

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
2 août 2007 (02.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/085718 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07C 311/44 (2006.01)

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DESPEY-
ROUX, Pierre [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent
department Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR). FONTAINE, Evelyne [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Patent department Tri E2/300, 20,
avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). COURTE-
MANCHE, Gilles [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Patent
department Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron,
F-92160 Antony (FR). ROCHARD, Pierrick [FR/FR];
c/o Sanofi-Aventis, Patent department Tri E2/300, 20,
avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). SER-
RADEIL-LE GAL, Claudine [FR/FR]; c/o Sanofi-Aven-
tis, Patent department Tri E2/300, 20, avenue Raymond
Aron, F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2007/000119

(22) Date de dépôt international :
22 janvier 2007 (22.01.2007)

(25) Langue de dépôt : français

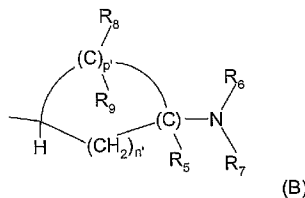
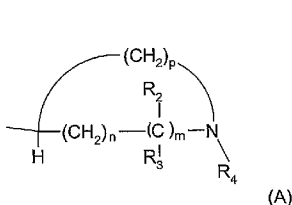
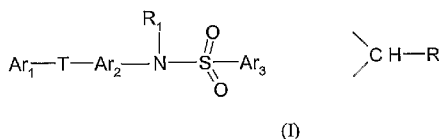
(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0600755 27 janvier 2006 (27.01.2006) FR

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE SULFONAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'OREXINE 2



(57) Abstract: The present invention relates to sulphonamide derivatives corresponding to the general formula (I), in which Ar₁ represents an aryl optionally substituted with one or more groups, or an optionally substituted heterocyclyl group; T represents a -(CH₂)_n- or a group (II), Ar₂ represents an aryl as optionally substituted with one or more groups, or an optionally substituted heterocyclyl group; Ar₃ represents an aryl optionally substituted with one or more groups, or else an optionally substituted heterocyclyl, R₁ represents a group of formula (A) or (B): (A) (B) in the form of a base, an addition salt with an acid, a hydrate or a solvate, in the form of enantiomers, diastereoisomers, rotamers or atropoisomers, or mixtures thereof. It also relates to the process for the preparation and also the therapeutic use of the compounds of formula (I).

[Suite sur la page suivante]

WO 2007/085718 A1



(74) **Mandataire :** KUGEL, Dominique; Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés** (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

ZW), eurasienn (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

(57) **Abbrégé :** La présente invention a pour objet des dérivés de sulfonamides répondant à la formule générale (I) Ar₁ représente un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué ; T représente un -(CH₂)_n- ou un groupe (II), Ar₂ représente un aryle tel éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, un groupe hétérocyclyle éventuellement substitué ; Ar₃ représente un aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes, ou bien un hétérocyclyle éventuellement substitué, R₁ représente un groupe de formule (A) ou (B): (A) (B) à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'enantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges. Elle concerne également le procédé de préparation ainsi que l'utilisation des composés de formule (I) en tant qu'antagonistes de récepteurs de l'orexine 2.

DERIVES DE SULFONAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN TANT QU'ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'OREXINE 2

La présente invention a pour objet des dérivés de sulfonamides, leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique.

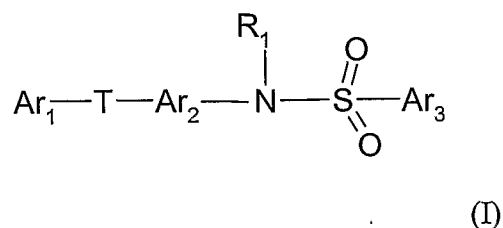
Les orexines A et B (ou hypocrélines 1 et 2) sont des neuropeptides hypothalamiques de 33 et de 28 acides aminés respectivement, récemment identifiés comme les ligands endogènes de deux récepteurs à sept domaines transmembranaires, nommés récepteurs orexine 1 et orexine 2 (Sakurai T., Cell, Vol 92, 573-585, 1998 ; De Lecea L., Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 95, 322-327, 1998).

Le récepteur d'orexine 2 a la propriété de reconnaître les deux formes d'orexine A et B de façon équivalente. Par contre, le récepteur orexine 1, qui présente 64% d'homologie avec le récepteur orexine 2, est plus sélectif et lie dix fois mieux l'orexine A que l'orexine B (Sakurai T., Cell, Vol 92, 573-585, 1998).

Via ces récepteurs, les orexines contrôlent diverses fonctions centrales et périphériques, notamment la prise de nourriture et de boisson, certaines fonctions endocrines cardiovasculaires et le cycle d'éveil/sommeil (Sakurai T., Regulatory Peptides, Vol 85, 25-30, 1999).

Il a maintenant été trouvé que certains dérivés de sulfonamides présentent une grande affinité vis-à-vis des récepteurs de l'orexine 2 et sont de puissants antagonistes de ces récepteurs.

Ainsi, la présente invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I)



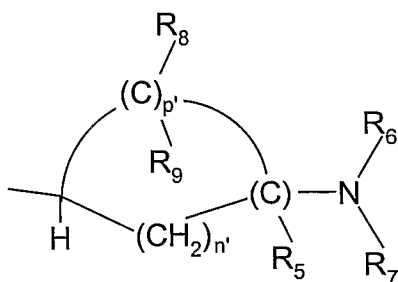
dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

à la condition que m et n ne représentent jamais la valeur 0 en même temps ;

▪ **ou bien** R_1 représente un groupe cycloalkyle de formule (B) qui suit :



(B)

dans laquelle :

- R_5 , R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_3 alkyle ;

- R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène un groupe C_1 - C_3 alkyle ;

ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un groupement oxo ;

- $n' = 0, 1$ ou 2 ; $p' = 1, 2, 3$ ou 4 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un premier groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle

▪ Ar_1 représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C_1 - C_4) alkyle, (C_1 - C_4) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle ou le pyrimidinyle, ledit groupe hétérocyclyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C_1 - C_4) alkyle, (C_1 - C_4) alcoxy ;

▪ T représente

- un groupe $-(CH_2)_n-$ avec $n = 1$;

▪ Ar_2 représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle, le furanyle ou le pyrazolyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

- R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

. p = 2 ; m = n = 1 ; ou

. m = 0 ; n = 1 ; p = 2 ; ou

. m = 0 ; n = p = 1 ; ou

. m = n = p = 1 ;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

- R₅, R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₃ alkyle ;

- R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène un groupe C₁-C₃ alkyle ;

- n' = 0 ou 1 ; p' = 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un second groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle ou le pyrimidinyle, ledit groupe hétérocyclyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **T** représente

- un groupe $-(CH_2)_n-$ avec $n = 1$;

▪ **Ar₂** représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe aryle notamment un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- un groupe hétérocyclyle notamment le pyridinyle ou le furanyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

- R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

. $p = 2$; $m = n = 1$; ou

. $m = 0$; $n = 1$; $p = 2$; ou

. $m = 0$; $n = p = 1$; ou

. $m = n = p = 1$;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

- R₅, R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₃ alkyle ;

- R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène un groupe C₁-C₃ alkyle ;

- $n' = 0$ ou 1 ; $p' = 1, 2$ ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un troisième groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;
- un groupe pyridinyle ou pyrimidinyle, lesdits groupes pyridinyle et pyrimidinyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

▪ **T** représente

- un groupe -(CH₂)_n- avec n = 1

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, furanyle ou pyrazolyle, lesdits groupes éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène et m = 0 ; n = 1 ; p = 2 ;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇ R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène ;

- n' = 0 ou 1 et p' = 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un quatrième groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;
- un groupe pyridinyle ou pyrimidinyle, lesdits groupes pyridinyle et pyrimidinyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

▪ **T** représente

- un groupe -(CH₂)_n- avec n = 1

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle ou furanyle, lesdits groupes éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène et m = 0 ; n = 1 ; p = 2 ;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène ;

- n' = 0 ou 1 et p' = 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un cinquième groupe de composés de formule générale (I), dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;

- un groupe pyridinyle ;

▪ **T** représente

- un groupe -(CH₂)_n- avec n = 1

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ; m = 0 ; n = 1 et p = 2 ;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; n' = 0 et p' = 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un sixième groupe de composés de formule générale (I), choisis parmi :

▪ Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 1) ;

▪ Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N-pipéridin-4-ylbenzènesulfonamide (composé n° 2) ;

▪ Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,5-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N-pyrrolidin-3-ylbenzènesulfonamide (composé n° 3) ;

▪ Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3R)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 4) ;

- Chlorhydrate de N-azétidin-3-yl-N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 5) ;
- Atropoisomère A₁ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 6) ;
- Atropoisomère B₁ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 7) ;
- Chlorhydrate de N-[(1R,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 8) ;
- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 9) ;
- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3R)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 10) ;
- Atropoisomère A₂ du chlorhydrate de N-[2-(2-chlorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 11) ;
- Atropoisomère B₂ du chlorhydrate de N-[2-(2-chlorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 12) ;
- Chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-5-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 13) ;
- Atropoisomère A₃ du chlorhydrate de N-[(1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 14) ;
- Atropoisomère B₃ du chlorhydrate de N-[(1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 15) ;
- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)phényl]-3-fluoro-4-méthyl-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-benzènesulfonamide (composé n° 16) ;
- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)phényl]-3-fluoro-4-méthyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-benzènesulfonamide (composé n° 17) ;
- Atropoisomère A₄ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-4-chloro-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 18) ;
- Atropoisomère B₄ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-4-chloro-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 19) ;
- Atropoisomère A₅ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3-fluoro-4-méthyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 20) ;
- Atropoisomère B₅ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3-fluoro-4-méthyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 21) ;

- Trifluoroacétate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-4-méthoxyphényl]-3,4-difluoro-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n°22) ;
- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)phényl]-1,3,5-triméthyl-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-1H-pyrazole-4-sulfonamide (composé 23).

