluoro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F8		1-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-3-(4'-trifluorométhoxy-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione
F9		1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-3-(4'-trifluorométhyl-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione
F10		3-(3'-Cyano-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F11		3-(4'-Méthyl-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione

F12		3-(2',4'-Difluoro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
F13		3-(4-Pyridin-3-yl-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
G1		3-(4-Phénoxy-phényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G2		3-(Biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G3		3-(4'-Chloro-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G4		3-(4'-Méthoxy-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G5		3-(4'-Fluoro-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G6		1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-3-(4'-trifluorométhoxy-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione
G7		3-(4'-Méthyl-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione1
G8		3-(3'-Cyano-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G9		1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-3-(4'-trifluorométhyl-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione

G10		3-[4-(2,3-Dihydro-benzofur-5-yl)-phényl]-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G11		3-(4-Naphthalen-1-yl-phényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G12		3-(4'-Diméthylamino-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G13		3-(4'-Méthoxyméthyl-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione
G14		4'-[2,5-Dioxo-3-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidin-1-yl]-biphényl-4-carboxamide méthylique
H1		3-(2-Phénoxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
H2		3-(2-Benzyloxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione
I1		3-(1-Benzyl-pipéridin-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione

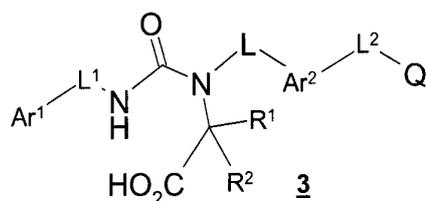
La présente invention concerne également différentes voies de synthèses, qui sont illustrées dans les schémas 1 à 7 et dans les exemples ci-après. Les composés de départ peuvent être obtenus dans le commerce ou synthétisés selon des procédés habituels. Il est entendu que la présente demande n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés indiqués. Dans tous les schémas présentés ci-dessous, les groupements Ar¹, L¹, R¹, R², L, Ar², L² et Q sont tels que définis précédemment dans la formule (I). Les groupements

R, Ar et X représentent respectivement un radical alkyle, aryle et un groupement nucléophile comme un atome de chlore, de brome, un groupe mésylate, tosylate ou triflate.

Les abréviations utilisées sont rappelées en introduction de la partie
5 expérimentale.

De manière générale, la présente invention concerne un procédé de synthèse des composés de formule (I) telle que définie précédemment, qui consiste à faire réagir un composé de formule (3) :

10

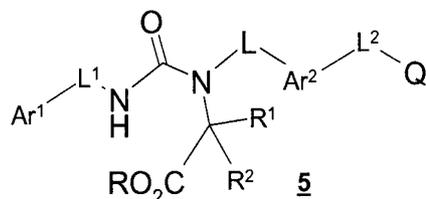


dans laquelle Ar¹, Ar², L¹, L², L, Q, R¹ et R² sont tels que définis précédemment,

en présence d'une quantité catalytique d'acide, dans un solvant organique ou
15 aqueux,

ou bien,

à faire réagir un composé de formule (5) :



20 dans laquelle Ar¹, Ar², L¹, L², L, Q, R, R¹ et R² sont tels que définis précédemment,

en présence d'une base, dans un solvant organique,

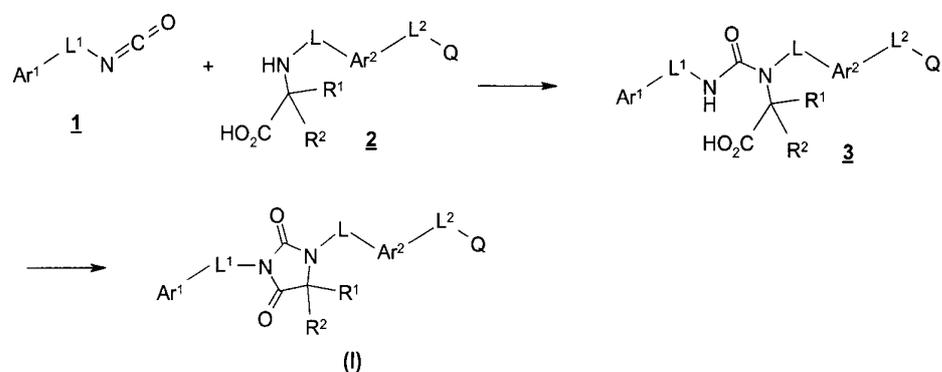
pour conduire par cyclisation intramoléculaire à un composé de formule (I) telle que définie précédemment.

Les composés de formule (3) ou (5) peuvent être préparés à partir de
5 composés connus, ou selon des réactions connues, et plus particulièrement selon les schémas suivants.

Un isocyanate **1** convenablement choisi peut être ajouté dans l'eau à un
acide α -aminé fonctionnalisé **2**, en présence d'une base (comme NaOH, KOH,
10 K_2CO_3 , $KHCO_3$, Na_2CO_3 ou $NaHCO_3$), pour conduire après acidification à l'urée **3**. Ce composé intermédiaire **3** peut alors être traité dans un solvant organique ou aqueux en présence d'une quantité catalytique d'acide (comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide méthanesulfonique ou l'acide toluènesulfonique) et formé le composé de formule (I) correspondant. Le
15 composé **3** peut également conduire au composé de formule (I) en utilisant un agent de couplage type DCC ou EDCI en présence d'un agent d'activation type HOBt et d'une base non nucléophile comme la TEA ou la DIEA, dans un solvant organique tel que DMF, THF ou DCM (Espada, M. *et al.*, *Farmaco* **45**, 1237-1243 (1990)).

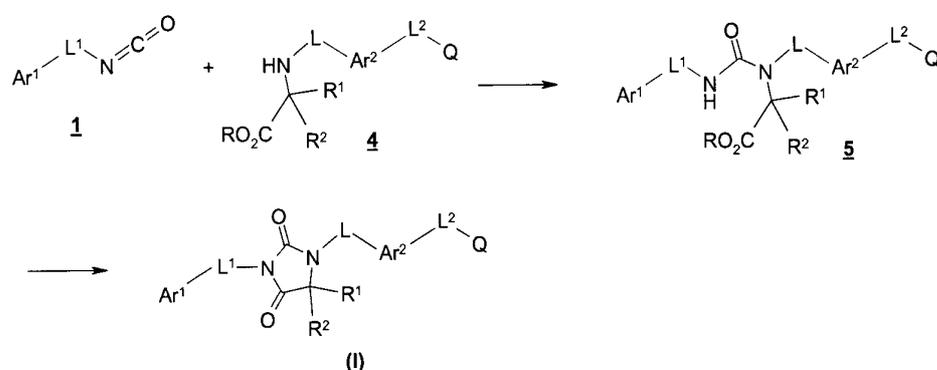
20

Schéma 1



Les composés de formule **(I)** peuvent également être préparés selon les réactions décrites dans le schéma 2. La réaction d'un composé ester α -aminé **4** correctement fonctionnalisé avec un isocyanate **1**, dans un solvant organique comme THF, DCM ou DMF en présence d'une base (par exemple TEA, K₂CO₃, KOH), conduit intermédiairement à la formation du composé urée **5** qui, après cyclisation intramoléculaire fournit le composé de formule **(I)** correspondant (Park, K.-H. *et al.*, *J. Org. Chem.* **63**, 113-117 (1998).

Schéma 2

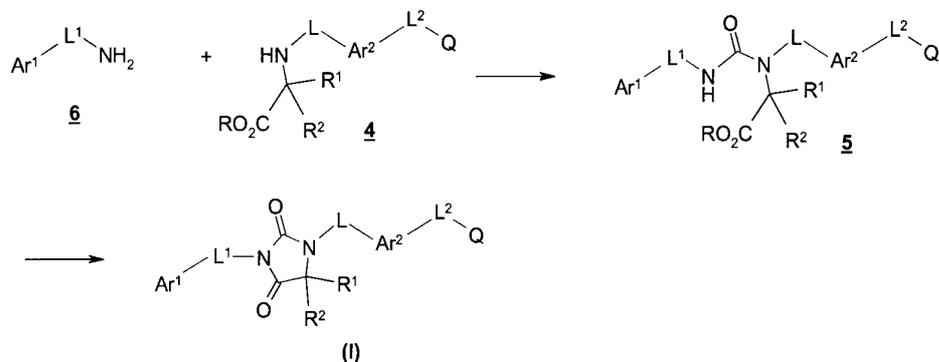


10

Les composés de formule **(I)** peuvent également être préparés selon le schéma 3 par réaction d'un composé ester α -aminé **4** correctement fonctionnalisé avec une amine **6**. L'amine **6**, en présence d'un réactif donneur de carbonyle comme le trisphosgène, le CDI ou le système (Boc₂)O/DMAP et d'un composé ester α -aminé **4** correctement fonctionnalisé conduit à la formation du composé urée **5** (Cotarca, L. *et al.*, *Synthesis* **5**, 553-576 (1996); Knölker, H.-J. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34**, 2497-2500 (1995)). Cette réaction est avantageusement réalisée dans un solvant organique, typiquement aprotique comme THF ou DCM. Le composé **5**, en présence d'une base (par exemple TEA, K₂CO₃, KOH) peut se cycliser intramoléculairement pour fournir le composé de formule **(I)** correspondant.

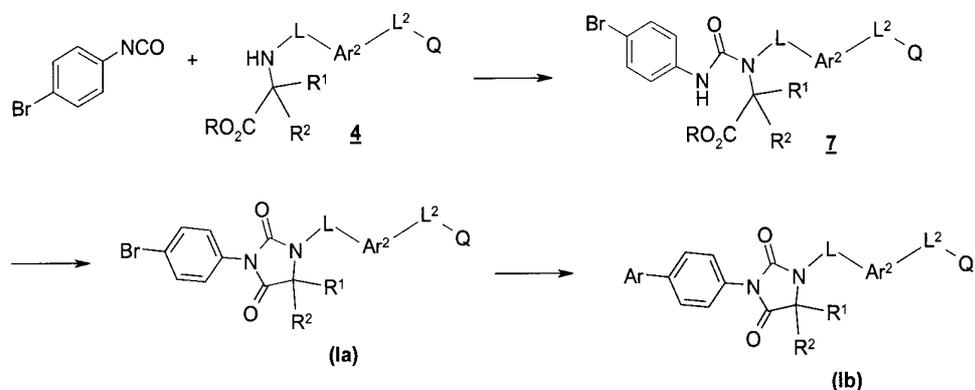
20

Schéma 3



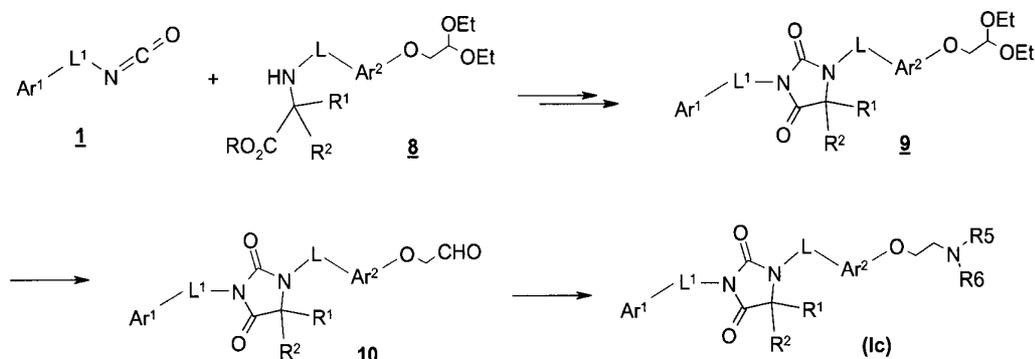
Les composés « bromoaryl-hydantoïne » de formule **(Ia)** peuvent également être préparés selon les réactions décrites dans le schéma 4 à partir du 4-bromophényl isocyanate. La réaction de ce dernier avec un composé ester α-aminé **4** correctement fonctionnalisé, dans un solvant organique comme THF, DCM ou DMF en présence d'une base (par exemple TEA, K₂CO₃, KOH), conduit intermédiairement à la formation du composé urée **7** qui, après cyclisation intramoléculaire fournit le composé de formule **(Ia)** correspondant. Les composés « bromoaryl-hydantoïne » **(Ia)** peuvent alors être transformés en dérivés biaryl **(Ib)** par réaction avec un acide boronique d'aryle (ArB(OH)₂) en présence d'un catalyseur au palladium (comme Pd(PPh₃)₄) et d'une base (comme K₂CO₃ ou Na₂CO₃). Cette réaction est avantagusement réalisée dans un solvant organique, typiquement aprotique comme Toluene, DMF ou DME, selon les conditions classiquement suivies pour les couplages de type Suzuki (Miyaura, N. *et al.*, *Synth Comm.* **111**, 513-519 (1981)).

