

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/104538 A1

(43) Date de la publication internationale
9 août 2012 (09.08.2012)

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/12 (2006.01) A61P 33/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 33/02 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/050200

(22) Date de dépôt international :
31 janvier 2012 (31.01.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1150784 1 février 2011 (01.02.2011) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I** [FR/FR]; 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, F-69622 Villeurbanne Cedex (FR). **UNIVERSITÉ DE ROUEN** [FR/FR]; 1 rue Thomas Becket, F-76821 Mont Saint Aignant Cedex (FR). **HOSPICES CIVILS DE LYON** [FR/FR]; 3 Quai Des Celestins, F-69229 Lyon Cedex 02 (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3 Rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE LYON** [FR/FR]; 20, Avenue Albert Einstein, F-69621 Villeurbanne Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MEDEBIELLE, Maurice** [FR/FR]; 9 montée des soldats, Allée I, F-69300 Caluire (FR). **BOUILLON, Jean-Philippe**

[BE/FR]; 63, chemin des Hautots, F-76570 Fresquiennes (FR). **PICOT, Stéphane** [FR/FR]; 24 route de Saint-Nizier, F-38170 Seyssinet-pariset (FR).

(74) Mandataire : **SARLIN, Laure**; Cabinet Beau De Lomenie, 51 Avenue Jean Jaures, BP7073, F-69301 Lyon Cedex 07 (FR).

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

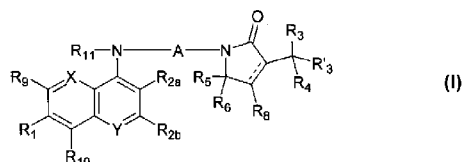
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : NOVEL 1,5-DIHYDROPYRROL-2-ONE DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF MALARIA OR OTHER PARASITIC AND FUNGAL DISEASES

(54) Titre : NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 1, 5 - DIHYDROPYRROL - 2 - ONE UTILES POUR LE TRAITEMENT PALUDISME OU D'AUTRES MALADIES PARASITAIRES ET FONGIQUES



(57) Abstract : The invention relates to the compounds of formula (I) in which R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆, X, Y, A, R₈, R₉, R₁₀ and R₁₁ are as defined in claim 1, in the form of a racemic mixture, of a pure optical or geometric isomer or of a mixture of optical or geometric isomers in any proportions, and also to the pharmaceutically acceptable hydrates, salts and solvates thereof, and to the use thereof as a medicament, in particular for treating malaria.

(57) Abrégé : La présente invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle R₁, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R'₃, R₄, R₅, R₆, X, Y, A, R₈, R₉, R₁₀ et R₁₁ sont tels que définis à la revendication 1, sous la forme de racémique, d'isomère optique ou géométrique pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables, et leur utilisation en tant que médicament, notamment pour le traitement du paludisme.



WO 2012/104538 A1

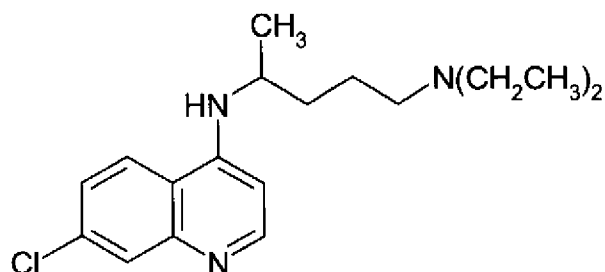
NOUVEAUX DÉRIVÉS DE 1, 5 - DIHYDROPYRROL - 2 - ONE UTILES POUR LE TRAITEMENT PALUDISME OU D'AUTRES MALADIES PARASITAIRES ET FONGIQUES

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 1,5-
5 dihydropyrrol-2-one, leur application dans le traitement du paludisme ou d'autres maladies parasitaires ou fongiques.

Le paludisme (ou malaria), causé par des parasites du genre Plasmodium est la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde. Le Plasmodium appartient à la famille des apicomplexes qui comprend de très
10 nombreuses espèces de parasites de l'homme ou des animaux dont Toxoplasma gondii, responsable de la toxoplasmose, Leishmania spp, responsables des différentes formes de leishmanioses, Trypanosoma spp, responsables des trypanomoses africaines et américaines, Babesia spp responsable de la pyroplasmose chez les animaux et des babésioses
15 humaines, et le Neospora responsable de la néosporose animale et humaine, et tous les protozoaires.

Le paludisme est véhiculé par un moustique femelle du genre Anophèle, ce qui a conduit, à l'utilisation intensive d'insecticides, tel que le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT), pour réduire les zones endémiques.
20 Cette utilisation intensive d'insecticides a favorisé l'apparition de souches de moustiques résistantes.

Très tôt, des traitements thérapeutiques ont également été proposés : l'écorce de quinquina dont le principe actif, la quinine, a été isolée en 1820, le bleu de méthylène en 1891, la pamaquine, la mépacrine et en 1946, la
25 chloroquine de formule :



Mais, dès les années 1980, des cas de résistance à la chloroquine ont été constatés. D'autres molécules telles que la pyriméthamine, la méfloquine,

et surtout les dérivés de l'artémisinine, ont été développées. Mais là encore des phénomènes de résistance sont apparus pour la plupart de ces médicaments. Actuellement, seuls l'artémisinine et ses dérivés n'ont encore donné lieu à aucune résistance importante de la part du parasite, mais des
5 baisses d'efficacité ont été constatées au Cambodge à partir de 2009. L'OMS préconise donc une utilisation de ces molécules en combinaison avec d'autres composés afin d'éviter l'apparition ou l'extension de nouveaux phénomènes de résistance.

Il est donc indispensable de trouver de nouvelles molécules possédant
10 des structures originales qui pourraient agir sur de nouvelles cibles biologiques et ainsi permettre de palier la restriction de la pharmacopée encore efficace causée par l'extension des phénomènes de résistance. Ces nouvelles molécules pourraient être utilisées soit en monothérapie, soit en combinaison avec les dérivés de l'artémisinine. Surtout, les nouveaux
15 médicaments utiles pour l'avenir devraient échapper aux mécanismes actuellement connus de résistance, qui partagent pour la plupart d'être médiés par des mutations ou des amplifications de gènes du parasite. Ces modifications génétiques provoquent soit des modifications des pompes à protons favorisant l'extrusion des drogues, soit des modifications des cibles
20 connues des médicaments. Il est reconnu aujourd'hui (Muregi F.W. Muregi Curr. Drug. Discov. Technol. 2010;7:280-316) que le design de nouvelles molécules doit se faire avec l'objectif d'échapper aux mécanismes de résistance. Il est donc indispensable d'obtenir des drogues aussi actives sur des clones de parasites connus pour être sensibles, que sur des clones de
25 parasites connus pour être résistants. Cette notion est absente des nouveaux composés dérivés de la chloroquine récemment développés. On peut citer les documents K. Kaur *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2009 (17) 3229-3256, V. V. Kouznetsov *et al.* Eur. J. Med. Chem. 2009 (44) 3091-3113, M. Schlitzer, Arch. Pharm. Chem. Life. Sci. 2008 (341) 149-163 et M. Schlitzer,
30 ChemMedChem 2007 (2) 944-986. On peut citer également C. C. Musonda *et al.* dans Bioorg. Med. Chem. 2006 (14), 5605-5615, ; V. R. Solomon *et al.* J. Med. Chem. 2007 (50), 394-398 qui, de plus, offrent des possibilités

limitées en termes de diversité chimique, compte tenu du manque de disponibilité de l'un des réactifs utilisés dans les synthèses (réactif isonitrile dans le cas de C. C. Musonda *et al.* et un réactif thiol dans le cas de V. R. Solomon *et al.*).

5 Dans ce contexte, la présente invention se propose de fournir de nouveaux composés pour le traitement du paludisme ou d'autres maladies parasitaires dues à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes, telles que la toxoplasmose, et tous les protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux, mais également les champignons pathogènes tels que
10 *Pneumocystis jiroveci*.

Contrairement aux composés de l'art antérieur, l'activité des composés selon l'invention vis-à-vis de *Plasmodium in vitro*, a été démontré à la fois :

a/ en utilisant une technique de mesure de la sensibilité *in vitro* reconnue et avec un protocole validé par la participation à un programme de
15 contrôle de qualité (Bacon *et al.* Malaria Journal, 2007, (6)120),

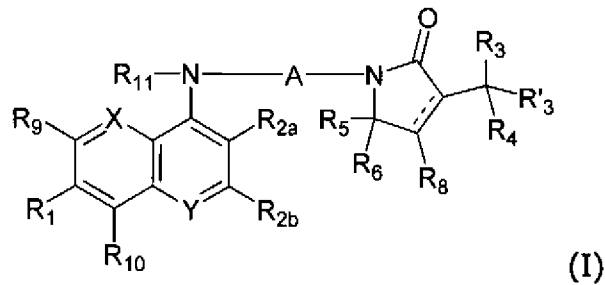
b/ en utilisant des clones de parasites dont l'origine est connue et la pureté attestée par l'obtention auprès d'un organisme international tel que le CDC d'Atlanta,

c/ en référant les résultats obtenus par rapport aux résultats obtenus
20 avec les produits de référence en fonction de l'état de l'art (Bacon *et al.* Malaria Journal, 2007 (6) 120).

d/ en comparant systématiquement les valeurs obtenues avec un ou plusieurs clones de parasites sensibles à la chloroquine (référence permanente) à celles obtenues avec un ou plusieurs clones de parasites
25 résistants à la chloroquine,

qui constituent des critères indispensables aujourd'hui. Les composés selon l'invention, contrairement à ceux précédemment décrits dans la littérature, se sont montrés actifs *in-vitro*, vis-à-vis de clones de *Plasmodium falciparum* à sensibilité différente vis-à-vis de la chloroquine, avec pour la
30 plupart des très bons indexes de résistance.

L'invention concerne des composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe -O(C₁-C₆)alkyle ou -S(C₁-C₆)alkyle,
- 5 - R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe -COCF₃, -CH(OH)CF₃, -CH₂CF₃, -COCF₂Z₁ avec Z₁ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome, ou bien R_{2a} représente un groupe -CO(CF₂)_mCF₃ avec m qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5,
- R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupe -O(C₁-C₆)alkyle ou -
- 10 S(C₁-C₆)alkyle,
- soit R₃ représente un groupe -CF₃, -CF₂H, -(CF₂)_{n1}-H avec n₁ qui est égal à 2 ou 3, ou -(CF₂)_{n2}CF₃ avec n₂ qui est égal à 1, 2 ou 3 et R'₃ représente un atome d'hydrogène, soit R₃ et R'₃ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupe -C=CF₂, ou -C=CF(R_F) avec R_F qui représente un groupe -
- 15 CF₂H ou -(CF₂)_{n3}CF₃ avec n₃ qui est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe -O(C₁-C₆)alkyle, -OC(O)O(C₁-C₆)alkyle, -O(CH₂)_oNR_aR_b avec o = 1, 2, 3, 4 ou 5 et R_a et R_b identiques ou différents qui représentent un (C₁-C₆)alkyle, ou bien R₄ représente un groupe -S(C₁-C₄)alkyle, ou un groupe -S-CH₂-
- 20 groupe aryle pouvant être substitué ou non substitué, ou un groupe -S-CH₂-hétéroaryle, le groupe hétéroaryle pouvant être substitué ou non substitué,
- R₅ représente un groupe -OH, un groupe -O(C₁-C₆)alkyle, -OCO(C₁-C₆)alkyle, -OCH₂C(O)O(C₁-C₆)alkyle, -OCOCF₃, -OCOaryle, le groupe aryle pouvant être substitué ou non substitué, ou -OCOhétéroaryle, le groupe
- 25 hétéroaryle pouvant être substitué ou non substitué,
- R₆ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe aryle non substitué ou substitué, un groupe hétéroaryle non substitué ou substitué, un groupe -

$\text{CH}_2\text{-O-R}_7$ ou $\text{-CH}_2\text{-S(O)}_q\text{-R}_7$, avec q qui est égal à 0, 1 ou 2 et R_7 qui représente un groupe aryle ou hétéroaryle non substitué ou substitué,

- X et Y sont définis comme suit :

soit Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome
 5 d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe -COCF_3 ,
 $\text{-CO(CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe $\text{-COCF}_2\text{Z}_2$
 avec Z_2 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,

soit X représente N et Y représente CR' avec R' qui représente un atome
 d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe aryle, hétéroaryle,

10 -COCF_3 , $\text{-CO(CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r' qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe
 $\text{-COCF}_2\text{Z}_3$ avec Z_3 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,

- A représente :

- une liaison directe,

- $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_p\text{-CH}_2\text{-}$ ou $\text{-CH(CH}_3\text{)-(CH}_2)_p\text{-CH}_2\text{-}$ avec $p = 1, 2, 3, 4$

15 ou 5,

- $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_{10}\text{-CH}_2\text{-}$,

- $\text{-(CH}_2)_{m_2}\text{-pipérazine-(CH}_2)_{m_3}$ avec m_2 et m_3 , identiques ou
 différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,

- $\text{-(CH}_2)_{m_5}\text{-ferrocène-(CH}_2)_{m_6}$ avec m_5 et m_6 , identiques ou
 20 différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,

- un groupe aryle substitué par trois substituants identiques ou
 différents choisis parmi les atomes de chlore, brome et fluor et les groupes
 méthoxy,

- $\text{-(CH}_2)_{m_8}\text{-aryle-(CH}_2)_{m_9}$ avec m_8 et m_9 , identiques ou différents,
 25 qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4, ou

- $\text{-(CH}_2)_{m_{10}}\text{-N(R}_{12}\text{)-(CH}_2)_{m_{11}}\text{-}$ avec R_{12} qui représente un atome
 d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$ et m_{10} et m_{11} identiques ou
 différents qui sont égaux à 1, 2, 3 ou 4,

- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyle}$, ou -COZ_4
 30 avec Z_4 qui représente un groupe CH_3 , CF_3 , CF_2Cl , CF_2Br , CF_2H , , O-méthyle,
 O-éthyle, CN, amide, O-aryle, O-hétéroaryle, $\text{S(O)}_s\text{aryle}$ ou $\text{S(O)}_s\text{hétéroaryle}$

avec s qui est égal à 0, 1 ou 2, dans lesquels les groupes aryle et hétéroaryle peuvent non substitués ou substitués,

- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, chlore, brome ou fluor, ou un groupe

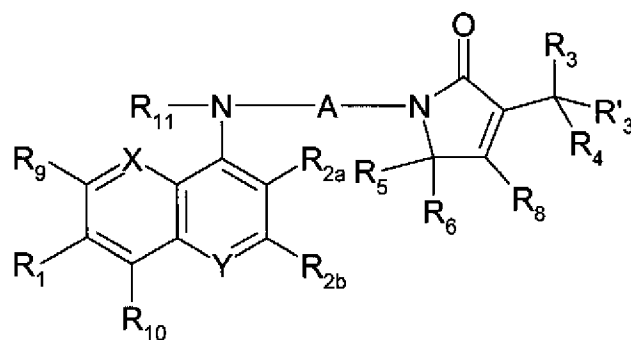
5 -O(C₁-C₄)alkyle, et

- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou aryle non substitué ou substitué,

sous la forme d'isomère optique ou géométrique pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs

10 hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables.

Selon un mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention répondent à la formule (Ia) :



(Ia)

15 dans laquelle R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X , Y , A , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont tels que définis pour (I).

Selon un mode de réalisation particulier, dans les composés de formule (I) ou (Ia) :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe choisi parmi les groupes -O(C₁-C₆)alkyle et -S(C₁-C₆)alkyle dans
20 lesquels le groupe alkyle est linéaire,

- R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe -COCF₃, -CH(OH)CF₃, -CH₂CF₃, -COCF₂Z₁ avec Z₁ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome, ou bien R_{2a} représente un groupe -CO(CF₂)_mCF₃ avec m qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5,

- R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupe -(C₁-C₆)alkyle dans lequel le groupe alkyle est linéaire, et notamment un groupe méthoxy ou éthoxy,
- soit R₃ représente un groupe -CF₃, -CF₂H, -(CF₂)_{n1}-H avec n1 qui est égal à 2 ou 3, ou -(CF₂)_{n2}CF₃ avec n2 qui est égal à 1, 2 ou 3 et R'₃ représente un atome d'hydrogène, soit R₃ et R'₃ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupe -C=CF₂, ou -C=CF(R_F) avec R_F qui représente un groupe -CF₂H ou -(CF₂)_{n3}CF₃ avec n3 qui est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe -(C₁-C₄)alkyle dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)₂ et -C(CH₃)₃ ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-aryle, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes naphthyle non substitué, phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-hétéroaryle, dans lequel le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,
- R₅ représente un groupe -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, -OCOCH₃, -OCO*t*Bu, -OCOPh, ou -OCOCF₃, ou -OCH₂C(O)(OCH₂CH₃),
- R₆ représente un groupe -(C₁-C₆)alkyle dans lequel le groupe alkyle est linéaire ou correspond à -CH(CH₃)₂ ou à -C(CH₃)₃, ou bien R₆ représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₆ représente un groupe naphthyle non substitué, ou un groupe 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle, 2- ou 3-furoyle, 2-, 3-thiophényle, ou un groupe -CH₂-O-R₇ ou -CH₂-S(O)_q-R₇, avec q qui représente 0, 1 ou 2 dans lesquels R₇ représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃,
- X et Y sont définis comme suit :

- soit Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe $-\text{COCF}_2\text{Z}_2$ avec Z_2 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- 5 soit X représente N et Y représente CR' avec R' qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe aryle, hétéroaryle, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r' qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe $-\text{COCF}_2\text{Z}_3$ avec Z_3 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$
 10 avec $p = 1, 2, 3, 4$ ou 5, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$,
- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, ou $-\text{COZ}_4$ avec Z_4 qui représente un groupe CH_3 , CF_3 , CF_2Cl , CF_2Br , CF_2H , , O-méthyle, O-éthyle, CN, amide, O-aryle, O-hétéroaryle, $\text{S}(\text{O})_s\text{aryle}$ ou $\text{S}(\text{O})_s\text{hétéroaryle}$ avec s qui est égal à 0, 1 ou 2, dans lesquels
- 15 les groupes aryle et hétéroaryle peuvent être non substitués ou substitués,
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, chlore, brome ou fluor, ou un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 20 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou phényle.

Selon un autre mode de réalisation particulier, dans les composés de formule (I) ou (Ia) :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe choisi parmi les groupes méthoxy, éthoxy, $-\text{SCH}_3$ et $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$,
- 25 - R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $-\text{COCF}_3$,
- R_{2b} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe méthoxy ou éthoxy
- R_3 , R'_3 et R_4 représentent avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un groupe :
- * $-\text{CHR}_3\text{R}_4$ avec R_3 qui représente un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, -
 30 $(\text{CF}_2)_{n1}-\text{H}$ avec $n1$ qui est égal à 2 ou 3, ou $-(\text{CF}_2)_{n2}\text{CF}_3$ avec $n2$ qui est égal à 1, 2 ou 3 et R_4 qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$ dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes $-\text{CH}_3$, -

CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)₂ et -C(CH₃)₃ ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-aryle, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes naphthyle non substitué, phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un

5 groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-hétéroaryle, dans lequel le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,

* -CR₄=CF₂, ou -CR₄=CF(R_F) avec R_F qui représente un

10 groupe -CF₂H ou -(CF₂)_{n3}CF₃ avec n3 qui est égal à 0, 1, 2 ou 3 et R₄ qui représente un groupe -S(C₁-C₄)alkyle dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃CH₃, -CH(CH₃)₂ et -C(CH₃)₃ ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-aryle, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes naphthyle non substitué, phényle non

15 substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₄ représente un groupe -S-CH₂-hétéroaryle, dans lequel le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,

20 - R₅ représente un groupe -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, -OCOCH₃, -OCOC₂H₅, -OCOPh, ou -OCOCF₃, ou -OCH₂C(O)(OCH₂CH₃),

- R₆ représente un groupe -(C₁-C₆)alkyle dans lequel le groupe alkyle est linéaire ou correspond à -CH(CH₃)₂ ou à -C(CH₃)₃, ou bien R₆ représente un

25 groupe -CH₂-S(O)_q-R₇, avec q qui représente 0, 1 ou 2 dans lesquels R₇ représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₆ représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de

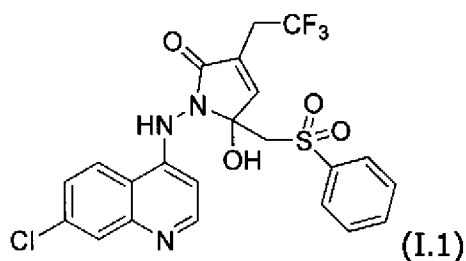
30 chlore, brome ou fluor, ou par un groupe -OCH₃, -OCH₂CH₃, -O(CH₂)₂CH₃ ou -O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₆ représente un groupe 2-, 3- ou 4-pyridinyle,

- Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe $-\text{COCF}_2\text{Z}_2$ avec Z_2 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
 - 5 - A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ avec $p = 1, 2, 3, 4$ ou 5, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$,
 - $\text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}$ et R_{11} représentent un atome d'hydrogène.
- Selon des modes de réalisation particuliers, les composés de formule (I) ou (Ia), présentent une caractéristique ci-dessous ou une combinaison
- 10 des caractéristiques ci-dessous, lorsqu'elles ne s'excluent pas l'une l'autre :
- R_3 représente un groupe $-\text{CF}_3$ et R'_3 représente un atome d'hydrogène,
 - R_3 représente un groupe $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ et R'_3 représente un atome d'hydrogène,
 - 15 - R_4 représente un atome d'hydrogène ou groupe $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$,
 - R_4 représente $-\text{S}-\text{CH}_2$ -aryle, le groupe aryle étant un phényle non substitué,
 - $-\text{CR}_3\text{R}'_3\text{R}_4$ représente $-\text{C}(\text{SCH}_2\text{CH}_3)=\text{CF}(\text{CF}_2\text{H})$ ou $-\text{C}(\text{SCH}_2\text{CH}_3)=\text{CF}(\text{CF}_3)$,
 - 20 - R_5 représente un groupe $-\text{OH}$ et R_6 représente un groupe $-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}_7$, avec q qui représente 0 ou 2 et R_7 qui représente un groupe phényle non substitué ou substitué en para par un atome de chlore ou de brome,
 - $\text{R}_{2a} = \text{R}_{2b} = \text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{H}$ ou bien $\text{R}_{2b} = \text{R}_9 = \text{R}_{10} = \text{H}$, $\text{R}_{2a} = -\text{COCF}_3$,
 - 25 - $\text{R}_1 = \text{H}$ ou de préférence Cl,
 - $\text{X} = \text{CH}$ et $\text{Y} = \text{N}$,
 - $\text{R}_{11} = \text{H}$,
 - A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ avec $p = 1, 2$ ou 4,
 - A représente un groupe divalent $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ ou $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$,
 - 30 - $\text{R}_8 = \text{H}$.

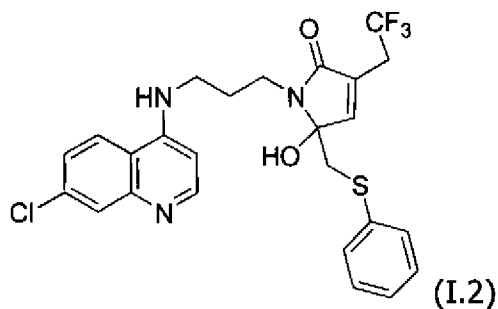
Les composés dans lesquels $R_{2a}=H$ se sont montrés plus actifs que ceux dans lesquels $R_{2a}= -COCF_3$ et sont donc préférés.

Les composés ci-dessous sont des exemples de composés selon l'invention :

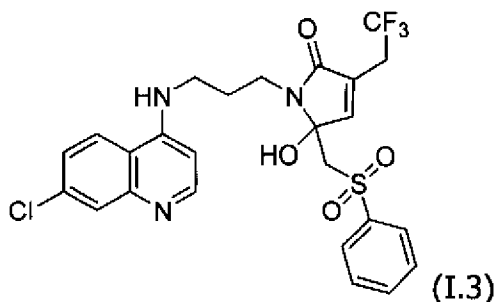
- 5 - 1-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.1)



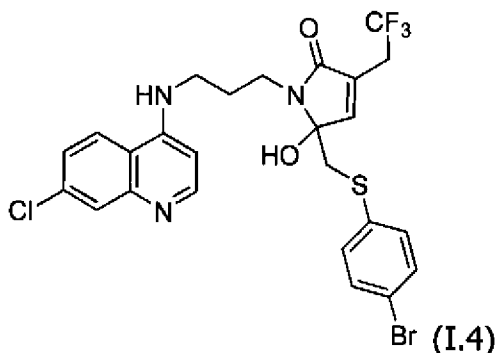
- 10 - 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.2)



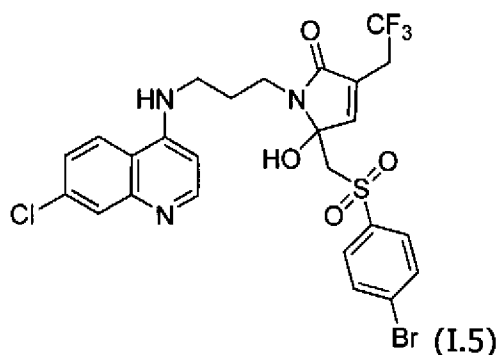
- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.3)



- 15 - 5-((4-bromophénylthio)méthyl)-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.4)

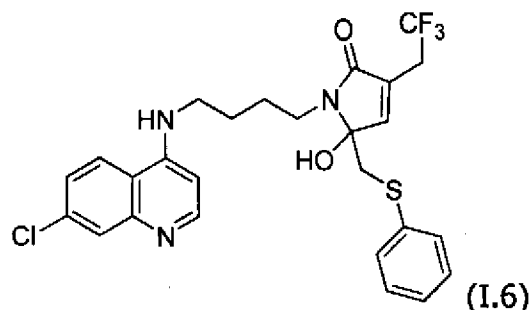


-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-((4-bromophénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.5)



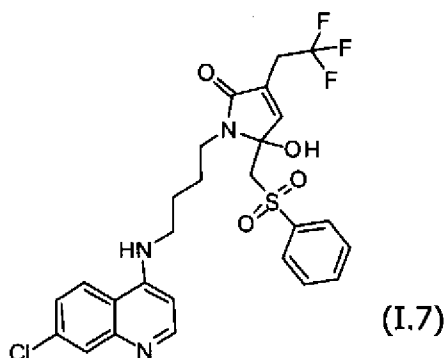
5

-1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.6)



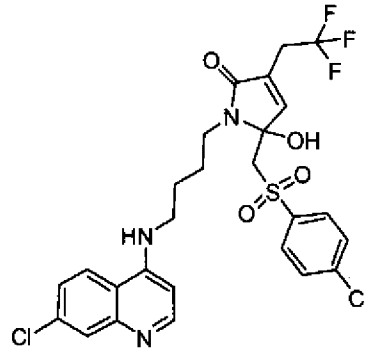
10 -1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.7)

15



-5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.8)

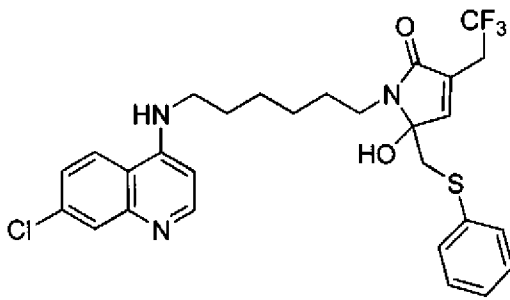
5



10

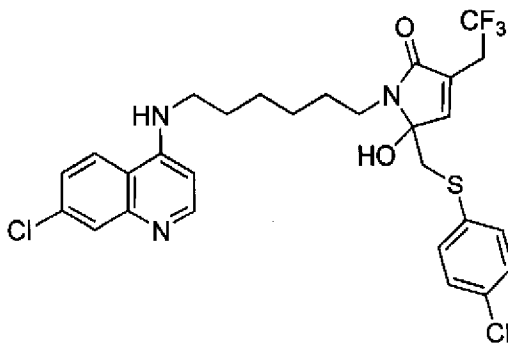
(I.8)

-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.9)



(I.9)

15 -5-((4-chlorophénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.10)

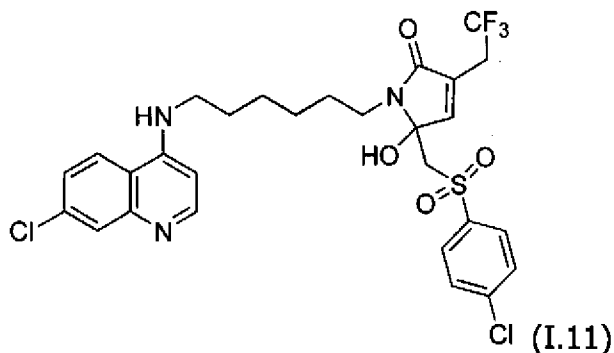


(I.10)

-5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one,

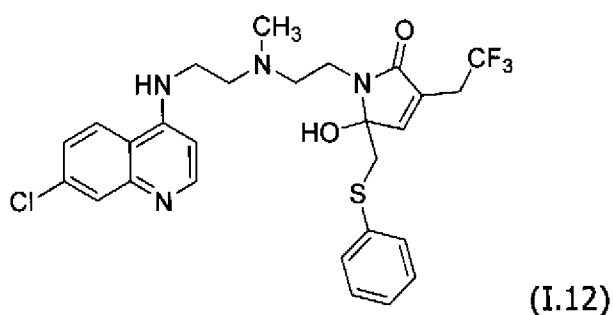
20

composé (I.11)