Parmi les composés objets de l'invention, on peut citer un septième groupe de composés de formule générale (I), choisis parmi :

- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 1) ;
- Atropoisomère A₁ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 6) ;
- Chlorhydrate de N-[(1R,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 8) ;
- Atropoisomère A₂ du chlorhydrate de N-[2-(2-chlorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 11) ;
- Atropoisomère A₃ du chlorhydrate de N-[(1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide (composé n° 14) ;
- Atropoisomère A₄ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-4-chloro-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide (composé n° 18).

Lorsque Ar₂ est un groupe phényle éventuellement substitué, les liaisons T-Ar₂ d'une part et Ar₂-N d'autre part sont en position ortho. Autrement dit, l'atome d'azote et le substituant T sont sur deux atomes de carbone adjacents.

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

- un groupe (C₁-C₄) alkyle : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, tel que le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle, le *sec*-butyle, le *tert*-butyle ;
- un groupe (C₁-C₄) alkyle éventuellement substitué : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un substituant ;
- un groupe (C₁-C₄) alcoxy : un radical (C₁-C₄)alkyl-O- où le groupe (C₁-C₄) alkyle est tel que défini précédemment, par exemple le méthoxy, l'éthoxy, le propoxy, l'isopropoxy, le butoxy, l'isobutoxy, le *sec*-butoxy, le *tert*-butoxy ;
- un atome d'halogène : un atome de fluor, un atome de chlore, un atome de brome ou un atome d'iode ;

- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique saturé, comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, par exemple le cyclopropyle, le cyclobutyle, le cyclopentyle, le cyclohexyle. Le groupe cycloalkyle peut éventuellement être substitué par un groupe (C₁-C₄) alkyle, par exemple le méthylcyclopropyl, diméthylcyclopropyl, méthylcyclobutyl, méthylcyclopentyl, méthylcyclohexyl, diméthylcyclohexyl, cycloheptyle, cyclooctyle ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique monocyclique ou bicyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbone, par exemple le phényle, le naphthyle. Le groupe aryle peut éventuellement être substitué par 1, 2, 3 ou 4 substituants ;
- un groupe hétérocyclyle : un groupe monocyclique saturé, insaturé ou aromatique comprenant entre 4 et 7 atomes et comprenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemple on peut citer le azétidine, pipéridinyle, le pyrrolidinyle, 1,3-dioxolanyl, l'imidazolyle, le pyrazolyle, le pyridinyle, le thiazolyle, le thiényl, le pyrimidinyle, le furanyl ;
- un groupe aralkyle : une chaîne alkyle substituée par un groupe aryle, tel que par exemple un groupe benzyle ;
- un groupement oxo : un groupe de formule :



- par exemple, un groupe R₁ qui représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

. R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ; p = 2 et m = n = 1, est un groupe pipéridinyle ; ou

. R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ; m = 0 ; n = 1 et p = 2, est un groupe pyrrolidinyle ;

. R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ; m = 0 et n = p = 1, est un groupe azétidine ;

- par exemple, un groupe R₁ qui représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

. R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène ; p' = 3 et n' = 0, est un groupe cyclopentyle.

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

De par leur structure, les composés de formule générale (I) peuvent également exister sous forme de rotamères. Dans le cadre de l'invention, on entend par

rotamères des composés qui ont des formules développées identiques mais des conformations spatiales figées différentes. Ces différences dans les conformations spatiales figées de ces composés peuvent leur conférer des propriétés physicochimiques différentes et, même dans certains cas, des activités biologiques différentes.

Les composés de formule générale (I) peuvent encore exister sous forme d'atropoisomères. Les atropoisomères sont des composés de formules développées identiques, mais qui présentent une configuration spatiale particulière, résultant d'une rotation restreinte autour d'une liaison simple, due à un encombrement stérique important de part et d'autre de cette liaison simple. L'atropoisomérisation est indépendante de la présence d'éléments stéréogènes, tel qu'un carbone asymétrique.

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

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

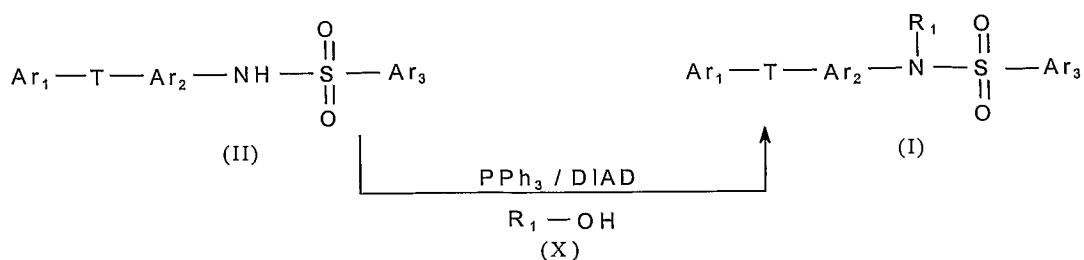
Les composés de formule générale (I) peuvent, en outre, se trouver sous forme d'hydrates ou de solvats, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvats font également partie de l'invention.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule générale (I).

Ainsi, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par le procédé illustré dans le schéma 1. Selon ce schéma, les composés de formule (I), peuvent être obtenus par une réaction de Mitsunobu entre les alcools de formule (X) et les composés de formule générale (II).

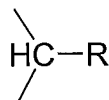
Dans les composés de formule (II), et (X), Ar₁, Ar₂, Ar₃, T et R₁ sont tels que définis dans la formule (I).

Dans la réaction de Mitsunobu, le diisopropylazodicarboxylate (DIAD) peut être remplacé par ses analogues comme le diéthylazodicarboxylate et le di-*tert*-butylazodicarboxylate, et la triphénylphosphine peut être greffée sur une résine (R. G. Gentles et al., J. Comb. Chem. 2002, 4, 442-456).

Schéma 1

Les composés de formule (I) pour lesquels R_4 est un hydrogène et R_6 et R_7 sont des hydrogènes sont obtenus à partir des composés pour lesquels R_4 et R_6 sont des groupements protecteurs, par exemple un *tert*-butoxy carbonyle (BOC).

Les composés de formule (I), pour lesquels $\text{T} = -(\text{CH}_2)_n-$ avec $n = 1$, peuvent dans certains cas être obtenus à partir des composés de structure (I), pour lesquels $\text{T} = -\text{CH}(\text{R})-$ dans lequel R représente un groupe hydroxyle, par action d'hydruure, par exemple le triéthylsilane, en présence d'éthérate de trifluorure de bore.



Les composés de formule (I), pour lesquels $\text{T} =$



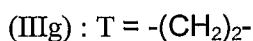
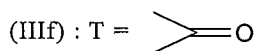
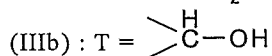
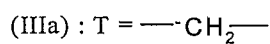
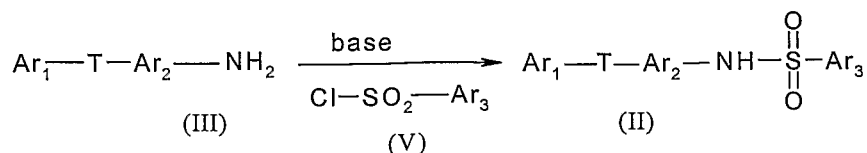
dans lequel R représente un groupe hydroxyle, peuvent, dans certains cas, être obtenus à partir de la cétone correspondante :

par action d'hydruure, par exemple le borohydrure de sodium.