Schéma 4



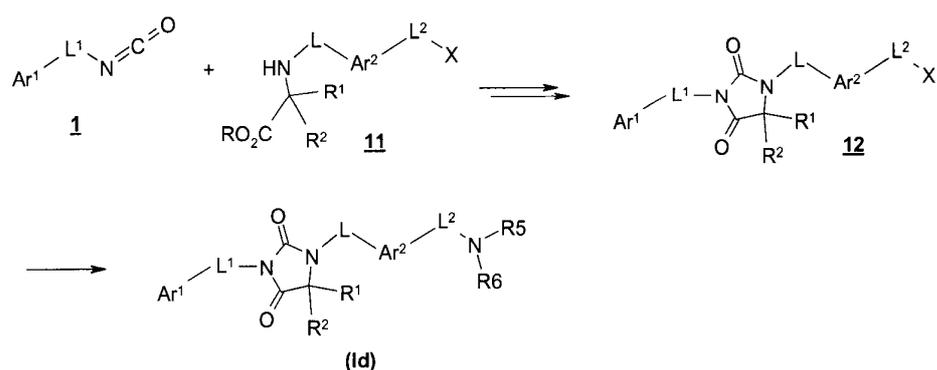
Les composés de formule **(1c)** peuvent également être préparés selon
 5 les réactions décrites dans le schéma 5 à partir d'un isocyanate **1**
 convenablement choisi et d'un ester α -aminé fonctionnalisé **8**. Le composé **9**,
 obtenu à partir de l'isocyanate **1** et du composé ester α -aminé **8** selon le
 schéma réactionnel décrit dans le schéma 2, peut être transformé en composé
 10 **10**, dans un solvant organique comme THF, DCM ou DMF en présence d'un
 10 acide (par exemple l'acide trifluoroacétique, l'acide acétique, l'acide *p*-
 toluènesulfonique). Une réaction d'amination réductrice entre un composé **10**
 et une amine HNR⁵R⁶ conduit aux composés de formule **(1c)** correspondants.
 Cette réaction est avantageusement réalisée dans un solvant organique,
 typiquement aprotique comme DCM ou DCE, en présence de tamis
 15 moléculaire ou d'un agent desséchant (par exemple Na₂SO₄ ou MgSO₄), et
 d'un agent de réduction tel que NaBH₄, NaBH₃CN ou NaBH(OAc)₃. La réaction
 de réduction peut également être menée sous atmosphère d'hydrogène en
 présence d'un catalyseur métallique tel que le nickel de Raney, l'oxyde de
 platine (PtO₂) ou du palladium sur charbon.

Schéma 5



Les composés de formule (Ic) peuvent être préparés selon les réactions 5 décrites dans le schéma 6 à partir d'un composé **12**. Ce dernier est obtenu à partir d'un isocyanate **1** et du composé ester α -aminé **11** selon le schéma réactionnel décrit dans le schéma 2. Une réaction de substitution nucléophile entre un composé **12** et une amine HNR^5R^6 conduit aux composés de formule (Id) correspondants. Cette réaction est avantageusement réalisée dans un solvant organique, typiquement aprotique comme DMF, ACN ou DMSO, en présence d'une base (par exemple TEA, K_2CO_3 , KOH, NaH).

. Schéma 6

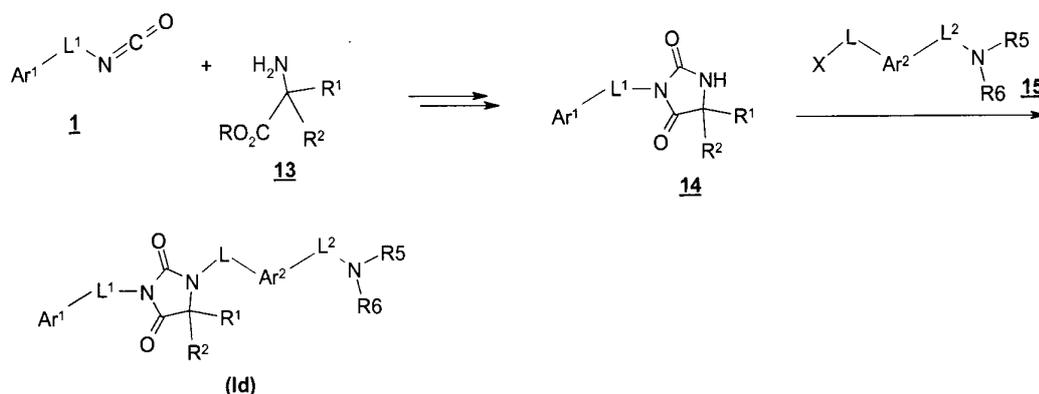


15 Les composés de formule (Id) peuvent également être préparés selon les réactions décrites dans le schéma 7 à partir d'un composé **14**. Ce dernier est obtenu à partir d'un isocyanate **1** et du composé ester α -aminé **13** selon le schéma réactionnel décrit dans le schéma 2. Une réaction de substitution

nucléophile entre un composé **14** et le composé **15** conduit aux composés de formule **(Id)** correspondants. Cette réaction est avantageusement réalisée dans un solvant organique, typiquement aprotique comme DMF, ACN ou DMSO, en présence d'une base (par exemple TEA, K₂CO₃, KOH, NaH).

5

Schéma 7



10 Les composés selon l'invention ont montré des propriétés en tant qu'antagonistes des récepteurs de la melanin-concentrating hormone (MCHR), de préférence le sous-type I (MCHR-1). Ils présentent généralement une IC₅₀, telle que déterminée ci-dessous, préférentiellement inférieure ou égale à 500 nM, avantageusement inférieure ou égale à 100 nM.

15

Les composés selon l'invention sont particulièrement intéressants et pourront être utilisés avantageusement comme agents anorexigènes, antidépresseurs, tranquillisants, ou pour diminuer l'anxiété. Ils présenteront aussi un réel intérêt dans le traitement de l'obésité, ou le contrôle de la prise

20 de nourriture, ou encore dans celui des surcharges grasses. Ils pourront être utilisés dans toutes les pathologies ou désordres MCH dépendants.

Un autre aspect de l'invention, concerne l'utilisation des composés de formule (I) tels que définis ci-dessus en tant que médicaments.

25

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou un des ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec
5 un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxique pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également une méthode de traitement d'une pathologie dans laquelle la melanin-concentrating hormone est impliquée, et
10 en particulier les pathologies et désordres mentionnés ci-dessus, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant.

On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques,
15 isotoniques, tamponnées, compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la
20 méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia.

Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension
25 injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules. Il peut dans certains cas être intéressant de prévoir des formes à libération contrôlée notamment à libération prolongée par des mises en formes galéniques connues.

30 Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés sous une forme pharmaceutiquement acceptable par l'une des différentes voies connues pour ce type de principes actifs bien que la voie

orale soit la voie préférentielle pour ce type de produits dans ce type d'applications. On peut également utiliser la voie injectable lorsque cela se révèle nécessaire, et en particulier, la voie intraveineuse mais également la voie intrapéritonéale, la voie intranasale, la voie transdermique, la voie intramusculaire ou la voie intra-artérielle. De manière préférentielle, l'invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par voie orale, notamment sous forme de gélules ou de comprimés.

10 Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dans n'importe laquelle des formes galéniques orales habituelles comprenant des comprimés, des capsules et des préparations liquides telles que des élixirs et des suspensions contenant diverses substances masquantes de coloration, de saveur et de stabilisation. Pour 15 réaliser les formes galéniques orales selon l'invention, notamment des gélules, la substance active peut être mélangée à divers matériaux conventionnels tels que l'amidon, le carbonate de calcium, le lactose, le sucrose et le phosphate dicalcique pour faciliter le processus d'encapsulation. Le stéarate de magnésium, comme additif, fournit une fonction utile de lubrifiant si nécessaire.

20

De même, l'invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique qui peut être administrée par voie injectable. Les substances actives des compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être dissoutes ou mises en 25 suspension dans un liquide injectable stérile pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau stérile, un solvant organique stérile ou un mélange de ces deux liquides pour une administration par voie intraveineuse.

D'autres voies d'administration peuvent comprendre, mais ne sont pas 30 limitées, aux implants sous-cutanés, aussi bien que les administrations buccales, sublinguales, transdermiques, topiques, intranasales ou rectales.

Des systèmes d'administration biodégradables et non-biodégradables peuvent également être employés.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont
5 avantageusement destinées au traitement des maladies dans lesquelles
l'activité de MCH est élevée. Les compositions pharmaceutiques selon
l'invention sont donc utilisables notamment pour le traitement de l'obésité,
pour traiter un comportement alimentaire anormal ou contrôler la prise de
nourriture, notamment dans le cas d'une boulimie, pour traiter la dépression,
10 pour diminuer l'anxiété.

La présente invention concerne donc l'utilisation d'au moins un
composé de formule (I) en tant que principe actif pour la préparation d'un
médicament destiné au traitement d'une maladie associée aux récepteurs
15 MCH.

Ainsi la présente invention concerne l'utilisation d'au moins un composé
de formule (I) en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament
destiné au traitement de l'obésité et des maladies associées. Parmi ces
20 maladies associées, on peut citer l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie, la
boulimie, l'hypercholestérolémie, les désordres du sommeil tels que l'apnée du
sommeil, l'hypertension, les maladies cardio-vasculaires telles que
l'artériosclérose et surtout le diabète de type II et le syndrome métabolique.

25 La présente invention concerne aussi l'utilisation d'au moins un
composé de formule (I) en tant que principe actif pour la préparation d'un
médicament coupe-faim et/ou d'un médicament entraînant une perte de poids.

Dans un autre aspect, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un
30 composé de formule (I) en tant que principe actif pour la préparation d'un
médicament destiné au traitement de la dépression et/ou de l'anxiété chez
l'homme.

Dans un autre aspect de la présente invention, les composés de formule (I) peuvent également être utilisés en combinaison avec d'autres agents ou principes actifs utilisés pour le traitement de l'obésité, du diabète de type II (par ex. rosiglitazone et/ou metformin), d'une hypertension et d'artériosclérose. De façon préférée, un composé de formule (I) peut être utilisé en combinaison avec au moins un agent utilisé pour le traitement de l'obésité comme un antagoniste ou un agoniste inverse des récepteurs CB-1 (par exemple le rimonabant), un inhibiteur de recapture des neurotransmetteurs monoaminergiques (par exemple la sibutramine ou le bupropion), un inhibiteur de lipase (par exemple l'orlistat), un agoniste des récepteurs MC4, un agoniste des récepteurs 5-HT_{2c}, un agoniste ou un antagoniste des récepteurs de la ghreline.

Selon l'objet de la présente invention, les composés de formule (I) peuvent également être utilisés en combinaison avec d'autres agents ou principes actifs utilisés pour le traitement de la dépression, de l'anxiété. De façon préférée, un composé de formule (I) peut être utilisé en combinaison avec au moins un agent utilisé pour le traitement de la dépression comme un inhibiteur de recapture de la sérotonine (par exemple la fluoxétine, la sertraline, la venlafaxine ou le citalopram), un inhibiteur de monoamine oxygénase (par exemple la moclobémide). De façon préférée, un composé de formule (I) peut être utilisé en combinaison avec au moins un agent utilisé pour le traitement de l'anxiété comme un agoniste du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-Oméga » (par exemple le lorazépam), un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1a} (par exemple la buspirone).

Dans le contexte de l'invention, le terme « traitement » désigne le traitement préventif, curatif, palliatif, ainsi que la prise en charge des patients (réduction de la souffrance, amélioration des conditions de vie, ralentissement de la progression de la maladie). Le traitement peut en outre être réalisé en combinaison avec d'autres agents ou traitements.

Selon un mode particulier de réalisation, l'invention a pour objet l'utilisation de composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique administrable selon l'une des voies précédentes, dosée de 1
5 à 1000 mg de principe actif pour une composition formulée sous forme de gélules ou de comprimés, ou de 0.1 à 500 mg de principe actif pour une composition formulée sous forme de suppositoires, pommades, crèmes, gels ou des préparations en aérosols, administrée en thérapeutique humaine en une ou plusieurs prises journalières. Dans le cadre d'une utilisation pour des
10 animaux, la dose journalière utilisable se situe entre 0.01 et 100 mg par kg.

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

15

PARTIE EXPERIMENTALE

Abréviations

ACN = acétonitrile

APTS = acide para-toluène sulfonique

20 EtOH = éthanol

BBr₃ = tribromure de brome

Bn = benzyl

t-Bu = tert-butyl

Boc = tert-butyloxycarbonyl

25 CDI = 1,1'-carbonyldiimidazole

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCM = dichlorométhane

DMAP = N-diméthylaminopyridine

DMF = diméthyl formamide

- DMSO = diméthylsulfoxyde
Et = éthyl
EtOAc = acétate d'éthyle
HCl = acide chlorhydrique
- 5 HOBT = 1-hydroxybenzotriazole hydrate
H₂SO₄ = acide sulfurique
K₂CO₃ = carbonate de potassium
KOH = hydroxyde de potassium
LDA = diisopropylamidure de lithium
- 10 LAH = hydrure de lithium et d'aluminium
Me = méthyl
MeOH = méthanol
MgSO₄ = sulfate de magnésium
NaBH₄ = borohydrure de sodium
- 15 NaBH₃CN = cyanoborohydrure de sodium
NaBH(OAc)₃ = triacétoxyborohydrure de sodium
NaCl = chlorure de sodium
Na₂CO₃ = carbonate de sodium
NaH = hydrure de sodium
- 20 NaHCO₃ = hydrogénocarbonate de sodium
NaOH = hydroxyde de sodium
Na₂SO₄ = sulfate de sodium
NH₄Cl = chlorure d'ammonium
Ph = phényl
- 25 Ph₃P = triphénylphosphine
TEA = triéthylamine
TFA = acide trifluoroacétique
THF = tétrahydrofurane

- L = litre(s)
mL = millilitre(s)
 μ L = microlitre(s)
mmol = millimole(s)
5 μ mol = micromole(s)
g = gramme(s)
mg = milligramme(s)
 μ g = microgramme(s)
TA = température ambiante
10 Pf = point de fusion
HPLC = chromatographie liquide à haute pression
LCMS = chromatographie liquide couplée à la spectroscopie de masse
APCI = ionisation chimique à pression atmosphérique
Tps rét. = Temps de rétention
15

Matériel et méthodes

Les composés de l'invention ont été obtenus en utilisant des méthodes de synthèse organique et de synthèse parallèle classiques.