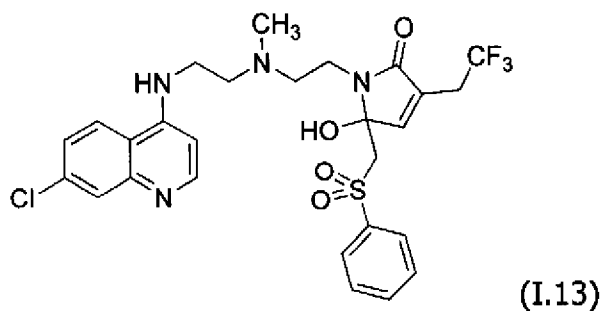
1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.12)

5



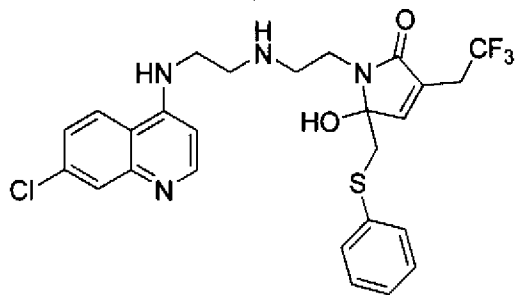
1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.13)

10



1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.14)

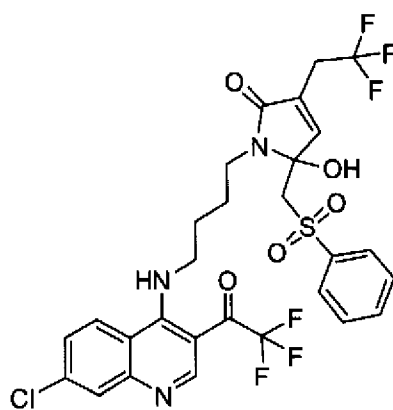
15



(I.14)

5 -5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(7-chloro-3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.15)

10

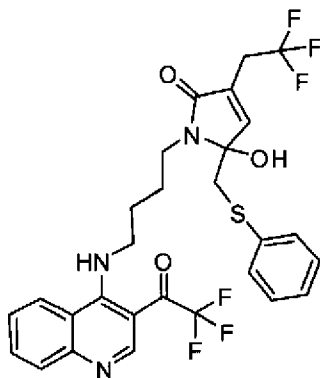


(I.15)

15

-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.16)

20

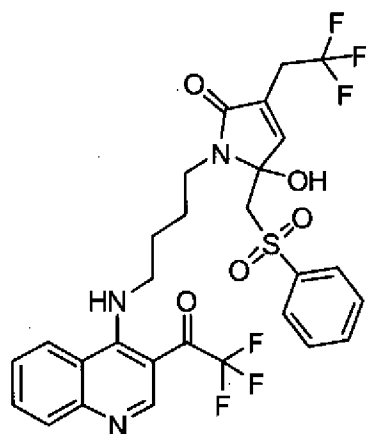


(I.16)

25

-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.17)

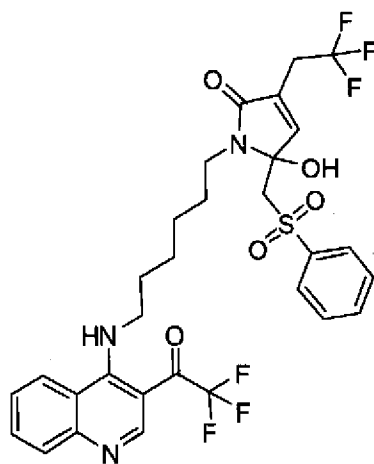
5



(I.17)

10 -5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(6-(3-(2,2,2-
trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-
2(5H)-one, composé (I.18)

15

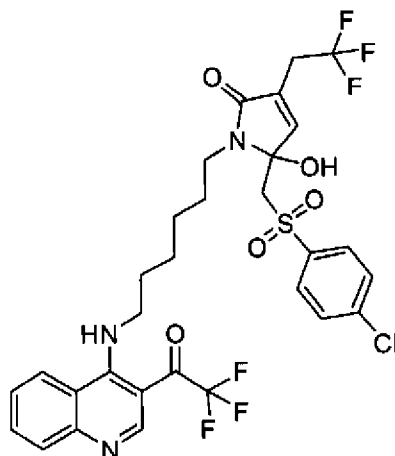


(I.18)

20

25 -5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-5-hydroxy-1-(6-(3-(2,2,2-
trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-
2(5H)-one, composé (I.19)

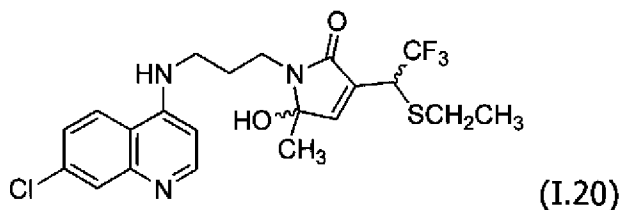
25



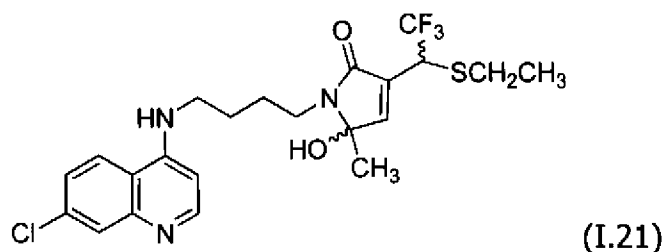
30

(I.19)

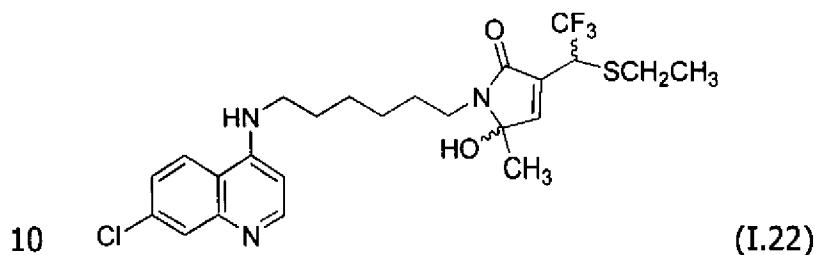
-1-(3-(7-Chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.20)



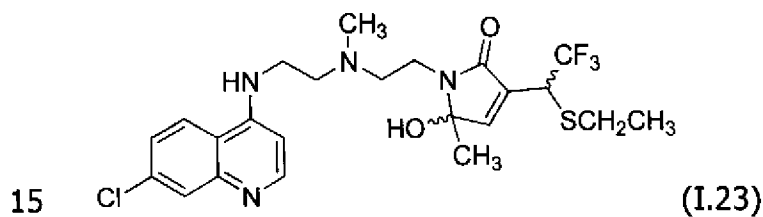
5 1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.21)



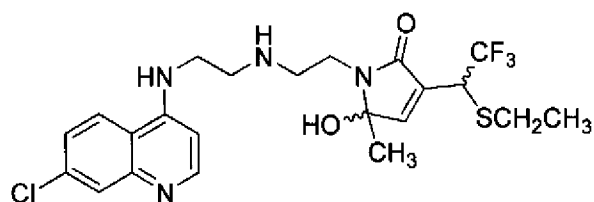
-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.22)



1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.23)

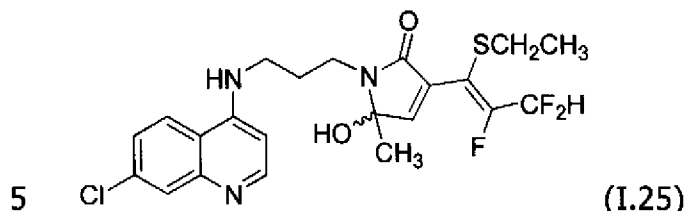


1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)-éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.24)



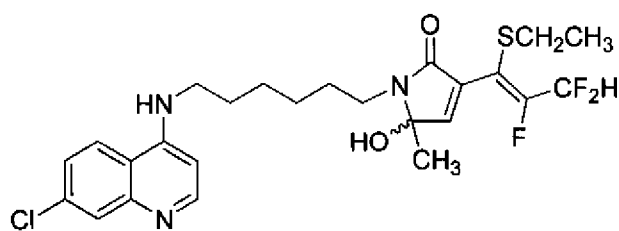
(I.24)

-(*E*)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-(trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.25)



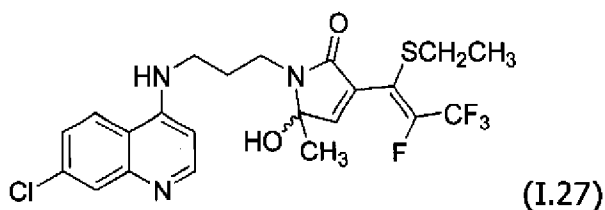
(I.25)

-(*E*)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-(trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.26)



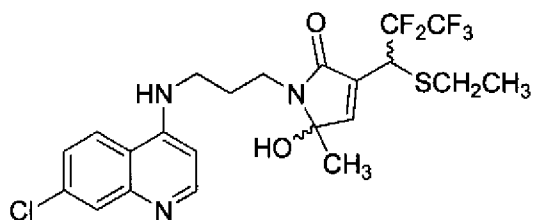
(I.26)

10 (*E*)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3,3-tétrafluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.27)



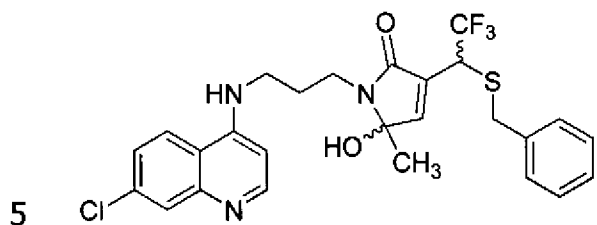
(I.27)

-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,3,3,3-(pentafluoropropyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.28)



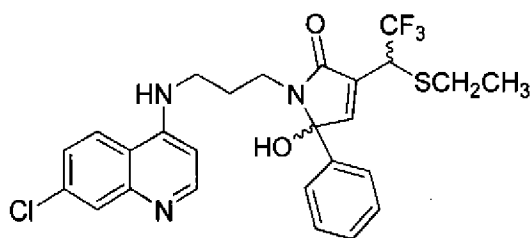
(I.28)

-3-(1-(benzylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.29)



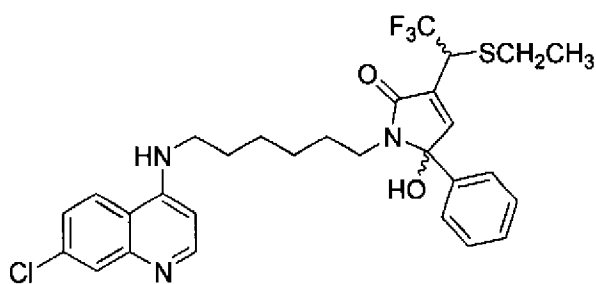
(I.29)

-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.30)



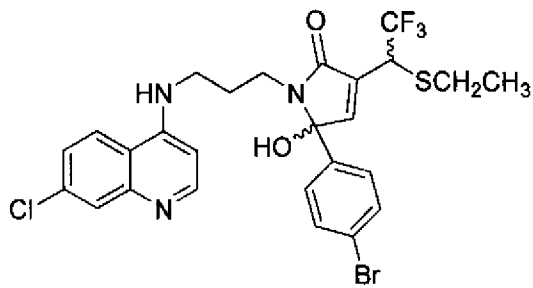
(I.30)

10 -1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.31)



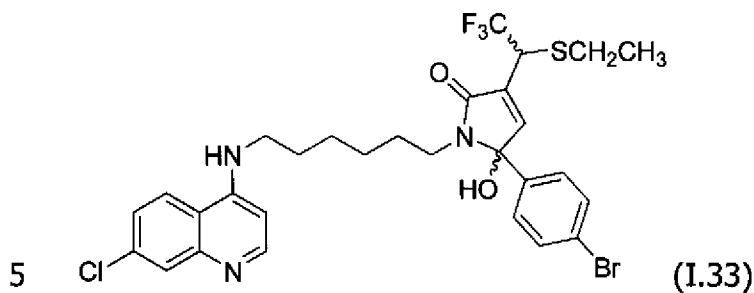
(I.31)

15 -5-(4-bromophényl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.32)



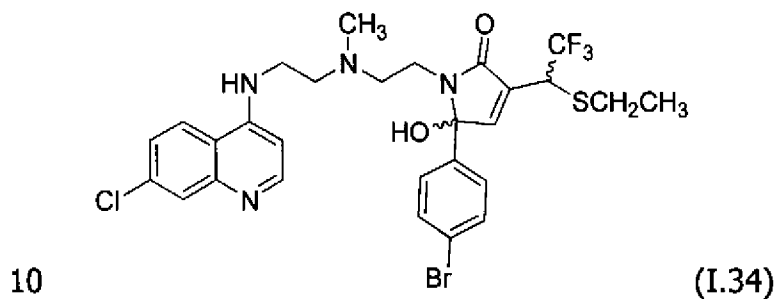
(I.32)

-5-(4-bromophényl)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.33)



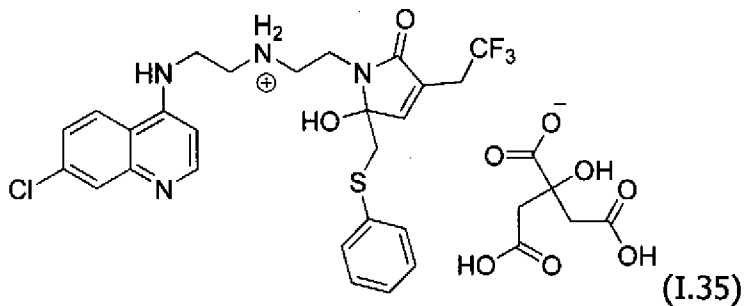
(I.33)

5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.34)

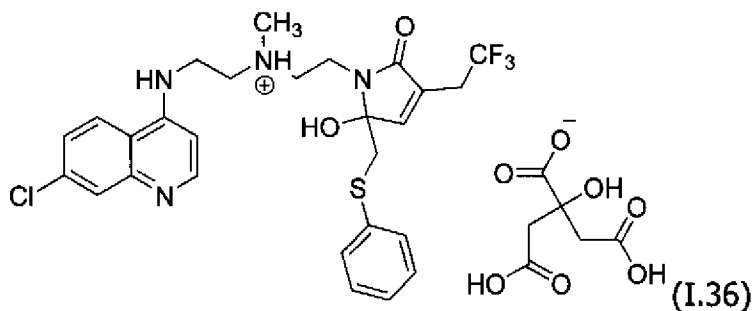


(I.34)

1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.35)

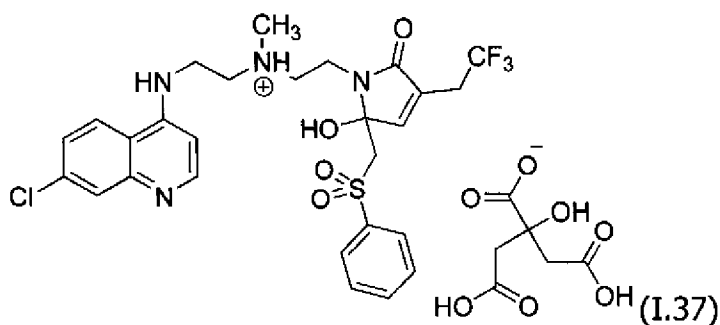


- 1-2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-
 5 hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one
 citrate, composé (I.36)



10

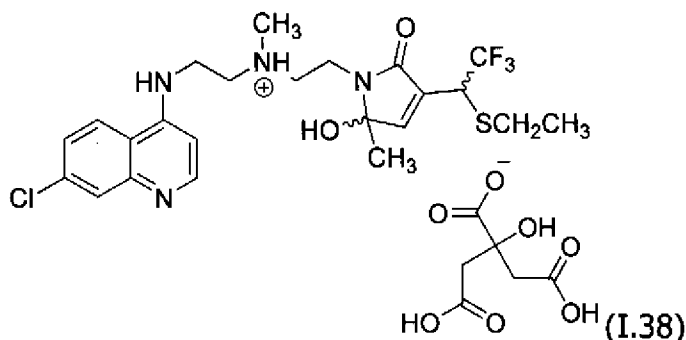
- 1-2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-
 hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-
 one citrate, composé (I.37)



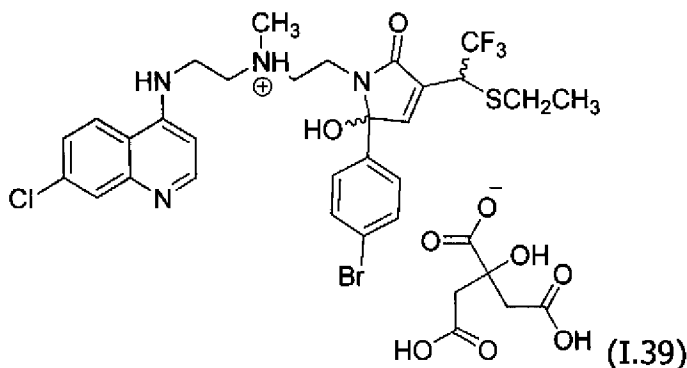
15

1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.38)

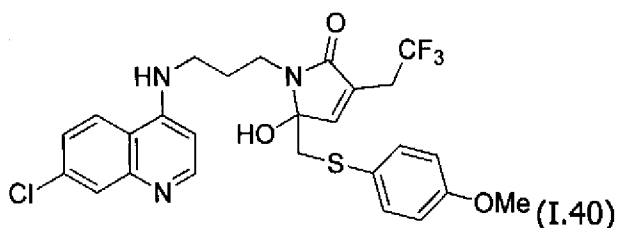
5



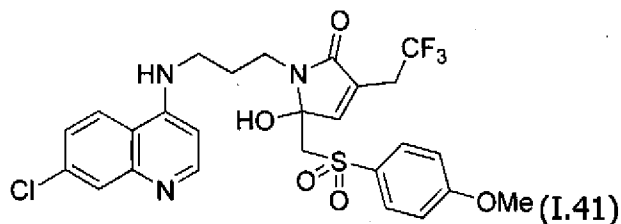
5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.39)



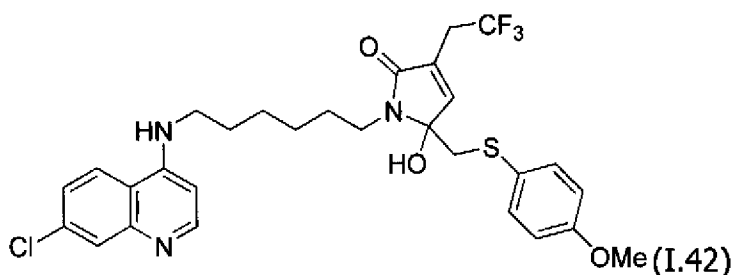
15 -1-(3-(7-méthoxyquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.40)



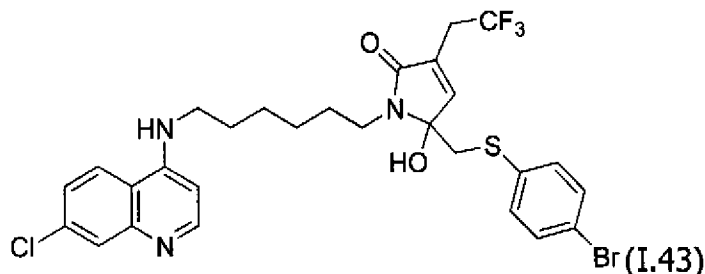
-1-(3-(7-méthoxyquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.41)



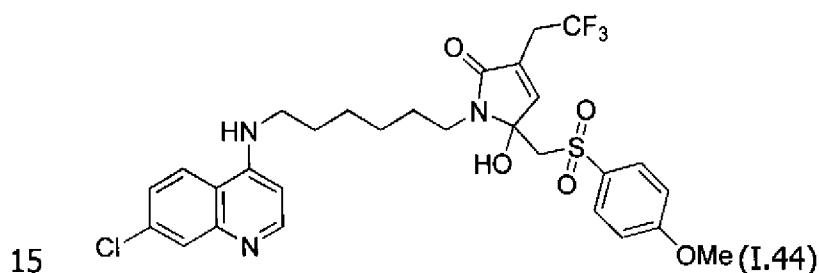
5 -5-((4-méthoxyphénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.42)



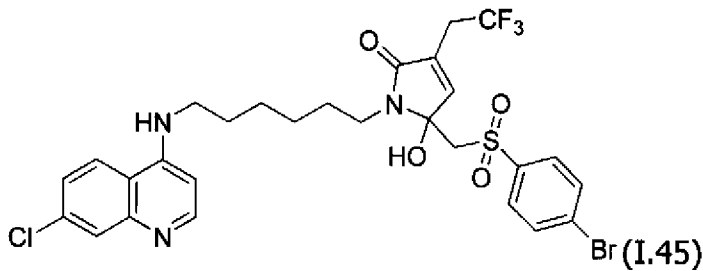
10 -5-((4-bromophénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.43)



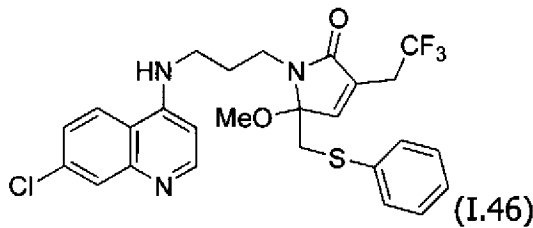
-5-((4-méthoxyphénylsulfonyl)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.44)



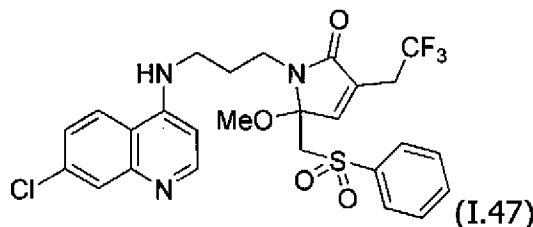
-5-((4-bromophénylsulfonyl)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.45)



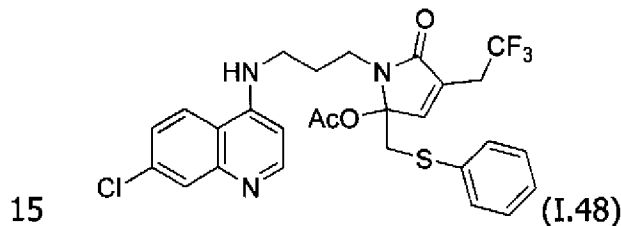
5 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-méthoxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.46)



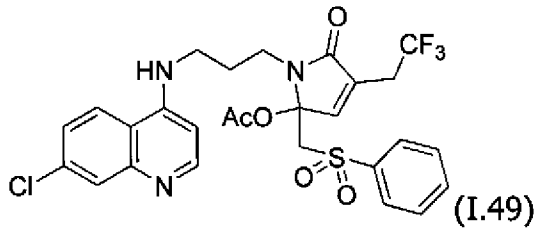
10 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-méthoxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.47)



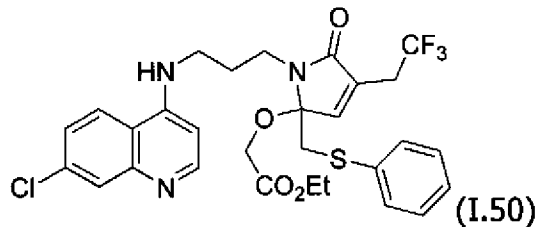
-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylthiométhyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.48)



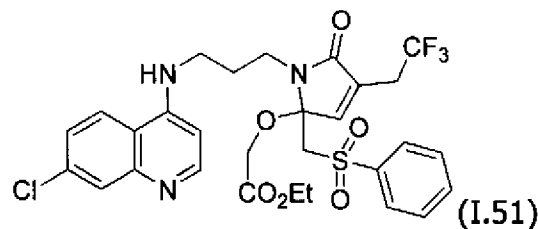
15 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylsulfonylméthyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.49)



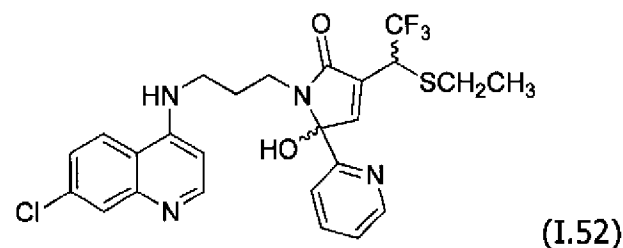
- Ethyl 2-(1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylthiométhyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.50)



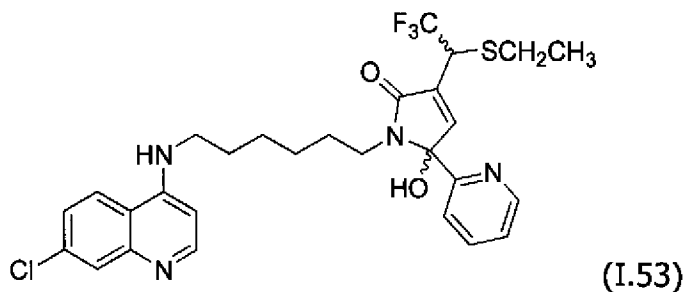
5 - (1-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-(phénylesulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5-(2-hydroxy-(carboéthoxy)méthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.51)



10 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.52)

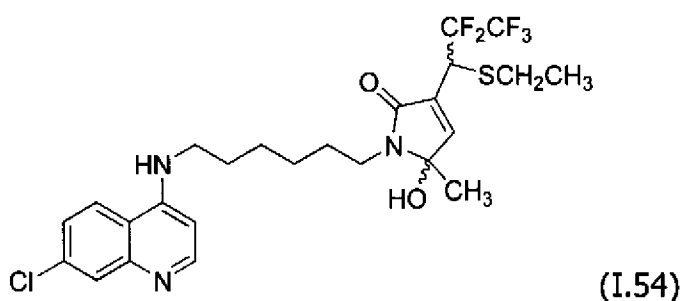


-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.53)

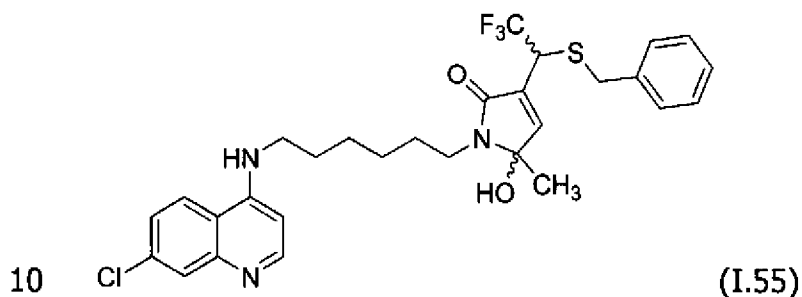


-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,3,3,3-(pentafluoropropyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.54)

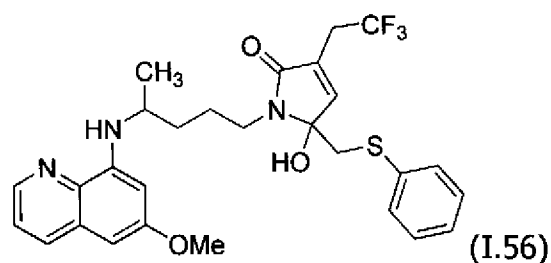
5



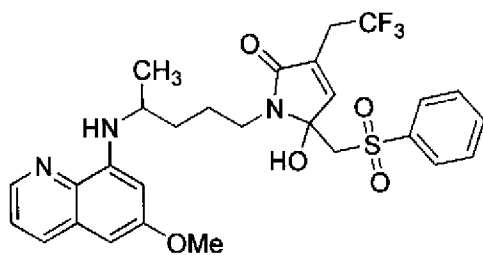
-3-(1-(benzylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.55)



-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.56)

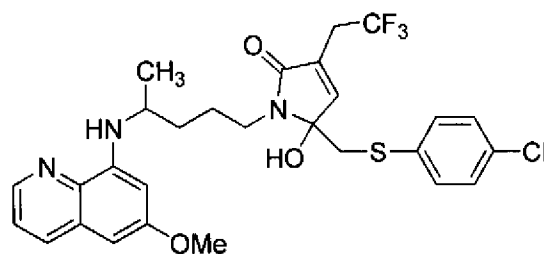


-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.57)



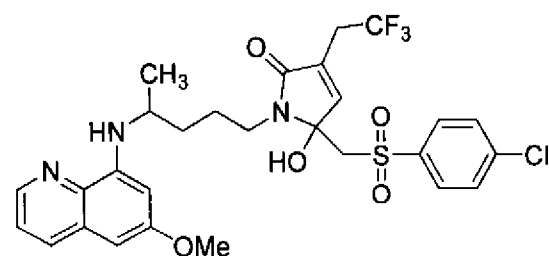
(I.57)

5 -5-((4-chlorophénylthio)méthyl)-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.58)



(I.58)

10 -5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.59)



(I.59)

15

sous la forme de racémique, d'isomère optique ou géométrique pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables.