Les composés de formule (II) sont obtenus au préalable selon le schéma 2, par la sulfonylation du composé de formule (III) avec des chlorures de sulfonyle de formule (V) en présence d'une base choisie parmi les amines tertiaires telle que la pyridine selon le procédé décrit par Stauffer et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, EN 8, 6, 1293-1316. Comme amines tertiaires on peut également utiliser la triéthylamine ou la diisopropyléthylamine.

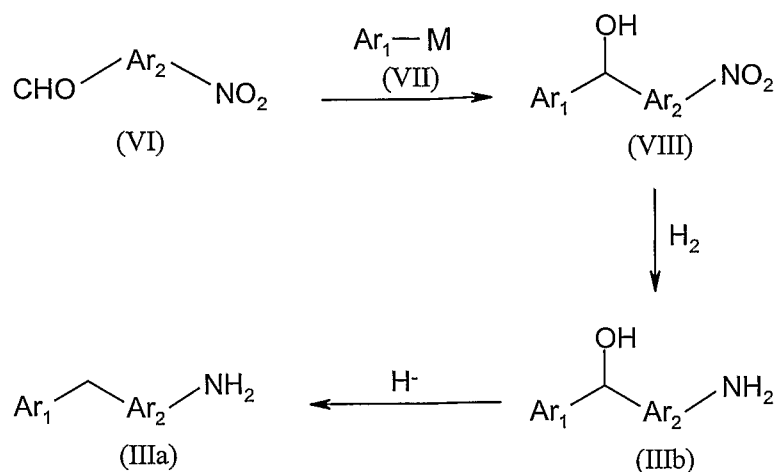
Dans certains cas, on peut même envisager d'utiliser un mélange d'amines tertiaires. Les composés de formule (V) sont commerciaux ou peuvent être obtenus par adaptation des procédés décrits, par exemple, par A. J. Prinsen et al, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 1965, EN 84, 24.

Dans les composés de formule (III) et (V), Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , et T sont tels que définis dans la formule (I).

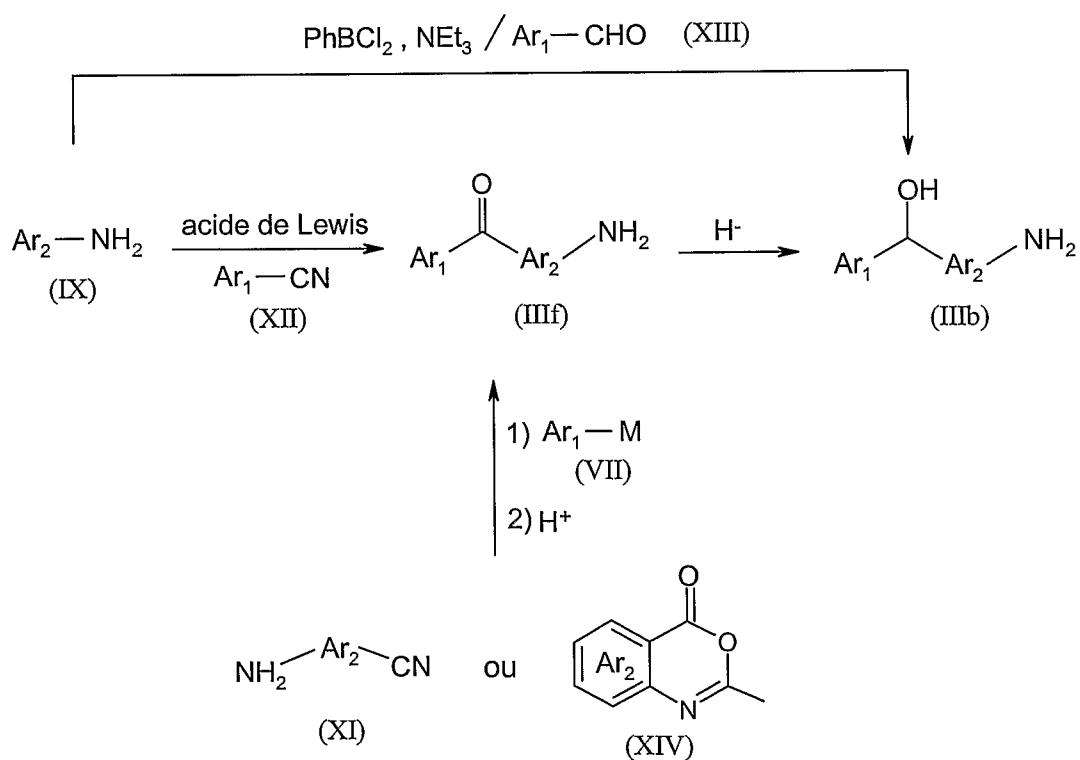
Schéma 2

Les composés de formule (IIIa), (IIIb) et (IIIf) sont préparés selon les schémas 3 à 5. Les dérivés 2-nitro benzaldéhydes de formule (VI) réagissent avec des composés organométalliques de formule (VII) dans laquelle M représente un groupe MgBr, MgI, ZnI ou Li pour conduire aux composés de formule (VIII). Les composés organométalliques de formule (VII) sont commerciaux, ou formés selon les procédés classiques décrits dans la littérature. La fonction nitro des composés de formule (VIII) sont réduits par hydrogénation, par exemple sous l'action d'étain métallique et d'acide chlorhydrique concentré dans l'éthanol, pour donner les composés de formule (IIIb). Les dérivés de formule (IIIb) sont réduits par l'action d'hydrures, par exemple par un mélange de triéthylsilane et d'acide trifluoroacétique dans le dichlorométhane pour aboutir aux dérivés de formule (IIIa).

Les nitrobenzaldéhydes de formule (VI) sont commerciaux ou peuvent être préparés, par exemple, selon une adaptation du procédé décrit par J. Kenneth Horner et al., J. Med. Chem., 1968, 11; 5; 946.

Schéma 3

D'autres possibilités pour synthétiser les composés de formules générales (IIIb) et (IIIf) sont présentées dans le schéma 4.

Schéma 4

Les anilines de formule (IX) sont condensées avec des benzonitriles de formule (XII), en présence d'acide de Lewis comme par exemple le trichlorure de bore avec le trichlorure d'aluminium ou avec le trichlorure de gallium pour donner les composés de formule (III_f), selon le procédé décrit par T. Sugawara et al J.A.C.S.1978; 100; 4842. Les composés de formule (III_f) peuvent être obtenus par condensation d'aminobenzonitriles (XI) avec les dérivés organométalliques (VII), selon le procédé décrit par R. Fryer et al., J. Heterocycl. Chem, 1991, EN 28; 7, 1661. Les composés de formule (III_f) peuvent aussi être obtenus à partir de l'intermédiaire (XIV) selon une adaptation du procédé décrit par D. Lednicer, J. Heterocyclic. Chem, 1971; 903.

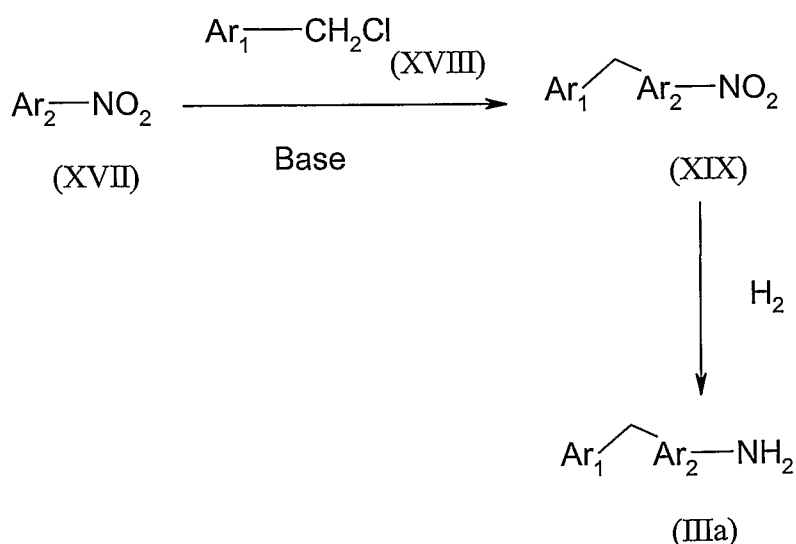
La fonction carbonyle des composés (III_f) est réduite par l'action d'un hydrure, par exemple le borohydrure de sodium dans l'éthanol, pour conduire aux composés de formule (III_b).

Une autre méthode de préparation des composés de formule (III_b) consiste à condenser des anilines de formule (IX) sur des dérivés benzaldéhydes de formule (XIII) en présence de phényl-dichloro-borane et de triéthylamine selon le procédé décrit par T. Toyoda et al., Tet. Lett, 1980, 21, 173.

