

(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
13 décembre 2007 (13.12.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/141423 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07C 233/29 (2006.01) C07C 323/44 (2006.01)
C07C 233/75 (2006.01) C07C 335/18 (2006.01)
C07C 235/64 (2006.01) A61K 31/185 (2006.01)
C07C 271/58 (2006.01) A61K 31/325 (2006.01)
C07C 275/32 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
C07C 275/34 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

[FR/FR]; Résidence des Dunes, 38, bd Barthal, F-86000 Poitiers (FR). **GESSION, Jean-Pierre** [FR/FR]; 10, rue de la Germonière, F-86360 Montamisé (FR). **DOMA-GALA, Florence** [FR/FR]; 18, rue Frédéric Chopin, F-92160 Antony (FR). **CHARBIT, Suzy** [FR/FR]; Bât. 7, 25, Square Edison, F-94000 Creteil (FR). **MARTINET, Frédéric** [FR/FR]; 112, rue de Réaumur, F-75002 Paris (FR). **SCHUTZE, François** [FR/FR]; 4, rue Charles Baudelaire, F-78860 Saint-nom-la-breteche (FR). **FICHEUX, Hervé** [FR/FR]; 26bis, boulevard de Strasbourg, F-94130 Nogent-sur-marne (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/000933

(22) Date de dépôt international : 6 juin 2007 (06.06.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0604997 6 juin 2006 (06.06.2006) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : **NEGMA-LERADS** [FR/FR]; Avenue de l'Europe, Immeuble Strasbourg, F-78117 Toussus Le Noble (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ROY, Emilie** [FR/FR]; Appt. 28, 27, rue du Touffenet, F-86000 Poitiers (FR). **MONDON, Martine** [FR/FR]; 9, rue du Pontreau, F-86000 Poitiers (FR). **GIZECKI, Patricia**

(74) Mandataires : **L'HELGOUALCH, Jean** etc.; Cabinet Sueur & L'Helgoualch, 109, boulevard Haussmann, F-75008 Paris (FR).

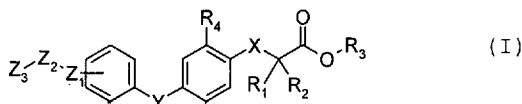
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN,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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: PPAR ENHANCING DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES ACTIVATEURS DE PPARS, PROCEDE DE PREPARATION ET APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.



(57) Abstract: The invention concerns phenoxy-isobutyric acid derivatives of general formula (I) wherein: R₁ and R₂ are H, an alkyl group, or a -OR group where R is an alkyl, or R₁ and R₂ together form a hydrocarbon ring of 3 to 6 carbon atoms; R₃ is H or an alkyl group; X is -O-, -S- or -CH₂-; R₄ is H, a halogen or -CF₃, -OCH₃, -CH₃, -SCH₃; Y is -CH₂CH₂-, CH=CH- or -C≡C-; Z₁ is -O- or -NR₆- or R₆ is H or an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms; Z₂ is -(C=O)-, -(C=S)- or -(SO₂)-; Z₃ is a R₅, -(NH-R₅) or -(OR₅) group, R₅ being a 5- to 7-membered cycloalkyl group or a [- (CH₂)_m-aryl] group, with m = 0 or 1, or a heterocyclic group. The invention is useful for treating type II diabetes, hyperlipidemias and atherosclerosis.

(57) Abrégé : L'invention concerne des dérivés d'acide phénoxy-isobutyrique représentés par la formule générale (I) dans laquelle; R₁ et R₂ sont H ou un groupe alkyle, ou un groupe -OR où R est un alkyle, ou R₁ et R₂ forment ensemble un cycle hydrocarboné de 3 à 6 atomes de carbone; R₃ est H ou un groupe alkyle; X est -O-, -S- ou -CH₂-; R₄ est H, un halogène ou -CF₃, -OCH₃, -CH₃, -SCH₃; Y est -CH₂CH₂- ou -CH=CH-; Z₁ est -O- ou -NR₆- ou R₆ est H ou un groupe alkyle; Z₂ est -(C=O)-, -(C=S)- ou -(SO₂)-; Z₃ est un groupe R₅, -(NH-R₅) ou -(OR₅), R₅ étant un groupe cycloalkyle de 5 à 7 chaînons ou un groupe [- (CH₂)_m-aryle], avec m = 0 ou 1, ou un groupe hétérocyclique. Application en thérapeutique pour le traitement du diabète de type II, des hyperlipidémies et de l'athérosclérose.