Les composés selon l'invention présentent une structure originale et
20 offrent, compte tenu de leur voie de synthèse, une diversité chimique importante.

La présente invention a également pour objet les composés tels que définis précédemment, pour leur utilisation en tant que médicament, et, en particulier, pour leur utilisation en tant que médicament pour le traitement du paludisme ou d'autres maladies parasitaires dues à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes, telles que la toxoplasmose, et ou les maladies parasitaires dues à l'un quelconque des protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux ou à des champignons pathogènes tels que *Pneumocystis jiroveci*.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé tel que précédemment défini, en association avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable, font également partie intégrante de l'invention.

La description ci-après permet de mieux comprendre l'invention. En préliminaire, un certain nombre de définitions est rappelé.

Par groupe alkyle, à moins qu'il n'en soit spécifié autrement, on entend une chaîne hydrocarbonée, saturée, linéaire ou ramifiée. A titre d'exemple de groupe alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, nommés (C₁-C₆)alkyle, on peut citer, notamment, les groupes méthyle, éthyle, *n*-propyle, *iso*-propyle, *n*-butyle, *tert*-butyle, *sec*-butyle, *n*-pentyle, *n*-hexyle.

Par groupe aryle, on entend un carbocycle mono-, bi- ou polycyclique, comportant de préférence de 6 à 12 atomes de carbone, comprenant au moins un groupe aromatique, par exemple, un groupe phényle, cinnamyle ou naphthyle. Le phényle est le groupe aryle particulièrement préféré.

Par groupe hétéroaryle, on entend un carbocycle mono-, bi- ou polycyclique, comportant de préférence de 6 à 12 chaînons, et comprenant au moins un groupe aromatique et au moins un hétéroatome choisi parmi les atomes d'oxygène, azote ou soufre intégré au sein du carbocycle. A titre d'exemple de groupe hétéroaryle, on peut citer les 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2- ou 3-furoyle, 2- ou 3-thiophényle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, tétrazolyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, pyridazinyle, indolyle.

Lorsqu'il est indiqué qu'un groupe est substitué, cela signifie qu'il est substitué par un ou plusieurs substituants, notamment choisis parmi les atomes de chlore, brome, iode ou fluor, les groupes cyano, alkyle, trifluoroalkyle, trifluorométhyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, aryle, 5 hétérocycloalkyle, amino, alkylamino, dialkylamino, hydroxy, alcoxy, aryloxy. Les termes utilisés pour la définition de ces substituants sont ceux usuellement reconnus par l'homme du métier.

Le terme « traitement » désigne toute mesure thérapeutique prophylactique ou suppressive d'une maladie ou désordre conduisant à un 10 effet clinique souhaitable ou à tout effet bénéfique, incluant notamment la suppression ou la diminution d'un ou plusieurs symptômes, la régression, le ralentissement ou la cessation de la progression de la maladie ou du désordre qui y est associé.

Par « quantité thérapeutiquement efficace », on désigne toute quantité 15 d'une composition qui améliore un ou plusieurs des paramètres caractéristiques de l'affection traitée.

Les composés utilisés dans le cadre de l'invention sont préparés selon des techniques classiques. Ils peuvent, notamment être obtenus selon des procédés analogues à ceux utilisés dans les exemples.

20 Les réactifs de départ sont disponibles dans le commerce ou facilement accessibles. Les molécules de formule (I) sont donc d'accès chimique relativement simple, et peuvent être obtenues à un relativement faible coût de préparation.

Les groupes fonctionnels éventuellement présents dans la molécule des 25 composés de formule (I) et dans les intermédiaires réactionnels peuvent être protégés au cours des synthèses, soit sous forme permanente soit sous forme temporaire, par des groupes protecteurs qui assurent une synthèse univoque des composés attendus. Les réactions de protection et déprotection sont effectuées selon des techniques bien connues de l'Homme de l'art. Par 30 groupe protecteur temporaire des amines, alcools ou des acides carboxyliques on entend les groupes protecteurs tels que ceux décrits dans Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed

John Wiley et Sons, 2006 et dans Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

Les sels des composés selon l'invention sont préparés selon des techniques bien connues de l'Homme de l'art. Les sels des composés de formule (I) selon la présente invention comprennent ceux avec des acides ou des bases, en fonction des substituants présents. Ces acides ou bases peuvent être choisis parmi les acides et bases minéraux et organiques qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), ainsi que des sels pharmaceutiquement acceptables. En tant qu'acide approprié, on peut citer : l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple un acide tartrique, un acide dibenzoyltartrique, un acide mandélique ou un acide camphorsulfonique, et ceux qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le maléate, le fumarate, le 2-naphtalènesulfonate, le para-toluènesulfonate, le mésylate, le bésylate, l'isotionate. En tant que base appropriée, on peut citer : la lysine, l'arginine, la méglumine, la bénéthamine, la benzathine et celles qui forment des sels physiologiquement acceptables, tels que des sels de sodium, de potassium, de calcium.

Comme composés sous forme hydratée, on peut citer, à titre d'exemple, les semi-hydrates, monohydrates et polyhydrates.

Lorsqu'un composé selon l'invention présente un ou plusieurs carbones asymétriques, ce qui est notamment le cas, en fonction de la nature de R_5 et R_6 d'une part, et R_3 , R'_3 et R_4 d'autre part, les isomères optiques de ce composé font partie intégrante de l'invention. Les différents composés selon l'invention peuvent donc se trouver sous toutes les formes isomériques possibles, éventuellement en mélange selon toutes proportions, à moins qu'il n'en soit spécifié autrement. Selon un mode de réalisation particulier, les composés selon l'invention comportant un carbone $CR_3R'_3R_4$ asymétrique se trouvent sous une forme racémique, les formes R et S se trouvant en proportions sensiblement égales. Selon un autre mode de réalisation, les composés de formule (I) de l'invention peuvent se trouver sous forme

optiquement pure ou sous une forme enrichie en un diastéréoisomère ou énantiomère, avec un excès diastéréoisomérique ou énantiomérique supérieur à 80 %, notamment appartenant à la gamme 80-95%.

5 Les composés (I) sont isolés sous forme d'isomères optiques ou géométriques purs ou sous une forme enrichie en un diastéréoisomère ou énantiomère par les techniques classiques de séparation : on pourra utiliser, par exemple des recristallisations fractionnées d'un sel du racémique avec un acide ou une base optiquement active dont le principe est bien connu ou les techniques classiques de chromatographies sur phase chirale ou non chirale.

10 Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également ceux dans lesquels un ou plusieurs atomes d'hydrogène, de carbone ou d'halogène, notamment de chlore ou de fluor ont été remplacés par leur isotope radioactif par exemple le tritium ou le carbone-14. De tels composés marqués sont utiles dans des travaux de recherche, de métabolisme ou de pharmacocinétique, dans des essais biochimiques.

Dans le cadre de l'invention, l'activité des composés de formule (I) a été testée *in-vitro*, vis-à-vis de clones de *Plasmodium falciparum* à sensibilité différente vis-à-vis de la chloroquine. D'une manière générale, les composés selon l'invention présentent, sur le test détaillé dans les exemples, une concentration inhibitrice 50% (CI₅₀) variant de 1 à 2000 nM et en particulier de 1 à 800 nM et ce quel que soit les clones W2 (chloroquino résistant), Dd2 (chloroquino résistant) et 3D7 (chloroquino sensible). Les résultats présentés dans les exemples montrent que certains des composés selon l'invention ont le même niveau d'activité que la chloroquine.

25 Les composés de formule (I) ne sont pas cytotoxiques. De par leur activité, les composés de formule (I) et (Ia) précédemment décrits, quelque soit leur forme isomérique, ainsi que leurs sels, solvats et hydrates, peuvent être utilisés pour la fabrication d'un médicament destinés à traiter le paludisme ou d'autres maladies parasitaires dues à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes telles que la toxoplasmose, ou encore des maladies parasitaires dues à des protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux et à des champignons pathogènes tels que *Pneumocystis jiroveci*.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques administrables aux animaux et, en particulier à l'homme, contenant une dose efficace d'un composé de formule (I) et (Ia), sous la forme de racémique, d'un isomère optique ou géométrique pur ou d'un
5 mélange d'isomères optiques ou géométriques en toute proportion, ou d'un sel, d'un solvat ou d'un hydrate pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, et un ou des excipients convenables selon notamment la Pharmacopée Européenne 7^{ème} édition. L'invention concerne donc les compositions pharmaceutiques comprenant un composé selon l'invention, avec au moins
10 un excipient pharmaceutiquement acceptable. L'invention a également pour objet un médicament comprenant un composé selon l'invention et un dérivé de l'artémisinine, pour une administration, simultanée, séparée ou étalée dans le temps, pour le traitement du paludisme ou d'autres maladies parasitaires dues à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes
15 telles que la toxoplasmose, ou encore des maladies parasitaires dues à des protozoaires pathogènes de l'homme et des animaux et à des champignons pathogènes tels que *Pneumocystis jiroveci*.

Les excipients présents dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode
20 d'administration souhaité. Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, intracartilage, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale ou intraoculaire, les principes actifs de formule (I) et (Ia), sous la forme d'un racémique, d'un isomère optique ou
25 géométrique pur ou d'un mélange d'isomères optiques ou géométriques en toute proportion, ou leurs sels, solvats et hydrates éventuels, peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des maladies ci-dessus. Les formes
30 unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale,

buccale, intra trachéale, intra nasale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intra cartilage ou intraveineuse et les formes d'administration rectale. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, pommades, patches ou lotions.

5 Afin d'obtenir l'effet souhaité, la dose de principe actif varie, par exemple, entre 0,001 et 25 mg par kg de poids du corps et par jour.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme
10 arabe ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif
15 avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) et (Ia), sous la forme d'un racémique, d'un isomère optique ou géométrique pur ou d'un mélange d'isomères optiques ou géométriques en
20 toute proportion, ou d'un de ses sels, solvats ou hydrates, peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

25 Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique, un antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié. Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion
30 ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs de goût.

D'une façon générale, les mêmes variantes que celles indiquées précédemment pour les composés (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux médicaments, compositions et utilisations mettant en œuvre ces composés.

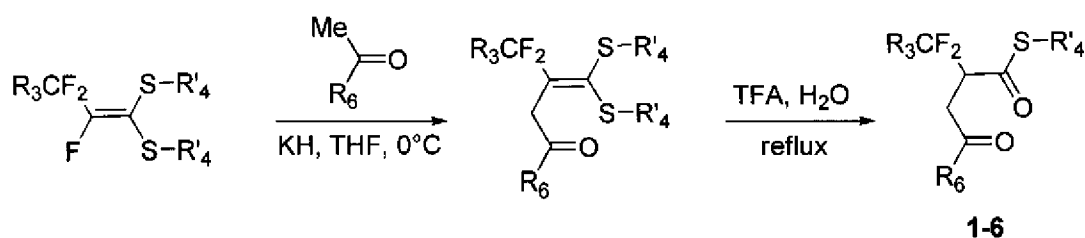
Les exemples ci-après permettent d'illustrer l'invention, mais n'ont
5 aucun caractère limitatif.

A/Protocole général de synthèse des produits de départ :

A.1. γ -Cétothioesters **1-6**

10 Les γ -Cétothioesters **1-6** ont été préparés selon les modes opératoires décrits dans les références suivantes [B. Hénin, J.-F. Huot, C. Portella, J. Fluorine Chem. 2001, 107, 281-283. J.-P. Bouillon, B. Hénin, J.-F. Huot, C. Portella, Eur. J. Org. Chem. 2002, 1556-1561] et conformément au **SCHEMA 1** ci-après.

15 **SCHEMA 1**



La nature des substituants R_6 , R'_4 , R_3 est donnée dans le **TABLEAU 1** ci-dessous.

TABLEAU 1

γ -Céto-thioesters	R_3	R_6	R'_4	Rendement (% , pour les 2 étapes)
1	CF ₃	Me	Et	86%
2	CF ₃	Ph	Et	64%
3	CF ₃	p-Br-C ₆ H ₄	Et	72%
4	CF ₃	Me	Bn	53%
5	(CF ₂) ₂ H	Me	Et	61%
6	C ₂ F ₅	Me	Et	65%

5

Les composés **1** et **5** ont déjà été décrits dans les références suivantes [J.-P. Bouillon, B. Hénin, J.-F. Huot, C. Portella, Eur. J. Org. Chem. 2002, 1556-1561. J.-P. Bouillon, B. Tinant, J.-M. Nuzillard, C. Portella, Synthesis 2004, 711-721]

10

Composé 2 : *S*-éthyl 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-(2-oxo-2-phényléthyl)butane-thioate

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 9/1, R_f = 0,55). Rendement 64%. Oil. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (t, 3H, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, CH₃CH₂), 2,85-3,08 (m, 2H, CH₃CH₂), 3,40 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,1 Hz, ³J_{H,H} = 2,6 Hz, CH_AH_BCO), 3,91 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,1 Hz, ³J_{H,H} = 10,2 Hz, CH_AH_BCO), 4,09-4,23 (m, 1H, CH), 7,48-7,53 (m, 2H, Ph), 7,60-7,65 (m, 1H, Ph), 7,97-7,99 (m, 2H, Ph). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -82,4 (m, 3F, CF₃), -115,4 (dd, 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,4 Hz, CF_AF_BCF₃), -116,2 (dd, 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,4 Hz, CF_AF_BCF₃).

20

Composé 3 : *S-éthyl 2-(2-(4-bromophényl)-2-oxoéthyl)-3,3,4,4,4-pentafluorobutanethioate*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 96/4, Rf = 0,44). Rendement 72%. Solid. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm):
 5 1,27 (t, 3H, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, CH₃CH₂), 2,85-3,08 (m, 2H, CH₃CH₂), 3,35 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,1 Hz, ³J_{H,H} = 2,8 Hz, CH_AH_BCO), 3,86 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,1 Hz, ³J_{H,H} = 10,2 Hz, CH_AH_BCO), 4,06-4,20 (m, 1H, CH), 7,64 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, *p*-Br-C₆H₄), 7,84 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, *p*-Br-C₆H₄). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -82,4 (m, 3F, CF₃), -115,3 (dd, 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,4 Hz, CF_AF_BCF₃),
 10 CF_AF_BCF₃), -116,2 (dd, 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,4 Hz, CF_AF_BCF₃).

Composé 4 : *S-benzyl 4-oxo-2-(pentafluoroéthyl) pentanethioate*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 96/4, Rf = 0,17). Rendement 53%. Oil. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm):
 15 2,21 (s, 3H, CH₃CO), 2,91 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,5 Hz, ³J_{H,H} = 3,2 Hz, CH_AH_BCO), 3,30 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,5 Hz, ³J_{H,H} = 10,0 Hz, CH_AH_BCO), 3,89-4,05 (m, 1H, CH), 4,15 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,8 Hz, CH_AH_BPh), 4,25 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,8 Hz, CH_AH_BPh), 7,26-7,31 (m, 5H, Ph). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -82,5 (m, 3F, CF₃), -115,7 (dd, 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,7 Hz, CF_AF_BCF₃), -116,1 (dd,
 20 1F, ²J_{F,F} = 273,9 Hz, ³J_{F,H} = 14,7 Hz, CF_AF_BCF₃).

Composé 6 : *S-éthyl 4-oxo-2-(heptafluoropropyl)pentanethioate*

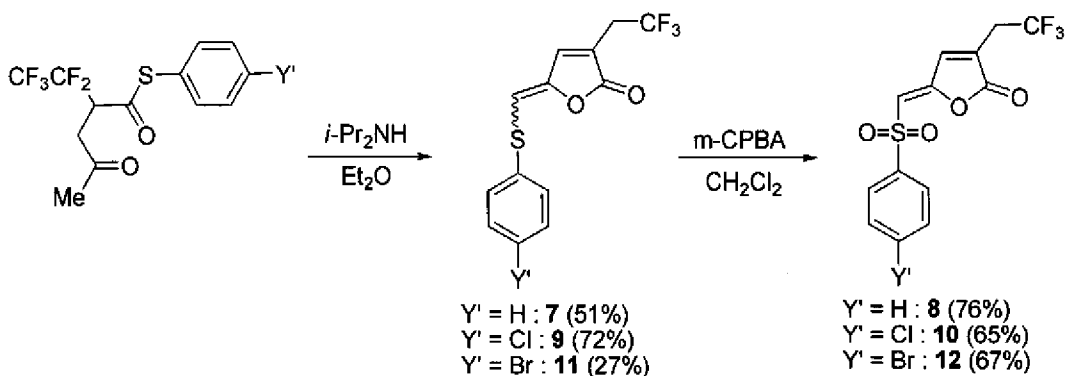
Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 95/5, Rf = 0,24). Rendement 65%. Oil. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm):
 25 1,27 (t, 3H, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, CH₃CH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃CO), 2,88-3,07 (m, 3H, CH₃CH₂ + CH_AH_BCO), 3,29 (dd, 1H, ²J_{H,H} = 18,5 Hz, ³J_{H,H} = 10,0 Hz, CH_AH_BCO), 3,96-4,10 (m, 1H, CH). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -80,9 (t, 3F, ³J_{F,F} = 10,9 Hz, CF₃), -113,0 (m, 2F, CF₂), -124,9 (m, 2F, CF₂).

30 **A.2. γ-Lactones 7-12**

Les γ-lactones **7**, **9**, **11** ont été préparées selon la référence [J.P. Bouillon, V. Kikelj, B. Tinant, D. Harakat, C. Portella, Synthesis, 2006, 1050-

1056] ; les γ -lactones **8**, **10**, **12** selon la référence [J.P. Bouillon, Y. Shermolovich, S. Mykaylychenko, D. Harakat, B. Tinant, J. Fluorine Chem., 2007, 931-937], conformément au **SCHEMA 2** ci-après.

SCHEMA 2



5

Les composés **7** et **9** ont déjà été décrits dans la référence [J.P. Bouillon, V. Kikelj, B. Tinant, D. Harakat, C. Portella, Synthesis, 2006, 1050-1056] ; le composé **8** dans la référence [J.P. Bouillon, Y. Shermolovich, S. Mykaylychenko, D. Harakat, B. Tinant, J. Fluorine Chem., 2007, 931-937].

10

5-((4-Chlorophényl)sulfonylméthylène)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5H-furan-2-one **10**

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 60/40, R_f = 0,35). Rendement 65%. Solide. T_f : 128-130°C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 3,28 (q, 2H, ³J_{H,F} = 10,0 Hz, CH₂CF₃) ; 6,20 (s, 1H, =CH) ; 7,31 (se, 1H, =CH) ; 7,56 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,3 Hz, Cl-C₆H₄) ; 8,01 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,3 Hz, Cl-C₆H₄). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,2 (t, ³J_{F,H} = 10,0 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 30,4 (q, ²J_{C,F} = 32,9 Hz, CH₂CF₃) ; 113,1 (s, =CH) ; 124,2 (q, ¹J_{C,F} = 277,2 Hz, CF₃) ; 128,6 (q, ³J_{C,F} = 2,8 Hz, CCH₂CF₃) ; 129,28 (s, 2 x CH Cl-C₆H₄) ; 129,72 (s, 2 x CH Cl-C₆H₄) ; 139,0 (s, Cq) ; 140,1 (s, =CHSO₂) ; 141,1 (s, Cq) ; 152,7 (s, Cq, CCHSO₂) ; 166,0 (s, Cq, CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3029, 2958, 1654, 1627, 1452, 1321. SM (ESI⁺) : m/z = 375 [M+Na], 377 [M(³⁷Cl)+Na]. SMHR : calculé pour C₁₃H₈ClF₃O₄SNa

25 m/z 374,9682, mesuré 374,9669

5-((4-Bromophényl)sulfanylméthylène)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5H-furan-2-one 11

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 94/6, Rf = 0,38). Rendement 27 %. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) :
5 3,25 (qd, 2H, ³J_{H,F} = 10,3 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,0 Hz, CH₂CF₃) ; 6,22 (m, 1H, =CH) ;
7,31 (m, 1H, =CH) ; 7,35 (dm, 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, Br-C₆H₄) ; 7,53 (dm, 2H,
³J_{H,H} = 8,7 Hz, Br-C₆H₄). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,7 (t, ³J_{F,H} = 10,3 Hz,
CH₂CF₃). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 30,0 (q, ²J_{C,F} = 32,4 Hz, CH₂CF₃) ; 114,3
(s, =CH) ; 120,8 (q, ³J_{C,F} = 3,3 Hz, CCH₂CF₃) ; 122,7 (s, Cq) ; 124,8 (q, ¹J_{C,F}
10 = 276,6 Hz, CF₃) ; 132,0 (s, 2 x CH Br-C₆H₄) ; 132,2 (s, Cq) ; 132,6 (s, 2 x
CH Br-C₆H₄) ; 138,7 (s, =CH) ; 145,4 (s, Cq, CCHS) ; 168,5 (s, Cq, CO). SM
(ESI) : m/z = 362 [M-1], 365 [M(⁸¹Br)-1]. SMHR : calculé pour
C₁₃H₈BrF₃O₂SNa m/z 386,9278, mesuré 386,9284.

15 *5-((4-Bromophényl)sulfonylméthylène)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5H-furan-2-one 12*

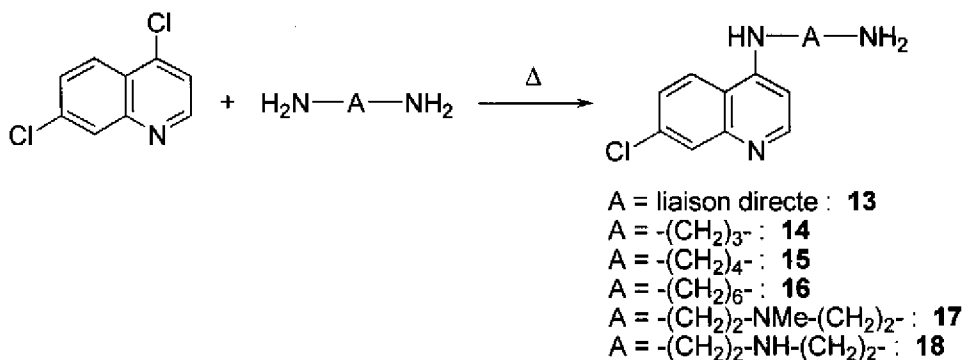
Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole / AcOEt : 70/30, Rf = 0,48). Rendement 67 %. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) :
20 3,29 (qd, 2H, ³J_{H,F} = 11,7 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,3 Hz, CH₂CF₃) ; 6,20 (m, 1H, =CH) ;
7,32 (m, 1H, =CH) ; 7,74 (dm, 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, Br-C₆H₄) ; 7,94 (dm, 2H,
³J_{H,H} = 8,7 Hz, Br-C₆H₄). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,2 (t, ³J_{F,H} = 11,7 Hz,
CH₂CF₃). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm) : 30,4 (q, ²J_{C,F} = 32,9 Hz, CH₂CF₃) ; 113,0
(s, =CH) ; 124,2 (q, ¹J_{C,F} = 277,2 Hz, CF₃) ; 128,5 (q, ³J_{C,F} = 3,3 Hz,
CCH₂CF₃) ; 129,7 (s, 2 x CH Br-C₆H₄) ; 132,7 (s, 2 x CH Br-C₆H₄) ; 139,5 (s,
25 Cq) ; 140,2 (s, =CHSO₂) ; 152,7 (s, Cq) ; 166,0 (s, Cq) ; 169,7 (s, Cq, CO).
SM (ESI) : m/z = 395 [M-1], 397 [M(⁸¹Br)-1]. SMHR : calculé pour
C₁₃H₈BrF₃O₄SNa m/z 418,9176, mesuré 418,9181.

A.3. Aminoquinoléines 13-18 et 23-25

30 L'amine **13** est commerciale. Les amines **14-16** ont été préparées selon les références suivantes [C. C. Musonda, D. Taylor, J. Lehman, J. Gut, P. J.

Rosenthal, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 3901-3905 ; V. R. Solomon, W. Haq, K. Srivastava, S. K. Puri, S. B. Katti, S, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 394-398 ; J. K. Natarajan, J. N. Alumasa, K. Yearick, K. A. Ekoue-Kovi, L. B. Casabianca, A. C. Dios, C. Wolf, P. D. Roepe, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3466-3479] ; l'amine **17** est mentionnée dans un brevet [T. Higuchi *et al.* EP 2006287A1] sans données spectrales et l'amine **18** est nouvelle. Tous ces composés sont préparés conformément au **SCHEMA 3** ci-après.

SCHEMA 3



10

Protocole de synthèse de l'amine **17**.

8,0 ml (60 mmol) de N-méthyl-2,2'-diaminodiéthylamine sont ajoutés à la 4,7-dichloroquinoléine (3,96 g, 20 mmol) et le mélange est alors chauffé à 125°C pendant 2 heures (l'évolution de la réaction est suivie par CCM) puis ramené à température ambiante. Il est ensuite lavé avec 60 ml d'une solution aqueuse de soude (10%), puis extrait à chaud avec de l'acétate d'éthyle (2 x 60 ml). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄. L'évaporation permet de récupérer 6,5 g (rendement > 95%) de **17** pratiquement pur sous forme d'une huile très visqueuse.

20 *N*-(2-Aminoéthyl)-*N*-(7-chloroquinoléine-4-yl)-*N*-méthyléthane-1,2-diamine
17

RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,31 (s, 3 H, CH₃), 2,54 (t, 2H, ³J_{H,H} = 6,3 Hz, CH₂), 2,77 (m, 4 H, CH₂ + NH₂), 2,87 (t, 2 H, ³J_{H,H} = 6,0 Hz, CH₂), 3,29 (dd, 2H, ³J_{H,H} = 6,0 Hz, 5,0 Hz, CH₂), 6,10 (se, 1 H, NH quinoléine), 6,36 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, 1H quinoléine), 7,32 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8,8 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,1 Hz, 1H quinoléine), 7,75 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H quinoléine), 7,93 (d, 1H, ⁴J_{H,H} =

25

2,1 Hz, 1H quinoléine), 8,52 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, 1H quinoléine). SMHR : calculé pour $C_{14}H_{19}ClN_4$ m/z 278,1298, mesuré 278,1384.

Protocole de synthèse de l'amine **18**.

- 5 Un mélange de 4,7-dichloroquinoléine (3,0 g, 15 mmol) et de diéthylènetriamine (7,75 g, 75 mmol) est chauffé durant 4 heures à 120°C (l'évolution de la réaction est suivie en RMN proton). Après refroidissement, le milieu réactionnel est dilué dans un mélange $CH_2Cl_2/MeOH$ (1:1, 200 ml) puis une solution aqueuse de $NaHCO_3$ à 5% (100 ml) est ajoutée. Après
- 10 décantation, la phase aqueuse est extraite au CH_2Cl_2 (2 × 50 ml). Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau (4 × 100 ml), séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide pour donner 0,56 g du dimère. La phase aqueuse est évaporée jusqu'à obtenir un volume de 50 mL. Après ajout de 3 g d'hydroxyde de potassium, cette dernière est extraite au CH_2Cl_2 (6 × 50 ml).
- 15 Les phases organiques combinées sont séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous vide pour donner 0,91 g (rendement : 23 %) de l'amine **18**.

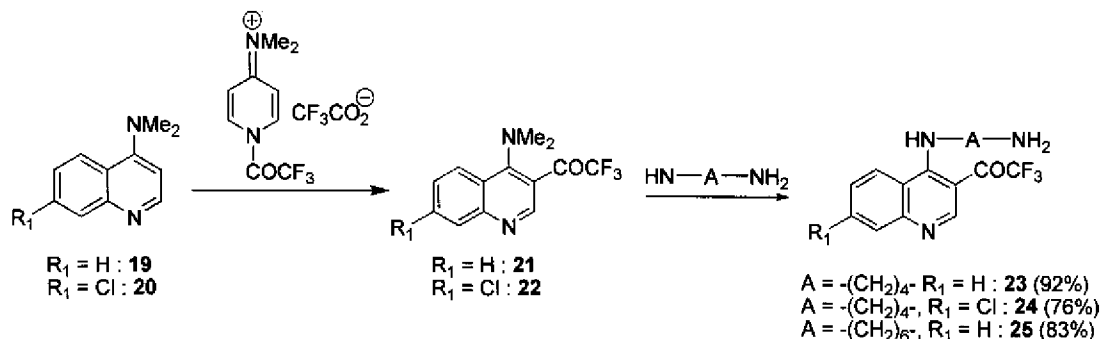
N-(2-Aminoéthyl)-*N*-(7-chloroquinoléine-4-yl)-éthane-1,2-diamine **18**

- Rendement : 23 %. Huile. RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 1,39 (m, 3H, $NH+NH_2$), 2,73 (m, 2H, CH_2), 2,85 (m, 2H, CH_2), 3,04 (m, 2H, CH_2), 3,33 (m, 2H, CH_2),
- 20 5,91 (se, 1H, NH quinoléine), 6,38 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, 1H quinoléine), 7,34 (dd, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine), 7,72 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, 1H quinoléine), 7,94 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine), 8,52 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, 1H quinoléine). SM (IE) : $m/z = 265 [M^+]$, 213, 205, 179.

25

Les amines **23-25** ont été préparées conformément au **SCHEMA 4** ci-après.