Il est à noter que les composés de formule (III_f) sous l'action de triéthylsilane et d'acide trifluoroacétique par exemple, peuvent conduire aux composés de formule (III_a).

Une autre possibilité pour synthétiser les composés de formules générales (III_a), dans lequel Ar₁ représente un hétéroaryle, est présentée dans le schéma 5.

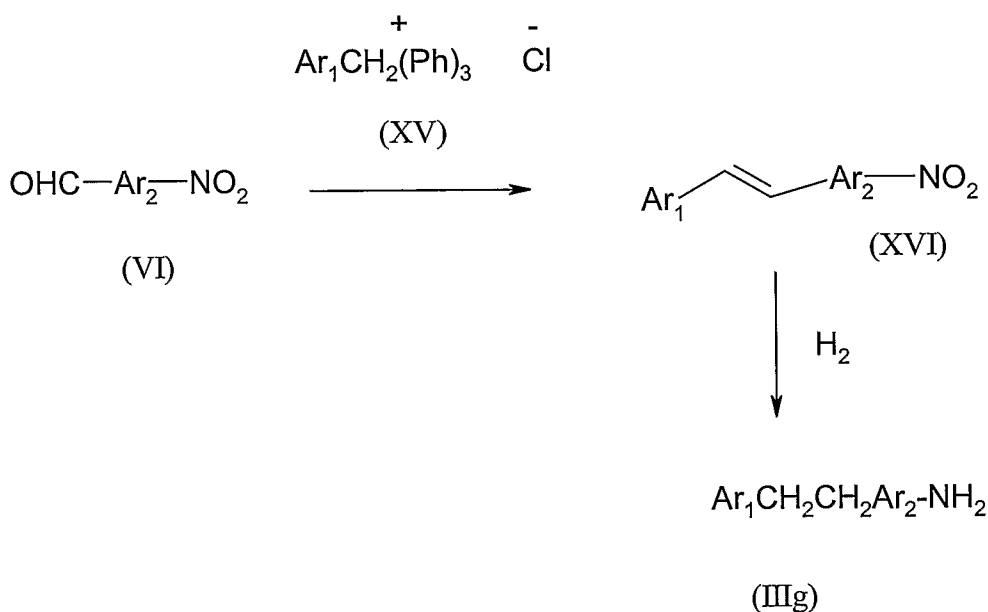
Schéma 5



Les nitrophényles de formule (XVII) sont condensés sur des chloro méthyl hétérocycliques aromatiques de formule (XVIII) en présence d'une base, par exemple le *tert*-butylate de potassium, pour conduire aux dérivés (XIX) selon le procédé décrit par Florio.S et al., Eur.J.Org.Chem.2004, 2118, qui sont réduits par exemple par l'action de l'étain métallique en présence d'acide chlorhydrique 12M, pour conduire aux dérivés de formule (IIIa).

Les composés de formule (IIIg) sont préparés selon le schéma 6. Les nitrobenzaldéhydes (VI), par condensation avec les dérivés (XV) selon une réaction de wittig conduisent aux composés (XVI). Ces dérivés sont réduits par exemple par hydrogénation catalytique au palladium pour donner les composés de formule (IIIg).

Schéma 6



Dans tous les schémas et pour tous les composés de formules (II) à (XIX), les significations de Ar₁, T, Ar₂, Ar₃, R₁ sont telles que définies pour les composés de formule générale (I).

Dans les schémas 1 à 6, les composés de départ et les réactifs, lorsque leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés par des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

Lorsqu'un composé comporte une fonction réactive, par exemple un groupe hydroxyle, elle peut nécessiter une protection préalable avant réaction. L'homme du métier pourra déterminer la nécessité d'une protection préalable.

Les composés de formule (II) à (XIX) sont utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse pour la préparation des composés de formule générale (I) et font partie intégrante de la présente invention.

Les exemples suivants décrivent la préparation des composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer l'invention.

Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau. Les micro-analyses élémentaires, les spectres de masse, et les spectres RMN confirment les structures des composés obtenus.

Les conditions d'analyse par chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse LC/MS sont les suivantes:

- pour la partie chromatographie liquide : Colonne symetry C18 (2,1x 50mm) 3-5µm. Eluant A = H₂O +0,005% de TFA, pH = 3,14; Eluant B = CH₃CN +0,005% de TFA, avec un gradient de 100% de A à 90% de B en 10 minutes, puis 5 minutes à 90% de B
- pour la partie spectrométrie de masse : mode d'ionisation électrospray positif.

Lorsque le spectre de RMN¹H met en évidence des rotamères, seule l'interprétation correspondant au rotamère majoritaire est décrite.

Dans les tableaux suivants:

- F(°C) représente le point de fusion du composé en degré Celsius
- MH⁺ représente le pic de masse du produit ionisé
- Le temps de rétention est exprimé en minutes
- n.d. signifie « non déterminé ».
- Me = méthyle

Exemple 1 : Chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide (composé 6)

- Exemple 1.1: (2,6-difluorophényl)(3-méthoxy-2-nitrophényl)méthanol 77,5 ml d'une solution 1,6 M dans l'hexane de n-butyllithium (1,5 eq.) sont additionnés goutte à goutte de façon à maintenir une température inférieure ou égale à -70°C, à une solution de 12,3 ml de 1,3-difluorobenzène (1,5eq.) dans 150

ml de tétrahydrofurane durant 1 heure. Après 1 heure supplémentaire à -70°C , une solution de 15 g de 2-nitro-3-méthoxybenzaldehyde dans le tétrahydrofurane est ajoutée durant 1 heure toujours à -70°C . Le milieu réactionnel est agité 4 heures à -70°C puis amené à une température de -5°C en 1 heure. Le milieu réactionnel est alors dilué par addition d'ether diéthylique puis hydrolysé lentement par une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Après décantation, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. Le résidu est chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (1/1) (v/v) pour obtenir 13,4g de produit attendu
RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6): 3,85 (s,3H);6,16(t,1H); 6,53(d,1H); 7,00-7,61(massif,6H).

- Exemple 1.2: (2-amino-3-méthoxyphényl)(2,6-difluorophényl) méthanol

On met en solution 13,3 g de (2,6-difluorophényl)(3-méthoxy-2-nitrophényl)méthanol dans 75ml d'ethanol. A 0°C , on ajoute lentement 37 ml d'acide chlorhydrique concentré (10 eq.) à 10,5 g d'étain (2,2 eq.) (réaction exothermique). Après 18 heures l'ethanol est évaporé, le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle avant d'être alcalinisé par une solution aqueuse de soude 3N jusqu'à ce que le pH avoisine les 14. Après décantation la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée pour obtenir 8,7 de produit attendu.

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6): 3,79 (s,3H);4,48(s,2H);5,98(t,1H) 6,07(d,1H); 6,52-7,43(massif,6H).

- Exemple 1.3: 2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyaniline

Le mélange réactionnel composé de 5,8 g de (2-amino-3-méthoxyphényl)(2,6-difluorophényl) méthanol, 11 ml de triéthylsilane (3 eq.), de 10 ml d'acide trifluoroacétique (3,9 eq.) dans 90 ml de dichlorométhane est chauffé 6 heures à 40°C . Après une nuit à température ambiante le milieu réactionnel est hydrolysé lentement à froid par de la soude 6N, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, concentrée. Le résidu est purifié par filtration sur silice H en éluant au dichlorométhane pour obtenir 3,8g de produit attendu.

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6): 3,77 (s,5H);4,65(s,2H);6,15(d,1H) 6,45(t,1H);6,70(d,1H); 7,12-7,46(massif,3H).

- Exemple 1.4: N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzenesulfonamide

On met en solution 3,8 g de 2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyaniline dans 36ml de tétrahydrofurane et 1,2 ml de pyridine, puis 4,06g de 3,4-diméthoxybenzene sulphonyl chlorure sont alors ajoutés. Après 18 heures à température ambiante le milieu réactionnel est repris par de l'acétate d'éthyle puis hydrolysé, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée. Le résidu est concrété dans un mélange toluène/acétate d'éthyle (9/1)(v/v) pour obtenir 5g de produit attendu

RMN ¹H δ en ppm (DMSO d 6): 3,17 (s,3H);3,75(s,3H);3,83(s,3H) 4,22(s,2H);6,37(d,1H); 6,75(d,1H); 7,02-7,43 (massif,7H); 9,16(s,1H).