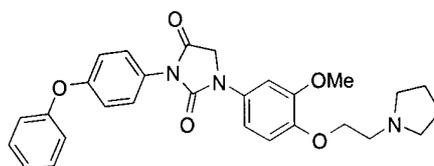
- 20 Les spectres de HPLC ont été réalisés sur un appareil Shimadzu SCL10A et une colonne Uptisphère UP50DB-5m C18 (4.6 x50 mm) avec un débit de 4 ml/mn et à la longueur d'onde de 220 nm.
Les analyses de HPLC/MS ont été réalisées sur un spectromètre Platform LC Micromass (colonne TSK gel super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, débit 2.75 ml/min,
25 gradient : 100% de A à 100% de B en 3 min, plateau de 100% de B 1 min, solvant A = eau/0.05% acide trifluoroacétique et solvant B= acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

- Sauf mention contraire les produits utilisés pour la préparation des composés
30 de formule (I) sont commerciaux et ont été utilisés sans purification

préliminaire. Les protocoles expérimentaux ci-dessous ne sont nullement limitatifs et sont donnés à titre d'illustration.

Exemple A1

5 **1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**



10 **Etape 1** : préparation de **Aa** (1-[2-(2-méthoxy-4-nitro-phénoxy)-éthyl]-pyrrolidine)

112.5 g de carbonate de potassium (0.81 mol, 2.25 éq.) sont ajoutés à une solution de sel de potassium du 4-nitroguaiacol (75g, 0.36 mol, 1 éq.) dans du DMF (1100 mL). Après 30 min. d'agitation à TA, 91.5 g de 1-(2-chloroéthyl)-pyrrolidine.HCl sont ajoutés par portions. Le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 6h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est filtré, concentré à sec, repris dans l'eau (500 mL) et extrait à l'EtOAc (3x 500 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ puis concentrée à sec pour fournir 77.5 g de **Aa** sous la forme d'un solide marron (Rdt : 81%)

20

Etape 2 : préparation de **Ab** (3-méthoxy 4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phénylamine)

Dans un ballon d'hydrogénation (1000 mL), 6.3 g de **Aa** (24 mmol) sont mis en solution dans 280 mL d'EtOH puis 133 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec pour fournir 5.4 g de **Ab** sous la forme d'un solide (Rdt : 95%)

25

Etape 3 : préparation de **Ac** ([3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl amino]-acétate d'éthyle

Dans un tricol (100 mL) sont ajoutés 10 mL de 1,2-dichloroéthane, 838 µl de glyoxalate d'éthyle (en solution à 50% dans le toluène – 4.23 mmol), 1g de Na₂SO₄ puis goutte à goutte une solution de 1,2-dichloroéthane (10mL) contenant 1g de **Ab** (4,23 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé 16h à 60 °C, puis filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 20 mL d'EtOH et placé dans un ballon d'hydrogénation (100mL). 100 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH :NH₄OH – 95 :5 :0.5) pour fournir 953 mg de **Ac** (Rdt : 70%)

Etape 4 : préparation de **A1** (1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

311 mg de **Ac** (965 µmol) sont mis en solution dans 2 mL de DCM en présence de 200 µl de TEA (1.45 mmol, 1.5 éq.) puis une solution de DCM (1mL) contenant 245 mg de 4-phénoxyphényl-isocyanate (1.16 mmol, 1.2 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 6h, filtré puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 4 mL d'EtOAc. Le solide blanc insoluble est filtré, lavé à l'EtOAc (2x3mL), et séché dans une étuve à 70°C pour fournir 185 mg de **A1** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 39%)

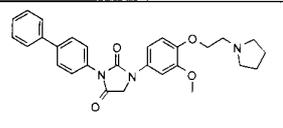
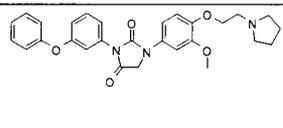
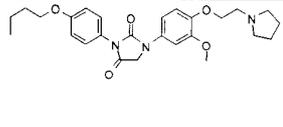
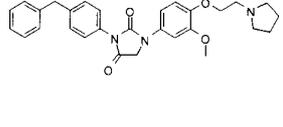
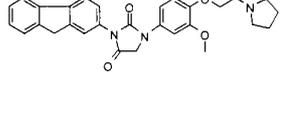
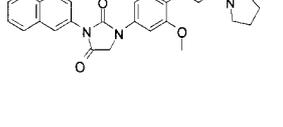
Pf : 165 °C

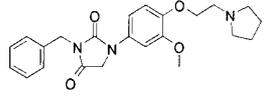
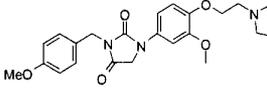
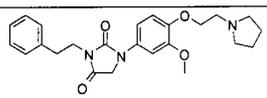
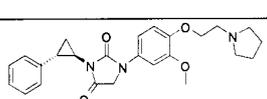
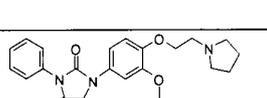
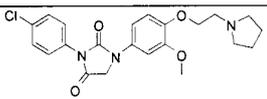
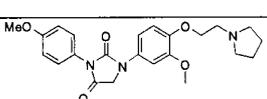
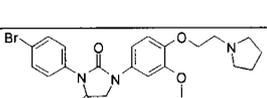
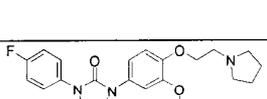
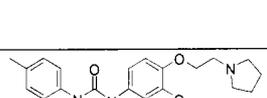
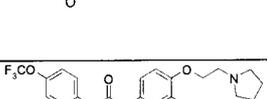
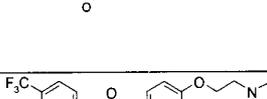
pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 488 ; [M+H]⁺ observé = 488

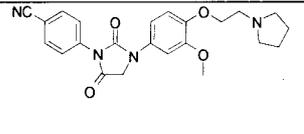
Exemples A2 à A20

Les composés **A2** à **A20** sont obtenus à partir du composé **Ac** et des isocyanates appropriés en suivant un protocole expérimental équivalent à celui suivi pour la préparation de **A1**. Les produits sont purifiés par HPLC/MS

préparative. Les isocyanates utilisés pour les préparations de **A2** à **A20** sont : le 4-biphényllyl isocyanate pour **A2**, le 3-phénoxy-phényl isocyanate pour **A3**, le 4-butoxy-phényl isocyanate pour **A4**, le 4-benzyl-phényl isocyanate pour **A5**, le 9*H*-fluoren-3-yl isocyanate pour **A6**, le 2-naphthyl isocyanate pour **A7**, le benzyl isocyanate pour **A8**, le 4-méthoxybenzyl isocyanate pour **A9**, le phénéthyl isocyanate pour **A10**, le 2-phényl-cyclopropyl isocyanate pour **A11**, le phényl isocyanate pour **A12**, le 4-chloro-phényl isocyanate pour **A13**, le 4-méthoxy-phényl isocyanate pour **A14**, le 4-bromo-phényl isocyanate pour **A15**, le 4-fluoro-phényl isocyanate pour **A16**, le 4-méthyl-phényl isocyanate pour **A17**, le 4-trifluorométhoxy-phényl isocyanate pour **A18**, le 4-trifluorométhyl-phényl isocyanate pour **A19** et le 4-cyano-phényl isocyanate pour **A20**.

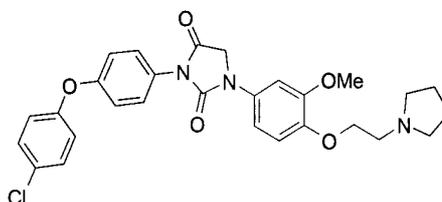
Ex.	Structure	Nom	PM (g/mol)	Pureté	(M+H) ⁺ attendu	(M+H) ⁺ observé
A2		3-(Biphényl-4-yl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	471.5 6	100%	472	472
A3		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(3-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	487.5 6	100%	488	488
A4		3-(4-Butoxy-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	467.5 7	83%	468	468
A5		3-(4-Benzyl-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	485.5 9	100%	486	486
A6		3-(9 <i>H</i> -Fluoren-3-yl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	483.5 7	100%	484	484
A7		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(naphthalène-2-yl)-imidazolidine-2,4-dione	445.5 2	100%	446	446

A8		3-Benzyl-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	409.4 9	100%	410	410
A9		3-(4-Méthoxy-benzyl-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	439.5 2	96%	440	440
A10		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-phénéthyl-imidazolidine-2,4-dione	423.5 2	100%	424	424
A11		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(2-phényl-cyclopropyl)-imidazolidine-2,4-dione	435.5 3	100%	436	436
A12		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-phényl-imidazolidine-2,4-dione	395.4 6	100%	396	396
A13		3-(4-Chloro-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	429.9 1	100%	431	431
A14		3-(4-Méthoxy-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	425.4 9	92%	426	426
A15		3-(4-Bromo-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	474.3 6	100%	475	475
A16		3-(4-Fluoro-phényl)-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	413.4 5	100%	414	414
A17		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-méthyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	409.4 9	100%	410	410
A18		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	479.4 6	100%	480	480
A19		1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	463.4 6	100%	464	464

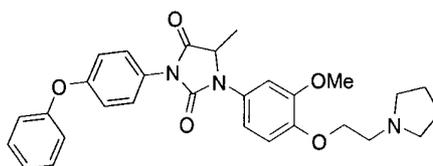
A20		3-(4-Cyano-phényl)-1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione	420.4 7	100%	421	421
-----	---	--	------------	------	-----	-----

Exemple A21**1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-3-[4-(4-chlorophénoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione**

5



- Une solution de DCM (2 mL) contenant 154 mg de 4-(4-chlorophénoxy)-aniline (0.7 mmol) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C sur 568 mg de CDI (3.5 mmol, 5
- 10 éq.) en suspension dans 5 mL de DCM. L'agitation est maintenue à 0 °C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est alors versé dans 20 mL d'eau en maintenant la température < 4 °C. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis ajoutée goutte à goutte sur une solution de DCM (2 mL) contenant 226 mg de **Ac** (0.7 mmol, 1 éq.) et 200 µL de TEA. L'agitation est poursuivie à TA
- 15 pendant 16 h puis chauffé au reflux du DCM pendant 2h. Le milieu réactionnel est filtré puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 5 mL d'EtOAc. Le solide blanc insoluble est filtré, lavé à l'EtOAc (2x3mL), et séché dans une étuve à 70°C pour fournir 80 mg de **A21** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 22 %)
- 20 Pf : 176 °C
- pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 523 ; [M+H]⁺ observé = 523

Exemple B1**1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-5-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

5

Etape 1 : préparation de **Ba** (2-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phénylamino]-propanoate d'éthyle)

500 mg de **Ab** (2.11 mmol) sont mélangés à 302 μ l de 2-bromo propionate d'éthyle (2.33 mmol, 1.1 éq.) et à 533 mg de sodium sulfite (4.23 mmol, 2 éq.)
 10 Le milieu réactionnel est chauffé à 125 °C sous argon pendant 4h puis 16h à TA. Le résidu obtenu est repris dans un mélange de 5 mL d'EtOAc et 2.5 mL d'H₂O. Le pH de la phase aqueuse est ajusté autour de 8 avec une solution saturée de NaHCO₃. La phase organique est recueillie, lavée avec une
 15 solution saturée de NaCl puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH – 95 :5 :0.5) pour fournir 466 mg de **Ba** (Rdt : 66%)

20 Etape 2 : préparation de **B1** (1-[3-Méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-5-méthyl-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

200 mg de **Ba** (0.59 mmol) sont mis en solution dans un mélange de DCM (2mL) et de TEA (167 μ l, 1.18 mmol, 2 éq.) puis une solution de DCM (2mL) contenant 149 mg de 4-phénoxy-phényl isocyanate (0.70 mmol, 1.2 éq.) est
 25 ajoutée goutte à goutte à TA. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 16h puis 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase organique est recueillie et lavée avec 5 mL d'une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄ et concentration à sec, le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH :

NH₄OH – 95 :5 :0.5) pour fournir 100 mg de **B1** sous la forme d'une huile translucide (Rdt : 34%).

B1 est intégralement converti sous une forme salifiée (forme chlorhydrate) dans l'éther après addition d'éther chlorhydrique. Le solide obtenu est filtré et
5 séché dans une étuve à 70 °C pour fournir 93 mg de **B1.HCl** sous la forme d'une poudre blanche.