WO 2007/141423 A1



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.

**Dérivés activateurs de PPARs, procédé de préparation
et application en thérapeutique.**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'acide phénoxyisobutyrique activateurs des récepteurs de type Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (récepteur activé de la prolifération des peroxysomes ou PPAR) alpha et gamma, ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

L'invention concerne également l'utilisation de ces dérivés dans des compositions pharmaceutiques utiles en thérapeutique humaine ou animale, notamment pour le traitement du diabète de type II, de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de certaines hyperlipidémies et de l'athérosclérose, on connaît les fibrates, qui se lient à un récepteur, le PPAR- α , présent dans le foie et impliqué dans la dégradation des acides gras. En se liant à ce récepteur, ils permettent de stimuler l'activité des PPAR- α et ainsi de favoriser son action hypolipémiante.

Les récepteurs PPARs activent la transcription en se liant à des éléments de séquences d'ADN, appelés les éléments de réponse des proliférateurs de peroxysome (PPRE), sous forme d'un hétérodimère avec les récepteurs X des rétinoïdes (appelés les RXRs).

On distingue actuellement trois sous-types de PPAR, nommés respectivement les PPAR- α , les PPAR- β et les PPAR- γ , caractérisés par des différences de localisation, d'expression tissulaire et d'activation par des ligands structurellement différents.

Les PPAR- α sont principalement exprimés dans le foie, les PPAR- β/δ sont exprimés de façon ubiquitaire, tandis que les PPAR- γ sont principalement exprimés dans le tissu adipeux, et permettent la différenciation adipocytaire *in vitro* par l'induction de l'expression de plusieurs gènes importants pour le stockage des lipides et pour l'adipogénèse.

L'utilisation des fibrates, tels que le fénofibrate, en tant qu'activateurs des récepteurs de sous-type PPAR- α est

déjà connue. On peut citer notamment l'article intitulé "Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism", B. STAELS et al., Circulation, 1998, 98, 2088.

Des dérivés de fibrates utilisables en tant qu'acti-
5 vateurs des récepteurs de sous-type PPAR- α ont également été décrits dans les documents WO 0296894 et WO 0296895. Il s'agit de dérivés de l'acide propanoïque comprenant des groupes oxazole ou thiazole.

Toutefois, la structure de ces composés implique que
10 leur synthèse soit particulièrement complexe, car elle nécessite le passage par un nombre d'intermédiaires important.

On connaît également, du document US 4 788 330, des
composés comprenant un noyau phényle substitué d'une part par
15 une fonction acide et d'autre part par une chaîne alkyle. Ces composés sont présentés comme possédant une activité hypocholestérolémiante et anti-athérosclérose, tout comme d'autres composés dont le noyau phényle est substitué d'une part par une chaîne alkyle, et d'autre part par une chaîne
20 comprenant une fonction amide.

Le document WO 2006022442 décrit des composés comportant
deux noyaux phényles substitués reliés par une chaîne alcyne,
utiles pour le traitement du cancer et de certaines aller-
gies. Par ailleurs, le document JP 03290406 et les publi-
25 cations suivantes : Srebrodolskaya I. et al, Zhurnal Organisheskoi Khimii (1970), 6(7), 1444-7 ; Hayashi et al., Journal of Agricultural and Food Chemistry (1991), 39(11), 2029-38 ; M. Bonnet et al, Journal of Molecular catalysis A : Chemical 143 (1999) 131-136, décrivent des composés
30 comprenant une partie phényle ou phénoxy substituée d'une part par une fonction acide ou ester et d'autre part par une fonction alkyle ou alcool. Ces composés ne sont toutefois pas présentés comme pouvant être utilisés en tant qu'activateurs des récepteurs de type PPAR.

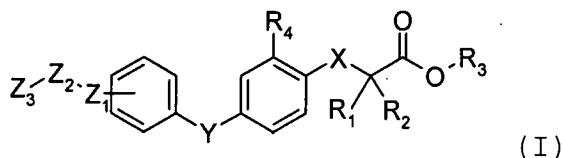
35 La principale indication thérapeutique des agonistes de PPAR γ , les glitazones, est le traitement du diabète de type II, mais on sait qu'ils diminuent également les concentra-
tions plasmatiques de triglycérides, cholestérol et acides

gras libres. Certains augmentent aussi légèrement le cholestérol-HDL.