- Exemple 1.5: *tert*-butyl(3S)-3-[[6-méthoxy-2-(2,6-difluorophényl)](3,4-diméthoxy phényl)sulfonyl]amino}pyrrolidine-1-carboxylate

A 2,8 g de triphénylphosphine en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane on additionne à température ambiante, 1,55g de di *tert*-butylazodicarboxylate. Après 30 minutes on introduit 0.95g de *tert*-butyl(3R)-3-hydroxypyrrrolidine-1-carboxylate. Après 30 minutes on ajoute 1.46g de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzenesulfonamide et abandonne 48 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré et chromatographié sur gel de silice pour obtenir 0,44 g du premier atropoisomère et 0,42 g du second atropoisomère.

- Exemple 1.6: chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzenesulfonamide

A 0,44g du premier atropoisomère du *tert*-butyl(3S)-3-[[6-méthoxy-2-(2,6-difluorophényl)](3,4-diméthoxy phényl)sulfonyl]amino}pyrrolidine-1-carboxylate dans l'acétate d'éthyle est additionné 7ml d'une solution 2M de chlorure d'hydrogène dans l'éther diéthylique. Après 18 heures à température ambiante, le milieu est filtré et le précipité repris dans un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle à 70°C.

L'insoluble est filtré pour obtenir 0,084g de produit attendu.

RMN ¹H δ en ppm (DMSO d 6): 1,76 (m,1H); 2,43(m,1H) 2,80(t,1H) ;3,17(m,3H); 3,38(s,3H); 3,80(s,3H); 3,84(s,3H); 4,05(q,2H); 4,72(q,1H); 6,36(d,1H); 6,95(d,1H); 7,14-7,53(massif,7H); 9,19(s,2H).

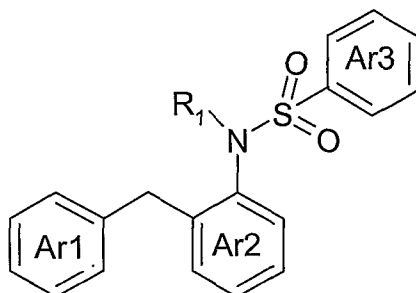
F = 254°C

Les termes « Atropoisomère A_n » ou « Atropoisomère B_n » sont utilisés afin de pouvoir nommer distinctement deux atropoisomères d'un même couple.

Dans ce qui suit, les points de fusions ont été déterminés avec les appareils :

- (M) = Metler Tolédo,
- (K) = banc de Kofler.

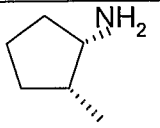
Dans le tableau I qui suit, les composés sont sous forme monochlorhydrate



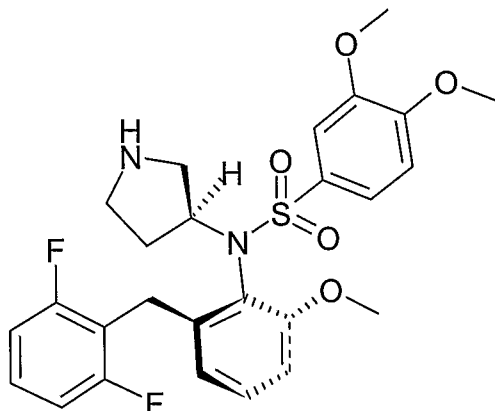
(Ia)

Tableau I

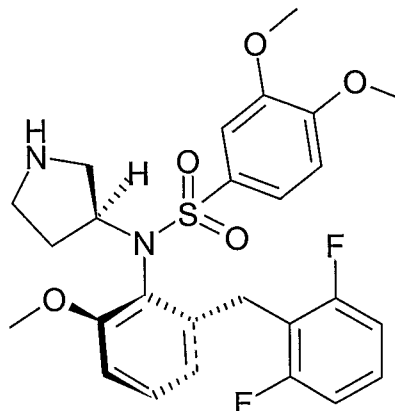
N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
1	2,6-diF	4-Cl		3,4-diOMe	199 (M)	523 / 7,00
2	2,6-diF	4-Cl		3,4-diOMe	185,5 (M)	537 / 6,41
3	2,5-diF	4-Cl		3,4-diOMe	122 (M)	523 / 7,02
4	2,6-diF	4-Cl		3,4-diOMe	197,9 (M)	523 / 6,93
5	2,6-diF	4-Cl		3,4-diOMe	171,8 (M)	509 / 6,91

N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
8	2,6-diF	6-OMe		3,4-diOMe	138,2 (M)	488,1 / 5,64

Les composés 6 et 7 forment un couple d'atropoisomères.



composé 6



composé 7

Pour le composé 6 (atropoisomère A₁) :

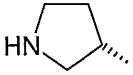
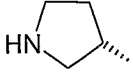
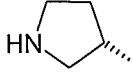
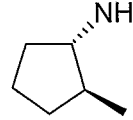
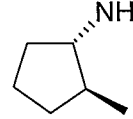
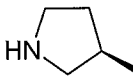

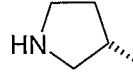
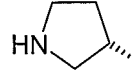
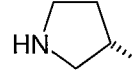
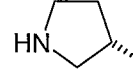
- PF = 129 °C (M)
- (α_D) = +54,3 à c = 0,35g/dl dans le méthanol
- MH⁺/ temps de rétention : 519,2 / 6,56

Pour le composé 7 (atropoisomère B₁):

- PF = 254°C (M)
- (α_D) = -25,95 à c = 0,42g/dl dans le méthanol
- MH⁺/ temps de rétention : 519,2 / 6,56

D'autres composés de formule (Ia) sont donnés à titre d'exemple dans le tableau I' ci-dessous. Ces composés sont sous forme monochlorhydrate.

Tableau I'

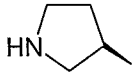
N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
11 (atropoisomère A ₂)	2-Cl	6-OMe		3,4- diOMe	231 (M)	517 / 6,78
12 (atropoisomère B ₂)	2-Cl	6-OMe		3,4- diOMe	160,9 (M)	517 / 6,67
13	2,6-diF	5-OMe		3,4- diOMe	136,4 (M)	519 / 6,70
14 (atropoisomère A ₃)	2,6-diF	6-OMe		3,4- diOMe	156 (K)	533/6,70
15 (atropoisomère B ₃)	2,6-diF	6-OMe		3,4- diOMe	156 (K)	533 / 6,87
16 (R)	2,6-diF	4-Cl		3-F 4-Me	148 (K)	495 / 7,48
17 (S)	2,6-diF	4-Cl		3-F 4-Me	145 (K)	495 / 7,45
18 (atropoisomère A ₄)	2,6-diF	4-Cl 6-OMe		3,4- diOMe	262,8 (M)	553 / 6,96
19 (atropoisomère B ₄)	2,6-diF	4-Cl 6-OMe		3,4- diOMe	202 (M)	553 / 7,00
20 (atropoisomère A ₅)	2,6-diF	6-OMe		3-F 4-Me	110 (K)	491 / 6,65
21 (atropoisomère B ₅)	2,6-diF	6-OMe		3-F 4-Me	122 (K)	491 / 6,71

Les couples de composés qui suivent forment des couples d'atropoisomères :

- les composés 11 et 12,
- les composés 14 et 15,
- les composés 18 et 19,
- les composés 20 et 21.

Le composé 22 dans le tableau I'' qui suit, est sous forme trifluoroacétate :

Tableau I''

N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
22	2,6-diF	4-Me		3,4-diF	97,9 (M)	479 / 7,29

Exemple 2: Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidinyl-3-yl]benzenesulfonamide (composé n° 10)

- Exemple 2.1 : 2-(5-chloro-2-nitrobenzyl)pyridine

A 22,44g de *tert*-butylate de potassium dans 500ml de diméthylsulfoxyde on additionne lentement 8,66g de 4-chloronitrobenzène et 8,2g de 2-chlorométhylpyridine en solution dans 100ml de diméthylsulfoxyde. Après 18 heures à température ambiante on hydrolyse avec une solution saturée de chlorure d'ammonium, et extrait trois fois au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée. Le résidu est filtré sur silice H (éluant dichlorométhane) pour obtenir 10,695g de produit attendu.