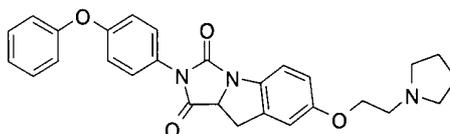
Pf : 102 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 502 ; [M+H]⁺ observé = 502

10

Exemple B2

2-(4-Phénoxy-phényl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-9,9a-dihydro-imidazo[1,5-a]indole-1,3-dione



15

Etape 1 : préparation de **Bb** (5-méthoxy-1-(4-phénoxy-phénylcarbamoyle)-2,3-dihydro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle)

420 mg de 5-méthoxy-2,3-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (1.9 mmol) sont
20 mis en solution dans 20 mL de DCM. Le milieu réactionnel est refroidi à 0°C et 422 mg de 4-phénoxy-phénylisocyanate (2 mmol) sont ajoutés par portions. L'agitation est poursuivie à TA pendant 48h. Après filtration du précipité formé, le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant cyclohexane : EtOAc – 80 :20) pour fournir
25 440 mg de **Bb** (Rdt : 54%)

Etape 2 : préparation de **Bc** (7-méthoxy-2-(4-phénoxy-phényl)-9,9a-dihydro-imidazo[1,5-a]indole-1,3-dione)

A une solution de DCM (30 mL) contenant 340 mg de **Bb** (0.78 mmol), sont
30 ajoutés 1.1 mL de TEA. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du DCM

pendant une nuit puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL de DCM et lavé à l'eau (50 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée pour fournir 270 mg de **Bc** (Rdt : 90%)

- 5 Etape 3 : préparation de **Bd** (7-hydroxy-2-(4-phénoxy-phényl)-9,9a-dihydro-imidazo[1,5-a]indole-1,3-dione)

Dans un tricol (50mL) sous azote, une solution de DCM (20 mL) contenant 270 mg de Bc (0.7 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution molaire de BBr₃ dans le DCM (1.4 mL). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant une
10 nuit. La réaction est stoppée par addition d'eau (50 mL). La phase organique est alors lavée avec 50 mL d'eau, puis avec 50 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée à sec pour fournir 260 mg de **Bd** (Rdt : 99%)

- 15 Etape 4 : préparation de **B2** (2-(4-Phénoxy-phényl)-7-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-9,9a-dihydro-imidazo[1,5-a]indole-1,3-dione)

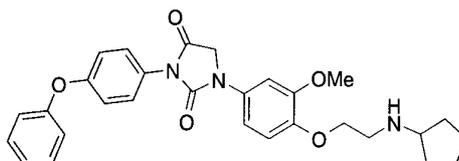
Dans un tricol (25 mL), 13 mg d'hydruure de sodium (0.32 mmol) sont mis en suspension dans 2 mL de DMF puis une solution de DMF (2 mL) contenant 100 mg de **Bd** (0.27 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel
20 est agité 30 min à TA puis une solution de DMF (1 mL) contenant 107 mg de 2-chloroéthyl-pyrrolidine (0.81 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 3h à 70 °C. 55 mg de 2-chloroéthyl-pyrrolidine supplémentaires, en solution dans 0.5 mL de DMF, sont ajoutés. Le chauffage est maintenu à 70 °C pendant 1h. Le milieu réactionnel est concentré à sec
25 puis repris dans du DCM (10 mL), lavé avec 10 mL d'eau, puis avec 10 mL d'une solution saturée en NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, puis concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM : MeOH : NH₄OH – 95 :5 :0.5) pour fournir 13.5 mg de **B2** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 10%)

- 30 Pf : 158°C

pureté HPLC/MS : 94.4% ; [M+H]⁺ attendu = 470 ; [M+H]⁺ observé = 470)

Exemple C1**1-[4-(2-Cyclopentylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

5



Etape 1 : préparation de **Ca** (1-(2,2-diéthoxy-éthoxy)-2-méthoxy-4-nitro-
10 benzene)

A une solution de DMF (100mL) contenant 10 g de 4-nitroguaiacol (59 mmol) sont ajoutés 12.2 g de K_2CO_3 anhydre (88 mmol, 1.5 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 40°C pendant 1h, puis 17.4 g de 2-bromoacétaldéhyde diéthylacétal (88 mmol, 1.5 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu
15 réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 16h puis versé sur de la glace (1500 mL) et extrait avec de l'EtOAc (5 x 200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées à sec. Le résidu obtenu est trituré dans un mélange Hexane:Et₂O (75:25) pour fournir 12.6 g de **Ca** sous la forme d'un solide jaune
20 (Rdt : 75%)

Etape 2 : préparation de **Cb** ([4-(2,2-diéthoxy-éthoxy)-3-méthoxy-phénylamino]-acétate d'éthyle

A une solution d'éthanol absolu (25 mL) contenant 2.5 g de **Ca** (8.7 mmol),
25 sont ajoutés 1.76 mL de glyoxalate d'éthyle (en solution à 50% dans le toluène – 8.7 mmol) et 250 mg de palladium sur charbon (20%). Le milieu réactionnel est agité pendant 12h sous une pression d'hydrogène de 3.0 kg. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Hexane:EtOAc –
30 gradient de 98:2 vers 80:20) pour fournir 1.6 g de **Cb** (Rdt : 53%)

Etape 3 : préparation de **Cc** (1-[4-(2,2-diéthoxy-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

2.6 g de **Cb** (7.6 mmol) sont mis en solution dans 15 mL de chloroforme anhydre puis une solution de chloroforme anhydre (10 mL) contenant 1.93 g
5 de 4-phénoxyphényl-isocyanate (9.12 mmol, 1.2 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 10h. 2.3 g de DBU (15.2 mmol, 2 éq.) sont ajoutés et le milieu réactionnel est chauffé au reflux du chloroforme pendant 12h puis concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-
10 chromatographie (éluant Hexane:EtOAc – gradient de 98:2 vers 75:25) pour fournir 1.6 g de **Cc** (Rdt : 41%)

Etape 4 : préparation de **C1** (1-[4-(2-cyclopentylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

15 100 mg de **Cc** (197 μ mol) sont mis en solution dans 2 mL de DCM en présence de 45 mg d'acide trifluoroacétique (394 μ mol, 2 éq.) puis le milieu réactionnel est chauffé au reflux du DCM pendant 8h. 2 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase organique est recueillie, lavée avec une solution saturée de NaHCO₃, puis séchée sur Na₂SO₄ et enfin concentrée à sec. Le résidu obtenu
20 est repris dans du 1,2-dichloroéthane (5mL) puis 17 mg de cyclopentylamine (197 μ mol, 1 éq.) et 24 mg de cyanoborohydrure de sodium (394 μ mol, 2éq.) sont successivement ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 12h à TA. 5 mL d'eau sont alors ajoutés. La phase organique est recueillie, lavée avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur Na₂SO₄ et enfin concentrée à sec.
25 Le résidu obtenu est purifié sur silice par chromatographie préparative sur couche mince (éluant Chloroforme:Méthanol – 90:10) pour fournir 20 mg de **C1** (Rdt : 20%)
pureté HPLC/MS : 98% ; [M+H]⁺ attendu = 502 ; [M+H]⁺ observé = 502

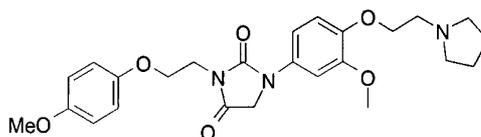
Exemples C2 à C6

Les composés **C2** à **C6** sont obtenus à partir du composé **Cc** et des amines appropriées en suivant un protocole expérimental équivalent à celui suivi pour la préparation de **C1**. Les amines utilisées pour les préparations de **C2** à **C6** sont : la diméthylamine pour **C2**, la diéthylamine pour **C3**, la morpholine pour **C4**, le N-méthyl-pipérazine pour **C5**, la N-acétyl pipérazine pour **C6**.

Ex.	Structure	Nom	PM (g/mol)	Pureté	(M+H) ⁺ attendu	(M+H) ⁺ observé
C2		1-[4-(2-Diméthylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	461.52	97%	462	462
C3		1-[4-(2-Diéthylamino-éthoxy)-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	489.58	93%	490	490
C4		1-[3-Méthoxy-4-(2-morpholin-4-yl-éthoxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	503.56	99%	504	504
C5		1-[4-[2-(4-Acétyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy]-3-méthoxy-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	516.60	95%	517	517
C6		1-[3-Méthoxy-4-[2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-éthoxy]-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione	544.61	88%	545	545

10 **Exemple D1**

3-[2-(4-Méthoxy-phénoxy)-éthyl]-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione



Etape 1 : préparation de **Da** (Acide 3-(4-méthoxyphénoxy) propionique)

4.4 g de K_2CO_3 anhydre (31.8 mmol) sont ajoutés par petites portions à une solution de DMF (10 mL) contenant 1.24 g de 4-méthoxyphénol (10 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 30 minutes puis 1.6 g d'acide 3-bromo-propionique (10 mmol, 1 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à 100 °C pendant 16h. Le milieu réactionnel est versé dans 50 mL d'eau puis extrait avec 4 x 25 mL d'EtOAc. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées à sec pour fournir 1.3 g de **Da** (Rdt : 72 %)

10

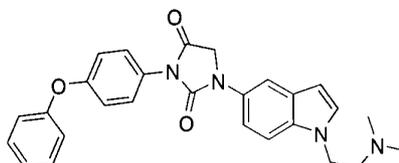
Etape 2 : préparation de **D1** (3-[2-(4-Méthoxy-phénoxy)-éthyl]-1-[3-méthoxy-4-(2-pyrrolidin-1-yl-éthoxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione)

Dans un tricol (50 mL), 200 μ L de pyridine sont ajoutés à une solution de toluène (10 mL) contenant 1.1 g de **Da** (6.1 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé 15 minutes à 65 °C puis 940 mg de chlorure de thionyle (7.9 mmol) sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est poursuivie 1h à 65 °C puis le milieu réactionnel est versé à 0°C sur 430 mg d'azidure de sodium en solution dans un minimum d'eau. L'agitation est poursuivie 1h à TA puis 10 mL d'eau supplémentaires sont ajoutés. La phase organique est recueillie et chauffée au reflux du toluène. La formation du 2-(4-méthoxyphénoxy)-éthyl isocyanate est contrôlée intermédiairement en ajoutant quelques gouttes de méthanol à un aliquot du milieu réactionnel. 1.67 g de **Ac** (5 mmol) sont alors ajoutés et l'agitation est poursuivie au reflux du toluène pendant 16h. Le milieu réactionnel est ensuite lavé avec 20 mL d'eau puis extrait avec 4 x 20 mL d'EtOAc. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Hexane : EtOAc – 70 :30) pour fournir 40 mg de **D1** (Rdt : 2%)

25

pureté HPLC/MS : 93% ; $[M+H]^+$ attendu = 470 ; $[M+H]^+$ observé = 470

30

Exemple E1**1-[1-(2-Diméthylamino-éthyl)-1*H*-indol-5-yl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**

5

Etape 1 : préparation de **Ea.HCl** (diméthyl-[2-(5-nitro-indol-1-yl)-éthyl]-amine.HCl)

70 g de 5-nitro-indole (0.43 mol) sont mis en solution dans 1000 mL de DMSO anhydre puis 73 g de KOH (1.3 mol, 3 éeq.) réduits en poudre sont ajoutés par portions. 70.3 g de chlorhydrate de 2-chloroéthylamine (0.49 mol, 1.15 éq.) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité 24h à TA. Le milieu réactionnel est versé lentement sur une solution saturée de chlorure d'ammonium (2500 mL). Le précipité formé est filtré, lavé avec une solution d'isopropanol puis séché dans une étuve à 70 °C pour fournir 104.5 g de **Ea.HCl** (Rdt : 90%)

15

Etape 2 : préparation de **Eb** (1-(2-diméthylamino-éthyl)-1*H*-indol-5-ylamine)

Dans un ballon d'hydrogénation (1000 mL), 6.10 g de **Ea** (26.15 mmol) sont mis en solution dans 150 mL d'EtOH puis 600 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec pour fournir 5.22 g de **Eb** sous la forme d'une huile (Rdt : 98%)

25

Etape 3 : préparation de **Ec** (1-(2-diméthylamino-éthyl)-1*H*-indol-5-ylamine)-acétate d'éthyle

Dans un tricol (500 mL) sont ajoutés 40 mL de 1,2-dichloroéthane, 4.3 mL de glyoxalate d'éthyle (en solution à 50% dans le toluène – 21.7 mmol), 5g de Na₂SO₄ puis goutte à goutte une solution de 1,2-dichloroéthane (40mL) contenant 3.7 g de **Eb** (18.2 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé 16h à 60 °C, puis filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL

30

d'EtOH et placé dans un ballon d'hydrogénation (500mL). 500 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est
 5 purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH :NH₄OH – 95 :5 :0.5) pour fournir 1.06 g de **Ec** (Rdt : 20%)

Etape 4 : préparation de **E1** (1-[1-(2-Diméthylamino-éthyl)-1*H*-indol-5-yl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

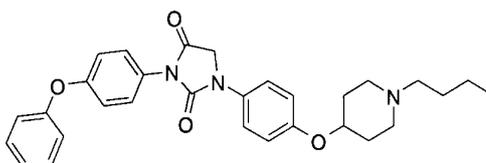
10 190 mg de **Ec** (0.66 mmol) sont mis en solution dans un mélange de DCM (1mL) et de TEA (185 µl, 1.32 mmol, 2 éq.) puis une solution de DCM (1mL) contenant 166 mg de 4-phénoxy-phényl isocyanate (0.79 mmol, 1.2 éq.) est ajoutée goutte à goutte à TA. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 16h
 15 puis 5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ est ajoutée. La phase organique est recueillie et lavée avec 5 mL d'une solution saturée de NaCl. Après séchage de la phase organique sur Na₂SO₄ et concentration à sec, le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂ : MeOH : NH₄OH – 95 :5 :0.5) puis lavé avec une solution d'EtOAc pour fournir 160 mg de **E1** sous la forme d'un solide beige (Rdt : 53%).

20 Pf : 173 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 455 ; [M+H]⁺ observé = 455

Exemple E2

25 **1-[4-(1-Butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione**



Etape 1 : préparation de **Ed** (1-butyl-4-hydroxy-pipéridine)

26 g de Na₂SO₄ sont ajoutés à une solution de DCM (800 mL) contenant 40 g
 30 de 4-hydroxypipéridine (396 mmol) et 40 mL de n-butylaldéhyde (448 mmol,

1.13 éq.). Après 2h d'agitation à TA, 160 g de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sont ajoutés par portions successives. L'agitation est poursuivie à TA pendant 24h puis 534 mL de MeOH sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 300 mL de DCM, lavé avec 250 mL d'eau puis 250 ml d'une solution aqueuse de NaOH (1N). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentré à sec pour fournir 62 g de **Ed** sous la forme d'une huile (Rdt : 99%).