SCHEMA 4



Synthèse des aminoquinoléines précurseurs **20** et **22**

5 Protocole de synthèse de l'amine **20** [E. Okada *et al.* JP 2003081945].

A une solution de 4,7-dichloroquinoléine (1,98 g, 10 mmol) dans 40 ml de MeCN est ajoutée 4,51 ml (50 mmol) d'une solution aqueuse à 50% de diméthylamine. Le mélange est alors chauffé à 50°C pendant 48 heures, puis est lavé avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, extrait avec 50 ml de dichlorométhane et séché (Na_2SO_4). L'évaporation permet de récupérer **20** pratiquement pur.

Protocole de synthèse de l'amine **22** [E. Okada *et al.* JP 2003081945].

A une solution de 4-diméthylaminopyridine (0,31 g, 2,54 mmol) dans 5 ml de xylène est ajouté l'anhydride trifluoroacétique (0,35 ml, 2,54 mmol) et la solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. L'amine **20** (0,18 g, 0,85 mmol) en solution dans 1,7 ml de xylène est alors ajoutée et le milieu réactionnel chauffé au reflux pendant 18 h. Après évaporation du solvant, 50 ml de dichlorométhane sont ajoutés, la solution lavée avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 et séchée sur Na_2SO_4 . L'évaporation laisse un résidu qui est alors purifié par chromatographie sur gel de silice (hexane/AcOEt, 5/1) pour donner la quinoléine **22**.

Synthèse des aminoquinoléines **23-25**

25 Protocole de synthèse de l'amine **23**.

A une solution de 1,4-diaminobutane (1,34 g, 15,1 mmol) dans 24 ml de MeCN est ajouté le composé **21** [E. Okada, T. Sakaemura, N. Shimomura,

Chem. Lett. 2000, 50-52] (0,80 g, 3,0 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 1h. Après évaporation, 50 ml d'AcOEt sont ajoutés au résidu et la solution est lavée avec 50 ml d'H₂O, séchée (Na₂SO₄), et évaporée pour donner **23**.

5 **4-(4-Aminobutylamino)-3-trifluoroacétyl-quinoléine 23**

Rendement : 92%. Solide. T_f = 56-62 °C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,4 (m, 2H, NH₂), 1,55-1,65 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1,8-1,9 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,74 (t, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 2H, NH₂CH₂), 3,93 (td, ³J_{H,H} = 6,8 Hz, ³J_{H,NH} = 4,9 Hz, CH₂NHAr), 7,38 (ddd, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,4 Hz, 1H quinoléine), 7,69 (ddd, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,3 Hz, 1H quinoléine), 7,88 (dd, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,2 Hz, 1H quinoléine), 8,23 (dm, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 1H quinoléine), 8,85 (m, 1H quinoléine), 10,7 (se, 1H, CH₂NHAr). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -68,7 (s). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 28,1 (s, CH₂CH₂N), 30,6 (s, CH₂CH₂N), 41,6 (s, CH₂N), 48,9 (s, CH₂N), 104,2 (s, C_q), 117,3 (q, ¹J_{C,F} = 290,4 Hz, CF₃), 119,2 (s, C_q), 125,0 (s, CH), 126,9 (s, CH), 130,1 (s, CH), 133,0 (s, CH), 150,3 (s, C_q), 151,7 (q, ⁴J_{C,F} = 5,5 Hz, NCHCCOCF₃), 158,7 (s, C_q), 179,9 (q, ²J_{C,F} = 34,4 Hz, C_q, COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹): 3262, 2938, 1640, 1588, 1456, 1244, 1146. SM (ESI⁺): m/z = 312 [M+H]. SMHR : calculé pour C₁₅H₁₆F₃N₃O m/z 312,1324, mesuré 312,1320.

20

Protocole de synthèse de l'amine **24**.

A une solution de composé **22** [E. Okada *et al.* JP 2003081945] (2,00 g, 6,6 mmol) dans 53 ml de MeCN est ajouté goutte à goutte le 1,4-diaminobutane (2,94 g, 33,0 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 h. Après évaporation des solvants sous vide, 100 ml d'AcOEt sont ajoutés au résidu. La solution est lavée avec 100 ml d'H₂O, séchée (Na₂SO₄), et évaporée pour donner **24**.

25 **4-(4-Aminobutylamino)-3-trifluoroacétyl-7-chloroquinoléine 24**

Rendement: 76%. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,5-1,7 (m, 4H, CH₂CH₂N + NH₂), 1,8-2,0 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,80 (t, ³J_{H,H} = 6,9 Hz, 2H, CH₂NH₂), 3,94 (td, ³J_{H,H} = 6,8 Hz, ³J_{H,H} = 6,8 Hz, 2H, CH₂NH), 7,38 (dd, ³J_{H,H} = 9,1 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,3 Hz, 1H), 7,92 (d, ⁴J_{H,H} = 2,3 Hz, 1H), 8,21 (d, ³J_{H,H} = 9,1 Hz, 1H), 8,90

30

(q, $^5J_{H,F} = 2,2$ Hz, 1H), 10,75 (se, 1H, NH). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm): -68,8 (d, $^5J_{H,F} = 2,2$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ ppm): 28,1 (s, CH_2CH_2N), 30,6 (s, CH_2CH_2N), 41,5 (s, CH_2N), 49,0 (s, CH_2N), 104,4 (s, Cq), 117,1 (s, Cq), 117,2 (q, $^1J_{C,F} = 290,2$ Hz, CF_3), 125,6 (s, CH), 128,1 (s, CH), 129,3 (s, CH), 139,2 (s, Cq), 151,2 (s, Cq), 152,8 (q, $^4J_{C,F} = 5,5$ Hz, $NCHCCOCF_3$), 158,2 (s, Cq), 180,0 (q, $^2J_{C,F} = 34,6$ Hz, Cq, $COCF_3$). IR (KBr, cm^{-1}) : 3300-3200, 2942, 1644, 1612, 1585, 1456, 1174, 1141. SM (ESI⁺): $m/z = 348$ [$M(^{37}Cl)+H$], 346 [$M+H$], 277, 275. SMHR: calculé pour $C_{15}H_{16}ClF_3N_3O$ m/z 346,0934, mesuré 346,0945.

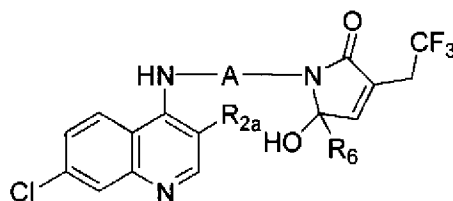
10

Protocole de synthèse de l'amine **25**

A une solution **21** (1,0 g; 3,7 mmol) dans 25 ml de MeCN (25ml) est ajouté goutte à goutte le 1,6-diaminohexane (2,2 g; 18,6 mmol) en solution dans 5 ml de MeCN. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 15 2h. Après évaporation, 50 ml d'AcOEt sont ajoutés au résidu. La solution est lavée avec 50 ml d' H_2O , séchée (Na_2SO_4), et évaporée pour donner **25** pratiquement pur.

4-(4-Aminohexylamino)-3-trifluoroacétyl-quinoléine **25**

Rendement : 83%. Solide jaune. Tf = 50-52°C. RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 20 1,4-1,6 (m, 8H, $HNCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$); 2,7-2,8 (m, 2H, $HNCH_2$); 3,94 (m, 2H, CH_2NH_2); 7,4 (m, 1H quinoléine); 7,7-7,8 (m, 1H quinoléine); 7,91 (dd, 1H quinoléine, $^3J_{H,H} = 8,4$ Hz, $^4J_{H,H} = 1,9$ Hz); 8,26 (d, 1H quinoléine, $^3J_{H,H} = 8,4$ Hz) ; 8,88 (q, $^5J_{H,F} = 2,3$ Hz, 1H quinoléine); 10,71 (se, 1H NH). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm) : -68,6 (d, $^5J_{H,F} = 2,3$ Hz, $COCF_3$). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, δ ppm) : 25 26,5 (s, CH_2); 26,7 (s, CH_2); 30,7 (s, CH_2); 33,4 (s, CH_2); 42,0 (s, CH_2NH); 49,1 (s, CH_2N); 104,2 (s, Cq quinoléine); 117,4 (q, $^1J_{C,F} = 289,5$ Hz, $COCF_3$); 118,8 (s, Cq quinoléine); 125,0 (s, CH quinoléine); 127,0 (s, CH quinoléine); 130,1 (s, CH quinoléine); 133,0 (s, CH quinoléine); 150,0 (s, Cq quinoléine); 151,7 (q, $^4J_{C,F} = 5,3$ Hz, CH quinoléine, $NCHCCOCF_3$); 158,7 (s, Cq 30 quinoléine); 179,8 (q, $^2J_{C,F} = 34,3$ Hz, Cq, $COCF_3$). SM (ESI⁺) : $m/z = 340$ [$M+1$]. SMHR : calculé pour : $C_{17}H_{20}F_3N_3O$ m/z 340,1637, mesuré 340,1636.

B/Protocole général de synthèse des composés (I.1) à (I.19) de formule :

La nature des substituants A, R₁, R_{2a} et R₆ étant donnée dans le

TABLEAU 2 ci-dessous.

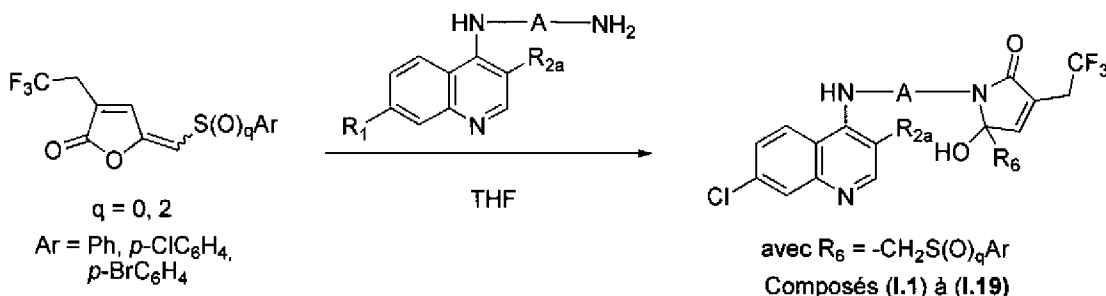
5

TABLEAU 2

Composé	R ₁	R _{2a}	A	R ₆
I.1	Cl	H	A = liaison directe	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.2	Cl	H	A = -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -S-Ph
I.3	Cl	H	A = -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.4	Cl	H	A = -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -S-C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Br
I.5	Cl	H	A = -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Br
I.6	Cl	H	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S-Ph
I.7	Cl	H	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.8	Cl	H	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl
I.9	Cl	H	A = -(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -S-Ph
I.10	Cl	H	A = -(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -S-C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl
I.11	Cl	H	A = -(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl
I.12	Cl	H	A = -(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -S-Ph
I.13	Cl	H	A = -(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.14	Cl	H	A = -(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -S-Ph
I.15	Cl	COCF ₃	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.16	H	COCF ₃	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S-Ph
I.17	H	COCF ₃	A = -(CH ₂) ₄ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.18	H	COCF ₃	A = -(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -Ph
I.19	H	COCF ₃	A = -(CH ₂) ₆ -	-CH ₂ -S(O) ₂ -C ₆ H ₄ - <i>p</i> -Cl

Les composés (I.1) à (I.19) sont préparés conformément au **SCHEMA 5** ci-après.

SCHEMA 5



5

Protocoles de synthèse des composés (I.1) à (I.19)

Les γ -lactones **7-12** (0,126 mmol) sont dissoutes dans 20 ml de THF sous atmosphère d'azote. Les amines **13-18, 23-25** (0,252 mmol, 2 équivalents) sont alors ajoutées. La réaction est laissée sous agitation pendant 6 heures à température ambiante (pour les lactones **8, 10** et **12**) ou 20-36 heures au reflux (jusqu'à ce que la conversion n'augmente plus, pour les lactones **7, 9** et **11**). Une fois la réaction terminée (contrôle en RMN ^{19}F du brut réactionnel), le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice et éventuellement recristallisé.

Composé I.1 : 1-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: AcOEt, $R_f = 0,5$), suivi d'une recristallisation (toluène à chaud). Rendement 21%. Solide. RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm): 3,09 (q, 2H, $^3J_{H,F} = 10,2$ Hz, CH_2CF_3), 3,75 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,2$ Hz, $CH_AH_BSO_2$), 3,95 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,2$ Hz, $CH_AH_BSO_2$), 6,43 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 4,9$ Hz, CH quinol.), 6,96 (d, $^3J_{H,H} = 8,7$ Hz, CH quinol.), 7,22 (m, 1H, =CH lactame), 7,4-7,9 (m, 8H, CH quinol. + CH Ph). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm): -64,9 (t, $^3J_{F,H} = 10,2$ Hz, CF_3). SM (ESI $^+$): $m/z = 512$ [M+1], 514

[M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour C₂₂H₁₈ClF₃N₃O₄S: *m/z* 512,0659; mesuré 512,0651. LC/MS : calculé pour C₂₂H₁₈ClF₃N₃O₄S: *m/z* 512,0629; mesuré 512,0653.

5 **Composé (I.2)** : *1-(3-(7-chloroquinoléin-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt) suivi d'une recristallisation (éther de pétrole/MeOH). Rendement: 66 %. Solide. T_f : 180

°C. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm): 2,03 (m, 2H, NCH₂CH₂), 3,1-3,3 (m, 3H, CH₂CF₃ + NCH_AH_B), 3,42 (d, ²J_{H,H} = 13,9 Hz, 1H, CH_AH_BS), 3,3-3,5 (m, 3H, NCH₂ + NCH_AH_B), 3,52 (d, ²J_{H,H} = 13,9 Hz, 1H, CH_AH_BS), 6,52 (d, ³J_{H,H} = 5,9 Hz, 1H quinoléine), 6,84 (s, 1H, =CH lactame), 7,1-7,3 (m, 5H Ph), 7,42 (dd, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,2 Hz, 1H quinoléine), 7,78 (d, ⁴J_{H,H} = 2,2 Hz, 1H quinoléine), 8,10 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H quinoléine), 8,32 (d, ³J_{H,H} = 5,9 Hz, 1H quinoléine). RMN ¹⁹F (CDCl₃ δ ppm) : -65,1 (t, ³J_{H,F} = 11,6 Hz). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm): 28,3 (s, NCH₂CH₂), 30,3 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz, CH₂CF₃), 37,5 (s, CH₂), 40,9 (s, CH₂), 41,4 (s, CH₂), 92,3 (s, C_q, COH), 99,7 (s, CH quinoléine), 118,8 (s, C_q quinoléine), 124,3 (s, CH quinoléine), 126,1 (s, CH quinoléine), 126,9 (q, ¹J_{C,F} = 276,1 Hz, CF₃), 127,5 (s, CH quinoléine), 127,8 (s, CH Ph), 130,1 (s, 2 x CH Ph), 130,3 (q, ³J_{C,F} = 3,3 Hz, CCH₂CF₃), 131,4 (s, 2 x CH Ph), 136,4 (s, C_q quinoléine), 137,1 (s, C_q, Ph), 147,8 (s, =CH lactame), 149,6 (s, C_q quinoléine), 152,4 (s, CH quinoléine), 152,6 (s, C_q quinoléine), 171,0 (s, C_q, CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3401, 2925, 1678, 1590, 1458, 1370, 1269, 1139. SM (ESI⁺): *m/z* = 524 [M(³⁷Cl)+H], 522 [M+H]. SMHR: calculé pour C₂₅H₂₃ClF₃N₃O₂S *m/z* 522,1230, mesuré 522,1235. LC/MS : pureté 66% : calculé pour C₂₅H₂₃ClF₃N₃O₂S *m/z* 522,1195, mesuré 522,1224.

30 **Composé (I.3)** : *1-(3-(7-chloroquinoléin-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt) suivi d'une recristallisation (Ether de Pétrole/MeOH). Rendement: 64 %. Solide. T_f : 151-

153 °C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,90 (m, 2H, NCH₂CH₂), 2,9-3,2 (m, 5H, CH₂CF₃ + CH_AH_BNCO + CH₂NH), 3,37 (d, ²J_{H,H} = 14,4 Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 3,5 (m, 1H, CH_AH_BNCO), 3,88 (d, ²J_{H,H} = 14,4 Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 5,83 (d, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, 1H quinoléine), 6,0 (se, 1H, OH ou NH), 7,15 (d, ³J_{H,H} = 8,9 Hz, 1H),
 5 7,37 (s, 1H, =CH lactame), 7,45 - 7,55 (m, 4H, 2 x CH Ph + 2H quinoléine), 7,62 (t, ³J_{H,H} = 7,4 Hz, 1H, CH Ph), 7,74 (d, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, 1H quinoléine), 7,87 (d, ³J_{H,H} = 8,1 Hz, 2H, 2 x CH Ph). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -65,0 (t, ³J_{H,F} = 10,3 Hz). RMN ¹³C (CD₃COCD₃, δ ppm): 28,1 (s, NCH₂CH₂), 30,0 (q, ²J_{C,F} = 31,3 Hz, CH₂CF₃), 37,0 (s, CH₂N), 40,9 (s, CH₂N), 61,0 (s, CH₂SO₂), 88,5 (s,
 10 C_q, COH), 99,6 (s, CH quinoléine), 118,4 (s, C_q quinoléine), 123,9 (s, CH quinoléine), 125,4 (s, CH quinoléine), 126,6 (q, ¹J_{C,F} = 275,8 Hz, CF₃), 128,3 (s, CH quinoléine), 129,1 (s, 2 x CH Ph), 129,3 (m, C_q, CCH₂CF₃), 130,0 (s, 2 x CH Ph), 134,5 (s, CH Ph), 135,1 (s, C_q quinoléine), 141,8 (s, C_q Ph), 146,1 (s, =CH lactame), 149,7 (s, C_q quinoléine), 151,3 (s, C_q quinoléine), 152,1 (s,
 15 CH quinoléine), 169,2 (s, C_q, CO). IR (KBr, cm⁻¹): 3338, 3081, 2929, 1692, 1585, 1448, 1366, 1143. SM (ESI⁺): m/z = 556 [M(³⁷Cl)+H], 554 [M+H]. SMHR: calculé pour C₂₅H₂₄ClF₃N₃O₄S m/z 554,1128, mesuré 554,1133.

Composé (1.4) : 5-((4-bromophénylthio)méthyl)-1-(3-(7-chloroquinoléine-
 20 4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : méthanol/acétate d'éthyle (10/90)) puis recristallisation dans un mélange CHCl₃/MeOH. Rendement: 47 %. Solide. T_f : 147-149°C. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm) : 2,03 (m, 2H, NCH₂CH₂) ; 3,2-3,6 (m, 7H, HNCH₂CH₂CH₂N + CH₂CF₃ + SCH_AH_B) ;
 25 3,52 (d, ²J_{H,H} = 13,8 Hz, 1H, SCH_AH_B) ; 6,54 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H, quinoléine) ; 6,87 (m, 1H, =CH lactame) ; 7,21 (dm, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 2H, Br-C₆H₄) ; 7,37 (dm, ³J_{H,H} = 8,5 Hz, 2H, Br-C₆H₄) ; 7,44 (dd, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,0 Hz, 1H, quinoléine) ; 7,79 (d, ⁴J_{H,H} = 2,0 Hz, 1H, quinoléine) ; 8,11 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H, quinoléine) ; 8,33 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H, quinoléine).
 30 RMN ¹⁹F (CD₃OD, δ ppm) : -64,6 (t, ³J_{F,H} = 10,7 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm) : 27,3 (s, CH₂CH₂N) ; 29,0 (q, ²J_{C,F} = 30,3 Hz, CH₂CF₃) ;

36,5 (s, CH₂) ; 38,6 (s, CH₂) ; 40,4 (s, CH₂) ; 90,1 (s, C_q, HO-C) ; 98,9 (s, CH quinoléine) ; 117,6 (s, C_q) ; 119, 2 (s, C_q) ; 124,2 (s, CH quinoléine) ; 124,4 (s, CH quinoléine) ; 125,9 (q, ¹J_{C,F} = 276,8 Hz, CF₃) ; 127,5 (s, CH quinoléine) ; 128,5 (q, ³J_{C,F} = 3,3 Hz, C_q, CCH₂CF₃) ; 130,7 (s, 2xCH, C₆H₄-Br) ; 131,9 (s, 2xCH, C₆H₄-Br) ; 133,8 (s, C_q) ; 135,8 (s, C_q) ; 146,0 (s, =CH lactame) ; 149,2 (s, C_q) ; 150,3 (s, C_q) ; 152,0 (s, CH quinoléine) ; 168,4 (s, C_q, C=O). SM (ESI⁺): *m/z* = 600 [M (⁷⁹Br, ³⁵Cl) + H], 602 [M (⁸¹Br, ³⁵Cl ou ⁷⁹Br, ³⁷Cl) + H], 604 [M (⁸¹Br, ³⁷Cl) + H]. SMHR: calculé pour C₂₅H₂₃BrClF₃N₃O₂S *m/z* 600,0335, mesuré 600,0324.

10

Composé (1.5) : *1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-((4-bromophénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*
 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : méthanol/acétate d'éthyle (10/90)). Rendement: 62 %. Solide. T_f : 152-154°C. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm) : 1,9-2,1 (m, 2H, NCH₂CH₂) ; 3,2-3,5 (m, 6H, HNCH₂CH₂CH₂N + CH₂CF₃) ; 3,71 (d, ²J_{H,H} = 14,7 Hz, 1H, SO₂CH_AH_B) ; 4,07 (d, ²J_{H,H} = 14,7 Hz, 1H, SO₂CH_AH_B) ; 6,53 (d, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, 1H, quinoléine) ; 7,34 (s, 1H, =CH lactame) ; 7,44 (dd, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,3 Hz, 1H, quinoléine) ; 7,65-7,75 (m, 4H, Br-C₆H₄) ; 7,80 (d, ⁴J_{H,H} = 2,3 Hz, 1H, quinoléine) ; 8,10 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H, quinoléine), 8,34 (d, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, 1H, quinoléine). RMN ¹⁹F (CD₃OD, δ ppm) : -64,4 (t, ³J_{F,H} = 10,8 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C (CD₃OD + DMSO-d₆, δ ppm) : 28,3 (s, CH₂CH₂N) ; 30,4 (q, ²J_{C,F} = 31,3 Hz, CH₂CF₃) ; 37,6 (s, CH₂N ou CH₂NH) ; 41,5 (s, CH₂N ou CH₂NH) ; 61,1 (s, CH₂SO₂) ; 88,7 (s, C_q, HO-C) ; 99,9 (s, CH quinoléine) ; 118,7 (s, C_q) ; 124,7 (s, CH quinoléine) ; 126,1 (s, CH quinoléine) ; 127,0 (q, ¹J_{C,F} = 276,4 Hz, CF₃) ; 127,4 (s, CH quinoléine) ; 129,7 (s, C_q) ; 131,2 (s, 2xCH, C₆H₄-Br) ; 132,5 (q, ³J_{C,F} = 6,0 Hz, C_q, CCH₂CF₃) ; 133,5 (s, 2xCH, C₆H₄-Br) ; 136,2 (s, C_q) ; 141,0 (s, C_q) ; 146,6 (s, =CH lactame) ; 149,2 (s, C_q) ; 152,3 (s, CH quinoléine) ; 152,5 (s, C_q) ; 169,8 (s, C_q, C=O). SM (ESI⁺): *m/z* = 632 [M+H], 634 [M(⁸¹Br)+H]. SMHR: calculé pour C₂₅H₂₃BrClF₃N₃O₄S *m/z* 632,0233, mesuré 632,0227.

Composé (I.6) : *1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH :
5 90/10, Rf = 0,34) suivi d'une recristallisation (CH₂Cl₂/Pentane). Rendement
69%. Solide. T_f : 158-159°C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1,5-1,7 (m, 4H,
HNCH₂CH₂CH₂); 2,8 (m, 2H, CH_AH_BN); 3,0-3,3 (m, 4H, HNCH₂ + CH₂CF₃);
3,39 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,7 Hz, CH_AH_BS); 3,5 (m, 1H, CH_AH_BN); 3,6 (d, 1H,
²J_{H,H} = 13,9 Hz, CH_AH_BS); 5,93 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, 1H quinoléine); 6,85
10 (se, 1H, =CH lactame); 7,14 (dd, ³J_{H,H} = 7,1 Hz, ⁴J_{H,H} = 1,9 Hz, 1H
quinoléine); 7,2-7,4 (m, 5H Ph); 7,45 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H quinoléine); 7,71
(d, ⁴J_{H,H} = 1,9 Hz, 1H quinoléine); 7,98 (d, ³J_{H,H} = 5,5 Hz, 1H quinoléine).
RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,1 (t, ³J_{H,F} = 10,0 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C
(CD₃OD, δ ppm) : 26,9 (s, CH₂); 27,5 (s, CH₂); 30,3 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz,
15 CH₂CF₃); 39,7 (s, CH₂); 41,0 (s, CH₂); 43,6 (s, CH₂); 92,2 (s, Cq, COH); 99,6
(s, CH quinoléine); 118,6 (s, Cq quinoléine); 124,4 (s, CH quinoléine); 126,0
(s, CH quinoléine); 126,8 (q, ¹J_{C,F} = 276,0 Hz, CH₂CF₃); 127,3 (s, CH
quinoléine ou CH Ph); 127,8 (s, CH quinoléine ou CH Ph); 130,0 (s, 2xCH
Ph); 130,2 (q, ³J_{C,F} = 2,7 Hz, CCH₂CF₃); 132,3 (s, 2xCH Ph); 136,4 (s, Cq
20 quinoléine ou Cq Ph); 137,2 (s, Cq quinoléine ou Cq Ph); 147,5 (s, =CH
lactame); 149,3 (s, Cq quinoléine); 152,0 (s, CH quinoléine); 152,8 (s, Cq
quinoléine); 170,7 (s, Cq CO lactame). IR (KBr, cm⁻¹) : 3370, 2928, 1679,
1654, 1585, 1260, 1139, 1104. SM (ESI⁺) : m/z = 536 [M+1], 538
[M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour : C₂₆H₂₅ClF₃N₃O₂S m/z 536,1386; mesuré
25 536,1384.

Composé (I.7) : 1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH :
5 90/10, Rf = 0,45) suivi d'une recristallisation (MeOH/Pentane). Rendement 58%. Solide. Tf : 158-159°C. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm) : 1,7 (m, 4H, HNCH₂CH₂CH₂); 3,1-3,4 (m, 6H, HNCH₂ + CH₂CF₃ + CH₂N); 3,71 (d, 1H, ²J_{H,H} = 14,9 Hz, CH_AH_BSO₂); 4,05 (d, 1H, ²J_{H,H} = 14,9 Hz, CH_AH_BSO₂); 6,46 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, 1H quinoléine); 7,23 (se, 1H, =CH lactame); 7,35 (d, ³J_{H,H} =
10 7,0 Hz, 1H quinoléine); 7,56 (t, ³J_{H,H} = 7,4 Hz, 2H Ph); 7,67 (t, ³J_{H,H} = 7,4 Hz 1H Ph); 7,74 (se, 1H quinoléine); 7,86 (t, ³J_{H,H} = 8,3 Hz, 2H Ph); 8,04 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H quinoléine); 8,29 (d, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, 1H quinoléine). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,0 (t, ³J_{H,F} = 10,3 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm) : 26,8 (s, CH₂); 27,4 (s, CH₂); 30,3 (q, ²J_{C,F} = 31,3 Hz, CH₂CF₃); 39,9
15 (s, CH₂NH ou CH₂N); 43,6 (s, CH₂N ou CH₂NH); 61,1 (s, CH₂SO₂); 88,9 (s, Cq, COH); 99,7 (CH quinoléine); 118,6 (s, Cq quinoléine); 124,4 (s, CH quinoléine); 126,0 (s, CH quinoléine); 126,7 (q, ¹J_{C,F} = 275,9 Hz, CH₂CF₃); 127,2 (s, CH quinoléine); 129,3 (s, 2 x CH Ph); 129,8 (q, ³J_{C,F} = 3,3 Hz, CCH₂CF₃); 130,3 (s, 2 x CH Ph); 135,1 (s, CH Ph); 136,5 (s, Cq quinoléine);
20 141,6 (s, Cq Ph); 146,8 (s, =CH lactame); 149,2 (s, Cq quinoléine); 152,0 (s, CH quinoléine); 152,8 (s, Cq quinoléine); 170,0 (s, Cq CO lactame). IR (KBr, cm⁻¹) : 3392, 2937, 1701, 1505, 1449, 1368, 1255, 1146. SM(ESI⁺) : m/z = 568 [M+1], 570 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour : C₂₆H₂₅ClF₃N₃O₄S m/z 568,1284; mesuré 568,1281.