RMN ¹H δ en ppm (DMSO d 6): 4,49(s,2H);7,20-7,31(massif,2H);7,60-7,78(masif,3H);8,03(d,1H);8,41(d,1H)

F = 69°C

- Exemple 2.2 : 4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)aniline

A 5g de 2-(5-chloro-2-nitrobenzyl)pyridine en solution dans 34 ml d'éthanol on additionne successivement à température ambiante, 4,7g d'étain métallique puis 16,8ml d'acide chlorhydrique 12 M. Après 2 heures à température ambiante, on neutralise à 0°C par addition d'hydroxyde de sodium 6 M. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre, concentrée pour obtenir 3,86g de produit attendu

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6): 3,93(s,2H);5,33(s,2H);6,66(d,1H);6,93-7,06(massif,2H);7,21-7,38(masif,2H);7,76(m,1H);8,47(d,1H)

- Exemple 2.3 : N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy benzènesulfonamide

A 1,86g de 4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)aniline en solution dans 20 ml de tétrahydrofurane on additionne successivement à température ambiante 0,7ml de pyridine puis 2,27g de 3,4-diméthoxybenzenesulfonyl chlorure. Après 72 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est repris à l'eau et extrait à l'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée pour obtenir 2,12g de produit attendu

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6): 3,71(s,3H);3,83(s,3H); 3,94(s,2H); 7,07-7,32(massif,8H); 7,74(m,1H);8,54(d,1H)

- Exemple 2.4: *tert*-butyl(3R)-3-[[4-chloro-2-(pyridin-ylméthyl)phényl]](3,4-diméthoxy phényl)sulfonyl]amino}pyrrolidine-1-carboxylate

A 1,21g de triphénylphosphine en solution dans 25 ml de tétrahydrofurane on additionne à température ambiante 0,91ml de diisopropylazodicarboxylate. Après 30 minutes on introduit 0,86g de *tert*-butyl(3S)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate. Après 30 minutes on ajoute 1,29g de N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy benzènesulfonamide et abandonne 18 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré et chromatographié sur gel de silice pour obtenir 2,94 g de produit attendu

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6):1,36(s,9H); 1,6(m,1H); 2,15(m,1H); 2,8-3,1(massif,3H); 3,6(m,1H); 3,78(s,3H); 3,88(s,3H); 4,2-4,6(massif,3H); 7,09-7,75(massif,10H).

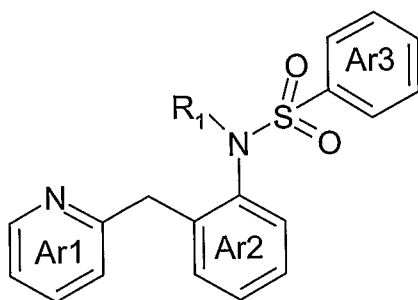
- Exemple 2.5 : chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(pyridin-2-ylméthyl)phényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3R)-pyrrolidinyl-3-yl]benzenesulfonamide

A 2,94g de *tert*-butyl(3R)-3-[[4-chloro-2-(pyridin-ylméthyl)phényl]](3,4-diméthoxy phényl)sulfonyl]amino}pyrrolidine-1-carboxylate dans 3ml d'acétate d'éthyle on additionne 2,8ml d'une solution 2M de chlorure d'hydrogène dans l'éther diéthylique. Après 18 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré, le résidu est concrété à l'éther diéthylique pour obtenir après séchage 0,921g de produit attendu

RMN ^1H δ en ppm (DMSO d 6):1,38(m,1H); 1,76(m,1H);3,0-3,3(massif,4H); 3,79(s,3H); 3,88(s,3H); 4,55-4,88(massif,3H); 6,60-8,50(massif,10H); 14,1(s,1H).

F = 138,2°C

Dans le tableau II qui suit, les composés sont sous forme monochlorhydrate.

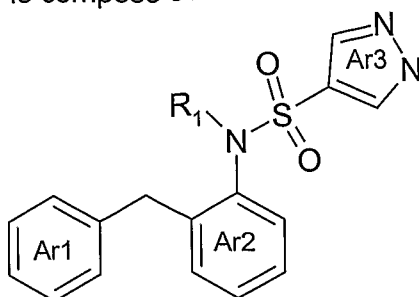


(Ib)

Tableau II

N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
9 (S)	H	4-Cl		3,4-diOMe	138,2 (M)	488 / 5,71
10 (R)	H	4-Cl		3,4-diOMe	203,4 (M)	488 / 5,73

Dans le tableau III qui suit, le composé est sous forme monochlorhydrate.



(Ib)

Tableau III

N° composé	Nature et position des substituants				F(°C)	MH ⁺ / temps de rétention
	sur Ar ₁	sur Ar ₂	R ₁	sur Ar ₃		
23	2,6-diF	4-Cl		N-1-Me 3-Me 5-Me	144,6 (M)	495 / 6,60

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont montré leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

Ils ont en particulier été testés quant à leurs effets. Plus particulièrement, l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 2 de l'orexine a été déterminée dans un test de liaison *in vitro* selon la technique décrite ci-dessous. Cette méthode consiste à étudier le déplacement de l'orexine A radioiodée fixée aux récepteurs de l'orexine 2 humains exprimés dans des cellules CHO. Le test s'effectue sur membranes dans un tampon d'incubation Hépès 50 mM, MgCl₂ 1 mM, CaCl₂ 25 mM, NaN₃ 0,025 %, le sérum albumine bovin (BSA) 1 % et 100 pM de ligand pendant 30 minutes à 25°C. La réaction est arrêtée par filtration et lavage sur filtre Wathman GF/C. La liaison non spécifique est mesurée en présence de 10⁻⁶M d'orexine B humaine. Les Cl₅₀ (concentration inhibitrice de 50% de la liaison de l'orexine A radioiodée à ses récepteurs) sont faibles, inférieures à 300 nM, en particulier inférieures à 100 nM et plus particulièrement inférieures à 30 nM.

L'affinité des composés selon l'invention pour les récepteurs 1 de l'orexine a également été étudiée dans un test de liaison *in vitro* selon la même technique en utilisant l'orexine A radioiodée comme ligand dans une préparation membranaire de cellules CHO exprimant les récepteurs orexine 1 humains. Les composés selon l'invention sont peu ou pas affins pour les récepteurs orexine 1.

Le caractère agoniste ou antagoniste des composés est déterminé *in vitro* dans un test de mesure de calcium intracellulaire (FLIPR) sur une préparation cellulaire exprimant les récepteurs 2 de l'orexine selon la technique générale décrite dans Sullivan et al, Methods Mol. Biol., 1999, vol. 114, 125-133, en utilisant 1 μ M de Fluo-4 AM en tant qu'indicateur fluorescent de calcium. Pour le test antagoniste les composés sont préincubés 30 minutes avant ajout de 0,25 nM d'orexine B. Les CI_{50} pour les récepteurs orexine 2 mesurées dans ces études sont faibles et plus particulièrement inférieures à 100 nM.

On a mesuré les CI_{50} pour des composés selon l'invention (composés n° 1, 6, 8, 11, 14 et 18). Les données qui suivent servent à illustrer l'invention et ne sont pas limitatifs.

Tableau 1

N° composé	CI_{50} OX 2 (nM)
6	9,1
8	11
11	7,2
14	10
18	12

Le tableau suivant illustre l'affinité de quelques composés selon l'invention pour les récepteurs de l'orexine 1 et 2, dans un test de liaison *in vitro* selon la technique décrite ci-dessus.

Tableau 2

N° composé	CI_{50} OX 2 (nM)	CI_{50} OX 1 (nM)
1	16,4	1380
7	9	103

Les résultats biologiques montrent que les composés selon l'invention sont bien des antagonistes spécifiques des récepteurs orexine 2.

Leur caractère antagoniste est déterminé *in vitro* dans un test de mesure de calcium intracellulaire (FLIPR) selon la technique générale mentionnée ci-dessus.

Ainsi, les composés de la présente invention, en tant qu'antagonistes des récepteurs orexine 2, peuvent être utilisés dans la prophylaxie et le traitement de toutes maladies impliquant un dysfonctionnement lié à ces récepteurs.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à la prophylaxie ou au traitement de toutes maladies impliquant un dysfonctionnement lié au récepteur orexine 2, et plus particulièrement dans la prophylaxie ou le traitement des pathologies dans lesquelles un antagoniste de récepteur orexine 2 apporte un bénéfice thérapeutique. De telles pathologies sont par exemple l'obésité, les perturbations de l'appétit ou du goût dont la cachexie, l'anorexie, la boulimie (Smart et al., Eur. J. Pharmacol., 2002, 440, 2-3, 199-212), le diabète (Ouedraogo et al., Diabetes, 2002, 52, 111-117), les syndromes métaboliques (Sakurai, Curr. Opin. Nutr. Metab. Care, 2003, 6, 353-360), les vomissements et la nausée (US 6, 506, 774), la dépression et l'anxiété (Salomon et al., Biol. Psychiatry, 2003, 54, 96-104 ; Jaszberenyi et al., J. Neuroendocrinol., 2000, 12, 1174-1178), l'épilepsie (Morales et al., Brain Res., 2006, 1109, 164-175), les addictions (Georgescu et al., J. Neurosci., 2003, 23, 8, 3106-3111 ; Kane et al., Endocrinology, 2000, 141, 10, 3623-3629), les troubles de l'humeur et du comportement, la schizophrénie (Nishino et al., Psychiatry Res., 2002, 110, 1-7), les troubles du sommeil (Sakurai, Neuroreport, 2002, 13, 8, 987-995), la maladie des jambes sans repos (Allen et al., Neurology, 2002, 59, 4, 639-641), les troubles de l'apprentissage de la mémoire (van den Pol et al., 2002, J. Physiol., 541(1), 169-185 ; Jaeger et al., Peptides, 2003, 23, 1683-1688 ; Telegdy et Adamik, Regul. Pept., 2002, 104, 105-110), les dysfonctions sexuelles et psychosexuelles (Gulia et al., Neuroscience, 2003, 116, 921-923), la douleur, la douleur viscérale ou neuropathique, l'hyperalgésie, l'allodynie (US 6,506,774 ; Suyama et al., In vivo, 2004, 18, 2, 119-123), les troubles digestifs (Takakashi et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 1999, 254, 623-627 ; Matsuo et al., Eur. J. Pharmacol., 2002, 105-109), le syndrome des intestins irrités (US 6,506,774), la dégénérescence neuronale (van den Pol, Neuron, 2000, 27, 415-418), les attaques ischémiques ou hémorragiques (Irving et al., Neurosci. Lett., 2002, 324, 53-56), la maladie de Cushing, le syndrome de Guillain-Barré (Kanbayashi et al., Psychiatry Clin. Neurosci., 2002, 56, 3, 273-274), la dystrophie myotonique (Martinez-Rodriguez et al., Sleep, 2003, 26, 3, 287-290), l'incontinence urinaire (Blackstone et al., AGS Annual Meeting, poster P491,2002), l'hyperthyroïdie (Malendowicz et al., Biomed.