Etape 2 : préparation de **Ee** (1-butyl-4-(4-nitrophénoxy)-pipéridine)

10 Une solution de DMF (30 mL) contenant 10 g de **Ed** (63.7 mmol) est ajoutée goutte à goutte sur une suspension de 4 g d'hydruure de sodium (60% dans l'huile – 100 mmol, 1.57 éq.) dans 10 mL de DMF. Le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 1h puis 7 mL de 1-fluoro-4-nitrobenzene (66 mmol, 1.04 éq.) sont ajoutés goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à 40 °C pendant 5h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 100 mL de DCM puis lavé successivement avec 100 mL d'eau et 100 mL d'une solution aqueuse de NaOH (1N). La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM :MeOH – 97.5 :2.5) fournir 8.0 g de **Ee** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 45%).

Etape 3 : préparation de **Ef** (4-(4-aminophénoxy)-1-butyl-pipéridine)

Dans un ballon d'hydrogénation (1000 mL), 15.5 g de **Ee** (56 mmol) sont mis en solution dans 400 mL d'EtOH puis 200 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec pour fournir 13.1 g de **Ef** (Rdt : 94%)

Etape 4 : préparation de **Eg** (4-(1-butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl-amino acétate d'éthyle)

A une solution d'EtOH (30 mL) contenant 1.044 g de **Ef** (4.2 mmol) et 465 μL de 2-bromoacétate d'éthyle (4.2 mmol, 1 éq.) sont ajoutés 388 mg de NaHCO_3

(4.62 mmol, 1.1 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'EtOH pendant 16h puis versé dans 50 mL d'une solution saturée de NH₄Cl. La solution est alors extraite avec 3 x 40 mL d'EtOAc. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ (50 mL), séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM :MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 568 mg de **Eg** sous la forme d'une huile (Rdt : 40%).

Etape 5 : préparation de **E2** (1-[4-(1-butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl]-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

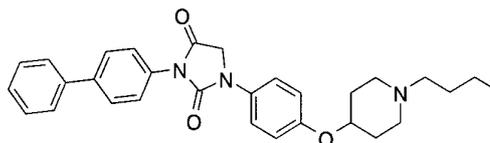
147 mg de **Eg** (440 µmol) sont mis en solution dans 3 mL de DCM en présence de 306 µL de TEA (2.20 mmol, 5 éq.) puis 112 mg de 4-phénoxyphényl isocyanate (527 µmol, 1.2 éq.) en solution dans 2 mL de DCM sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité au reflux du DCM pendant 4h puis à TA pendant 15h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH – 92:8) pour fournir 130 mg de **E2** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 59%)

Pf : 165 °C

pureté HPLC/MS : 100 % ; [M+H]⁺ attendu = 500 ; [M+H]⁺ observé = 500

Exemple E3

3-(Biphényl-4-yl)-1-[4-(1-butyl-pipéridin-4-yloxy)-phényl]-imidazolidine-2,4-dione

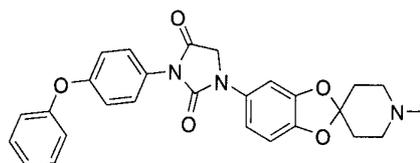


144 mg de **Eg** (431 µmol) sont mis en solution dans 3 mL de DCM en présence de 300 µL de TEA (2.15 mmol, 5 éq.) puis 101 mg de 4-biphényl

- isocyanate (517 μmol , 1.2 eq.) en solution dans 2 mL de DCM sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité au reflux du DCM pendant 4h puis à TA pendant 15h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} - 95:5$) pour fournir
- 5 75 mg de **E3** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 36%)
 Pf : 205-210 °C
 pureté HPLC/MS : 100 % ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ attendu = 484 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ observé = 484

10 **Exemple E4**

1-{2,2-(1-Méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl}-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione



- 15 Etape 1 : préparation de **Eh** (2,2-(1-éthoxycarbonyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxolane)
- Dans un tricol (250 mL) un mélange contenant 125 mL de toluène, 6.5 g de 2,3-dihydroxybenzène (60 mmol), 8.5 g de 4-oxo-pipéridine-1-carboxylate d'éthyle (50 mmol), 0.5 g d'APTS est chauffé au reflux du toluène pendant
- 20 10h. Le milieu réactionnel est refroidi puis lavé successivement avec 200 mL d'une solution de NaOH (2N) et 200 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Cyclohexane:EtOAc – 60:40) fournir 3.8 g de **Eh** (Rdt : 24%).
- 25 Etape 2 : préparation de **Ei** (2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxolane)
- Dans un tricol (250 mL) placé sous une atmosphère d'azote, une solution de THF (40 mL) contenant 3.8 g de **Eh** (14 mmol) est ajoutée goutte à goutte sur une suspension de LAH (1.1 g, 29 mmol) dans 30 mL de THF. Le milieu
- 30 réactionnel est chauffé au reflux du THF pendant 2h puis refroidi à 0 °C. Sont

alors successivement ajoutés 1.1 mL d'eau, 1.1 mL d'une solution aqueuse de NaOH (4N) et 1.1 mL d'eau. Le solide formé est filtré puis lavé à l'EtOAc (50 ml). Les phases organiques sont rassemblées et concentrées à sec pour fournir 2.7 g de **Ei** sous la forme d'une huile translucide (Rdt : 94%).

5

Etape 3 : préparation de **Ej** (2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-5-nitro-benzo[1,3] dioxolane)

A une solution d'EtOH (20 mL) contenant 2.7 g de **Ei** (13 mmol) sont ajoutés goutte à goutte, à 0 °C, 16 ml d'acide nitrique. L'agitation est poursuivie 1h en maintenant la température entre 0°C et 10°C. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL de DCM puis lavé avec 50 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ puis 50 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL d'Et₂O. Le produit insoluble est filtré puis séché dans une étuve à 70°C fournir 2.2 g de **Ej** sous la forme d'un solide orange (Rdt : 68%).

15

Etape 4 : préparation de **Ek** (5-amino-2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3] dioxolane)

Dans un ballon d'hydrogénation (500 mL), 2.2 g de **Ej** (8.8 mmol) sont mis en solution dans 120 mL de méthanol puis 120 mg de palladium sur charbon (10%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA sous une pression atmosphérique d'hydrogène pendant 6 h. Après filtration du catalyseur, le milieu réactionnel est concentré à sec pour fournir 1.9 g de **Ek** sous la forme d'une huile. 1.9 g de **Ek** sont dissous dans 20 mL d'EtOH puis 3.6 mL d'une solution éthanolique d'HCl (5.5 M) sont rajoutés. Le solide formé est filtré puis séché dans une étuve à 70°C pour fournir 1.6 g d'**Ek.HCl** (Rdt : 71%)

20

25

Etape 5 : préparation de **EI** ([2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3] dioxol-5-yl amino]-acétate d'éthyle)

A une solution d'EtOH (30 mL) contenant 1g de **Ek.HCl** (3.41 mmol) et 377 µL de 2-bromoacétate d'éthyle (3,41 mmol, 1 éq.) sont ajoutés 1g de NaHCO₃ (11.94 mmol, 3.5 éq.). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'EtOH

30

pendant 16h puis versé dans 50 mL d'une solution saturée de NH_4Cl . La solution est alors extraite avec 2 x 40 mL d'EtOAc. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 (50 mL), séchée sur Na_2SO_4 et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM :MeOH – 90:10) fournir 415 mg de **EI** sous la forme d'une huile jaune (Rdt : 40%).

Etape 6 : préparation de **E4** (1-{2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl}-3-(4-phénoxy-phényl)-imidazolidine-2,4-dione)

10 100 mg de **EI** (326 μmol) sont mis en solution dans 2 mL de DCM en présence de 230 μL de TEA (1.63 mmol, 5 éq.) puis 83 mg de 4-phénoxyphényl isocyanate (392 μmol , 1.2 éq.) en solution dans 1 mL de DCM sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité au reflux du DCM pendant 4h puis à TA pendant 15h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH_2Cl_2 :MeOH – 92:8) pour fournir 60 mg de **E4** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 39%)

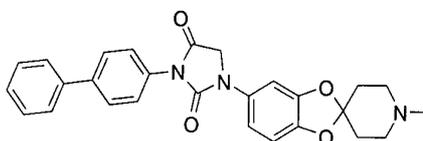
15 Pf : 145 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ attendu = 472 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ observé = 472

20

Exemple E5

3-(Biphényl-4-yl)-1-{2,2-(1-méthyl-pipéridin-4-yl)-benzo[1,3]dioxol-5-yl}-imidazolidine-2,4-dione



25

100 mg de **EI** (326 μmol) sont mis en solution dans 2 mL de DCM en présence de 230 μL de TEA (1.63 mmol, 5 éq.) puis 76 mg de 4-biphényl isocyanate (392 μmol , 1.2 éq.) en solution dans 1 mL de DCM sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité au reflux du DCM pendant 4h puis à TA pendant 15h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice

30

par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH – 92:8) pour fournir 56 mg de **E4** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 38%)

Pf : 255 °C

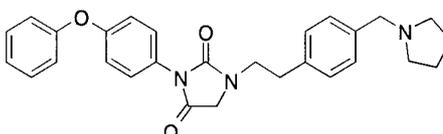
pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 456 ; [M+H]⁺ observé = 456

5

Exemple F1

3-(4-Phénoxy-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione

10



Etape 1 : préparation de **Fa** ([4-(2-chloro-éthyl)-phényl]-pyrrolidin-1-ylméthanone)

15

Dans un ballon (500 mL), 40 g d'acide 2-chloroéthyl benzoïque (217 mmol) sont ajoutés par portions sur 150 mL de chlorure de thionyle. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 h à TA puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL de DCM, refroidi à 0°C, et une solution de DCM (100mL) contenant 17.95 mL de pyrrolidine (217 mmol, 1 éq.) et 30 mL de TEA (217 mmol, 1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 16 h à TA puis versé dans 300 mL d'eau. La phase organique est recueillie, lavée avec une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans du DCM (300 mL) et lavé avec une solution saturée de NaHCO₃ (2 x 300 mL). La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec pour fournir 49.3 g de **Fa** sous la forme d'une huile translucide (Rdt : 96%).

20

25

30

Etape 2 : préparation de **Fb** (1-[4-(2-chloro-éthyl)-benzyl]-pyrrolidine)

Une suspension de LAH (9.45 g, 249 mmol, 1.2 éq.) dans Et₂O (400 mL) sous une atmosphère d'azote est refroidie à 0°C puis une solution d'Et₂O (150 mL) contenant 49.3 g de **Fa** (207 mmol) est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors chauffé au reflux de l'Et₂O pendant 4h puis agité à TA pendant 16h. Sont alors successivement ajoutés 9.5 mL d'eau, 9.5 mL d'une solution aqueuse de NaOH (4N) et 9.5 mL d'eau. Le solide formé est filtré et rincé à l'Et₂O (2x100 mL). Les phases éthérées sont rassemblées et concentrées à sec pour fournir 40.4 g de **Fb** (Rdt : 87%)

10

Etape 3 : préparation de **Fc** (2-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-isoindole-1,3-dione)

30.6 g de phtalimide de potassium (165 mmol) sont ajoutés par portions à une solution de DMF (750 mL) contenant 37 g de **Fb** (165 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du DMF pendant 4h puis refroidi à 60°C. Le solide formé est filtré et la phase organique est concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans l'EtOAc (400 mL) puis lavé successivement avec 400 mL d'eau, 400 mL d'une solution aqueuse de NaOH (0.5N) et 400 mL d'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée à sec pour fournir 54.4 g de **Fc** (Rdt : 98%)

20

Etape 4 : préparation de **Fd** (2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthylamine)

Une solution d'EtOH (1500 mL) contenant 54 g de **Fc** (161 mmol) est chauffée au reflux de l'EtOH pendant 30 min puis 39 mL d'hydrazine monohydratée (807 mmol, 5 éq.) sont ajoutés. L'agitation au reflux de l'EtOH est poursuivie pendant 5h. Le solide formé est filtré et la phase organique est concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans 200 mL d'eau. Le pH de la solution est ajusté autour de 12 à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH (2N). La phase aqueuse est alors extraite avec de l'EtOAc (400 mL puis 3 x 200 mL). Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de NaCl (500 mL), séchées sur Na₂SO₄ et concentrées à sec. Le résidu obtenu

30

est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ – gradient de 90:10:1 à 80:20:2) fournir 23.74 g de **Fd** (Rdt : 72%).

Etape 5 : préparation de **Fe** (2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthylamino) acétate d'éthyle

23.2 g de **Fd** (113.5 mmol) sont mis en solution dans 250 mL de DMSO anhydre puis 12.75 g de KOH réduits en fine poudre sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 2h. et 12.6 mL de 2-bromoacétate d'éthyle (113.5 mmol, 1 éq.) Une solution de DMSO (50 mL) contenant 12.6 mL de 2-bromoacétate d'éthyle (113.5 mmol, 1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est versé sur une solution saturée de NH_4Cl (400 mL). Le pH de la solution aqueuse est rapidement ajusté entre 6 et 7 avec une solution d'HCl (1N) (230 mL) puis la phase aqueuse est extraite avec 2 x 250 ml d'EtOAc. Le pH de la phase aqueuse est à nouveau ajusté autour 8.5 avec une solution de KOH (4N) puis la phase aqueuse est extraite avec 4 x 250 mL d'EtOAc. Ces dernières phases organiques sont rassemblées, séchées sur Na_2SO_4 et concentrées à sec pour fournir 15.3 g de **Fe** sous la forme d'une huile jaune pâle (Rdt : 46%)

Etape 6 : préparation de **F1** (3-(4-phénoxy-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione)

154 mg de **Fe** (530 μmol) sont mis en solution dans 1 mL de DCM en présence de 370 μL de TEA (2.65 mmol, 5 éq.) puis une solution de DCM (1.5 mL) contenant 135 mg de 4-phénoxyphényl-isocyanate (636 μmol , 1.2 éq.) est ajoutée. Le milieu réactionnel est agité à 50°C pendant 15h puis concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ – 97:3:0.5) pour fournir 71 mg de **F1** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 29%)

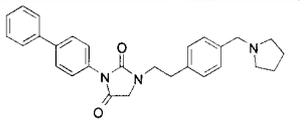
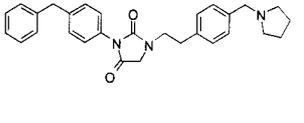
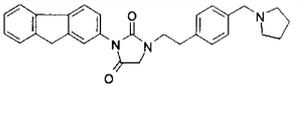
Pf : 93 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ attendu = 456 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ observé = 456

Exemples F2 à F4

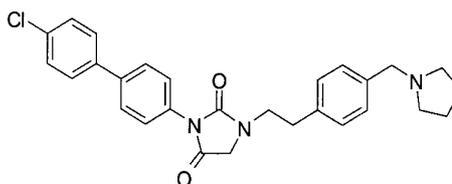
Les composés **F2** à **F4** sont obtenus à partir du composé **Fe** et des isocyanates appropriés en suivant un protocole expérimental équivalent à celui suivi pour la préparation de **F1**. Les isocyanates utilisés pour les préparations de **F2** à **F4** sont : le 4-biphényl isocyanate pour **F2**, le 4-benzyl-phényl isocyanate pour **F3**, le 9*H*-fluoren-3-yl isocyanate pour **F4**.