25

Composé (I.8) : 5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl₃ / MeOH :
30 90/10, Rf = 0,42) suivi d'une recristallisation (CHCl₃ à chaud). Rendement 36%. Solide. Tf : 127-129°C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1,6-1,7 (m, 4H, HNCH₂CH₂ + CH₂CH₂N); 2,9-3,0 (m, 1H, CH_AH_BCF₃); 3,0-3,3 (m, 4H, HNCH₂

+ CH_2N); 3,39 (d, 2H, $^2J_{H,H} = 15,0$ Hz, $CH_AH_BSO_2$); 3,5-3,6 (m, 1H, $CH_AH_BCF_3$); 3,94 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 15,0$ Hz, $CH_AH_BSO_2$); 5,75 (se, 1H, OH); 5,91 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 6,0$ Hz, 1H quinoléine); 7,2 (dd, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, $^4J_{H,H} = 1,8$ Hz, 1H quinoléine); 7,50 (se, 1H, =CH lactame); 7,5-7,6 (m, 5H Ph); 7,9-8,0 (m, 3H, quinoléine). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm) : -64,9 (t, $^3J_{H,F} = 10,7$ Hz, CH_2CF_3). RMN ^{13}C (CD_3OD , δ ppm) : 26,8 (s, CH_2); 27,5 (s, CH_2); 30,4 (q, $^2J_{C,F} = 31,6$ Hz, CH_2CF_3); 39,9 (s, CH_2NH ou CH_2N); 43,6 (s, CH_2NH ou CH_2N); 61,3 (s, CH_2SO_2); 88,9 (s, Cq, COH); 99,6 (s, CH quinoléine); 118,7 (s, Cq quinoléine); 124,3 (s, CH quinoléine); 126,0 (s, CH quinoléine); 126,9 (q, $^1J_{C,F} = 277,0$ Hz, CH_2CF_3); 127,4 (s, CH quinoléine); 129,8 (m, Cq, CCH_2CF_3); 130,5 (s, 2 x CH Ph); 131,1 (s, 2 x CH Ph); 136,3 (s, Cq quinoléine); 140,4 (s, Cq Ph, CCl); 141,4 (s, Cq Ph); 146,7 (s, =CH lactame); 149,4 (s, Cq quinoléine); 152,2 (s, CH quinoléine); 152,7 (s, Cq quinoléine); 170,0 (s, Cq CO lactame). SM (ESI⁺) : $m/z = 602$ [M+1], 604 [M(^{37}Cl)+1].

15

Composé (I.9) : *1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 90/10, $R_f = 0,2$) suivi d'une recristallisation (MeOH à chaud). Rendement 48%. Solide. T_f : 169-171°C. RMN 1H (CD_3OD , δ ppm) : 1,3-1,5 (m, 4H, $HNCH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,6-1,8 (m, 4H, $HNCH_2CH_2 + CH_2CH_2N$); 3,0-3,2 (m, 4H, $HNCH_2 + CH_2N$); 3,2-3,3 (m, 2H, CH_2CF_3); 3,4 (m, 1H, $CH_AH_B S$); 3,48 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 13,9$ Hz, $CH_AH_B S$); 6,51 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,8$ Hz, 1H quinoléine); 6,77 (se, 1H, =CH lactame); 7,1-7,3 (m, 5H, Ph); 7,40 (dd, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine); 7,77 (d, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine); 8,12 (d, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, 1H quinoléine); 8,33 (d, $^3J_{H,H} = 5,9$ Hz, 1H quinoléine). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm) : -64,6 (t, $^3J_{H,F} = 10,3$ Hz, CH_2CF_3). RMN ^{13}C (CD_3OD , δ ppm) : 27,6 (s, CH_2); 27,9 (s, CH_2); 29,1 (s, CH_2); 29,7 (s, CH_2); 30,3 (q, $^2J_{C,F} = 31,6$ Hz, CH_2CF_3); 39,9 (s, CH_2); 41,0 (s, CH_2); 43,6 (s, CH_2); 92,2 (s, Cq, COH); 99,6 (CH quinoléine); 118,6 (s, Cq quinoléine); 124,4 (s, CH quinoléine); 126,0 (s, CH quinoléine); 126,8 (q, $^1J_{C,F} = 276,0$ Hz, CH_2CF_3);

30

127,3 (s, CH quinoléine ou CH Ph); 127,8 (s, CH quinoléine ou CH Ph); 130,1 (s, 2xCH Ph); 130,3 (q, $^3J_{C,F} = 3,3$ Hz, CCH_2CF_3); 132,3 (s, 2xCH Ph); 136,4 (s, Cq quinoléine ou Cq Ph); 137,3 (s, Cq quinoléine ou Cq Ph); 147,4 (s, =CH lactame); 149,4 (s, Cq quinoléine); 152,1 (s, CH quinoléine); 152,9 (s, Cq quinoléine); 170,5 (s, Cq CO lactame). IR (KBr, cm^{-1}) : 3361, 2934, 1690, 1582, 1541, 1453, 1334, 1259, 1133. SM (ESI⁺) : $m/z = 564$ [M+1], 566 [M(^{37}Cl)+1]. SMHR : calculé pour : $C_{28}H_{29}ClF_3N_3O_2S$ m/z 564,1699; mesuré 564,1691.

10 **Composé (I.10)** : 5-((4-chlorophénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : $CHCl_3$ / MeOH : 90/10, $R_f = 0,37$). Rendement 62%. Solide. T_f : 183-185°C. RMN 1H ($CDCl_3$, δ ppm) : 1,3-1,5 (m, 4H, $HNCH_2CH_2CH_2CH_2$); 1,6-1,7 (m, 4H, $HNCH_2CH_2 + CH_2CH_2N$); 3,0-3,2 (m, 5H, $HNCH_2 + CH_2N + CH_AH_BCF_3$); 3,32 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 13,7$ Hz, CH_AH_B); 3,4 (m, 1H, $CH_AH_BCF_3$); 3,53 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 13,7$ Hz, CH_AH_B); 5,50 (se, 1H, OH); 6,24 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, 1H quinoléine); 6,81 (se, 1H, =CH lactame); 7,2 (m, 1H quinoléine); 7,2-7,3 (m, 4H Cl-Ph); 7,73 (d, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, 1H quinoléine); 7,84 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine); 8,19 (d, $^3J_{H,H} = 5,6$ Hz, 1H quinoléine). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm) : -65,0 (t, $^3J_{H,F} = 10,6$ Hz, CH_2CF_3). RMN ^{13}C (CD_3OD , δ ppm) : 27,7 (s, CH_2); 27,9 (s, CH_2); 29,2 (s, CH_2); 29,7 (s, CH_2); 30,3 (q, $^2J_{C,F} = 31,5$ Hz, CH_2CF_3); 40,0 (s, CH_2); 41,0 (s, CH_2); 43,9 (s, CH_2); 92,1 (s, Cq, COH); 99,6 (s, CH quinoléine); 118,7 (s, Cq quinoléine); 124,4 (s, CH quinoléine); 126,0 (s, CH quinoléine); 126,9 (q, $^1J_{C,F} = 275,7$ Hz, CH_2CF_3); 127,3 (s, CH quinoléine); 130,1 (s, 2xCH Cl-Ph); 130,5 (q, $^3J_{C,F} = 2,9$ Hz, CCH_2CF_3); 132,7 (s, 2xCH Cl-Ph); 133,7 (s, Cq Cl-Ph, CCl); 136,2 (s, Cq quinoléine); 136,5 (s, Cq Cl-Ph); 147,3 (s, =CH lactame); 149,3 (s, Cq quinoléine); 152,1 (s, CH quinoléine); 153,0 (s, Cq quinoléine); 170,4 (s, Cq CO lactame). SM(ESI⁺) : $m/z = 598$ [M+1], 600 [M(^{37}Cl)+1]. SMHR : calculé pour : $C_{28}H_{28}Cl_2F_3N_3O_2S$ m/z 598,1310 ; mesuré 598,1312.

Composé (I.11) : *5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

- 5 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl₃ / MeOH : 90/10, Rf = 0,38) suivi d'une recristallisation (CHCl₃ à chaud). Rendement 47%. Solide. Tf : 107-110°C. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1,2-1,3 (m, 4H, HNCH₂CH₂CH₂CH₂); 1,5-1,7 (m, 4H, HNCH₂CH₂ + CH₂CH₂N); 3,0-3,2 (m, 5H, HNCH₂ + CH₂CH₂N + CH_AH_BCF₃); 3,33 (d, 2H, ²J_{H,H} = 14,5 Hz, CH_AH_BSO₂);
- 10 3,4-3,5 (m, 1H, CH_AH_BCF₃); 3,91 (d, 1H, ²J_{H,H} = 14,5 Hz, CH_AH_BSO₂); 5,50 (se, 1H, OH); 6,21 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, 1H quinoléine); 7,2 (m, 1H quinoléine) 7,49 (se, 1H, =CH lactame); 7,57 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,6 Hz, 2H Cl-Ph); 7,7-7,8 (m, 2H quinoléine); 7,92 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,6 Hz, 2H Cl-Ph); 8,12 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, 1H quinoléine). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -65,0 (t, ³J_{H,F} = 10,6 Hz,
- 15 CH₂CF₃). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm) : 27,7 (s, CH₂); 27,9 (s, CH₂); 29,2 (s, CH₂); 29,7 (s, CH₂); 30,4 (q, ²J_{C,F} = 31,8 Hz, CH₂CF₃); 40,2 (s, CH₂NH ou CH₂N); 44,0 (s, CH₂NH ou CH₂N); 61,4 (s, CH₂SO₂); 88,9 (s, Cq, COH); 99,6 (s, CH quinoléine); 118,7 (s, Cq quinoléine); 124,4 (s, CH quinoléine); 126,0 (s, CH quinoléine); 126,9 (q, ¹J_{C,F} = 274,8 Hz, CH₂CF₃); 127,4 (se, CH
- 20 quinoléine); 130,0 (m, Cq, CCH₂CF₃); 130,5 (s, 2 x CH Cl-Ph); 131,2 (s, 2 x CH Cl-Ph); 136,4 (se, Cq quinoléine); 140,5 (s, Cq Cl-Ph, CCl); 141,5 (s, Cq Cl-Ph); 146,7 (s, =CH lactame); 149,5 (s, Cq quinoléine); 152,2 (s, CH quinoléine); 152,9 (s, Cq quinoléine); 169,9 (s, Cq CO lactame). SM (ESI⁺) : m/z = 630 [M+1], 632 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour : C₂₈H₂₈Cl₂F₃N₃O₄S
- 25 m/z 630,1208; mesuré 630,1208.

Composé (I.12) : *1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

- 30 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: MeOH; Rf=0,6). Rendement 46%. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,35 (s, 3H, NCH₃), 2,35

(m, 1H, CH₂), 2,70-3,05 (m, 6H, 2×CH₂ + CH₂CF₃), 3,28-3,41 (m, 4H, CH₂ + CH₂S), 3,66 (dt, 1H, ²J_{H,H} = 15,3 Hz, ³J_{H,H} = 2,7 Hz, CH₂), 5,68 (se, 1H, OH ou NH), 6,28 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.), 6,75 (se, 1H, =CH lactame), 7,20-7,28 (m, 5H, Ph), 7,35 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,1 Hz, CH quinol.), 7,86 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 7,93 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2,1 Hz, CH quinol.), 8,48 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -65,4 (t, ³J_{F,H} = 10,7 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 29,4 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz, CH₂CF₃), 36,9 (s, CH₂), 39,7 (s, CH₂), 41,2 (s, CH₂S), 41,6 (s, NCH₃), 55,5 (s, CH₂), 56,1 (s, CH₂), 89,1 (s, C_q, C(OH)CH₃), 98,6 (s, CH quinol.), 117,2 (s, C_q quinol.), 122,4 (s, CH quinol.), 125,1 (q, ¹J_{C,F} = 276,7 Hz, CF₃), 125,0 (s, CH quinol.), 126,9 (s, CH Ph), 127,6 (s, CH quinol.), 127,9 (q, ³J_{C,F} = 2,7 Hz, C_q, CCH₂CF₃), 129,0 (s, 2×CH Ph), 130,5 (s, 2×CH Ph), 134,9 (s, C_q Ph), 135,4 (s, C_q quinol.), 146,5 (s, =CH lactame), 148,5 (s, C_q quinol.), 149,9 (s, C_q quinol.), 151,3 (s, CH quinol.), 168,5 (s, C=O). SM (ESI⁺): *m/z* = 565 [M+1], 567 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour C₂₇H₂₉ClF₃N₄O₂S: *m/z* 565,1652; mesuré 565,1659. Analyse élémentaire : calculé : C 57,39%, H 4,99%, N 9,92%; mesuré : C 55,95%, H 4,98%, N 9,72%.

20 **Composé (I.13) :** 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: MeOH; R_f=0,5). Rendement 86%. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,23 (s, 3H, NCH₃), 2,36 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,2 Hz, CH₂), 2,70-3,15 (m, 6H, 2×CH₂ + CH₂CF₃), 3,30 (m, 2H, CH₂), 3,46 (d, 1H, ²J_{H,H} = 14,9 Hz, CH_AH_BSO₂), 3,77 (m, 2H, CH_AH_BSO₂ + CH₂), 5,66 (se, 1H, OH ou NH), 6,26 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.), 7,20 (se, 1H, =CH lactame), 7,38-7,48 (m, 3H, 2×CH Ph + CH quinol.), 7,60 (m, 1H, CH Ph), 7,80-7,92 (m, 4H, 2×CH Ph + 2×CH quinol.), 8,47 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -65,3 (t, ³J_{F,H} = 10,3 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 29,6 (q, ²J_{C,F} = 31,8 Hz, CH₂CF₃), 37,2 (s, CH₂), 39,7 (s, CH₂), 41,2 (s, NCH₃), 55,8 (s, CH₂), 55,9 (s, CH₂), 61,3 (CH₂SO₂),

85,7 (s, C_q, C(OH)CH₃), 98,6 (s, CH quinol.), 117,2 (s, C_q quinol.), 122,6 (s, CH quinol.), 125,0 (q, ¹J_{C,F} = 276,7 Hz, CF₃), 125,4 (s, CH quinol.), 127,3 (q, ³J_{C,F} = 2,7 Hz, C_q, CCH₂CF₃), 127,5 (s, CH quinol.), 128,0 (s, 2×CH Ph), 129,2 (s, 2×CH Ph), 134,0 (s, CH Ph), 135,3 (s, C_q quinol.), 139,9 (s, C_q Ph),
5 146,6 (s, =CH lactame), 148,2 (s, C_q quinol.), 150,0 (s, C_q quinol.), 151,1 (s, CH quinol.), 168,1 (s, C=O). SM (ESI⁺): *m/z* = 597 [M+1], 599 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR : calculé pour C₂₇H₂₉ClF₃N₄O₄S : *m/z* 597,1550 ; mesuré 597,1543. Analyse élémentaire : calculé : C 54,32%, H 4,73%, N 9,38% ; mesuré : C 53,84%, H 4,70%, N 9,62%.

10

Composé (I.14) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)-éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: MeOH; R_f=0,4).

15 Rendement 63%. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 2,75-2,98 (m, 6H, 3 x CH₂), 3,07 (q, 2H, ³J_{H,F} = 10,3 Hz, CH₂CF₃), 3,29 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,8 Hz, SCH_AH_B), 3,33 (m, 2H, CH₂), 3,43 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,8 Hz, SCH_AH_B), 5,60 (se, 1H, OH ou NH), 6,25 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.), 6,82 (se, 1H, =CH lactame), 7,15-7,33 (m, 6H, 5H Ph + CH quinol.), 7,76 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz,
20 CH quinol.), 7,88 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 1,9 Hz, CH quinol.), 8,40 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -65,2 (t, ³J_{F,H} = 10,3 Hz). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm): 30,3 (q, ²J_{C,F} = 31,3 Hz, CH₂CF₃), 39,7 (s, CH₂), 41,0 (s, CH₂), 43,1 (s, CH₂), 47,9 (s, CH₂), 49,0 (s, CH₂), 91,3 (s, C_q, C(OH)CH₃), 99,6 (s, CH quinol.), 118,6 (s, C_q quinol.), 124,3 (s, CH quinol.), 125,9 (s, CH quinol.), 126,7 (q, ¹J_{C,F} = 276,1 Hz, CF₃), 127,5 (s, CH Ph), 127,8 (s, CH quinol.), 129,5 (q, ³J_{C,F} = 2,9 Hz, C_q, CCH₂CF₃), 130,0 (s, 2×CH Ph), 131,4 (s, 2×CH Ph), 136,2 (s, C_q Ph), 136,9 (s, C_q quinol.), 148,1 (s, =CH lactame),
25 149,4 (s, C_q quinol.), 152,3 (s, CH quinol.), 152,4 (s, C_q quinol.), 170,7 (s, C=O). SMHR : calculé pour C₂₆H₂₇ClF₃N₄O₂S : *m/z* 551,1495 ; mesuré 551,1498. Analyse élémentaire : calculé : C 56,67%, H 4,76%, N 10,17% ;
30 trouvé : C 55,89%, H 4,73%, N 9,67%.

Composé (I.15): *5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(7-chloro-3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/AcOEt 50:50). Rendement: 48 %. Solide. T_f : 99-103°C. RMN ^1H (CDCl₃, δ ppm): 1,8 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂N), 3,0-3,2 (m, 3H, CH₂CF₃ + NCH_AH_B), 3,38 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14,4$ Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 3,5-3,6 (m, 1H, NCH_AH_B), 3,8-3,9 (m, 2H, CH₂N), 3,89 (d, $^2J_{\text{H,H}} = 14,4$ Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 6,1 (se, 1H, OH), 7,30 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9,1$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 2,1$ Hz, 1H), 7,32 (se, 1H, =CH lactame), 7,58 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 7,9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, 2H Ph), 7,69 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, 1H Ph), 7,74 (d, $^4J_{\text{H,H}} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine), 7,92 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 7,4$ Hz, 2H Ph), 8,04 (d, $^3J_{\text{H,H}} = 9,1$ Hz, 1H quinoléine), 8,63 (q, $^5J_{\text{H,F}} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine), 10,60 (se, 1H, NH). RMN ^{19}F (CDCl₃, δ ppm): -68,7 (d, $^5J_{\text{H,F}} = 2,1$ Hz, 3F, COCF₃), -65,3 (t, $^3J_{\text{H,F}} = 10,3$ Hz, 3F, CH₂CF₃). RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm): 26,2 (s, CH₂CH₂N), 28,1 (s, CH₂CH₂N), 29,8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 31,8$ Hz, CH₂CF₃), 38,6 (s, CH₂N ou CH₂NH), 48,6 (s, CH₂N ou CH₂NH), 61,4 (s, CH₂SO₂), 87,8 (s, C_q, COH), 104,1 (s, C_q quinoléine), 116,9 (s, C_q quinoléine), 117,1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 290,2$ Hz, COCF₃), 125,1 (q, $^1J_{\text{C,F}} = 276,8$ Hz, CH₂CF₃), 126,0 (s, CH quinoléine), 128,1 (s, 2 x CH Ph), 128,3 (s, CH quinoléine), 128,4 (s, CH quinoléine), 129,3 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 2,8$ Hz, C_q, CCH₂CF₃), 129,6 (s, 2 x CH Ph), 134,5 (s, CH arom), 139,6 (s, C_q arom), 139,9 (s, C_q arom), 144,5 (s, =CH lactame), 150,3 (s, C_q quinoléine), 152,2 (q, $^4J_{\text{C,F}} = 5,5$ Hz, NCHCOCF₃), 158,1 (s, C_q quinoléine), 168,1 (s, C_q, CO lactame), 179,8 (q, $^2J_{\text{C,F}} = 34,6$ Hz, COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹): 3300-3100, 3078, 2925, 1709, 1645, 1585, 1456, 1312, 1259, 1148. SM (ESI⁺): $m/z = 666$ [M(³⁷Cl)+H], 664 [M+H]. SMHR: calculé pour C₂₈H₂₅ClF₆N₃O₅S m/z 664,1108, mesuré 664,1124.

Composé (I.16): *5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / éther de pétrole : 70/30, Rf = 0,36) suivi d'une recristallisation (CH₂Cl₂/éther de pétrole). Rendement 30%. Solide marron. Tf : 148-149°C. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm) : 1,8-1,9 (m, 4H, HNCH₂CH₂CH₂); 3,0-3,2 (m, 3H, CH₂CF₃ + CH_AH_BN); 3,35 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,9 Hz, CH_AH_BS); 3,53 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,9 Hz, CH_AH_BS); 3,55 (d, 1H, ²J_{H,H} = 13,6 Hz, CH_AH_BN); 3,7-3,9 (m, 2H, HNCH₂); 6,74 (se, 1H, =CH lactame); 7,2-7,4 (m, 6H, Ph + 1H quinoléine); 7,70 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 8,1 Hz, ³J_{H,H} = 7,0 Hz, 1H quinoléine); 7,85 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8,3 Hz, 1H quinoléine); 8,12 (d, 1H, ³J_{H,H} = 8,3 Hz, 1H quinoléine); 8,70 (d, ⁵J_{H,F} = 2,1 Hz, 1H quinoléine); 10,6 (se, 1H, NH). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm) : -68,6 (s, 3F, COCF₃); -65,3 (t, 3F, ³J_{H,F} = 10,3 Hz, CH₂CF₃). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm) : 26,9 (s, CH₂); 29,0 (s, CH₂); 30,3 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz, CH₂CF₃); 39,3 (s, CH₂); 40,9 (s, CH₂); 49,9 (s, CH₂); 92,2 (s, Cq, COH); 105,0 (s, Cq quinoléine); 118,7 (q, ¹J_{C,F} = 289,8 Hz, COCF₃); 120,0 (s, Cq quinoléine); 126,7 (s, CH quinoléine); 126,8 (q, ¹J_{C,F} = 276,0 Hz, CH₂CF₃); 127,8 (s, CH quinoléine); 128,7 (s, CH quinoléine); 129,6 (s, CH quinoléine); 130,1 (s, 2xCH Ph); 130,2 (q, ³J_{C,F} = 2,7 Hz, CCH₂CF₃); 132,3 (s, 2xCH Ph); 134,6 (s, CH Ph); 137,2 (s, Cq Ph); 147,5 (s, =CH lactame); 150,4 (s, Cq quinoléine); 152,1 (q, ⁴J_{C,F} = 5,5 Hz, CH quinoléine, NCHCCOCF₃); 159,9 (s, Cq quinoléine); 170,7 (s, Cq, CO lactame); 180,3 (q, ²J_{C,F} = 33,4 Hz, Cq, COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹) : 3428, 3078, 2926, 1708, 1638, 1591, 1542, 1459, 1260, 1192. SM(ESI⁺) : m/z = 630 [M+1+MeOH], 598 [M+1], 580 [M+1-H₂O]. SMHR : calculé pour : C₂₈H₂₅F₆N₃O₃S m/z 598,1599; mesuré 598,1582.

25 Composé (I.17): *5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : Et₂O/CH₂Cl₂ 1/2). Rendement: 73 %. Solide. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,63 (me, 1H, OH), 1,8-1,9 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂N), 3,1-3,2 (m, 3H, CH₂CF₃ + NCH_AH_B), 3,38 (d, ²J_{H,H} = 14,1 Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 3,5-3,6 (m, 1H, NCH_AH_B), 3,85 (d, ²J_{H,H} = 14,1 Hz, 1H, CH_AH_BSO₂), 3,9 (m, 2H, CH₂N), 7,31 (se, =CH lactame), 7,41 (dd,

$^3J_{H,H} = 7,7$ Hz, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 1H quinoléine), 7,61 (dd, $^3J_{H,H} = 8,1$ Hz, $^3J_{H,H} = 7,2$ Hz, 2H Ph), 7,73 (m, 2H), 7,89 (d, $^3J_{H,H} = 8,9$ Hz, 1H quinoléine), 7,94 (d, $^3J_{H,H} = 7,4$ Hz, 2H Ph), 8,19 (d, $^3J_{H,H} = 8,5$ Hz, 1H quinoléine), 8,78 (m, 1H), 10,6 (se, 1H, NH). RMN ^{19}F (CDCl₃, δ ppm): -68,6 (m, 3F, COCF₃), -65,3 (t, $^3J_{H,F} = 11,6$ Hz, 3F, CH₂CF₃). RMN ^{13}C (CD₃OD, δ ppm): 26,9 (s, CH₂CH₂N), 28,9 (s, CH₂CH₂N), 30,4 (q, $^2J_{C,F} = 31,6$ Hz, CH₂CF₃), 39,5 (s, CH₂N ou CH₂NH), 49,5 (s, CH₂N ou CH₂NH), 61,0 (s, CH₂SO₂), 88,8 (s, C_q, COH), 118,7 (q, $^1J_{C,F} = 288,0$ Hz, COCF₃), 120,0 (s, C_q quinoléine), 120-125 (CH₂CF₃, non visible), 126,8 (s, CH quinoléine), 128,8 (s, CH quinoléine), 129,3 (s, 2 x CH Ph), 129,6 (s, CH quinoléine), 129,8 (q, $^3J_{C,F} = 3,3$ Hz, C_q, CCH₂CF₃), 130,3 (s, 2 x CH Ph), 134,6 (s, CH), 135,0 (s, CH), 141,6 (s, C_q Ph), 146,8 (s, =CH lactame), 150,4 (s, C_q quinoléine), 152,1 (q, $^4J_{C,F} = 4,9$ Hz, NCHCOCF₃), 159,8 (s, C_q quinoléine), 170,0 (s, CO lactame), 180,4 (q, $^2J_{C,F} = 34,4$ Hz, COCF₃). IR (KBr, cm⁻¹): 3071, 2927, 1708, 1642, 1619, 1590, 1536, 1458, 1259, 1197, 1150. SM (ESI⁺): $m/z = 630$ [M+H], 535. SMHR: calculé pour C₂₈H₂₆F₆N₃O₅S m/z 630,1497, mesuré 630,1509.

Composé (I.18): 5-hydroxy-5-(phénylesulfonylméthyl)-1-(6-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : CHCl₃ / MeOH : 97/3, R_f = 0,35). Rendement 75%. Solide jaune. Tf : 174-176°C. RMN 1H (CDCl₃ δ ppm) : 1,3-1,4 (m, 2H, CH₂); 1,5-1,6 (m, 2H, CH₂); 1,6-1,7 (m, 2H, CH₂); 1,8-1,9 (m, 2H, CH₂); 3,0-3,1 (m, 3H, CH₂N + CH_AH_BCF₃); 3,32 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,2$ Hz, CH_AH_BSO₂); 3,4-3,5 (m, 1H, CH_AH_BCF₃); 3,84 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,2$ Hz, CH_AH_BSO₂); 3,9-4,0 (m, 2H, CH₂NH); 4,9 (se, 1H, OH); 7,3 (se, 1H, =CH lactame); 7,4-7,5 (m, 1H quinoléine); 7,6-7,7 (m, 1H quinoléine); 7,7-7,8 (m, 3H, 2H Ph + 1H quinoléine); 7,9-8,0 (m, 3H Ph); 8,25 (d, $^3J_{C,H} = 7,8$ Hz, 1H quinoléine); 8,82 (m, 1H quinoléine); 10,7 (se, 1H, NH). RMN ^{19}F (CDCl₃, δ ppm) : -68,5 (d, 3F, $^5J_{F,H} = 2,3$ Hz, COCF₃); -65,1 (t, $^3J_{H,F} = 10,5$ Hz, CH₂CF₃). RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm) : 26,3 (s, CH₂); 26,7 (s, CH₂); 28,8 (s, CH₂); 29,8 (q, $^2J_{C,F} = 31,8$ Hz, CH₂CF₃); 30,5 (s, CH₂); 39,2 (s, CH₂NH); 49,1

(s, CH_2N); 81,6 (s, CH_2SO_2); 87,7 (s, Cq, COH); 104,1 (s, Cq quinoléine); 117,2 (q, $^1J_{C,F} = 290,0$ Hz, $COCF_3$); 118,7 (s, Cq quinoléine); 125,1 (q, $^1J_{C,F} = 277,3$ Hz, CH_2CF_3); 125,4 (s, CH quinoléine); 127,1 (s, CH quinoléine); 127,3 (s, 2xCH Ph); 129,3 (q, $^3J_{C,F} = 2,7$ Hz, CCH_2CF_3); 129,3 (s, CH quinoléine);
 5 129,6 (s, 2xCH Ph); 133,4 (s, CH Ph); 134,4 (s, CH quinoléine); 139,9 (s, Cq Ph); 144,1 (s, =CH lactame); 149,6 (s, Cq quinoléine); 151,3 (q, CH quinoléine, $^4J_{C,F} = 5,3$ Hz, $NCHCCOCF_3$); 158,8 (s, Cq quinoléine); 167,8 (s, Cq, CO lactame); 179,8 (q, $^2J_{C,F} = 34,4$ Hz, Cq, $COCF_3$). SM(ESI⁺) : m/z 658 [M+1], 676 [M+1+H₂O], 690 [M+1+MeOH]. SMHR : calculé pour :
 10 $C_{30}H_{29}F_6N_3O_5S$ m/z 658,1810; mesuré 658,1806.