Res., 2001, 22, 5, 229-233), les troubles de la fonction hypophysaire (Voisin et al., Cell. Mol. Life Sci., 2003, 60, 72-78), l'hypertension ou l'hypotension (Samson et al, Brain Res., 1999, 831, 1-2, 248-253).

L'utilisation des composés selon l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies ci-dessus mentionnées, fait partie intégrante de l'invention.

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

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

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

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

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

Par exemple, lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un excipient pharmaceutique, tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, d'un dérivé cellulosique, ou d'autres matières. Les comprimés peuvent être réalisés par différentes techniques, compression directe, granulation sèche, granulation humide ou fusion à chaud.

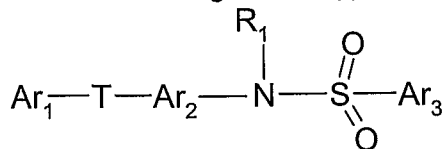
Afin d'obtenir l'effet prophylactique ou thérapeutique désiré, la dose de principe actif peut varier entre 0,1 mg et 200 mg par kg de poids du corps et par jour. Bien que ces dosages soient des exemples de situation moyenne, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Chaque dose unitaire peut contenir de 0,1 à 1000 mg, de préférence de 0,1 à 500 mg, de principe actif en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 5 fois par jour de façon à administrer un dosage journalier de 0,5 à 5000 mg, de préférence de 0,5 à 2500 mg.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode de prévention ou de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend l'administration d'un composé selon l'invention, d'un sel pharmaceutiquement acceptable, d'un solvat ou d'un hydrate dudit composé.

Revendications

1. Composé répondant à la formule générale (I) :



(I)

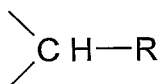
dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **T** représente

- un groupe $\text{---}(\text{CH}_2)_n\text{---}$ avec $n = 0, 1, 2$;
- un groupe :



dans lequel R étant un groupe hydroxyle ;

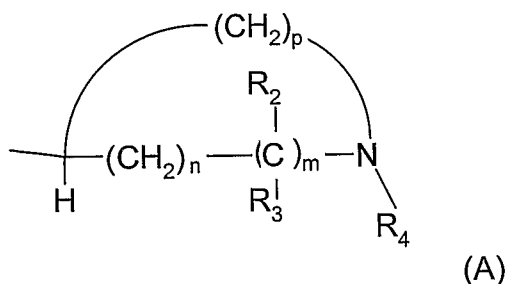
▪ **Ar₂** représente

- un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, un (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

- R_1 représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) qui suit :

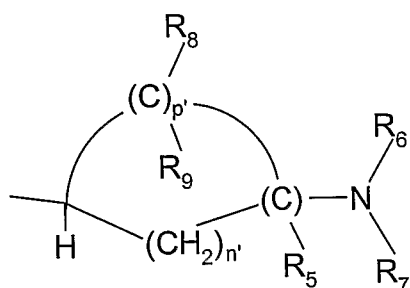


dans laquelle :

- R_2 et R_3 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_3 alkyle ;
- ou bien R_2 et R_3 forment ensemble un groupement oxo ;
- R_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_3 alkyle ;
- $n = 0$ ou 1 ; $m = 0$ ou 1 ; $p = 1$ ou 2 ;

à la condition que m et n ne représentent jamais la valeur 0 en même temps ;

- ou bien R_1 représente un groupe cycloalkyle de formule (B) qui suit :



dans laquelle :

- R_5 , R_6 et R_7 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_3 alkyle ;
- R_8 et R_9 représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène un groupe C_1 - C_3 alkyle ;
- ou bien R_8 et R_9 forment ensemble un groupement oxo ;
- $n' = 0, 1$ ou 2 ; $p' = 1, 2, 3$ ou 4 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle

- Ar_1 représente

- un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe hétérocyclyle, ledit groupe hétérocyclyle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- **T** représente
 - un groupe -(CH₂)_n- avec n = 1 ;
- **Ar₂** représente
 - un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
 - un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- **Ar₃** représente
 - un groupe aryle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
 - un groupe hétérocyclyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :
 - R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle ;
 - . p = 2 ; m = n = 1 ; ou
 - . m = 0 ; n = 1 ; p = 2 ; ou
 - . m = 0 ; n = p = 1 ; ou
 - . m = n = p = 1 ;
- **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :
 - R₅, R₆ et R₇ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₃ alkyle ;
 - R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène un groupe C₁-C₃ alkyle ;
 - n' = 0, 1 ; p' = 1, 2 ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

3. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 ou 2, dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;
- un groupe pyridinyle ou pyrimidinyle, lesdits groupes pyridinyle et pyrimidinyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

▪ **T** représente

- un groupe $-(CH_2)_n-$ avec $n = 1$

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, furanyle ou pyrrolyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène et $m = 0$; $n = 1$; $p = 2$;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇ R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène ;

- $n' = 0$ ou 1 ; $p' = 1, 2$ ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

4. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1, 2 ou 3, dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;
- un groupe pyridinyle ou pyrimidinyle, lesdits groupes pyridinyle et pyrimidinyle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle ;

▪ **T** représente

- un groupe $-(CH_2)_n-$ avec $n = 1$

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;
- un groupe pyridinyle ou furanyle, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène et $m = 0$; $n = 1$; $p = 2$;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent chacun un atome d'hydrogène ;

- $n' = 0$ ou 1 ; $p' = 1, 2$ ou 3 ;

à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

5. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1, 2, 3 ou 4 dans laquelle

▪ **Ar₁** représente

- un groupe phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy;
- un groupe pyridinyle ;

▪ **T** représente

- un groupe -(CH₂)_n- avec n = 1

▪ **Ar₂** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **Ar₃** représente

- un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis indépendamment les uns des autres parmi les groupes suivants : un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoxy ;

▪ **R₁** représente un groupe hétérocyclyle saturé de formule (A) dans laquelle :

R₂, R₃ et R₄ représentent chacun un atome d'hydrogène ; m = 0 ; n = 1 et p = 2 ;

▪ **ou bien R₁** représente un groupe cycloalkyle de formule (B) dans laquelle :

R₅, R₆, R₇, R₈ et R₉ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ; n' = 0 et p' = 3 ;

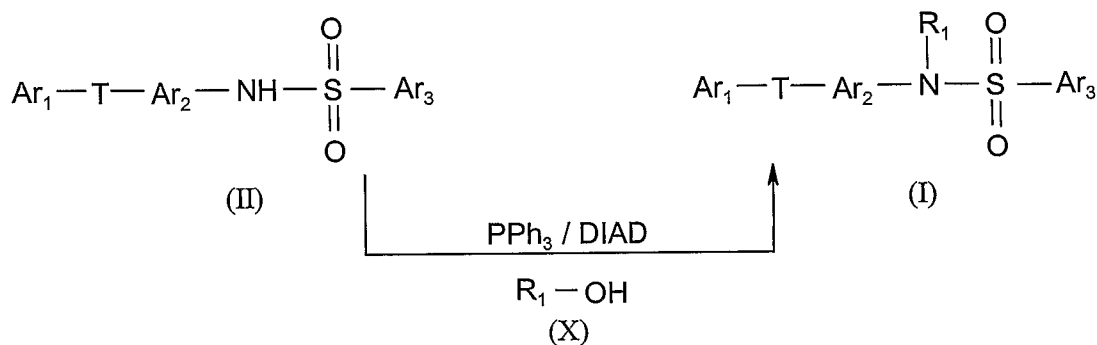
à l'état de base, de sel d'addition à un acide, d'hydrate ou de solvat, sous forme d'énantiomères, de diastéréoisomères, de rotamères, d'atropoisomères ou de leurs mélanges.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 choisis parmi :