10

Ex.	Structure	Nom	PM (g/mol)	Pureté	(M+H) ⁺ attendu	(M+H) ⁺ observé
F2		3-(Biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	439.56	100%	440	440
F3		3-(4-Benzyl-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	453.59	100%	454	454
F4		3-(9 <i>H</i> -Fluoren-3-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	451.57	100%	452	452

Exemple F5

15 **3-(4'-Chloro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione**



Etape 1 : préparation de **Ff** (3-(4-bromo phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione)

1 g de **Fe** (3.44 mmol) sont mis en solution dans 20 mL de DCM en présence de 2.4 mL de TEA (17.2 mmol, 5 éq.) puis 750 mg de 4-bromophényl-isocyanate (3.79 mmol, 1.1 éq.) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 15h puis concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH – 95:5:0.5) pour fournir 1.33 g de **Ff** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 87%)

10 Etape 2 : préparation de **F5** (3-(4'-Chloro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-yl méthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione)

A une solution de DME (2 mL) contenant 130 mg de **Ff** (294 µmol), sont ajoutés 50.6 mg d'acide 4-chlorophényl boronique (323 µmol, 1.1 éq.), 176 µL d'une solution 2M de K₂CO₃ (353 µmol, 2 éq.) et 35 mg de tétrakis(triméthylphosphine) palladium (0) (29 µmol, 0.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 80 °C pendant 16 h puis filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH – 95:5:0.5) pour fournir 87 mg de **F5** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 62%)

20 Pf : 150-155 °C

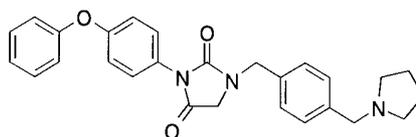
pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 475 ; [M+H]⁺ observé = 475

Exemples F6 à F13

Les composés **F6** à **F13** sont obtenus à partir du composé **Ff** et des acides boroniques appropriés en suivant un protocole expérimental équivalent à celui suivi pour la préparation de **F5**. Les produits sont purifiés par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH – 95:5:0.5) à l'exception de **F6** qui est isolé sous la forme d'un sel d'HCl. Les acides boroniques utilisés pour les préparations de **F6** à **F13** sont : l'acide 4-méthoxyphényl boronique pour **F6**, l'acide 4-fluorophényl boronique pour **F7**, l'acide 4-trifluorométhoxyphényl boronique pour **F8**, l'acide 4-trifluorométhylphényl boronique pour **F9**, l'acide 3-cyanophényl boronique pour **F10**, l'acide 4-méthylphényl boronique pour

F11, l'acide 2,4-difluorophényl boronique pour **F12**, l'acide 3-pyridinyl boronique pour **F13**.

Ex.	Structure	Nom	PM (g/mol)	Pureté	(M+H) ⁺ attendu	(M+H) ⁺ observé
F6		3-(4'-Méthoxy-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	469.5 9	100%	470	470
F7		3-(4'-Fluoro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	457.5 5	100%	458	458
F8		1-[2-(4-Pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-3-(4'-trifluorométhoxy-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione	523.5 6	100%	524	524
F9		1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-3-(4'-trifluorométhyl-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione	507.5 6	100%	508	508
F10		3-(3'-Cyano-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	464.5 7	94.2%	465	465
F11		3-(4'-Méthyl-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	453.5 9	94.6%	454	454
F12		3-(2',4'-Difluoro-biphényl-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	475.5 4	100%	476	476
F13		3-(4-Pyridin-3-yl-phényl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione	440.5 5	94.3%	441	441

Exemple G1**3-(4-Phénoxy-phényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione**

5

Etape 1 : préparation de **Ga** ((4-diéthoxyméthyl-benzylamino)-acétate d'éthyle)

Dans un tricol (250 mL), 1.5 mL de TEA (11 mmol) sont ajoutés à une solution
 10 de DCM (50 mL) contenant 1.4 g de chlorhydrate de 2-aminoacétate d'éthyle
 (10 mmol). Après 30 min. d'agitation à TA, 2.1 g de 4-diéthoxyméthyl
 benzaldéhyde (10 mmol) puis 3.6 g de Na₂SO₄ (26 mmol) sont ajoutés. Après
 3h d'agitation à TA, 6 g de NaBH(OAc)₃ (26 mmol) sont ajoutés et l'agitation
 15 est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est filtré et la phase
 organique est lavée avec 100 ml d'eau, puis séchée sur Na₂SO₄ et concentrée
 à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant
 DCM:EtOAc – 80:20) pour fournir 1.5 g de **Ga** sous la forme d'une huile (Rdt :
 60%)

20 Etape 2 : préparation de **Gb** ([1-(4-diéthoxyméthyl-benzyl)-3-(4-
 phénoxyphényl)-uréido]-acétate d'éthyle)

A une solution de DCM (20 mL) contenant 860 mg de **Ga** (3 mmol), sont
 ajoutés à 0°C, 950 mg de 4-phénoxyphényl isocyanate (4.5 mmol, 1.5 éq.).
 L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est
 25 concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-
 chromatographie (éluant Cyclohexane : EtOAc – 70 :30) pour fournir 900 mg
 de **Gb** (Rdt : 59%)

Etape 3 : préparation de **Gc** (1-(4-diéthoxyméthyl-benzyl)-3-(4-
 30 phénoxyphényl)-imidazolidine-2,4-dione)

A une solution de DCM (30 mL) contenant 1.07 g de **Gb** (2 mmol), sont ajoutés 1.5 mL de TEA (10 mmol, 5 éq.). L'agitation est poursuivie à TA pendant 2h. Le milieu réactionnel est concentré à sec pour fournir 0.91 g de **Gc** sous la forme d'une huile translucide (Rdt : 99%)

5

Etape 4 : préparation de **Gd** (4-[2,4-dioxo-3-(4-phénoxyphényl)-imidazolidin-1-ylméthyl] benzaldéhyde)

10 ml d'une solution d'acide chlorhydrique (5.5 N) dans l'éthanol est ajoutée goutte à goutte à une solution d'EtOH (30 mL) contenant 1.07 g de **Gc** (2.3 mmol). L'agitation est poursuivie à TA pendant 2h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans l'Et₂O. Le solide formé est filtré puis lavé avec 10 mL d'EtOH et 10 mL d'Et₂O, pour fournir 510 mg de **Gd**. Le filtrat est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM : EtOAc – 98 :2) pour fournir 150 mg de **Gd** supplémentaires (Rdt : 74%)

15

Etape 5 : préparation de **G1** (3-(4-phénoxy-phényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

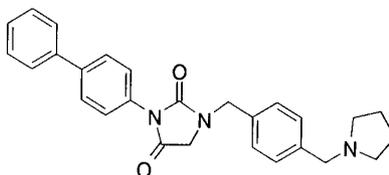
100 mg de Na₂SO₄ sont ajoutés à une solution de DCM (5 mL) contenant 116 mg de **Gd** (300 µmol) et 30 µL de pyrrolidine (360 µmol). Après 30 min., 170 mg de NaBH(OAc)₃ sont ajoutés et l'agitation est poursuivie à TA pendant 16 h. Le milieu réactionnel est filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 100 mg de **G1** sous la forme d'une huile. L'huile est reprise dans 2 mL d'Et₂O et 172 µL d'une solution d'HCl (2 M) dans Et₂O sont rajoutés. Le solide formé est filtré puis séché dans une étuve à 70°C pour fournir 83.7 mg de **G1.HCl** (Rdt : 58%)

25

Pf : 199 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 442 ; [M+H]⁺ observé = 442

30

Exemple G2**3-(Biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione**

5

Etape 1 : préparation de **Ge** ([3-(biphényl-4-yl)-1-(4-diéthoxyméthyl-benzyl)-uréido]-acétate d'éthyle)

A une solution de DCM (20 mL) contenant 900 mg de **Ga** (3.1 mmol), sont
 10 ajoutés à 0°C, 603 mg de 4-biphényl isocyanate (3.1 mmol, 1 équ.). L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Cyclohexane : EtOAc – 70 :30) pour fournir 610 mg de **Ge** (Rdt : 40%)

15 Etape 2 : préparation de **Gf** (3-(biphényl-4-yl)-1-(4-diéthoxyméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

Dans un ballon (100 mL), 860 µL de TEA (6 mmol, 5 équ.) sont ajoutés goutte à goutte à une solution de DCM (40 mL) contenant 610 mg de **Ge** (1.2 mmol). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 16h puis lavé successivement
 20 avec 50 mL d'eau et 50 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Cyclohexane : EtOAc – 60 :40) pour fournir 530 mg de **Gf** (Rdt : 99%)

25 Etape 3 : préparation de **Gg** (4-[3-(biphényl-4-yl)-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylméthyl] benzaldéhyde)

A une solution de DCM (10 mL) contenant 460 mg de **Gf** (1 mmol) sont ajoutés goutte à goutte 3 mL d'une solution d'HCl (5.5N) dans l'éthanol. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le

résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant Cyclohexane : EtOAc – 60 :40) pour fournir 255 mg de **Gg** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 69%)

5 Etape 4 : préparation de **G2** (3-(biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

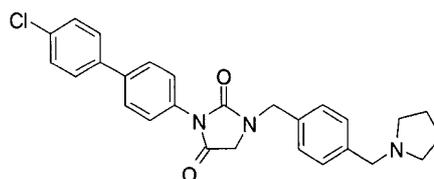
100 mg de Na₂SO₄ sont ajoutés à une solution de DCM (5 mL) contenant 110 mg de **Gg** (300 µmol) et 30 µL de pyrrolidine (360 µmol). Après 30 min., 170 mg de NaBH(OAc)₃ sont ajoutés et l'agitation est poursuivie à TA pendant 16 h. Le milieu réactionnel est filtré et concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 61 mg de **G2** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 48%)

Pf : 220°C

15 pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 426 ; [M+H]⁺ observé = 426

Exemple G3

20 **3-(4-Chloro-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione**



Etape 1 : préparation de **Gh** (3-(4-bromophényl)-1-(4-diéthoxyméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

25 A une solution de DCM (200 mL) contenant 2.4 g de **Ga** (8.1 mmol) et 5.6 ml de TEA (40.5 mmol), sont ajoutés à 0°C, 1.8 g de 4-bromophényl isocyanate (9 mmol) par portions successives. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié

sur silice par flash-chromatographie (éluant Cyclohexane : EtOAc – 70 :30) pour fournir 2.53 g de **Gh** (Rdt : 70%)

Etape 2 : préparation de **Gi** (4-[3-(4-bromophényl)-2,4-dioxo-imidazolidin-1-ylméthyl] benzaldéhyde)

5 A une solution de DCM (60 mL) contenant 3.1 g de **Gi** (6.9 mmol) sont ajoutés goutte à goutte 25 mL d'une solution d'HCl (5.5N) dans l'éthanol. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h. Le milieu réactionnel est concentré à sec et le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant
10 Cyclohexane : EtOAc – 60 :40) pour fournir 2.6 g de **Gi** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 96%)

Etape 3 : préparation de **Gj** (3-(4-bromophényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

15 2.3 g de Na₂SO₄ sont ajoutés à une solution de DCM (120 mL) contenant 2.76 g de **Gi** (7.1 mmol) et 750 µL de pyrrolidine (8.6 mmol). Après 30 min., 4.2 g de NaBH(OAc)₃ (20 mmol) sont ajoutés et l'agitation est poursuivie à TA pendant 5 h. Le milieu réactionnel est filtré puis lavé successivement avec 150 mL d'eau et 150 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est
20 séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée à sec pour fournir 2.98 g de **Gj** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 98%)

Etape 4 : préparation de **G3** (3-(4-chloro-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione)

25 Dans un tube scellé, 170 mg de **Gj** (0.4 mmol) et 69 mg d'acide 4-chlorophényl boronique (0.44 mmol) sont mis en solution dans 3 mL d'un mélange DME :EtOH (2 :1). 400 µL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ (2M) puis 51 mg de tétrakis(triméthylphosphine) palladium (0) (40 µmol, 0.1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à 120 °C pendant 7 h puis filtré et concentré à sec. Le
30 résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH – 95:5) pour fournir 28 mg de **G3** sous la forme d'une poudre blanche (Rdt : 15%)