Composé (I.19): *5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-5-hydroxy-1-(6-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one*

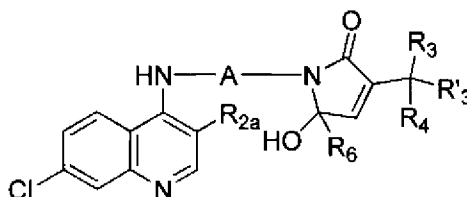
15 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : $CHCl_3$ / MeOH : 97/3, Rf = 0,37). Rendement 51%. Solide jaune. Tf : 177-180°C. RMN 1H ($CDCl_3$ δ ppm) : 1,3-1,4 (m, 2H, CH_2); 1,5-1,6 (m, 2H, CH_2); 1,6-1,7 (m, 2H, CH_2); 1,7-1,9 (m, 2H, CH_2); 3,0-3,2 (m, 3H, $CH_2N + CH_AH_BCF_3$); 3,30 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,3$ Hz, $CH_AH_BSO_2$); 3,4-3,5 (m, 1H, $CH_AH_BCF_3$); 3,85 (d, 1H, $^2J_{H,H} = 14,3$ Hz, $CH_AH_BSO_2$); 3,9-4,0 (m, 2H, CH_2NH); 4,9 (se, 1H, OH); 7,4 (se, 1H, =CH lactame); 7,4-7,5 (m, 1H quinoléine); 7,5-7,6 (m, 2H, 2H Cl-Ph); 7,8-7,9 (m, 3H, 2H Cl-Ph + 1H quinoléine); 8,23 (d, $^3J_{H,H} = 7,9$ Hz, 1H quinoléine); 8,78 (d, $^5J_{H,F} = 2,1$ Hz, 1H quinoléine); 10,7 (se, 1H, NH). RMN ^{19}F ($CDCl_3$, δ ppm) : -68,5 (d, 3F, $^5J_{F,H} = 2,1$ Hz, $COCF_3$); -65,2 (t, $^3J_{H,F} = 10,5$ Hz, CH_2CF_3). RMN ^{13}C (CD_3OD , δ ppm) : 26,3 (s, CH_2); 26,7 (s, CH_2); 28,8 (s, CH_2); 29,7 (q, $^2J_{C,F} = 31,8$ Hz, CH_2CF_3); 30,4 (s, CH_2); 39,1 (s, CH_2NH); 49,0 (s, CH_2N); 62,0 (s, CH_2SO_2); 87,7 (s, Cq, COH); 104,0 (Cq quinoléine); 117,3 (q, $^1J_{C,F} = 290,0$ Hz, $COCF_3$); 118,7 (s, Cq quinoléine); 125,1 (q, $^1J_{C,F} = 276,7$ Hz, CH_2CF_3); 125,4 (s, CH quinoléine); 127,1 (s, CH quinoléine); 129,1 (s, CH quinoléine); 129,3 (q, $^3J_{C,F} = 2,7$ Hz, CCH_2CF_3); 129,7 (s, 2xCH Cl-Ph); 129,8 (s, 2xCH Cl-Ph); 133,4 (s, CH quinoléine); 138,7 (s, Cq Cl-Ph); 141,0 (s, Cq, Cl-Ph); 144,3 (s, =CH lactame); 149,3 (s,

25
30

Cq quinoléine); 151,1 (q, CH quinoléine, $^4J_{C,F} = 5,2$ Hz, $NCHCOCF_3$); 158,8 (s, Cq quinoléine); 167,8 (s, Cq, CO lactame); 179,8 (q, $^2J_{C,F} = 34,4$ Hz, Cq, $COCF_3$). SM(ESI⁺) : $m/z = 692$ [M+1], 710 [M+1+H₂O], 724 [M+1+MeOH]. SMHR : calculé pour : C₃₀H₂₉ClF₆N₃O₅S m/z 692,1421 ; mesuré 692,1421.

5

C/Protocole de synthèse des composés (I.20) à (I.34) de formule :



La nature des substituants A, R₆, R₄, R₃ et R'₃ étant données dans le

TABLEAU 3 ci-dessous.

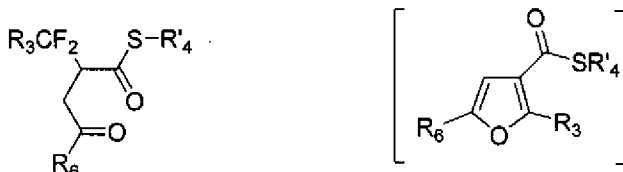
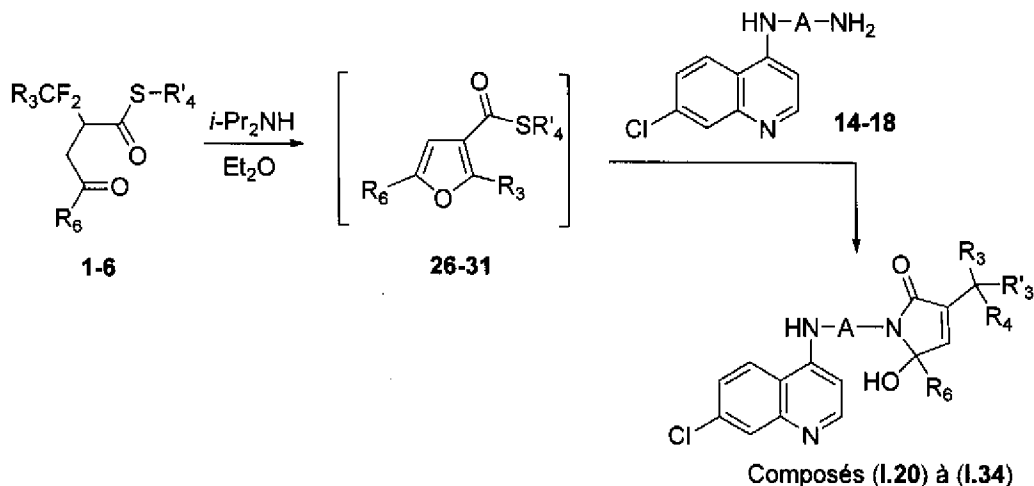
10

TABLEAU 3

Composé	A	R ₆	R ₄	R ₃	R' ₃
I.20	A = -(CH ₂) ₃ -	Me	SEt	CF ₃	H
I.21	A = -(CH ₂) ₄ -	Me	SEt	CF ₃	H
I.22	A = -(CH ₂) ₆ -	Me	SEt	CF ₃	H
I.23	A = -(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -	Me	SEt	CF ₃	H
I.24	A = -(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -	Me	SEt	CF ₃	H
I.25	A = -(CH ₂) ₃ -	Me	SEt	-CR ₃ R' ₃ : -C=CFCF ₂ H	
I.26	A = -(CH ₂) ₆ -	Me	SEt	-CR ₃ R' ₃ : -C=CFCF ₂ H	
I.27	A = -(CH ₂) ₃ -	Me	SEt	-CR ₃ R' ₃ : -C=CFCF ₃	
I.28	A = -(CH ₂) ₃ -	Me	SEt	CF ₂ CF ₃	H
I.29	A = -(CH ₂) ₃ -	Me	SCH ₂ Ph	CF ₃	H
I.30	A = -(CH ₂) ₃ -	Ph	SEt	CF ₃	H
I.31	A = -(CH ₂) ₆ -	Ph	SEt	CF ₃	H
I.32	A = -(CH ₂) ₃ -	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	SEt	CF ₃	H
I.33	A = -(CH ₂) ₆ -	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	SEt	CF ₃	H
I.34	A = -(CH ₂) ₂ -NMe-(CH ₂) ₂ -	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	SEt	CF ₃	H

Les composés (I.20) à (I.34) sont préparés conformément au **SCHEMA 6** ci-dessous.

SCHEMA 6



$\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **1**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Ph}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **2**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = p\text{BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **3**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Bn}$: **4**
 $\text{R}_3 = (\text{CF}_2)_2\text{H}$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **5**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **6**

$\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **26**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Ph}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **27**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = p\text{BrC}_6\text{H}_4$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **28**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Bn}$: **29**
 $\text{R}_3 = (\text{CF}_2)_2\text{H}$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **30**
 $\text{R}_3 = \text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{R}_6 = \text{Me}$, $\text{R}'_4 = \text{Et}$: **31**

5

Protocole de synthèse des composés (I.20) à (I.34)

La diisopropylamine (134 μL , 0,964 mmol) est ajoutée à la solution de γ -cétothioester **1** (120 mg, 0,482 mmol) dans l'éther diéthylique (3 mL). Le mélange est agité pendant 15 h à température ambiante. La formation du furane intermédiaire **26** est contrôlée en RMN ^{19}F , ensuite l'amine **14** (170 mg, 0,723 mmol) est ajoutée. L'addition de ~ 10 gouttes de MeOH est nécessaire pour solubiliser complètement l'amine. Le mélange réactionnel est agité pendant 7 h à température ambiante. La fin de la réaction est contrôlée par RMN ^{19}F . Les solvants sont évaporés sous vide puis le brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt/MeOH 95/5) pour donner 82 mg (rendement : 36%) du composé (I.20).

Composé (I.20) : *1-(3-(7-Chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one.*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 95/5, R_f = 0,32) puis recristallisation dans éther de pétrole / CH₂Cl₂.

- 5 Rendement 36% (pour les deux étapes à partir du composé **1**; mélange ~52/48 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. IR (KBr, cm⁻¹): 3383, 3070, 2935, 1686, 1585, 1453, 1254, 1147. SM (ESI⁺): *m/z* = 474 [M+1], 476 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₁H₂₄ClF₃N₃O₂S *m/z* 474,1230, mesuré 474,1233.
- 10 Diastéréoisomère majoritaire : RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,26 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,62 (s, 3H, C(OH)CH₃), 1,9-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,7-2,9 (m, 2H, CH₂S), 3,0-3,8 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂N), 4,28 (m, 1H, CHCF₃), 6,06 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H), 6,4-6,6 (me, 1H, OH ou NH), 6,99 (se, 1H, =CH lactame), 7,2 (m, 1H), 7,61 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, ⁴J_{H,H} = 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -69,1 (d, ³J_{H,F} = 8,8 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14,3 (s, CH₃CH₂S), 22,8 (s, CH₂CH₂N), 23,7 (s, CH₃C(OH)), 27,4 (s, CH₂S), 36,1 (s, CH₂N), 40,3 (s, CH₂N), 41,5 (m, CHCF₃), 89,0 (s, C_q, α(OH)), 98,3 (s, CH), 110,0 (s, C_q), 117,0 (s, C_q), 115-125 (CF₃, non visible), 122,4 (s, CH), 125,7 (s, CH), 126,2 (s, CH), 130,6 (s, C_q, CCHCF₃), 135,9 (s, C_q), 146,7 (s, =CH lactame), 149,7 (s, CH), 151,0 (s, C_q), 168,0 (s, C_q, C=O).
- 15
- 20

- Diastéréoisomère minoritaire (données sélectionnées) : RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,34 (t, ³J_{H,H} = 7,4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,63 (s, 3H, C(OH)CH₃), 1,9-2,1 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2,7-2,9 (m, 2H, CH₂S), 3,0-3,8 (m, 4H, NCH₂CH₂CH₂N), 4,28 (m, 1H, CHCF₃), 6,04 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H), 6,4-6,6 (me, 1H, OH ou NH), 6,99 (se, 1H, =CH lactame), 7,2 (m, 1H), 7,56 (d, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, ⁴J_{H,H} = 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, ³J_{H,H} = 5,8 Hz, 1H). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -68,7 (d, ³J_{H,F} = 8,8 Hz). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 14,2 (s, CH₃CH₂S), 22,8 (s, CH₂CH₂N), 23,7 (s, CH₃C(OH)), 27,4 (s, CH₂S), 36,1 (s, CH₂N), 40,3 (s, CH₂N), 41,5 (m, CHCF₃), 89,2 (s, C_q, α(OH)), 98,3 (s, CH), 110,0 (s, C_q), 117,0 (s, C_q), 115-125 (CF₃, non visible), 122,4 (s, CH), 125,7 (s, CH), 126,2
- 25
- 30

(s, CH), 130,6 (s, C_q, CCHCF₃), 135,9 (s, C_q), 146,9 (s, =CH lactame), 149,7 (s, CH), 151,0 (s, C_q), 168,0 (s, C_q, C=O).

Composé (I.21) : 1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(1-
5 (éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH (10/1), R_f = 0,4), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂ / hexane. Rendement 25% (pour les deux étapes à partir du γ -cétouthioester **1**; mélange (45/55) des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM
10 (ESI⁺): *m/z* = 488 [M+1], 490 [M(³⁷Cl)+H], 470 [M+1-H₂O]. SMHR: calculé pour C₂₂H₂₆ClF₃N₃O₂S *m/z* 488,1386, mesuré 488,1389. Analyse élémentaire : calculé : C 54,15%, H 5,16%, N 8,61%; mesuré : C 53,83%, H 5,03%, N 8,34%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères
15 (~35/65) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,22 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ dia. majo.), 1,32 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ dia. mino.), 1,61 (s, 2 x 3H, 2 x CH₃), 1,68-1,87 (m, 2 x 2H, 2 x CH₂), 2,69-2,83 (m, 2 x 2H, 2 x CH₂CH₃), 2,9-3,7 (m, 2 x 2H, 2 x CH₂, NCH₂ et NHCH₂), 4,21-4,33 (m, 2 x 1H, 2 x CHCF₃), 5,36 (se, 1H, OH ou NH dia. mino.), 5,47 (se, 1H, OH ou NH
20 dia. majo.), 6,01 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, CH quinol. dia. mino.), 6,05 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, CH quinol. dia. majo.), 6,97 (se, 1H, =CH lactame dia. majo.), 6,98 (se, 1H, =CH lactame dia. mino.), 7,19 (d, 2 x 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, 2 x CH quinol.), 7,56 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol. dia. mino.), 7,59 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol. dia. majo.), 7,82 (s, 2 x 1H, 2 x CH quinol.), 8,15
25 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, CH quinol. dia. mino.), 8,17 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, CH quinol. dia. majo.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -69,0 (d, ³J_{F,H} = 8,5 Hz, dia. majo.), -68,7 (d, ³J_{F,H} = 8,5 Hz, dia. mino.). RMN ¹³C (CD₃OD, δ ppm): 14,5 (s, CH₃CH₂S dia. majo.), 14,7 (s, CH₃CH₂S dia. mino.), 23,7 (s, 2 x C(OH)CH₃), 26,8 (s, CH₂), 27,7 (s, CH₂), 27,7 (s, CH₂), 28,0 (s, CH₂), 39,5 (s, CH₂), 42,3 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz, CHCF₃ dia. majo.), 42,4 (q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz,
30 CHCF₃ dia. mino.), 43,6 (s, CH₂), 89,8 (s, C_q, C(OH)CH₃ dia. majo.), 89,9 (s, C_q, C(OH)CH₃ dia. mino.), 99,6 (s, CH quinol.), 118,7 (s, C_q quinol.), 124,3 (s,

CH quinol.), 125,9 (s, CH quinol.), 127,4 (s, CH quinol.), 127,41 (q, $^1J_{C,F}$ = 278,0 Hz, CF₃ dia. majo.), 127,49 (q, $^1J_{C,F}$ = 278,0 Hz, CF₃ dia. mino.), 131,6 (m, C_q, CCHCF₃), 136,3 (s, C_q quinol.), 147,7 (s, =CH lactame dia. mino.), 148,1 (s, =CH lactame dia. majo.), 149,5 (s, C_q quinol.), 152,3 (s, CH quinol.), 152,7 (s, C_q quinol.), 168,78 (s, CO dia. majo.), 168,81 (s, CO dia. mino.).

Composé (I.22) : *1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one*

10 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 95/5, R_f = 0,27). Rendement 52% (pour les deux étapes à partir du composé **1**; mélange ~50/50 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. IR (KBr, cm⁻¹) : 3341, 2929, 2854, 1690, 1581, 1450, 1249. SM (ESI⁺): *m/z* = 516 [M+1], 518 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₄H₃₀ClF₃N₃O₂S *m/z* 516,1699, mesuré 516,1684.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~50/50) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,2-1,5 (m, 2 x 9H, 2 x ((CH₂)₃ + CH₃)), 1,62 (m, 3H, CH₃CH₂ 1^{er} dia.), 1,63 (m, 3H, CH₃CH₂ 2^{ème} dia.), 1,6-1,8 (m, 2 x 2H, 2 x CH₂), 2,6-2,8 (m, 2 x 2H, 2 x CH₂CH₃), 3,2-3,4 (m, 6H, NCH₂ ou NHCH₂), 3,5-3,6 (m, 2H, NCH₂ ou NHCH₂), 4,1-4,3 (m, 2 x 1H, 2 x CHCF₃), 5,4-5,6 (me, 2 x 1H, OH ou NH), 6,31 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ = 5,5 Hz, CH quinol. 1^{er} dia.), 6,32 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ = 5,5 Hz, CH quinol. 2^{ème} dia.), 6,88 (se, 2 x 1H, 2 x =CH lactame), 7,30 (d, 2 x 1H, $^3J_{H,H}$ = 8,9 Hz, 2 x CH quinol.), 7,75 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ = 8,9 Hz, CH quinol. 1^{er} dia.), 7,77 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ = 8,9 Hz, CH quinol. 2^{ème} dia.), 7,90 (m, 2 x 1H, 2 x CH quinol.), 8,36 (d, 2 x 1H, $^3J_{H,H}$ = 5,5 Hz, 2 x CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -69,1 (d, $^3J_{F,H}$ = 8,8 Hz, 1^{er} dia.), -68,9 (d, $^3J_{F,H}$ = 8,8 Hz, 2^{ème} dia.). RMN ¹³C (CD₃OD + 3 gouttes DMSO-d₆, δ ppm): 14,7 (s, CH₃CH₂S 1^{er} dia.), 14,9 (s, CH₃CH₂S 2^{ème} dia.), 24,0 (s, 2 x C(OH)CH₃), 27,7 (s, CH₂), 27,86 (s, CH₂), 27,90 (s, CH₂), 29,2 (s, CH₂), 29,92 (s, CH₂ 1^{er} dia.), 29,94 (s, CH₂ 2^{ème} dia.), 39,60 (s, CH₂ 1^{er} dia.), 39,64 (s, CH₂ 2^{ème} dia.), 42,2 (q, $^2J_{C,F}$ = 31,3 Hz, CHCF₃ 1^{er} dia.), 42,3 (q, $^2J_{C,F}$ = 31,3 Hz, CHCF₃ 2^{ème} dia.), 43,9 (s, CH₂), 89,55 (s, C_q,

$\alpha(\text{OH})\text{CH}_3$ 1^{er} dia.), 89,66 (s, C_q, $\alpha(\text{OH})\text{CH}_3$ 2^{ème} dia.), 99,7 (s, CH quinol.), 118,6 (s, C_q quinol.), 124,8 (s, CH quinol.), 126,0 (s, CH quinol.), 127,2 (s, CH quinol.), 127,45 (q, ¹J_{C,F} = 277,1 Hz, CF₃ 1^{er} dia.), 127,49 (q, ¹J_{C,F} = 277,1 Hz, CF₃ 2^{ème} dia.), 131,3 (m, C_q, CCHCF₃), 136,2 (s, C_q quinol.), 147,7
 5 (s, =CH lactame 1^{er} dia.), 148,1 (s, =CH lactame 2^{ème} dia.), 149,1 (s, C_q quinol.), 152,1 (s, CH quinol.), 152,8 (s, C_q quinol.), 168,27 (s, CO 1^{er} dia.), 168,30 (s, CO 2^{ème} dia.).

Composé (I.23) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-éthyl)(méthyl)-
 10 amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-
 pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : MeOH ; R_f = 0,55). Rendement 26% (pour les deux étapes à partir du composé **1**; mélange ~0,85/1 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM
 15 (ESI⁺): *m/z* = 517 [M+1], 519 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₃H₂₉ClF₃N₄O₂S *m/z* 517,1652, mesuré 517,1657. Analyse élémentaire : calculé : C 53,43%, H 5,46%, N 10,84%; mesuré : C 53,68%, H 5,43%, N 11,06%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères
 20 (~0,85/1) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,10 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ major), 1,26 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ minor), 1,52 (s, 2 x 3H, 2 x CH₃), 2,34 (s, 3H, NCH₃ minor), 2,36 (s, 3H, NCH₃ major), 2,44-2,90 (m, 6H, 2 x CH₂ + CH₂S), 3,23-3,35 (m, 3H, CH₂), 3,96 (m, 1H, CH₂), 4,15 (m, 1H, CHCF₃), 5,94 (se, 1H, OH ou NH), 6,26 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.
 25 minor), 6,27 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol. major), 6,95 (se, 1H, =CH lactame), 7,28-7,35 (m, 1H, CH quinol.), 7,84-7,89 (m, 2H, CH quinol.), 8,42 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -68,9 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz, minor), -69,0 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz, major). RMN ¹³C (CDCl₃, δ ppm): 13,9 (s, CH₃CH₂S major), 14,0 (s, CH₃CH₂S minor), 24,0 (s, 2 x C(OH)CH₃),
 30 27,2 (s, CH₂ major), 27,3 (s, CH₂ minor), 36,8 (s, CH₂), 39,9 (s, CH₂ minor), 40,0 (s, CH₂ major), 41,1 (q, ²J_{C,F} = 31,6 Hz, CHCF₃ major), 41,2 (q, ²J_{C,F} = 31,6 Hz, CHCF₃ minor), 41,7 (s, NCH₃ minor), 41,9 (s, NCH₃ major), 55,7 (s,

CH₂ minor), 55,8 (s, CH₂ major), 56,2 (s, CH₂ major), 56,6 (s, CH₂ minor), 87,1 (s, C_q, C(OH)CH₃ major), 87,3 (s, C_q, C(OH)CH₃ minor), 98,6 (s, CH quinol.), 117,2 (s, C_q quinol. minor), 117,3 (s, C_q quinol. major), 120,2 (s, C_q quinol. minor), 120,3 (s, C_q quinol. major), 122,4 (s, CH quinol. minor),
 5 122,5 (s, CH quinol. major), 125,8 (q, ¹J_{C,F} = 278,9 Hz, CF₃), 127,4 (s, CH quinol. minor), 127,5 (s, CH quinol. major), 129,5 (s, C_q quinol.), 135,1 (m, C_q, CCHCF₃), 146,8 (s, =CH lactame), 148,2 (s, CH quinol. minor), 148,3 (s, CH quinol. major), 150,1 (s, C_q quinol.), 151,1 (s, CH quinol.), 167,0 (s, CO major), 167,1 (s, CO minor).

10

Composé (I.24) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)-éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : MeOH ; R_f = 0,3),
 15 suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/hexane. Rendement 19% (pour les deux étapes à partir du composé **1**; mélange ~1/0,3 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SMHR: calculé pour C₂₂H₂₇ClF₃N₄O₂S *m/z* 503,1495, mesuré 503,1491. Analyse élémentaire : calculé : C 52,53%, H 5,21%, N 11,14%; mesuré: C 52,48%, H 5,18%, N 11,17%.

20 Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~1/0,3) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,12 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ minor), 1,20 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ major), 1,44 (s, 2 x 3H, 2 x CH₃), 2,55-3,04 (m, 6H, 2 x CH₂ + CH₂S), 3,09-3,18 (m, 1H, CH₂), 3,33 (m, 2H, CH₂), 3,91 (m, 1H, CH₂), 4,13 (m, 1H, CHCF₃), 6,25 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4
 25 Hz, CH quinol.), 6,30 (se, 1H, OH ou NH), 6,84 (se, 1H, =CH lactame), 7,23-7,27 (m, 1H, CH quinol.), 7,80 (s, 1H, CH quinol.), 7,90 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 8,36 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,4 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -68,7 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz, minor), -69,0 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz, major).

30 **Composé (I.25) :** (E)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: AcOEt / MeOH : 6/1, Rf = 0,4), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/hexane. Rendement 22% (pour les deux étapes à partir du composé **5**; un seul stéréoisomère de configuration E). Solide. SM (ESI⁺): *m/z* = 486 [M+1], 488 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₂H₂₃ClF₃N₃O₂S *m/z* 486,1230, mesuré 486,1221. Analyse élémentaire : calculé : C 54,38%, H 4,77%, N 8,65% ; mesuré : C 54,34%, H 4,73%, N 8,84%. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,68 (s, 3H, CH₃), 2,04 (m, 2H, CH₂), 2,51 (q, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3,22 (m, 2H, CH₂), 3,44 (m, 1H, NCH_AH_B), 3,72 (m, 1H, NCH_AH_B), 6,05 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, CH quinol.), 6,33 (se, 1H, OH ou NH), 7,01 (td, 1H, ²J_{H,F} = 52,5 Hz, ³J_{H,F} = 16,2 Hz, CF₂H), 7,17 (s, 1H, =CH lactame), 7,25 (m, 1H, CH quinol.), 7,72 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 7,79 (s, 1H, CH quinol.), 8,08 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -113,2 (td, 1F, ³J_{F,F} = 22,7 Hz, ³J_{F,H} = 16,5 Hz, =CF), -123,1 (dd, 2F, ²J_{F,H} = 52,5 Hz, ³J_{F,F} = 22,7 Hz, CF₂H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 14,6 (s, CH₃CH₂S), 23,6 (s, CH₃), 25,8 (s, CH₂), 27,4 (s, CH₃CH₂S), 36,1 (s, CH₂), 40,4 (s, CH₂), 87,5 (s, C_q, C(OH)CH₃), 98,7 (s, CH quinol.), 107,6 (td, ¹J_{C,F} = 235,4 Hz, ²J_{C,F} = 25,8 Hz, CF₂H), 114,2 (dt, ²J_{C,F} = 15,5 Hz, ³J_{C,F} = 7,5 Hz, =CSEt), 117,5 (s, C_q quinol.), 124,1 (s, CH quinol.), 124,2 (s, CH quinol.), 127,5 (s, CH quinol.), 129,1 (s, C_q quinol.), 133,5 (s, C_q lactame), 149,0 (s, =CH lactame), 150,0 (dt, ¹J_{C,F} = 277,0 Hz, ²J_{C,F} = 22,7 Hz, =CF), 150,1 (s, C_q quinol.), 151,3 (s, C_q quinol.), 151,8 (s, CH quinol.), 165,1 (s, C=O).

25 Composé (I.26) : *(E)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: AcOEt / MeOH : 10/1, Rf = 0,35), suivie d'une recristallisation dans l'acétate d'éthyle. Rendement 22% (pour les deux étapes à partir du composé **5**; un seul stéréoisomère de configuration E). Solide. SM (ESI⁺): *m/z* = 528 [M+1], 530 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₅H₃₀ClF₃N₃O₂S *m/z* 528,1699, mesuré

528,1694. Analyse élémentaire : calculé : C 56,87%, H 5,54%, N 7,96%; mesuré : C 56,59%, H 5,52%, N 7,83%. RMN ¹H (CD₃OD, δ ppm): 1,19 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,4-1,55 (m, 4H, 2×CH₂), 1,55 (s, 3H, CH₃), 1,6-1,8 (m, 4H, 2×CH₂), 2,61 (q, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3,35-3,5 (m, 4H, 2×CH₂), 6,51 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, CH quinol.), 7,09 (td, 1H, ²J_{H,F} = 52,1 Hz, ³J_{H,F} = 16,2 Hz, CF₂H), 7,15 (s, 1H, =CH lactame), 7,38 (dd, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, ⁴J_{H,H} = 2,1 Hz, CH quinol.), 7,76 (d, 1H, ⁴J_{H,H} = 2,1 Hz, CH quinol.), 8,12 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 8,34 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,6 Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -114,5 (td, 1F, ³J_{F,F} = 21,5 Hz, ³J_{F,H} = 16,3 Hz, =CF), -122,7 (dd, 2F, ²J_{F,H} = 52,1 Hz, ³J_{F,F} = 21,5 Hz, CF₂H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 14,5 (s, CH₃CH₂S), 23,8 (s, CH₃), 25,8 (s, CH₂), 26,3 (s, CH₂), 26,5 (s, CH₂), 27,8 (s, CH₃CH₂S), 28,6 (s, CH₂), 38,1 (s, CH₂), 42,4 (s, CH₂), 87,4 (s, C_q, C(OH)CH₃), 98,6 (s, CH quinol.), 107,6 (td, ¹J_{C,F} = 235,5 Hz, ²J_{C,F} = 24,7 Hz, CF₂H), 114,2 (dt, ²J_{C,F} = 15,4 Hz, ³J_{C,F} = 7,7 Hz, =CSEt), 117,5 (s, C_q quinol.), 124,0 (s, CH quinol.), 124,2 (s, CH quinol.), 127,5 (s, CH quinol.), 129,1 (s, C_q quinol.), 133,4 (s, C_q lactame), 149,1 (s, =CH lactame), 149,9 (dt, ¹J_{C,F} = 277,0 Hz, ²J_{C,F} = 22,7 Hz, CF), 150,1 (s, C_q quinol.), 151,0 (s, C_q quinol.), 151,9 (s, CH quinol.), 164,8 (s, C=O).