- Chlorhydrate de N-[4-chloro-2-(2,6-difluorobenzyl)-phényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide ;
- Atropoisomère A₁ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide ;

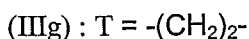
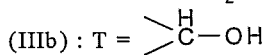
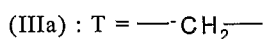
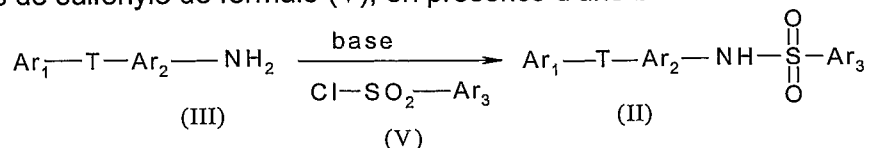
- Chlorhydrate de N-[(1R,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide ;
- Atropoisomère A₂ du chlorhydrate de N-[2-(2-chlorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide ;
- Atropoisomère A₃ du chlorhydrate de N-[(1S,2S)-2-aminocyclopentyl]-N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxybenzènesulfonamide ;
- Atropoisomère A₄ du chlorhydrate de N-[2-(2,6-difluorobenzyl)-4-chloro-6-méthoxyphényl]-3,4-diméthoxy-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]benzènesulfonamide.

7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on effectue une réaction de Mitsunobu entre un alcool de formule (X) et un composé de formule générale (II) :



dans les composés de formule (II) et (X) : Ar₁, Ar₂, Ar₃, T et R₁ sont tels que définis dans la formule (I).

8. Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que l'on obtient le composé de formule (II) par la sulfonation de composé de formule (III) avec des chlorures de sulfonyle de formule (V), en présence d'une base :



dans les composés de formule (III) et (V) : Ar₁, Ar₂, Ar₃ et T sont tels que définis dans la formule (I).

9. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour la préparation d'un médicament destiné à la prophylaxie ou au traitement de toutes maladies impliquant un dysfonctionnement lié au récepteur orexine 2.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la préparation d'un médicament destiné à la prophylaxie ou au traitement des pathologies telles que l'obésité, les perturbations de l'appétit ou du goût dont la cachexie, l'anorexie, la boulimie, le diabète, les syndromes métaboliques, les vomissements et la nausée, la dépression et l'anxiété, l'épilepsie, les addictions, les troubles de l'humeur et du comportement, la schizophrénie, les troubles du sommeil, la maladie des jambes sans repos, les troubles de l'apprentissage de la mémoire, les dysfonctions sexuelles et psychosexuelles, la douleur, la douleur viscérale ou neuropathique, l'hyperalgésie, l'allodynie, les troubles digestifs, le syndrome des intestins irrités, la dégénérescence neuronale, les attaques ischémiques ou hémorragiques, la maladie de Cushing, le syndrome de Guillain-Barré, la dystrophie myotonique, l'incontinence urinaire, l'hyperthyroïdie, les troubles de la fonction hypophysaire, l'hypertension ou l'hypotension.

11. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

12. Composition pharmaceutique contenant au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et éventuellement un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000119

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12	C07D207/14	C07D205/04	C07D211/58	A61K31/397
A61K31/4468	A61K31/454	A61P3/04	A61P3/10	A61P25/22
A61P25/18	A61P25/24	A61P25/30	C07C311/44	

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, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/81308 A2 (NPS ALLELIX CORP., CAN.) 1 November 2001 (2001-11-01) abstract; example 1.33	1,8, 10-12
A	WO 2004/033418 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; AISSAOUI, HAMED; CLOZEL, MARTINE; WELLER) 22 April 2004 (2004-04-22) claims 1,15-19	1-12
A	WO 2004/041807 A (GLAXO GROUP LIMITED; COULTON, STEVEN; PORTER, RODERICK, ALAN) 21 May 2004 (2004-05-21) claims 1,7	1-12
	-/--	

 Further documents are listed in the continuation of Box C. 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

24 May 2007

Date of mailing of the international search report

12/06/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2007/000119

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>DATABASE CHEMCATS [Online] chemical abstracts service, columbus, Ohio, US; 13 September 2006 (2006-09-13), XP002434713 order number : 3002879 & "Peakdale Screening Library" Peakdale Molecular Ltd., chapel-en-le-frith, High Peak, SK23 OPG, UK</p>	1
P,A	<p>WO 2006/024779 A (SANOFI-AVENTIS; COURTEMANCHE, GILLES; DESPEYROUX, PIERRE; FONTAINE, EV) 9 March 2006 (2006-03-09) the whole document</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000119

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0181308	A2	01-11-2001	AU 5454601 A	07-11-2001
			CA 2406652 A1	01-11-2001
			EP 1296950 A2	02-04-2003
WO 2004033418	A	22-04-2004	AU 2003294671 A1	04-05-2004
			BR 0315115 A	16-08-2005
			CA 2498091 A1	22-04-2004
			CN 1703397 A	30-11-2005
			JP 2006502209 T	19-01-2006
			KR 20050043988 A	11-05-2005
			MX PA05003295 A	05-07-2005
			NZ 538749 A	30-11-2006
			ZA 200502791 A	22-02-2006
WO 2004041807	A	21-05-2004	AU 2003279366 A1	07-06-2004
WO 2006024779	A	09-03-2006	AR 050364 A1	18-10-2006
			AU 2005279088 A1	09-03-2006
			CA 2577220 A1	09-03-2006
			EP 1776347 A1	25-04-2007
			FR 2874011 A1	10-02-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000119

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	C07D401/12	C07D207/14	C07D205/04	C07D211/58	A61K31/397
	A61K31/4468	A61K31/454	A61P3/04	A61P3/10	A61P25/22
	A61P25/18	A61P25/24	A61P25/30	C07C311/44	
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, CHEM ABS Data, PAJ, 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	
X	WO 01/81308 A2 (NPS ALLELIX CORP., CAN.) 1 novembre 2001 (2001-11-01) abrégé; exemple 1.33 -----			1,8, 10-12	
A	WO 2004/033418 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD; AISSAOUI, HAMED; CLOZEL, MARTINE; WELLER) 22 avril 2004 (2004-04-22) revendications 1,15-19 -----			1-12	
A	WO 2004/041807 A (GLAXO GROUP LIMITED; COULTON, STEVEN; PORTER, RODERICK, ALAN) 21 mai 2004 (2004-05-21) revendications 1,7 -----			1-12	
-/--					
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" 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		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt internationale 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			
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt internationale ou après cette date		"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			
"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)		"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			
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		"&" document qui fait partie de la même famille de brevets			
"P" document publié avant la date de dépôt internationale, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
24 mai 2007			12/06/2007		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale			Fonctionnaire autorisé		
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Schuemacher, Anne		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000119

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	DATABASE CHEMCATS [Online] chemical abstracts service, columbus, Ohio, US; 13 septembre 2006 (2006-09-13), XP002434713 order number : 3002879 & "Peakdale Screening Library" Peakdale Molecular Ltd., chapel-en-le-frith, High Peak, SK23 OPG, UK	1
P,A	WO 2006/024779 A (SANOFI-AVENTIS; COURTEMANCHE, GILLES; DESPEYROUX, PIERRE; FONTAINE, EV) 9 mars 2006 (2006-03-09) le document en entier	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000119

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 0181308	A2	01-11-2001	AU	5454601 A	07-11-2001
			CA	2406652 A1	01-11-2001
			EP	1296950 A2	02-04-2003
WO 2004033418	A	22-04-2004	AU	2003294671 A1	04-05-2004
			BR	0315115 A	16-08-2005
			CA	2498091 A1	22-04-2004
			CN	1703397 A	30-11-2005
			JP	2006502209 T	19-01-2006
			KR	20050043988 A	11-05-2005
			MX	PA05003295 A	05-07-2005
			NZ	538749 A	30-11-2006
			ZA	200502791 A	22-02-2006
WO 2004041807	A	21-05-2004	AU	2003279366 A1	07-06-2004
WO 2006024779	A	09-03-2006	AR	050364 A1	18-10-2006
			AU	2005279088 A1	09-03-2006
			CA	2577220 A1	09-03-2006
			EP	1776347 A1	25-04-2007
			FR	2874011 A1	10-02-2006