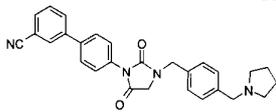
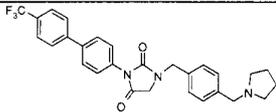
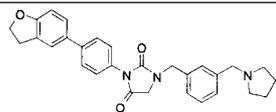
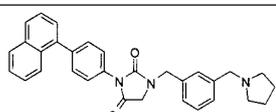
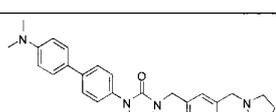
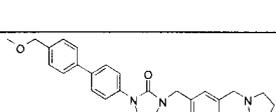
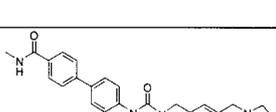
Pf : 151 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 460 ; [M+H]⁺ observé = 460

Exemples G4 à G14

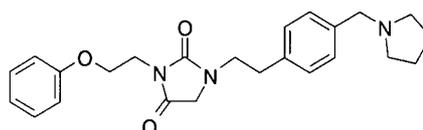
- 5 Les composés **G4** à **G14** sont obtenus à partir du composé **Gj** et des acides boroniques appropriés en suivant un protocole expérimental équivalent à celui suivi pour la préparation de **G3**. Les produits sont purifiés par flash-chromatographie (éluant CH₂Cl₂:MeOH – 90:10). Les acides boroniques utilisés pour les préparations de **G4** à **G14** sont : l'acide 4-méthoxyphényl boronique pour **G4**, l'acide 4-fluorophényl boronique pour **G5**, l'acide 4-trifluorométhoxyphényl boronique pour **G6**, l'acide 4-méthylphényl boronique pour **G7**, l'acide 3-cyanophényl boronique pour **G8**, l'acide 4-trifluorométhylphényl boronique pour **G9**, l'acide (2,3-dihydro-benzofur-5-yl) boronique pour **G10**, l'acide naphthalèn-1-yl boronique pour **G11**, l'acide 4-diméthylaminophényl boronique pour **G12**, l'acide 4-méthoxyméthylphényl boronique pour **G13**, l'acide 4-(N-méthylaminocarbonyl)phényl boronique pour **G14**.

Ex.	Structure	Nom	PM (g/mol)	Puret é	(M+H) ⁺ attendu	(M+H) ⁺ observé
G4		3-(4'-Méthoxy-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	455.5 6	100%	456	456
G5		3-(4'-Fluoro-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	443.5 3	100%	444	444
G6		1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-3-(4'-trifluorométhoxy-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione	509.5 3	100%	510	510
G7		3-(4'-Méthyl-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione1	439.5 6	100%	440	440

G8		3-(3'-Cyano-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	450.5 5	100%	451	451
G9		1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-3-(4'-trifluorométhyl-biphényl-4-yl)-imidazolidine-2,4-dione	493.5 3	100%	494	494
G10		3-[4-(2,3-Dihydro-benzofur-5-yl)-phényl]-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	467.5 7	100%	468	468
G11		3-(4-Naphthalen-1-yl-phényl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	475.6 0	100%	476	476
G12		3-(4'-Diméthylamino-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	468.6 0	100%	469	469
G13		3-(4'-Méthoxyméthyl-biphényl-4-yl)-1-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidine-2,4-dione	482.5 9	100%	483	483
G14		4'-[2,5-Dioxo-3-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-benzyl)-imidazolidin-1-yl]-biphényl-4-carboxamide méthylique	469.5 9	100%	470	470

Exemple H1**3-(2-Phénoxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione**

5

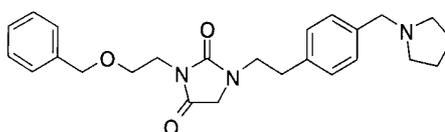


A une solution de DCM (2 mL) contenant 153 mg de dicarbonate de di-tert-butyl (700 μ mol) et 8.5 mg de DMAP (70 μ mol), sont ajoutés goutte à goutte
10 69 mg de 2-phénoxy-éthylamine (500 μ mol). Après 20 minutes d'agitation à

- TA, une solution de DCM (5 mL) contenant 200 mg de **Fe** (700 μmol), est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 15 mL de DMF puis 70 mg de K_2CO_3 (500 μmol) sont ajoutés. L'agitation est poursuivie 2h à 50 °C puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans 20 mL de DCM, puis lavé successivement avec 20 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM:MeOH : NH_4OH – 95:5 :0.5) pour fournir 30 mg de **H1** sous la forme d'une huile. L'huile est reprise dans 2 mL d' Et_2O et 150 μL d'une solution d'HCl (2 M) dans Et_2O sont rajoutés. Le solide formé est filtré puis séché dans une étuve à 70°C pour fournir 40 mg de **H1.HCl** (Rdt : 18%)
- Pf : 122 °C
- Pureté HPLC/MS : 100% ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ attendu = 408 ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ observé = 408

Exemple H2

- 3-(2-Benzyloxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazole-2,4-dione**



- Etape 1 : préparation de **Ha** (2-benzyloxy-éthylamine)
- A une solution de toluène (15 mL) contenant 3.05 g d'éthanolamine (50 mmol) sont ajoutés par petits morceaux 1.1 g de sodium (50 mmol, 1 éq.). L'agitation est poursuivie au reflux du toluène jusqu'à la complète dissolution du sodium. Le milieu réactionnel est refroidi et une solution de toluène (6 ml) contenant 6 ml de bromure de benzyloxy (50 mmol, 1 éq.) est ajoutée goutte à goutte. Le

milieu réactionnel est chauffé au reflux du toluène pendant 20 minutes. Après refroidissement, le bromure de sodium formé est filtré puis le milieu réactionnel est acidifié en faisant buller HCl jusqu'à saturation. Le solide gommeux formé est séparé puis repris dans un mélange DCM:MeOH (50 :50) et la solution
5 obtenue est concentrée à sec. Le résidu obtenu est repris dans 50 mL d'eau et extrait avec 50 mL d'EtOAc. Le pH de la phase aqueuse est ajusté autour de 10 à l'aide d'une solution aqueuse de NaOH (4N). La phase aqueuse est à nouveau extraite avec 100 ml d'EtOAc. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, puis concentrée à sec pour fournir 2.7 g de **Ha** sous la forme d'une
10 huile (Rdt : 36%)

Etape 2 : préparation de **Hb** ({3-(2-benzyloxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-uréido}-acétate d'éthyle)

A une solution de DCM (10 mL) contenant 1.3 g de dicarbonate de di-tert-butyl (6 mmol) et 73 mg de DMAP (0.6 mmol), est ajoutée goutte à goutte une
15 solution de DCM (10 mL) contenant 660 mg de **Ha** (4.4 mmol). Après 20 minutes d'agitation à TA, une solution de DCM (20 mL) contenant 1.7 g de **Fe** (6 mmol), est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié
20 sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 1.34 g de **Hb** sous la forme d'une huile (Rdt : 65 %)

Etape 3 : préparation de **H2** (3-(2-benzyloxy-éthyl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazo lidine-2,4-dione)

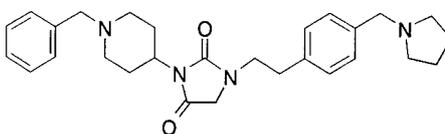
25 Dans un tricol (50 ml), 353 mg de K₂CO₃ (2.6 mmol, 2 éq.) sont ajoutés à une solution de DMF (40 mL) contenant 600 mg de **Hb** (1.3 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé 2h à 50 °C, filtré puis concentré à sec. Le résidu obtenu est repris dans le DCM (40 ml) puis lavé successivement avec 40 mL d'eau et 40 mL d'une solution saturée de NaCl. La phase organique est
30 séchée sur Na₂SO₄ et concentrée à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 52 mg de **H2** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 10%)

Pf : 62 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 422 ; [M+H]⁺ observé = 422

5 **Exemple I1**

3-(1-Benzyl-pipéridin-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione



10

Etape 1 : préparation de **1a** ({3-(1-benzyl-pipéridin-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-uréido}-acétate d'éthyle)

A une solution de DCM (10 mL) contenant 752 mg de dicarbonate de di-tert-butyl (3.44 mmol) et 30 mg de DMAP (0.25 mmol), est ajoutée goutte à goutte
 15 une solution de DCM (2 mL) contenant 468 mg de 4-amino-1-benzyl-pipéridine (2.46 mmol). Après 20 minutes d'agitation à TA, une solution de DCM (5 mL) contenant 1.0 g de **Fe** (3.44 mmol), est ajoutée goutte à goutte. L'agitation est poursuivie à TA pendant 16h puis le milieu réactionnel est concentré à sec. Le résidu obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant
 20 DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 1.03 g de **1a** sous la forme d'une huile (Rdt : 83 %)

Etape 2 : préparation de **11** (3-(1-Benzyl-pipéridin-4-yl)-1-[2-(4-pyrrolidin-1-ylméthyl-phényl)-éthyl]-imidazolidine-2,4-dione)

25 Dans un tricol (50 ml), 385 mg de K₂CO₃ (2.79 mmol, 2 éq.) sont ajoutés à une solution de DMF (10 mL) contenant 706 mg de **1a** (1.39 mmol). Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 48h puis versé dans 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec 3x 80 mL d'EtOAc. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées sur Na₂SO₄ et concentrées à sec. Le résidu
 30 obtenu est purifié sur silice par flash-chromatographie (éluant

DCM:MeOH :NH₄OH – 95:5 :0.5) pour fournir 484 mg de **I1** sous la forme d'un solide blanc (Rdt : 75%)

Pf : 95 °C

pureté HPLC/MS : 100% ; [M+H]⁺ attendu = 461 ; [M+H]⁺ observé = 461

5

Résultats biologiques :

I. Culture cellulaire :

- 10 Les cellules CHO transfectées de façon stable avec le récepteur MCHR1 (Melanin-Concentrating Hormone Receptor type 1) sont cultivées à 37°C dans du milieu DMEM Glutamax avec du sodium pyruvate à 0.1µg/mL (Invitrogen ref.31966-021) contenant 5% de sérum de veau foetal (Invitrogen ref. 26400-044), 1% d'acides aminés non essentiels (Invitrogen ref. 11140-035),
- 15 600µg/mL de Geneticine (Invitrogen 10131-027) sous atmosphère humide contenant 5% CO₂. Le milieu de culture était changé tous les 2 à 3 jours.

II. Préparation de la suspension cellulaire :

- Après avoir aspiré le milieu de culture, les cellules sont lavées avec un tampon
- 20 PBS⁻ à pH 7.4 (Sigma ref. D5652) maintenu à 37°C, puis décollées avec une solution de PBS⁻, 0.5mM EDTA/NaOH. Les cellules sont centrifugées à 500 x g pendant 5 minutes à 4°C et sont remises en suspension dans le tampon PBS⁻ à pH 7.4 à 4°C, puis centrifugé à nouveau à 500 x g, le culot est remis en suspension dans un tampon Tris/HCl 50mM, EDTA/Tris 5 mM, NaCl 20mM,
- 25 KCl 5mM, MgCl₂ 5mM, CaCl₂ 1.5mM, Trypsin inhibitor 10µg/mL, Leupeptin 1µg/mL, PMSF 75µg/mL à la densité de 50.10⁶ cellules/mL. Les cellules sont lysées par ultrasons (vibro cell 72405). L' homogénat est centrifugé à 50.000 g 15 minutes à 4° C. Le culot est homogénéisé avec une aiguille 26G dans 2 mL de tampon Tris/HCl 50mM, EDTA/Tris 5 mM, NaCl 20mM, KCl 5mM, MgCl₂
- 30 5mM, CaCl₂ 1.5mM, Trypsin inhibitor 10µg/mL, Leupeptin 1µg/mL, PMSF 75µg/mL, 10% glycérol, 10% sucrose.

III. Test de liaison au récepteur MCH1(h) :

La préparation membranaire est incubée 1 heure à 22°C dans un tampon d'incubation à pH 7.4 contenant 25mM HEPES, 1mM de chlorure de calcium, 5 mM de chlorure de magnésium, 1µM pepstatine, 1µg/mL Leupeptine, 5 10µg/mL Trypsine inhibiteur, 5µg/mL d'albumine bovine et 0.1 nM de Phe¹³ [¹²⁵I]Tyr¹⁹ -MCH (Perkin Elmer, NEX375). La réaction est arrêtée par filtration sur filtre GF/B prétraité avec 25mM HEPES/Tris, 1mM de chlorure de calcium, 5 mM de chlorure de magnésium, 500mM NaCl, 1µg/mL d'albumine bovine pH 7.4 et lavée quatre fois avec 1 mL de tampon 25mM HEPES/Tris, 1mM de 10 chlorure de calcium, 5 mM de chlorure de magnésium, 500mM NaCl, 1µg/mL d'albumine bovine pH 7.4. La radioactivité déposée sur le filtre est comptée en scintillation liquide (TopCount, Packard). La liaison non spécifique est déterminée en présence de 0.1µM de MCH (Bachem, H1482). Les résultats sont exprimés sous forme de valeurs CI50 en nM calculées par régression non 15 linéaire à 4 paramètres.

Les composés de la présente invention ont montré une bonne affinité pour les récepteurs MCH1. A titre d'exemple le composé de l'exemple A1 possède une CI50 moyenne inférieure à 200 nM.

20

IV. Test fonctionnel - Mesure de la mobilisation calcique intracellulaire :

24h avant l'expérience, les cellules sontensemencées dans des plaques Greiner 96w, noire à fond transparent, à une densité de 30.000 cellules/puits en présence de 1% de sérum de veau fœtal, sous un volume de 100 µl. Les 25 plaques sont stockées à 37°C sous atmosphère humide contenant 5% CO₂. Le jour de l'expérience, les cellules sont incubées en présence d'une sonde fluorescente (Molecular Devices, ref : R8033) sous un volume final de 200 µl. Cette sonde est préparée dans le tampon HBSS contenant le probénécide à la concentration finale de 2.5 mM. Après 60 minutes de charge à 37°C, les 30 plaques de cellules sont déposées sur le FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices) qui permet de détecter en temps réel des variations de concentrations intracellulaires en calcium sous l'effet d'agonistes.