20 **Composé (I.27)** : *(E)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3,3-tétrafluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 10/1, R_f = 0,3). Rendement 18% (pour les deux étapes à partir du composé 6; un seul stéréoisomère de configuration E). Solide. SMHR: calculé pour C₂₂H₂₃ClF₄N₃O₂S *m/z* 504,1136, mesuré 504,1130. Analyse élémentaire : calculé : C 52,43%, H 4,40%, N 8,34%; mesuré : C 51,88%, H 4,80%, N 7,21%. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,15 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,64 (s, 3H, CH₃), 2,09 (m, 2H, CH₂), 2,55 (q, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂), 3,28 (m, 2H, CH₂), 3,37 (m, 1H, NCH_AH_B), 3,68 (m, 1H, NCH_AH_B), 6,06 (d, 1H, ³J_{H,H} = 6,2 Hz, CH quinol.), 6,15 (se, 1H, OH ou NH), 7,17 (s, 1H, =CH lactame), 7,22 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 7,74 (s, 1H, CH quinol.), 7,87 (d, 1H,

$^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,00 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 6,2$ Hz, CH quinol.). RMN ^{19}F (CDCl₃, δ ppm): -64,5 (d, 3F, $^3J_{F,F} = 7,6$ Hz, CF₃), -106,7 (q, 1F, $^3J_{F,F} = 7,6$ Hz, =CF). RMN ^{13}C (CDCl₃, δ ppm): 14,7 (s, CH₃CH₂S), 24,2 (s, CH₃), 26,6 (s, CH₂), 27,2 (s, CH₃CH₂S), 35,9 (s, CH₂), 40,0 (s, CH₂), 88,4 (s, C_q, C(OH)CH₃), 98,1 (s, CH quinol.), 115,2 (dq, $^2J_{C,F} = 16,5$ Hz, $^3J_{C,F} = 2,7$ Hz, =CSEt), 117,0 (s, C_q quinol.), 118,8 (qd, $^1J_{C,F} = 273,9$ Hz, $^2J_{C,F} = 41,2$ Hz, CF₃), 122,9 (s, CH quinol.), 125,6 (s, CH quinol.), 125,7 (s, CH quinol.), 130,0 (s, C_q quinol.), 136,0 (s, C_q lactame), 145,7 (dq, $^1J_{C,F} = 273,9$ Hz, $^2J_{C,F} = 37,3$ Hz, CF), 146,6 (s, C_q quinol.), 149,2 (s, =CH lactame), 151,3 (s, C_q quinol.), 151,5 (s, CH quinol.), 166,6 (s, C=O).

Composé (I.28) : 1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 10/1, R_f = 0,45). Rendement 17% (à partir du furane **31**; mélange ~0,6/1 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SMHR: calculé pour C₂₂H₂₄ClF₅N₃O₂S m/z 524,1198, mesuré 524,1191. Analyse élémentaire : calculé : C 50,43%, H 4,42%, N 8,02%; mesuré : C 50,13%, H 4,51%, N 7,83%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~0,6/1) non séparés. RMN 1H (CDCl₃, δ ppm): 1,17 (t, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 3H, CH₃CH₂ major), 1,29 (t, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 3H, CH₃CH₂ minor), 1,60 (s, 3H, CH₃ major), 1,64 (s, 3H, CH₃ minor), 1,94-2,11 (m, 2H, CH₂), 2,64-2,86 (m, 2H, CH₂CH₃), 3,12-3,33 (m, 2H, CH₂), 3,39-3,49 (m, 1H, CH₂), 3,66-3,76 (m, 1H, CH₂), 4,28-4,39 (m, 1H, CHCF₂CF₃), 6,10 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. major), 6,15 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. minor), 6,35 (se, 1H, OH ou NH major), 6,45 (se, 1H, OH ou NH minor), 7,00 (se, 1H, =CH lactame), 7,26 (m, 1H, CH quinol.), 7,73 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol. major), 7,75 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol. minor), 7,81 (s, 1H, CH quinol.), 8,14 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. major), 8,18 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. minor). RMN ^{19}F (CDCl₃, δ ppm): diastéréoisomère minoritaire : -81,3 (m, 3F, CF₃), -114,8 (dm, 1F, $^2J_{F,F} = 269,0$ Hz, CF_ACF_B), -115,9 (dm, 1F, $^2J_{F,F} = 269,0$

Hz, $CF_A F_B$); diastéréoisomère majoritaire : -81,5 (m, 3F, CF_3), -113,1 (dm, 1F, ${}^2J_{F,F} = 269,0$ Hz, $CF_A F_B$), -119,8 (dm, 1F, ${}^2J_{F,F} = 269,0$ Hz, $CF_A F_B$). RMN ${}^{13}C$ (CDCl₃, δ ppm): 14,0 (s, CH_3CH_2S major), 14,1 (s, CH_3CH_2S minor), 23,9 (s, C(OH) CH_3 major), 24,1 (s, C(OH) CH_3 minor), 27,3, 27,4 (2 \times s, CH_2), 27,5, 27,6 (2 \times s, CH_2), 35,8 (s, CH_2), 38,9 (t, ${}^2J_{C,F} = 23,2$ Hz, $CHCF_2CF_3$ minor), 39,2 (t, ${}^2J_{C,F} = 23,2$ Hz, $CHCF_2CF_3$ major), 39,7, 39,8 (2 \times s, CH_2), 88,9 (s, C_q, C(OH) CH_3 major), 89,0 (s, C_q, C(OH) CH_3 minor), 98,2 (s, CH quinol.), 117,2 (s, C_q quinol.), 122,5 (s, CH quinol.), 125,5 (s, CH quinol.), 126,4 (s, CH quinol.), 130,0 (m, C_q, CCHCF₂CF₃ major), 130,2 (m, C_q, CCHCF₂CF₃ minor), 135,5 (s, C_q quinol.), 147,3 (s, =CH lactame minor), 147,5 (s, C_q quinol.), 148,0 (s, =CH lactame major), 150,2 (s, CH quinol.), 150,8 (s, C_q quinol.), 167,9 (s, CO major), 168,0 (s, CO minor).

Composé (I.29) : 3-(1-(benzylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 9/1, R_f = 0,33). Rendement 28% (pour les deux étapes à partir du composé 4; mélange \sim 0,8/1 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM (ESI⁺): $m/z = 536$ [M+1], 538 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₆H₂₆ClF₃N₃O₂S m/z 536,1386, mesuré 536,1383. Analyse élémentaire : calculé : C 58,26%, H 4,70%, N 7,84%; mesuré : C 58,49%, H 4,83%, N 7,65%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (\sim 0,8/1). RMN 1H (CDCl₃, δ ppm): 1,58 (s, 3H, CH₃), 1,87-2,09 (m, 2H, CH₂), 3,09-3,28 (m, 2H, CH₂), 3,34-3,43 (m, 1H, NCH₂), 3,59-3,71 (m, 1H, NCH₂), 3,93-4,03 (m, 2H, CH_2Ph), 4,17-4,27 (m, 1H, $CHCF_3$), 6,07 (d, 1H, ${}^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. minor), 6,11 (d, 1H, ${}^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. major), 6,65 (se, 1H, OH ou NH), 6,97 (se, 1H, =CH lactame major), 7,00 (se, 1H, =CH lactame minor), 7,22-7,37 (m, 6H, Ph + CH quinol.), 7,70-7,79 (m, 2H, 2 \times CH quinol.), 8,10 (d, 1H, ${}^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. minor), 8,13 (d, 1H, ${}^3J_{H,H} = 5,7$ Hz, CH quinol. major). RMN ${}^{19}F$ (CDCl₃, δ ppm): -68,3 (d, ${}^3J_{F,H} = 9,3$ Hz, minor), -68,7 (d, ${}^3J_{F,H} = 9,3$ Hz, major). RMN ${}^{13}C$ (CDCl₃, δ ppm): 23,9

(s, CH₃), 27,1 (s, CH₂), 35,6 (s, CH₂), 37,5 (s, CH₂ major), 37,7 (s, CH₂ minor), 39,6 (s, CH₂), 41,0 (q, ²J_{C,F} = 31,8 Hz, CHCF₃), 88,8 (s, C_q, α(OH)CH₃ major), 88,9 (s, C_q, α(OH)CH₃ minor), 98,1 (s, CH quinol.), 117,1 (s, C_q quinol. minor), 117,2 (s, C_q quinol. major), 122,5 (s, CH quinol.), 125,4 (s, CH quinol.), 125,8 (q, ¹J_{C,F} = 278,9 Hz, CF₃), 126,1 (s, CH quinol. minor), 126,2 (s, CH quinol. major), 127,6 (s, CH Ph, minor), 127,7 (s, CH Ph, major), 128,6 (s, CH Ph, major), 128,7 (s, CH Ph, minor), 129,2 (s, CH Ph), 130,1 (s, C_q quinol.), 135,6 (m, C_q, CCHCF₃), 135,9 (s, C_q, Ph), 136,0 (s, C_q quinol.), 147,2 (s, =CH lactame minor), 147,3 (s, =CH lactame major), 149,9 (s, CH quinol. minor), 150,0 (s, CH quinol. major), 150,8 (s, C_q quinol.), 167,8 (s, CO minor), 167,9 (s, CO major).

Composé (I.30) : *1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one*

15 Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / MeOH : 9/1, R_f = 0,5), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/hexane. Rendement 46% (pour les deux étapes à partir du composé **2**; mélange ~55/45 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM (ESI⁺): *m/z* = 536 [M+1], 538 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₆H₂₆ClF₃N₃O₂S *m/z* 20 536,1386, mesuré 536,1374. Analyse élémentaire : calculé : C 58,26%, H 4,70%, N 7,84%; mesuré : C 58,06%, H 4,64%, N 7,83%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~55/45) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ minor), 1,37 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ major), 1,70-1,85 (m, 2H, CH₂), 1,89-2,03 (m, 2H, CH₂), 2,70-2,92 (m, 4H, 2 x CH₂CH₃), 2,97-3,20 (m, 6H, NCH₂ et NHCH), 3,56-3,71 (m, 2H, NCH₂ ou NHCH₂), 4,37-4,46 (m, 2 x 1H, 2 x CHCF₃), 5,53 (se, 1H, OH ou NH major), 5,66 (se, 1H, OH ou NH minor), 5,94 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,1 Hz, CH quinol. minor), 5,96 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,1 Hz, CH quinol. major), 7,01 (se, 1H, =CH lactame major), 7,03 (se, 1H, =CH lactame minor), 7,22 (m, 1H, CH quinol. minor), 7,25 (m, 1H, CH quinol. major), 7,38-7,55 (m, 12H, 2 x Ph et 2 x CH quinol.), 7,87 (s, 2 x 1H, 2 x CH quinol.), 8,02 (d, 2 x 1H, ³J_{H,H} = 5,1 Hz, 2 x CH quinol.). RMN ¹⁹F

(CDCl₃, δ ppm): -68,4 (d, ³J_{F,H} = 8,5 Hz, major), -69,0 (d, ³J_{F,H} = 8,5 Hz, minor). RMN ¹³C (DMSO-d₆, δ ppm): 14,2 (s, CH₃CH₂S major), 14,4 (s, CH₃CH₂S minor), 26,3 (s, CH₃CH₂S), 26,7 (s, CH₂), 37,2 (s, 2 x CH₂), 40,5 (q, ²J_{C,F} = 30,9 Hz, CHCF₃ major), 40,8 (q, ²J_{C,F} = 30,9 Hz, CHCF₃ minor), 90,2
 5 (s, C_q, α(OH)CH₃ major), 90,3 (s, C_q, α(OH)CH₃ minor), 98,7 (s, CH quinol.), 117,5 (s, C_q quinol.), 124,0 (s, CH quinol. major), 124,1 (s, CH quinol. minor), 125,5 (s, CH quinol. major), 125,6 (s, CH quinol. minor), 126,04 (q, ¹J_{C,F} = 279,0 Hz, CF₃ major), 126,09 (q, ¹J_{C,F} = 279,0 Hz, CF₃ minor), 127,5 (s, CH quinol.), 128,4 (s, CH Ph), 128,7 (s, CH Ph), 129,2 (s, C_q, Ph major),
 10 129,3 (s, C_q, Ph minor), 133,4 (m, C_q, CCHCF₃), 137,9 (s, C_q quinol. major), 138,0 (s, C_q quinol. minor), 146,3 (s, =CH lactame minor), 147,0 (s, =CH lactame major), 149,1 (s, C_q quinol. major), 149,9 (s, C_q quinol. minor), 151,8 (s, CH quinol.), 167,30 (s, CO minor), 167,33 (s, CO major).

15 **Composé (I.31) : 1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one**

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt, R_f = 0,3), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/hexane. Rendement 37% (pour les deux étapes à partir du composé **2**; mélange ~50/50 des
 20 deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM (ESI⁺): m/z = 578 [M+1], 580 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₉H₃₁ClF₃N₃O₂S m/z 578,1851, mesuré 578,1844. Analyse élémentaire : calculé : C 60,25%, H 5,41%, N 7,27%; mesuré : C 60,26%, H 5,35%, N 6,89%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères
 25 (~50/50) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,29 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1,53 (m, 2H, CH₂), 2,73 (m, 2H, CH₂), 2,99 (m, 1H, CH₂), 3,13 (m, 2H, CH₂), 3,47 (m, 1H, CH₂), 4,30 (m, 1H, CHCF₃), 5,37, 5,43 (2 x se, 2 x 1H, OH ou NH), 6,24 (s, 1H, CH quinol.), 6,91, 6,95 (2 x se, 2 x 1H, =CH lactame), 7,27 (m, 1H, CH quinol.), 7,38-7,48 (m, 5H, CH Ph), 7,71 (m, 1H,
 30 CH quinol.), 7,93 (m, 1H, CH quinol.), 8,26 (m, 1H, CH quinol.). RMN ¹⁹F (CDCl₃, δ ppm): -68,7 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz), -69,0 (d, ³J_{F,H} = 8,2 Hz). RMN ¹³C (CD₃OD + 4 gouttes DMSO-d₆, δ ppm): 14,5, 14,7 (2 x s, CH₃CH₂S), 23,7 (s,

CH₂), 27,5, 27,7 (2 × s, CH₂), 28,0, 28,2 (2 × s, CH₂), 29,1, 29,3 (2 × s, CH₂), 32,7 (s, CH₂), 40,5 (s, CH₂), 42,3, 42,6 (2 × q, ²J_{C,F} = 31,5 Hz, CHCF₃), 43,8 (s, CH₂), 92,1, 92,2 (2 × s, C_q, C(OH)CH₃), 99,6 (s, CH quinol.), 118,6 (s, C_q quinol.), 124,6 (s, CH quinol.), 126,1 (s, CH quinol.), 126,9 (s, CH quinol.), 127,0 (s, 2 × CH Ph), 127,5 (q, ¹J_{C,F} = 278,0 Hz, CF₃), 129,8 (s, 2 × CH Ph), 131,3, 131,4 (2 × m, C_q, CCHCF₃), 136,5 (C_q, Ph), 138,7, 138,9 (2 × s, C_q quinol.), 147,5 (s, =CH lactame), 148,2 (s, C_q quinol.), 149,0 (s, CH, Ph), 151,8 (s, CH quinol.), 153,0 (s, C_q quinol.), 169,5, 169,6 (2 × s, C=O).

10 **Composé (I.32) :** *5-(4-bromophényl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one*

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt, R_f = 0,2), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH₂Cl₂/hexane. Rendement
15 20% (pour les deux étapes à partir du composé **3**; mélange ~0,6/1 des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM (ESI⁺): *m/z* = 614, 616 [M+1], 618 [M(³⁷Cl)+1]. SMHR: calculé pour C₂₆H₂₅BrClF₃N₃O₂S *m/z* 616,0491, mesuré 616,0487. Analyse élémentaire : calculé : C 50,78%, H 3,93%, N 6,83%; mesuré : C 50,48%, H 3,89%, N 6,53%.

20 Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~0,6/1) non séparés. RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ minor), 1,37 (t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂ major), 1,86-1,98 (m, 2H, CH₂), 2,72-2,93 (m, 2 × 2H, 2 × CH₂CH₃), 3,03 (m, 2H, CH₂), 3,16 (m, 1H, CH₂), 3,64 (m, 1H, CH₂), 4,40 (m, 2 × 1H, 2 × CHCF₃), 5,49 (se, 1H, OH ou
25 NH minor), 5,62 (se, 1H, OH ou NH major), 5,89 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,1 Hz, CH quinol. minor), 5,91 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,1 Hz, CH quinol. major), 6,97 (se, 1H, =CH lactame minor), 7,00 (se, 1H, =CH lactame major), 7,20-7,30 (m, 1H, CH quinol.), 7,35 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, p-Br-C₆H₄ major), 7,39 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, p-Br-C₆H₄ minor), 7,45 (d, 1H, ³J_{H,H} = 9,0 Hz, CH quinol.), 7,55 (d,
30 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, p-Br-C₆H₄ major), 7,57 (d, 2H, ³J_{H,H} = 8,7 Hz, p-Br-C₆H₄ minor), 7,84 (m, 1H, CH quinol.), 8,00 (d, 1H, ³J_{H,H} = 5,7 Hz, CH quinol.).

RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm): -68,4 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz, minor), -69,0 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz, major).

Composé (I.33) : 5-(4-bromophényl)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt, $R_f = 0,3$), suivie d'une recristallisation dans un mélange CH_2Cl_2 /hexane. Rendement 16% (pour les deux étapes à partir du composé **3**; mélange $\sim 0,9/1$ des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SM (ESI $^+$): $m/z = 656, 658$ [M+1], 659, 660 [M(^{37}Cl)+1]. SMHR: calculé pour $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrClF}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ m/z 656,0961, mesuré 656,0957. Analyse élémentaire : calculé : C 53,02%, H 4,60%, N 6,40%; mesuré : C 53,06%, H 4,63%, N 6,37%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères ($\sim 0,9/1$) non séparés. RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,17, 1,29 (2 \times t, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7,5$ Hz, 2 \times 3H, CH_3CH_2), 1,2-1,6 (m, 6H, CH_2), 2,71 (m, 2H, CH_2), 2,96 (m, 1H, CH_2), 3,13 (m, 2H, CH_2), 3,46 (m, 1H, CH_2), 4,28 (m, 2 \times 1H, CHCF_3), 5,38, 5,46 (2 \times se, 2 \times 1H, OH ou NH), 6,24 (m, 1H, CH quinol.), 6,88, 6,92 (2 \times se, 2 \times 1H, =CH lactame), 7,26 (m, 1H, CH quinol.), 7,34, 7,37 (2 \times d, 2 \times 2H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8,7$ Hz, p-Br- C_6H_4), 7,53, 7,54 (2 \times d, 2 \times 2H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8,7$ Hz, p-Br- C_6H_4), 7,71 (m, 1H, CH quinol.), 7,92 (m, 1H, CH quinol.), 8,23 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,7$ Hz, CH quinol.). RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm): -68,7 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz, minor), -69,0 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz, major).

Composé (I.34) : 5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one

Purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: EtOH, $R_f = 0,55$). Rendement 18% (pour les deux étapes à partir du composé **3**; mélange $\sim 50/50$ des deux diastéréoisomères non séparés). Solide. SMHR: calculé pour $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ m/z 657,0913, mesuré 657,0904. Analyse

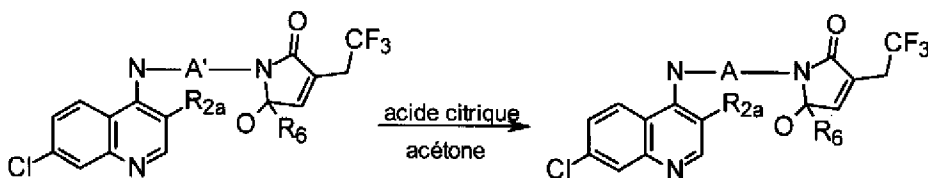
élémentaire : calculé : C 51,11%, H 4,44%, N 8,52%; mesuré : C 51,09%, H 4,43%, N 8,47%.

Les analyses RMN sont données pour le mélange des deux diastéréoisomères (~50/50) non séparés. RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,16, 1,31 (2 \times t, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 7,5$ Hz, 2 \times 3H, CH_3CH_2), 2,22, 2,25 (2 \times s, 2 \times 3H, NCH_3), 2,34 (m, 1H, CH_2), 2,63-2,95 (m, 6H, CH_2), 3,47 (m, 2H, CH_2), 3,98 (m, 1H, CH_2), 4,24 (q, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,F}} = 8,2$ Hz, CHCF_3), 5,8 (se, 1H, OH ou NH), 6,36 (m, 1H, CH quinol.), 6,91, 6,93 (2 \times se, 2 \times 1H, =CH lactame), 7,24 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, p-Br- C_6H_4), 7,37 (m, 1H, CH quinol.), 7,51 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 8,5$ Hz, p-Br- C_6H_4), 7,90-7,96 (m, 2H, CH quinol.), 8,51 (m, 1H, CH quinol.). RMN ^{19}F (CDCl_3 , δ ppm): -68,9 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz), -69,1 (d, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 8,2$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 14,0, 14,1 (2 \times s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 27,3, 27,4 (2 \times s, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$), 37,5 (s, CH_2), 39,9 (s, CH_2), 41,0, 41,2 (2 \times s, NCH_3), 41,2, 41,4 (2 \times q, $^2\text{J}_{\text{C,F}} = 31,5$ Hz, CHCF_3), 89,6, 89,7 (2 \times s, C_q , $\text{C}(\text{OH})\text{CH}_3$), 98,5, 98,6 (2 \times s, CH quinol.), 117,1, 117,2 (2 \times s, C_q quinol.), 122,6, 122,7 (2 \times s, CH quinol.), 123,0, 123,1 (2 \times s, C_q , p-Br- C_6H_4), 125,5, 125,6 (2 \times s, CH quinol.), 125,8 (q, $^1\text{J}_{\text{C,F}} = 278,9$ Hz, CF_3), 126,7, 126,8 (2 \times s, C_q , p-Br- C_6H_4), 127,9 (s, 2 \times CH p-Br- C_6H_4), 129,0, 129,1 (2 \times s, C_q quinol.), 132,1 (s, 2 \times CH p-Br- C_6H_4), 135,6 (m, C_q , CCHCF_3), 137,1, 137,3 (2 \times s, C_q quinol.), 146,3, 146,8 (2 \times s, =CH lactame), 150,2, 150,3 (2 \times s, CH quinol.), 150,5, 150,6 (2 \times s, C_q quinol.), 168,1, 168,2 (2 \times s, $\text{C}=\text{O}$).

D/Protocole général de synthèse des sels (I.35) – (I.39) :

Les composés (I.35) – (I.39) sont préparés conformément aux **SCHEMAS 7** et **8** ci-après.

SCHEMA 7



(I.35) : A' = $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, A = $-(CH_2)_2-N^+H_2-(CH_2)_2-$, C(CH₂CO₂H)₂(OH)(CO₂⁻),

R₆ = $-CH_2S(O)_qPh$, q = 0, 93%

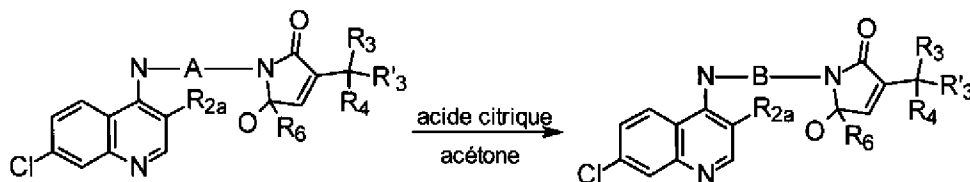
(I.36) : A' = $-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-$, A = $-(CH_2)_2-N^+HMe-(CH_2)_2-$, C(CH₂CO₂H)₂(OH)(CO₂⁻),

R₆ = $-CH_2S(O)_qPh$, q = 0, 97%

(I.37) : A' = $-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-$, A = $-(CH_2)_2-N^+HMe-(CH_2)_2-$, C(CH₂CO₂H)₂(OH)(CO₂⁻),

R₆ = $-CH_2S(O)_qPh$, q = 2, 94%

SCHEMA 8



(I.38) : A' = $-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-$, A = $-(CH_2)_2-N^+HMe-(CH_2)_2-$, C(CH₂CO₂H)₂(OH)(CO₂⁻),

R₆ = Me, R₃ = CF₃, R'₃ = H, R₄ = SEt, 93%

(I.39) : A' = $-(CH_2)_2-NMe-(CH_2)_2-$, A = $-(CH_2)_2-N^+HMe-(CH_2)_2-$, C(CH₂CO₂H)₂(OH)(CO₂⁻),

R₆ = *p*-BrC₆H₄, R₃ = CF₃, R'₃ = H, R₄ = SEt, 76%

5

Protocole de synthèse des sels (I.35) à (I.39)

A une solution de composé (I.14) (22 mg, 0,04 mmol) dans 1 mL d'acétone anhydre, une solution d'acide citrique (8 mg, 0,04 mmol) dans 1 mL d'acétone est ajoutée. Le sel précipite immédiatement. La solution est laissée 1 jour à température ambiante afin d'avoir un maximum de précipité. Après élimination du solvant, le précipité est lavé avec 1 mL d'acétone. Après décantation et séchage sous vide, le sel (I.35) (28 mg, rendement 93%) est obtenu sous forme d'un solide beige.

15

Composé (I.35) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-éthyl)amino)-éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate

Rendement 93%. Solide. Analyse élémentaire : calculé : C 51,72%, H 4,61%, N 7,54%; mesuré : C 51,97%, H 4,59%, N 6,93%. RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,54 (d, 2H, ²J_{H,H} = 15,3 Hz, 2×CH_AH_B citrate), 2,63 (d, 2H, ²J_{H,H}

20

= 15,3 Hz, $2 \times \text{CH}_A\text{H}_B$ citrate), 3,03-3,53 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$), 6,62 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,4$ Hz, CH quinol.), 6,92 (se, 1H, =CH lactame), 7,19-7,30 (m, 5H, Ph), 7,55 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 1,9$ Hz, CH quinol.), 7,84 (d, 1H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 1,9$ Hz, CH quinol.), 8,25 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,47 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,4$ Hz, CH quinol.). RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , δ ppm): -63,4 (t, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 10,3$ Hz). SMHR (LC/SM) calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (base libre) m/z 551,1469, mesuré 551,1490.

Composé (I.36) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate

Rendement 97%. Solide. Analyse élémentaire : calculé : C 52,35%, H 4,79%, N 7,40%; mesuré : C 52,52%, H 4,83%, N 7,66%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,36 (s, 3H, NCH_3), 2,58 (d, 2H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,3$ Hz, $2 \times \text{CH}_A\text{H}_B$ citrate), 2,67 (d, 2H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,3$ Hz, $2 \times \text{CH}_A\text{H}_B$ citrate), 2,50-2,80 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,10-3,50 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 6,69 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,4$ Hz, CH quinol.), 6,81 (se, 1H, =CH lactame), 7,17 (m, 1H, CH Ph), 7,27 (m, 4H, $4 \times \text{CH Ph}$), 7,60 (dd, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2,1$ Hz, CH quinol.), 7,84 (d, 1H, $^4\text{J}_{\text{H,H}} = 2,1$ Hz, CH quinol.), 8,34 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,47 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,4$ Hz, CH quinol.). RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , δ ppm): -63,5 (t, $^3\text{J}_{\text{F,H}} = 10,7$ Hz).

Composé (I.37) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate

Rendement 94%. Solide. Analyse élémentaire : calculé : C 50,22%, H 4,60%, N 7,10%; mesuré : C 50,09%, H 4,59%, N 7,02%. RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,28 (s, 3H, NCH_3), 2,58 (d, 2H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,3$ Hz, $2 \times \text{CH}_A\text{H}_B$ citrate), 2,68 (d, 2H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,3$ Hz, $2 \times \text{CH}_A\text{H}_B$ citrate), 2,50-2,70 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,12-3,23 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 3,41 (m, 2H, CH_2), 3,86 (d, 1H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{SO}_2$), 4,18 (d, 1H, $^2\text{J}_{\text{H,H}} = 15,1$ Hz, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{SO}_2$), 6,64 (d, 1H, $^3\text{J}_{\text{H,H}} = 5,4$ Hz, CH quinol.), 7,06 (se, 1H, =CH lactame), 7,56-7,71 (m, 5H,

3×CH Ph + 2×CH quinol.), 7,82 (d, 2H, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 2 × CH Ph), 7,86 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, CH quinol.), 8,31 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,47 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, CH quinol.). RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , δ ppm): -63,3 (t, $^3J_{F,H} = 10,3$ Hz).

5

Composé (I.38) : 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate

Rendement 93% (mélange $\sim 0,85/1$ des deux diastéréoisomères). Solide.

- 10 Analyse élémentaire : calculé : C 49,12%, H 5,12%, N 7,90%; mesuré : C 49,48%, H 5,19%, N 7,54%. Les analyses RMN sont données pour le mélange ($\sim 0,85/1$) des deux diastéréoisomères. RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,16, 1,17 (2 × t, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 2 × 3H, CH_3CH_2), 1,39 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, NCH_3), 2,58 (d, 2H, $^2J_{H,H} = 15,3$ Hz, 2× CH_AH_B citrate), 2,68 (d, 2H, $^2J_{H,H} = 15,3$ Hz, 2× CH_AH_B citrate), 2,68-2,87 (m, 6H, 3× CH_2), 3,26-3,36 (m, 1H, CH_2), 3,43-3,56 (m, 3H, CH_2), 4,35-4,47 (m, 1H, $CHCF_3$), 6,73 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, CH quinol.), 6,96 (se, 1H, =CH lactame), 7,62 (dd, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, CH quinol.), 7,86 (d, 1H, $^4J_{H,H} = 2,1$ Hz, CH quinol.), 8,36 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,48 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, CH quinol.).
- 20 RMN ^{19}F (DMSO- d_6 , δ ppm): -67,2 (d, $^3J_{F,H} = 8,2$ Hz, minor), -67,5 (d, $^3J_{F,H} = 8,2$ Hz, major).

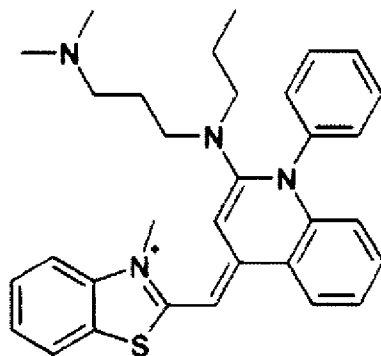
- 25 **Composé (I.39):** 5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate

Rendement 76% (mélange $\sim 50/50$ des deux diastéréoisomères). Solide.

- Analyse élémentaire : calculé : C 48,04%, H 4,39%, N 6,59%; mesuré : C 48,58%, H 4,37%, N 6,18%. Les analyses RMN sont données pour le mélange ($\sim 50/50$) des deux diastéréoisomères. RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm):
- 30 1,19 (t, $^3J_{H,H} = 7,5$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2,21 (s, 3H, NCH_3), 2,58 (d, 2H, $^2J_{H,H} = 15,3$ Hz, 2 × CH_AH_B citrate), 2,67 (d, 2H, $^2J_{H,H} = 15,3$ Hz, 2 × CH_AH_B citrate), 2,50-2,78 (m, 6H, 3 × CH_2), 2,85-2,95 (m, 1H, CH_2), 3,45 (m, 3H, CH_2),

4,47-4,60 (m, 1H, $CHCF_3$), 6,66 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, CH quinol.), 6,93, 6,95 (2 × se, 2 × 1H, =CH lactame), 7,17-7,22 (m, 2H, p-Br-C₆H₄), 7,56-7,63 (m, 3H, 2×CH p-Br-C₆H₄ + CH quinol.), 7,86 (m, 1H, CH quinol.), 8,34 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 9,0$ Hz, CH quinol.), 8,48 (d, 1H, $^3J_{H,H} = 5,4$ Hz, CH quinol.). RMN ¹⁹F (DMSO-d₆, δ ppm): -67,1 (d, $^3J_{F,H} = 8,2$ Hz), -67,5 (d, $^3J_{F,H} = 8,2$ Hz). SMHR (LC/MS) calculé pour C₂₈H₃₀Br₂ClF₃N₄O₂S (base libre) *m/z* 657,0872, mesuré 657,0908.

10 E/Protocole général de mesure des activités biologiques



SYBR Green I: *N,N'*-dimethyl-*N*-[4-[(*E*)-(3-méthyl-1,3-benzothiazol-2-ylidene)méthyl]-1-phényl-quinoléin-1-ium-2-yl]-*N*-propylpropane-1,3-diamine

- 15 Les tests d'efficacité antiparasitaire sont réalisés *in vitro*. Les clones (W2 : chloroquino résistant, Dd2 : chloroquino résistant et 3D7 : chloroquino sensible) de *Plasmodium falciparum* ont été achetés auprès de MR4 (Malaria Reagents for Research, Atlanta, Etats-Unis) et choisis selon leur sensibilité ou résistance à la chloroquine. Les parasites ont maintenus en culture continue
- 20 en présence de globules rouges humains de groupe A+, de RPMI 1640 complété en hypoxanthine et tamponné à pH=7,2, avec 10% d'ALBUMAX. Les parasites sont synchronisés en forme trophozoites jeunes juste avant le début du test. Une suspension homogène de globules rouges parasités à un hémocrite de 5% et une parasitémie de 0,5% est déposée dans les puits
- 25 d'une plaque de 96 puits dans un volume de 175 microlitres. Des dilutions d'ordre deux de la substance à tester sont préparées en volume de 25

microlitres et ajoutées dans les puits. La plaque est immédiatement incubée à 37°C, en atmosphère humide et pression de CO₂ contrôlée à 5%. L'incubation est maintenue sans changement pendant 72 heures, puis la plaque est directement congelée à -20°C pendant au moins 1 heure. La

5 plaque est ensuite rapidement décongelée, et 100 microlitres de chaque puits sont prélevés et transférés dans une plaque identique neuve. Une dilution de SybGreen réalisée en tampon de lyse est déposée dans chaque puits. Après agitation 10 minutes à l'obscurité, la lecture est réalisée grâce à un spectrofluorimètre. Les données sont transférées via un fichier Excel dans

10 une base de donnée et analysées par rapport aux courbes standards et aux témoins de croissance parasitaires. Les dosages sont réalisés en triplicata et des contrôles de qualité sont inclus dans chaque plaque. Les résultats sont présentés dans le **TABLEAU 4** ci-dessous.

Les CI₅₀ sont exprimées en nM ; IR = indexes de résistance

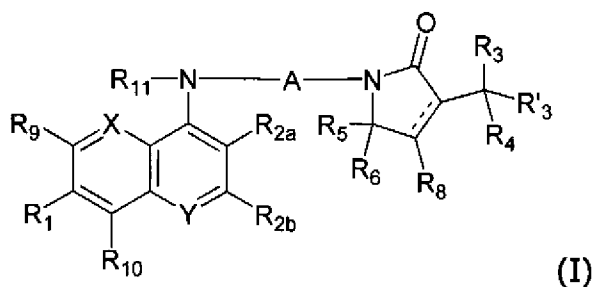
TABEAU 4

Composés testés	CI ₅₀ (W2)	CI ₅₀ (Dd2)	CI ₅₀ (3D7)	IR (W2/ 3D7)	IR (Dd2/ 3D7)
Choroquine	~ 635	~ 374	~ 25	~ 25,2	~ 15,0
I.2	110 ± 6	133	107	1,0	1,2
I.3	210 ± 22	272 ± 51	102	2,0	2,7
I.4	810	/	297	2,7	/
I.5	302 ± 43	/	351 ± 147	0,9	/
I.6	391	339 ± 13	273 ± 43	1,4	1,2
I.8	796	/	800	1,0	/
I.9	391	410	335 ± 50	1,1	1,2
I.10	391	506	499 ± 51	0,8	1,0
I.11	391	304 ± 80	275 ± 6	1,4	1,1
I.12	55 ± 18	/	47 ± 6	1,2	/
I.13	360 ± 39	/	75 ± 7	4,8	/
I.14	211 ± 52	/	89 ± 12	2,3	/
I.20	283 ± 8	155	141	2,0	1,1
I.21	226 ± 43	/	180 ± 28	1,2	/
I.22	413	/	377	1,1	/
I.23	73 ± 23	/	56 ± 5	1,3	/
I.24	496 ± 72	/	58 ± 6	8,6	/
I.25	667	/	351	1,9	/
I.26	298	/	270	1,1	/
I.27	266 ± 11	/	168 ± 28	1,6	/

I.28	125 ± 10	/	87 ± 2	1,5	/
I.29	178 ± 49	/	138 ± 10	1,3	/
I.30	290	/	250	1,2	/
I.31	306	/	326	0,9	/
I.32	79 ± 7	/	79 ± 8	1,0	/
I.33	97 ± 25	/	99 ± 19	1,0	/
I.34	74 ± 10	/	58 ± 12	1,3	/
I.35	287 ± 13	/	86 ± 8	3,3	/
I.36	49 ± 10	/	26 ± 2	1,9	/
I.37	233 ± 20	/	41 ± 3	5,7	/
I.38	42 ± 11	/	19 ± 2	2,1	/
I.39	135 ± 27	/	118 ± 3	1,2	/

REVENDICATIONS

1 - Composés de formule :



dans laquelle :

- 5 - R_1 représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe $-O(C_1-C_6)$ alkyle ou $-S(C_1-C_6)$ alkyle,
- R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $-COCF_3$, $-CH(OH)CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-COCF_2Z_1$ avec Z_1 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome, ou bien R_{2a} représente un groupe $-CO(CF_2)_mCF_3$ avec m qui est égal à
- 10 1, 2, 3, 4 ou 5,
- R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-O(C_1-C_6)$ alkyle ou $-S(C_1-C_6)$ alkyle,
- soit R_3 représente un groupe $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CF_2)_{n1}-H$ avec $n1$ qui est égal à 2 ou 3, ou $-(CF_2)_{n2}CF_3$ avec $n2$ qui est égal à 1, 2 ou 3 et R'_3 représente un
- 15 atome d'hydrogène, soit R_3 et R'_3 forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupe $-C=CF_2$, ou $-C=CF(R_F)$ avec R_F qui représente un groupe $-CF_2H$ ou $-(CF_2)_{n3}CF_3$ avec $n3$ qui est égal à 0, 1, 2 ou 3,
- R_4 représente un atome d'hydrogène, un groupe hydroxyle, un groupe $-O(C_1-C_6)$ alkyle, $-OC(O)O(C_1-C_6)$ alkyle, $-O(CH_2)_oNR_aR_b$ avec $o = 1, 2, 3, 4$ ou
- 20 5 et R_a et R_b identiques ou différents qui représentent un (C_1-C_6) alkyle, ou bien R_4 représente un groupe $-S(C_1-C_4)$ alkyle, ou un groupe $-S-CH_2$ -aryle, le groupe aryle pouvant être substitué ou non substitué, ou un groupe $-S-CH_2$ -hétéroaryle, le groupe hétéroaryle pouvant être substitué ou non substitué,
- R_5 représente un groupe $-OH$, un groupe $-O(C_1-C_6)$ alkyle, $-OCO(C_1-C_6)$ alkyle, $-OCH_2C(O)O(C_1-C_6)$ alkyle, $-OCOCF_3$, $-OCO$ aryle, le groupe aryle
- 25 pouvant être substitué ou non substitué, ou $-OCO$ hétéroaryle, le groupe hétéroaryle pouvant être substitué ou non substitué,

- R₆ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle, un groupe aryle non substitué ou substitué, un groupe hétéroaryle non substitué ou substitué, un groupe -CH₂-O-R₇ ou -CH₂-S(O)_q-R₇, avec q qui est égal à 0, 1 ou 2 et R₇ qui représente un groupe aryle ou hétéroaryle non substitué ou substitué,
- 5 - X et Y sont définis comme suit :
soit Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe -COCF₃, -CO(CF₂)_r-CF₃ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe -COCF₂Z₂ avec Z₂ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- 10 soit X représente N et Y représente CR' avec R' qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe aryle, hétéroaryle, -COCF₃, -CO(CF₂)_r-CF₃ avec r' qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe -COCF₂Z₃ avec Z₃ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- A représente :
15 - une liaison directe,
-CH₂-(CH₂)_p-CH₂- ou -CH(CH₃)-(CH₂)_p-CH₂- avec p = 1, 2, 3, 4 ou 5,
- -CH₂-C₆H₁₀-CH₂-,
- -(CH₂)_{m2}-pipérazine-(CH₂)_{m3} avec m2 et m3, identiques ou
20 différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,
- -(CH₂)_{m5}-ferrocène-(CH₂)_{m6} avec m5 et m6, identiques ou différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,
- un groupe aryle substitué par trois substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes de chlore, brome et fluor et les groupes
25 méthoxy,
- -(CH₂)_{m8}-aryle-(CH₂)_{m9} avec m8 et m9, identiques ou différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4, ou
- -(CH₂)_{m10}-N(R₁₂)-(CH₂)_{m11}- avec R₁₂ qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle et m₁₀ et m₁₁ identiques ou
30 différents qui sont égaux à 1, 2, 3 ou 4,
- R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou -COZ₄ avec Z₄ qui représente un groupe CH₃, CF₃, CF₂Cl, CF₂Br, CF₂H, , O-méthyle,

O-éthyle, CN, amide, O-aryle, O-hétéroaryle, S(O)_saryle ou S(O)_shétéroaryle avec s qui est égal à 0, 1 ou 2, dans lesquels les groupes aryle et hétéroaryle peuvent non substitués ou substitués,

- R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment
5 l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, chlore, brome ou fluor, ou un groupe -O(C₁-C₄)alkyle, et

- R₁₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou aryle non substitué ou substitué,

10 sous la forme d'isomère pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables.

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

- soit R₃ représente un groupe -CF₃, -CF₂H, -(CF₂)_{n1}-H avec n1 qui est égal à 2 ou 3, ou -(CF₂)_{n2}CF₃ avec n2 qui est égal à 1, 2 ou 3 et R'₃ représente un
15 atome d'hydrogène, soit R₃ et R'₃ forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupe -C=CF₂, ou -C=CF(R_F) avec R_F qui représente un groupe -CF₂H ou -(CF₂)_{n3}CF₃ avec n3 qui est égal à 0, 1, 2 ou 3, et

- A représente :

- une liaison directe,

20 --CH₂-(CH₂)_p-CH₂- ou -CH(CH₃)-(CH₂)_p-CH₂- avec p = 1, 2, 3, 4 ou 5,

- -CH₂-C₆H₁₀-CH₂-,

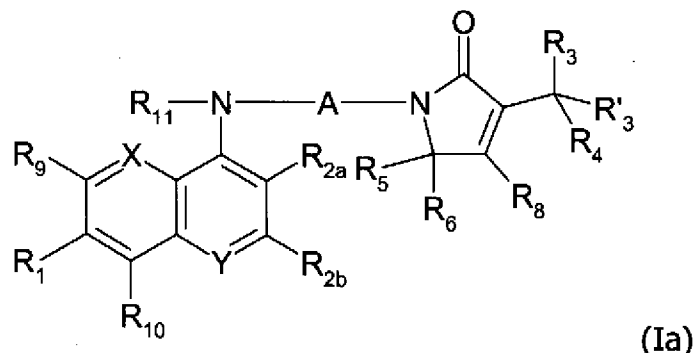
- -(CH₂)_{m2}-pipérazine-(CH₂)_{m3} avec m2 et m3, identiques ou différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,

25 - -(CH₂)_{m5}-ferrocène-(CH₂)_{m6} avec m5 et m6, identiques ou différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4,

- un groupe aryle substitué par trois substituants identiques ou différents choisis parmi les atomes de chlore, brome et fluor et les groupes méthoxy, ou

30 - -(CH₂)_{m8}-aryle-(CH₂)_{m9} avec m8 et m9, identiques ou différents, qui sont égaux à 0, 1, 2, 3 ou 4.

3 - Composés selon la revendication 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (Ia) :



dans laquelle R_1 , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R'_3 , R_4 , R_5 , R_6 , X , Y , A , R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} sont
 5 tels que définis à la revendication 1 ou 2,
 sous la forme de racémique, d'isomère pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables.

4 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés
 10 en ce que :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe choisi parmi les groupes $-O(C_1-C_6)$ alkyle et $-S(C_1-C_6)$ alkyle dans lesquels le groupe alkyle est linéaire,
- R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $-COCF_3$, $-CH(OH)CF_3$,
 15 $-CH_2CF_3$, $-COCF_2Z_1$ avec Z_1 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome, ou bien R_{2a} représente un groupe $-CO(CF_2)_mCF_3$ avec m qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5,
- R_{2b} représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-O(C_1-C_6)$ alkyle dans lequel le groupe alkyle est linéaire, et notamment un groupe méthoxy ou
 20 éthoxy,
- soit R_3 représente un groupe $-CF_3$, $-CF_2H$, $-(CF_2)_{n1}-H$ avec $n1$ qui est égal à 2 ou 3, ou $-(CF_2)_{n2}CF_3$ avec $n2$ qui est égal à 1, 2 ou 3 et R'_3 représente un atome d'hydrogène, soit R_3 et R'_3 forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un groupe $-C=CF_2$, ou $-C=CF(R_F)$ avec R_F qui représente un groupe
 25 $-CF_2H$ ou $-(CF_2)_{n3}CF_3$ avec $n3$ qui est égal à 0, 1, 2 ou 3,

- R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe –S(C₁-C₄)alkyle dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes –CH₃, –CH₂CH₃, –(CH₂)₂CH₃, –(CH₂)₃CH₃, –CH(CH₃)₂ et –C(CH₃)₃ ou bien R₄ représente un groupe–S-CH₂-aryle, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes
- 5 naphthyle non substitué, phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe –OCH₃, –OCH₂CH₃, –O(CH₂)₂CH₃ ou –O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₄ représente un groupe –S-CH₂-hétéroaryle, dans lequel le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,
- 10 - R₅ représente un groupe –OH, –OCH₃, –OCH₂CH₃, –O(CH₂)₂CH₃ ou –O(CH₂)₃CH₃, –OCOCH₃, –OCO^tBu, –OCOPh, ou –OCOCF₃, ou –OCH₂C(O)(OCH₂CH₃),
- R₆ représente un groupe -(C₁-C₆)alkyle dans lequel le groupe alkyle est linéaire ou correspond à –CH(CH₃)₂ ou à –C(CH₃)₃, ou bien R₆ représente un
- 15 groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe –OCH₃, –OCH₂CH₃, –O(CH₂)₂CH₃ ou –O(CH₂)₃CH₃, ou bien R₆ représente un groupe naphthyle non substitué, ou un groupe 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle, 2- ou 3-furoyle, 2-, 3-thiophényle, ou un groupe –CH₂-O-R₇ ou –CH₂-S(O)_q-R₇, avec q qui
- 20 représente 0, 1 ou 2 dans lesquels R₇ représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe –OCH₃, –OCH₂CH₃, –O(CH₂)₂CH₃ ou –O(CH₂)₃CH₃,
- X et Y sont définis comme suit :
- 25 soit Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe –COCF₃, –CO(CF₂)_rCF₃ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe –COCF₂Z₂ avec Z₂ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- soit X représente N et Y représente CR' avec R' qui représente un atome
- 30 d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe aryle, hétéroaryle, –COCF₃, –CO(CF₂)_rCF₃ avec r' qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe –COCF₂Z₃ avec Z₃ qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,

- A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ avec $p = 1, 2, 3, 4$ ou 5 ,
- R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, ou $-\text{COZ}_4$ avec Z_4 qui représente un groupe CH_3 , CF_3 , CF_2Cl , CF_2Br , CF_2H , O-méthyle, O-éthyle, CN, amide, O-aryle, O-hétéroaryle, $\text{S}(\text{O})_s\text{aryle}$ ou $\text{S}(\text{O})_s\text{hétéroaryle}$ avec s qui est égal à $0, 1$ ou 2 , dans lesquels les groupes aryle et hétéroaryle peuvent être non substitués ou substitués,
- R_9 et R_{10} , identiques ou différents, représentent, chacun indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, chlore, brome ou fluor, ou un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,
- R_{11} représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou phényle.

5 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que :

- R_1 représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe choisi parmi les groupes méthoxy, éthoxy, $-\text{SCH}_3$ et $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$,
 - R_{2a} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe $-\text{COCF}_3$,
 - R_{2b} représente un atome d'hydrogène, ou un groupe méthoxy ou éthoxy
 - R_3 , R'_3 et R_4 représentent avec l'atome de carbone auxquels ils sont liés un
- groupe :
- * $-\text{CHR}_3\text{R}_4$ avec R_3 qui représente un groupe $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-(\text{CF}_2)_{n1}-\text{H}$ avec $n1$ qui est égal à 2 ou 3 , ou $-(\text{CF}_2)_{n2}\text{CF}_3$ avec $n2$ qui est égal à $1, 2$ ou 3 et R_4 qui représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$ dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ou bien R_4 représente un groupe $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{aryle}$, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes naphthyle non substitué, phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ou bien R_4 représente un groupe $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{hétéroaryle}$, dans lequel le groupe

hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,

- * $-\text{CR}_4=\text{CF}_2$, ou $-\text{CR}_4=\text{CF}(\text{R}_\text{F})$ avec R_F qui représente un groupe $-\text{CF}_2\text{H}$ ou $-(\text{CF}_2)_{n3}\text{CF}_3$ avec $n3$ qui est égal à 0, 1, 2 ou 3 et R_4 qui représente un groupe $-\text{S}(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyle}$ dans lequel le groupe alkyle est choisi parmi les groupes $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ et $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ou bien R_4 représente un groupe $-\text{S}-\text{CH}_2$ -aryle, dans lequel le groupe aryle est choisi parmi les groupes naphthyle non substitué, phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ou bien R_4 représente un groupe $-\text{S}-\text{CH}_2$ -hétéroaryle, dans lequel le groupe hétéroaryle est choisi parmi les groupes 2-, 3- ou 4-pyridinyle, 2-quinolyle et 2-pyrimidinyle,
- 5
- 10
- 15 - R_5 représente un groupe $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{OCOCH}_3$, $-\text{OCO}t\text{Bu}$, $-\text{OCOPh}$, ou $-\text{OCOCF}_3$, ou $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$,
- R_6 représente un groupe $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyle}$ dans lequel le groupe alkyle est linéaire ou correspond à $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ou à $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ou bien R_6 représente un
- 20 groupe $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_q-\text{R}_7$, avec q qui représente 0, 1 ou 2 dans lesquels R_7 représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de chlore, brome ou fluor, ou par un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ou bien R_6 représente un groupe phényle non substitué ou substitué en ortho, méta ou para par un atome de
- 25 chlore, brome ou fluor, ou par un groupe $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ ou $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, ou bien R_6 représente un groupe 2-, 3- ou 4-pyridinyle,
- Y représente N et X représente CR avec R qui représente un atome d'hydrogène, chlore, brome, iode ou fluor ou un groupe $-\text{COCF}_3$, $-\text{CO}(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$ avec r qui est égal à 1, 2, 3, 4 ou 5, ou un groupe $-\text{COCF}_2\text{Z}_2$
- 30 avec Z_2 qui représente un atome d'hydrogène, chlore ou brome,
- A représente un groupe divalent $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_p-\text{CH}_2-$ avec $p = 1, 2, 3, 4$ ou 5,

- R_8 , R_9 , R_{10} et R_{11} représentent un atome d'hydrogène.

6 - Composés selon l'une des revendications précédentes R_3 représente un groupe $-CF_3$ et R'_3 représente un atome d'hydrogène.

7 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que R_4 représente un atome d'hydrogène ou groupe $-SCH_2CH_3$.

8 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que R_5 représente un groupe $-OH$ et R_6 représente un groupe $-CH_3$ ou $-CH_2-S(O)_q-R_7$, avec q qui représente 0 ou 2 et R_7 qui représente un groupe phényle non substitué ou substitué en para par un atome de chlore ou brome.

9 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_{2a}=H$.

10 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_{2a} = R_{2b} = R_9 = R_{10} = H$.

11 - Composés selon l'une des revendications 1 à 8 caractérisés en ce que $R_{2b} = R_9 = R_{10} = H$ et $R_{2a} = -COCF_3$.

12 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_1 = H$ ou Cl .

13 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $X = CH$ et $Y = N$.

14 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_{11} = H$.

15 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que A représente un groupe divalent $-CH_2-(CH_2)_p-CH_2-$ avec $p = 1, 2$ ou 4 .

16 - Composés selon l'une des revendications précédentes caractérisés en ce que $R_8 = H$.

17 - Composé selon la revendication 1 choisi parmi :

1-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-5-hydroxy-5-((phénylsulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.1)

-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.2)

- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.3)
- 5 -5-((4-bromophénylthio)méthyl)-1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.4)
- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-((4-bromophénylsulfonyle)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.5)
- 10 -1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.6)
- 1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.7)
- 15 -5-((4-chlorophénylsulfonyle)méthyl)-1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.8)
- 1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.9)
- 20 -5-((4-chlorophénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.10)
- 5-((4-chlorophénylsulfonyle)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.11)
- 25 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.12)
- 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylesulfonyle)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.13)
- 30 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.14)

- 5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(7-chloro-3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.15)
- 5 -5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.16)
- 5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(4-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.17)
- 5-hydroxy-5-(phénylsulfonylméthyl)-1-(6-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.18)
- 10 -5-((4-chlorophénylsulfonyl)méthyl)-5-hydroxy-1-(6-(3-(2,2,2-trifluoroacétyl)quinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.19)
- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.20)
- 15 1-(4-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)butyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.21)
- 1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.22)
- 20 -1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.23)
- 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.24)
- 25 -(E)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-(trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.25)
- (E)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3-(trifluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.26)
- 30 -(E)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)-propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,3,3,3-tétrafluoroprop-1-èn-1-yl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.27)

- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,3,3,3-(pentafluoropropyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.28)
- 3-(1-(benzylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.29)
- 5 -1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.30)
- 1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-phényl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.31)
- 5-(4-bromophényl)-1-(3-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.32)
- 10 -5-(4-bromophényl)-1-(6-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.33)
- 5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.34)
- 15 -1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.35)
- 1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylthio)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.36)
- 20 -1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-5-hydroxy-5-((phénylesulfonyl)méthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.37)
- 25 -1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)(méthyl)-amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.38)
- 5-(4-bromophényl)-1-(2-((2-((7-chloroquinoléine-4-yl)amino)éthyl)-(méthyl)amino)éthyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-trifluoroéthyl)-5-hydroxy-1H-pyrrol-2(5H)-one citrate, composé (I.39)
- 30

- 1-(3-(7-méthoxyquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.40)
- 5 -1-(3-(7-méthoxyquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-hydroxy-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.41)
- 5-((4-méthoxyphénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.42)
- 10 -5-((4-bromophénylthio)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.43)
- 5-((4-méthoxyphénylesulfonyle)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.44)
- 15 -5-((4-bromophénylesulfonyle)méthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.45)
- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-méthoxy-5-(phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.46)
- 20 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-méthoxy-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.47)
- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylthiométhyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.48)
- 25 -1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylesulfonyleméthyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.49)
- Ethyl 2-(1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-2-(phénylthiométhyl)-4-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one acétate, composé (I.50)
- 30 - (1-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-5-(2-hydroxy-(carboéthoxy)méthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one, composé (I.51)

- 1-(3-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)propyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.52)
- 1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-5-hydroxy-5-(pyridin-2-yl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.53)
- 5 -1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-3-(1-(éthylthio)-2,2,3,3,3-(pentafluoropropyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.54)
- 3-(1-(benzylthio)-2,2,2-(trifluoroéthyl)-1-(6-(7-chloroquinoléine-4-ylamino)hexyl)-5-hydroxy-5-méthyl-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.55)
- 5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-5-
- 10 (phénylthiométhyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.56)
- 5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-5-(phénylesulfonyleméthyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.57)
- 5-((4-chlorophénylthio)méthyl)-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.58)
- 15 -5-((4-chlorophénylsulfonyle)méthyl)-5-hydroxy-1-(4-(6-méthoxyquinoléine-8-ylamino)pentyl)-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)-1H-pyrrol-2(5H)-one (I.59)

sous la forme de racémique, d'isomère optique ou géométrique pur ou de mélange d'isomères optiques ou géométriques en toutes proportions, ainsi que leurs hydrates, sels et solvats, pharmaceutiquement acceptables.

- 20 **18** - Composés selon l'une des revendications 1 à 17, pour son utilisation en tant que médicament.

- 19** - Composés selon l'une des revendications 1 à 18, pour son utilisation en tant que médicament destiné au traitement du paludisme ou d'une autre maladie parasitaire due à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes, telle que la toxoplasmose, ou de toute maladie parasitaire due à des protozoaires pathogènes de l'homme ou des animaux ou à des champignons pathogènes tels que *Pneumocystis jiroveci*.
- 25

- 20** - Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 19, avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 30

- 21** - Médicament comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 19 et un dérivé de l'artémisinine, pour une administration, simultanée, séparée ou étalée dans le temps, pour la prévention et/ou le traitement du paludisme ou d'une autre maladie parasitaire due à des parasites appartenant à la famille des apicomplexes, telle que la toxoplasmose, ou de toute maladie parasitaire due à des protozoaires pathogènes de l'homme ou des animaux ou à des champignons pathogènes tels que *Pneumocystis jiroveci*.
- 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D401/14 A61K31/4709 A61P33/06 A61P33/02 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHITALU C. MUSONDA ET AL: "Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 2: New antiplasmodial and antitrypanosomal 4-aminoquinoline gamma- and delta-lactams via a 'catch and release' protocol", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 16, 15 August 2006 (2006-08-15), pages 5605-5615, XP025133462, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2006.04.035 [retrieved on 2006-08-15] cited in the application the whole document ----- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
20 March 2012	03/04/2012	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Ladenburger, Claude	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/050200

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>NUNO VALE ET AL: "Anti-Pneumocystis carinii and antiplasmodial activities of primaquine-derived imidazolidin-4-ones", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 2, 3 December 2007 (2007-12-03), pages 485-488, XP022424689, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2007.11.105 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21
A	<p>VLADIMIR V. KOUZNETSOV AND ALICIA GOMEZ-BARRIO: "Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 44, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 3091-3113, XP026108425, ISSN: 0223-5234, DOI: DOI:10.1016/J.EJMECH.2009.02.024 [retrieved on 2009-03-03] cited in the application the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050200

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D401/12 C07D401/14 A61K31/4709 A61P33/06 A61P33/02 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	CHITALU C. MUSONDA ET AL: "Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 2: New antiplasmodial and antitrypanosomal 4-aminoquinoline gamma- and delta-lactams via a 'catch and release' protocol", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 14, no. 16, 15 août 2006 (2006-08-15), pages 5605-5615, XP025133462, ISSN: 0968-0896, DOI: DOI:10.1016/J.BMC.2006.04.035 [extrait le 2006-08-15] cité dans la demande le document en entier ----- -/--	1-21
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée	"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 mars 2012		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 03/04/2012
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Ladenburger, Claude

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>NUNO VALE ET AL: "Anti-Pneumocystis carinii and antiplasmodial activities of primaquine-derived imidazolidin-4-ones", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 2, 3 décembre 2007 (2007-12-03), pages 485-488, XP022424689, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2007.11.105 le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21
A	<p>VLADIMIR V. KOUZNETSOV AND ALICIA GOMEZ-BARRIO: "Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 44, no. 8, 1 août 2009 (2009-08-01), pages 3091-3113, XP026108425, ISSN: 0223-5234, DOI: DOI:10.1016/J.EJMECH.2009.02.024 [extrait le 2009-03-03] cité dans la demande le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-21