La fluorescence des cellules est suivie avant et après l'addition des agonistes (longueur d'onde d'excitation : 488 nm et longueur d'émission : 540 nm).

Les composés de formule (I) selon la présente invention ont montré un effet antagoniste concentration-dépendant sur la mobilisation calcique intracellulaire induite par addition de MCH.

V. Prise alimentaire chez la souris

La veille de l'expérience, des souris males OF1 (Charles River, France) de poids corporel compris entre 20 et 25 g, sont réparties de façon aléatoire entre les différents groupes (n=8), puis l'homogénéité des groupes est vérifiées sur le poids corporel des animaux. Les animaux ont accès à l'eau à volonté tout au long de l'étude.

Le jour de l'expérience, les animaux à jeun d'une nuit, sont traités par voie intra péritonéale ou *per os* sous un volume de 10 mL/kg, puis placé en cage individuelle. 30 min après traitement par voie ip, ou 60 min par voie *per os*, chaque souris est mise en présence d'une quantité préalablement pesée de nourriture (A04, UAR). La nourriture est alors pesée 1h, 2h, 3h et 5h après cet ajout. Les consommations alimentaires sont exprimées en grammes de nourriture par souris, sous forme de moyenne \pm S.E.M. (n=8). L'analyse statistique fait appel à une ANOVA suivie du test de comparaison multiple de Dunnett. Le niveau de significativité est obtenu pour $p < 0.05$.

Les composés de la formule (I) selon la présente invention ont permis de réduire la prise alimentaire. A titre d'exemple le composé de l'exemple A1 à la dose de 30 mg/kg permet de réduire la prise alimentaire de 51 % par rapport au contrôle.

VI. Test de la nage forcée chez la souris

Le test de la nage forcée est un modèle comportemental pré-clinique qui possède une bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments antidépresseurs (Borsini, F., Meli, A. *Psychopharmacology* **94** (2), 147-160 (1988)). Les résultats sont exprimés en durée totale d'immobilité en secondes et en pourcentage de variation de la

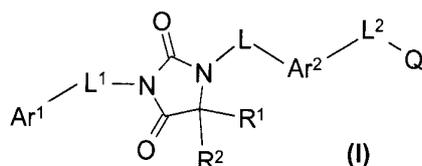
durée totale d'immobilité calculée à partir de la valeur moyenne du groupe témoin.

- Les souris Suisses CD1 (CD-1® (ICR) IGS (Charles River France) pesant entre 25 et 35 g sont placées dans une pièce à une température comprise entre 19.5 et 24.5 °C et une humidité relative de 45 à 65 % avec un cycle lumière/obscurité de 12h, un accès *ad libitum* à de l'eau filtrée et des boulettes de nourriture de laboratoire standard. Elles sont placées 15 à 20 par cage, pendant une période d'acclimatation d'au moins 5 jours avant les tests. Elles sont identifiées par marquage sur la fourrure.
- 10 Le jour de l'expérience, les animaux sont traités par voie intra péritonéale ou *per os* sous un volume de 10 mL/kg, puis placé en cage individuelle. 30 min après traitement par voie ip, ou 60 min par voie *per os*, les souris sont soumis au test de la nage forcée, dans un cylindre vertical en plexiglas (hauteur : 24 cm, diamètre 9 cm) contenant de l'eau (hauteur 6 cm, température : 18-22 °C).
- 15 La durée totale d'immobilité est mesurée pendant les quatre dernières minutes du test, durant au total six minutes. Une souris est jugée immobile lorsqu'elle cesse de lutter et flotte dans l'eau sans mouvements superflus à ceux lui permettant de maintenir la tête hors de l'eau. Une réduction du temps d'immobilité est le reflet d'un effet antidépresseur.
- 20 La signification statistique entre les groupes traités et le groupe témoin est déterminé avec un test de Dunnett utilisant la variance résiduelle après une analyse de la variance ($P < 0.05$). Les données sont analysées en utilisant un logiciel « SigmaStat ».
- 25 Les composés de la présente invention ont montré un effet notable sur la réduction du temps d'immobilité.

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule générale (I) suivante :

5



10

dans laquelle :

- Ar¹ représente un groupement aryle ou hétéroaryle ou cycloalkyle ou hétérocyclique éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :

15 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle et hétérocyclique; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle, hétéroaryle et hétérocyclique peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :

25 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴ ;

- L¹ représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène, (C₂-C₆)alkylidène, (C₂-C₆)alkylidénoxy ;

30

- 5 • R^1 et R^2 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle; R^1 ou R^2 peuvent former avec Ar^2 ou L et le cycle hydantoïne auquel il est lié, un hétérocycle de 5 à 7 atomes. R^1 ou R^2 représente également un groupement (C₁-C₆)alkylène lorsque R^1 ou R^2 est lié à Ar^2 ou L.
- 10 • L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₂-C₆)alkylidène ;
- 15 • Ar^2 représente un groupement aryle ou hétéroaryle ou hétérocyclique éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano;
- 20 • L^2 représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy, (C₁-C₆)alkylénoxy(C₁-C₃)alkylène, -NR₃CO-(C₁-C₆)alkylène, -CONR₃-(C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylidène;
- 25 • Q représente un groupement basique ou un groupement représenté par NR⁵R⁶ pour lequel
- R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, NR³R⁴(C₂-C₆)alkyle, cycloalkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, hétéroaryle, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :
un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano, -(CH₂)_nNR³R⁴, -(CH₂)_nCOR³, -(CH₂)_nCO₂R³, -(CH₂)_nNR⁴SO₂R³, -(CH₂)_nC(O)NR³R⁴ ;

- 5 - R⁵ et R⁶ peuvent former ensemble et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté tel que azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, homopipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylpipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylhomopipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylcarbonylpipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylcarbonylhomopipérazinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle
- 10 - R⁵ et/ou R⁶ peuvent former avec L₂ et avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté mono ou polycyclique, saturé ou insaturé, tel que pyrrolidine, pipéridine, homopipéridine, pipérazine, homopipérazine éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle
- 15 • R³ et R⁴, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical (C₁-C₆)alkyle;
- n est un nombre entier compris entre 0 et 4.
- 20 **2.** Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que L¹ représente une simple liaison, ou un groupement (C₁-C₆)alkylène.
- 3.** Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que L¹ représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy ou (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène.
- 25 **4.** Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle.
- 30 **5.** Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène.

6. Composés de formule (I) selon l'une des revendication 1 à 5, caractérisés en ce que L^2 représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy.
- 5
7. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que Ar¹ représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :
- 10 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétérparyle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement
- 15 substitués par un à trois groupements choisis parmi :
- un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano.
8. Composés de formule (I) selon l'une des revendication 1 à 7, caractérisés
- 20 en ce que Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
- un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle.
- 25 9. Composés de formule (I) selon l'une des revendication 1 à 8, caractérisés en ce que Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la revendication 1.
- 30 10. Composés de formule (I) selon l'une des revendication 1 à 9, caractérisés en ce que les groupements R⁵ et R⁶ présents dans les composés de formule (I) représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupement (C₁-C₆)alkyle, NR³R⁴(C₂-C₆)alkyle, ou bien peuvent former ensemble et avec

l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle azoté tel que pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, N-(C₁-C₆)alkylpiperazinyle, éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, ou (C₁-C₆)alkoxy.

5

11. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

- L¹ représente une simple liaison ;
- R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle;

10

- L représente une simple liaison;
- L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy ;
- Ar¹ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :

15

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle, aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :

20

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano ;

- Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :

25

un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle,

- Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la revendication 1.

30

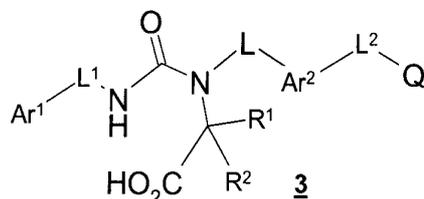
12. Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

- L¹ représente une simple liaison ;

- R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle;
 - L représente un groupement (C₁-C₆)alkylène;
 - L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy ;
- 5
- Ar¹ représente un groupement phényle éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, aryle, aryl(C₁-C₆)alkyle,
 - 10 aryle-O-, aryle-S-, aryle-CO-, cycloalkyle, cycloalkyl(C₁-C₆)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, hétéroaryle, hétéroaryle-O-, hétéroaryle-S-, hétéroaryle-CO-, hétéroaryl(C₁-C₆)alkyle; pour lesquels les radicaux cycloalkyle, aryle et hétéroaryle peuvent être éventuellement substitués par un à trois groupements choisis parmi :
 - 15 un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy, cyano ;
 - Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
 - un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle,
 - 20
 - Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la revendication 1.
- 25
- 13.** Composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisés en ce que :
- L¹ représente un groupement (C₂-C₆)alkylénoxy ou (C₁-C₆)alkoxy(C₂-C₃)alkylène;
 - R¹ et R², identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical (C₁-C₆)alkyle;
 - 30
 - L représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène ;
 - L² représente une simple liaison ou un groupement (C₁-C₆)alkylène, (C₂-C₆)alkylénoxy ;

- Ar¹ représente un groupement phényl éventuellement substitué par un à cinq groupements choisis parmi :
un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, cyano, (C₁-C₆)haloalkyle, (C₁-C₆)haloalkoxy ;
- Ar² représente un groupement phényle éventuellement substitués par un à quatre groupements choisis parmi :
un atome d'halogène, un radical (C₁-C₆)alkyle, hydroxy, hydroxy(C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₆)haloalkyle,
- Q représente un groupement représenté par NR⁵R⁶ tel que défini dans la revendication 1.

14. Procédé de synthèse des composés de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (3) :

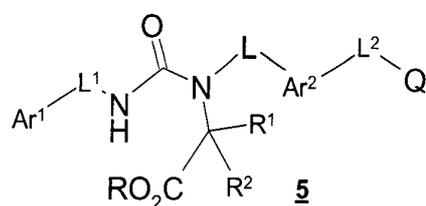


dans laquelle Ar¹, Ar², L¹, L², L, Q, R¹ et R² sont tels que définis dans la revendication 1,

en présence d'une quantité catalytique d'acide, dans un solvant organique ou aqueux,

ou bien,

à faire réagir un composé de formule (5) :



dans laquelle Ar¹, Ar², L¹, L², L, Q, R, R¹ et R² sont tels que définis dans la revendication 1,

en présence d'une base, dans un solvant organique,

pour conduire par cyclisation intramoléculaire à un composé de formule (I) telle
5 que définie dans la revendication 1.

15. Utilisation des composés de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13 en tant que médicaments.

10 **16.** Compositions pharmaceutiques comprenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 13, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxique pharmaceutiquement
15 acceptables.

17. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13, en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité et des maladies associées.
20

18. Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13, en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament coupe-faim et/ou d'un médicament entraînant une perte de poids.

25 **19.** Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13, en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la dépression et/ou de l'anxiété.

30 **20.** Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13 en combinaison avec au moins un autre agent ou

principe actif utilisé pour le traitement de l'obésité, du diabète de type II, de l'hypertension ou de l'artériosclérose.

- 5 **21.** Utilisation d'au moins un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13 en combinaison avec au moins un autre agent ou principe actif utilisé pour le traitement de la dépression, ou de l'anxiété.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

N° d'enregistrement
national

FA 670858
FR 0508064

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		
X	ZHANG, W.; LU, Y.: ORGANIC LETTERS, vol. 5, no. 14, 2003, pages 2555-2558, XP002383628 * exemples 4a,4c,4e,4g,4h; tableau 1 * -----	1,2,4-8	C07D233/74 A61K31/416 A61K31/417 A61P25/24 A61P3/04
X	MOSKAL, J.; MOSKAL, A.; PIETRZYCKI, W.: TETRAHEDRON, vol. 35, 1979, pages 1883-1891, XP002383629 * page 1890; exemples 2-4 * -----	1,2,4-8	
X	DATABASE CAPLUS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1979, JOSHI, P.C.; PARMAR, S.S.; RASTOGI, V.K.: "Synthesis of 1,3-disubstituted hydantoins as possible anticonvulsants" XP002383631 Database accession no. 1979:405160 * abrégé * -----	1,2,4-8	
X	DE 20 09 741 A (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 30 septembre 1971 (1971-09-30) structures on p. 5 -----	1,2,4-13	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) C07D
X	WO 2004/009558 A (PTC THERAPEUTICS, INC.) 29 janvier 2004 (2004-01-29) * exemples 3,13,14,27,30-32; tableau 1 * -----	1,2,4-8	
A	WO 02/02560 A (NOVO NORDISK A/S) 10 janvier 2002 (2002-01-10) * le document en entier * -----	1-21	
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
1 juin 2006		Zellner, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
X : particulièrement pertinent à lui seul		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un		à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date	
autre document de la même catégorie		de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0508064 FA 670858**

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 01-06-2006

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
DE 2009741 A	30-09-1971	AUCUN	

WO 2004009558 A	29-01-2004	AU 2003256755 A1	09-02-2004
		CA 2493458 A1	29-01-2004
		EP 1542667 A2	22-06-2005

WO 0202560 A	10-01-2002	AU 6895801 A	14-01-2002
		EP 1301187 A2	16-04-2003
		HU 0301622 A2	29-09-2003
		JP 2004502690 T	29-01-2004
		MX PA02012272 A	25-04-2003
		PL 360856 A1	20-09-2004