L'athérosclérose est une maladie artérielle silencieuse et chronique dont la progression est due à une réponse inflammatoire. En dehors de leur rôle bénéfique sur le métabolisme général des lipoprotéines, il apparaît maintenant clairement que les agonistes des PPAR (fibrates ou glitazones) interfèrent avec la réponse inflammatoire et les différents processus qui conduisent à l'athérosclérose.

Le but de la présente invention est de proposer de nouveaux dérivés d'acide phénoxyisobutyrique pouvant être utilisés comme activateurs des PPARs, de structure telle que leur synthèse ne nécessite qu'un nombre d'étapes restreint.

A cet effet, l'invention a pour objet des composés répondant à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor (par exemple un groupement $-CF_3$), soit un groupe $-OR$ dans lequel R représente un groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, ou R_1 et R_2 forment ensemble un cycle hydrocarboné comprenant de 3 à 6 atomes de carbone ;

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué ;

R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène tel que le fluor, le chlore, le brome ou un groupe tel que $-CF_3$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-SCH_3$;

X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe $-(CH_2)-$;

Y représente un groupe $-(CH_2CH_2)-$ ou un groupe $-CH=CH-$;

Z_1 représente un atome d'oxygène ou un groupe $-(NR_6)-$ dans lequel R_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué ;

5 Z_2 représente un groupement carbonyle $-(C=O)-$, un groupement thiocarbonyle $-(C=S)-$ ou un groupement sulfonyle $-(SO_2)-$;

Z_3 représente un groupe R_5 , $-NH-R_5$ ou $-OR_5$, dans lequel R_5 représente un groupe cycloalkyle de 5 à 7 chaînons ou un
10 groupe $[-(CH_2)_m\text{-aryle}]$, avec $m = 0$ ou 1, ou un groupe hétérocyclique éventuellement substitué.

Par groupe aryle, on entend de préférence un système mono- ou polycyclique possédant un ou plusieurs noyaux aromatiques parmi lesquels on peut citer le groupe phényle,
15 le groupe naphtyle, le groupe tétrahydronaphtyle, le groupe indanyle et le groupe binaphtyle. Le groupe aryle (préférentiellement phényle) peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi un ou plusieurs atomes d'halogène, tel que le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, ou parmi les
20 groupes $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH_3$ ou $-SCH_3$.

R_1 et R_2 peuvent représenter un groupe méthyle, éthyle, ou former ensemble un groupe cyclopropyle.

En particulier, R_1 et R_2 peuvent représenter un groupe méthyle.

25 Selon une réalisation, X représente un atome d'oxygène.

Egalement selon une réalisation, Y représente un groupe $-(CH_2CH_2)-$.

Z_1 peut représenter en particulier un groupe $-(NH)-$, ou un atome d'oxygène.

30 Z_2 peut représenter en particulier un groupement carbonyle, ou un groupement $-(C=S)-$, ou un groupement $-(SO_2)-$.

R_3 peut représenter un groupe isopropyle ou tert-butyle.

Avantageusement, X représente un atome d'oxygène, tandis que R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_1
35 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle.

Selon une variante, X représente un atome d'oxygène, R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_4 représente un atome d'halogène.

Selon une autre variante, X représente un atome de soufre.

Selon une réalisation, Y représente un groupe $-(CH_2)_2-$, Z_1 représente un groupe $-(NH)-$ et Z_2 représente un groupement
5 carbonyle.

En variante, Y représente un groupe $-(CH_2)_2-$, Z_1 représente un groupe $-(NH)-$ et Z_2 représente un groupement $-(C=S)-$.

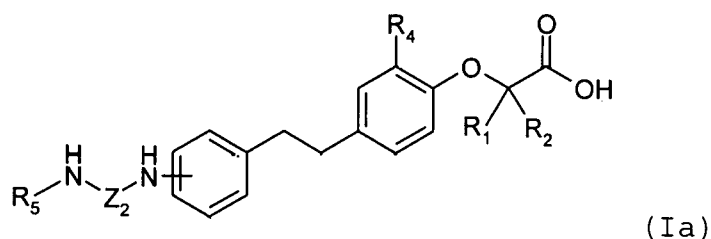
Selon une autre variante, Y représente un groupe
10 $-(CH_2)_2-$, Z_1 représente un groupe $-(NH)-$ et Z_2 représente un groupement $-(SO_2)-$.

Y peut aussi représenter un groupe $-(CH_2)_2-$, tandis que Z_1 représente un atome d'oxygène et Z_2 représente un groupement carbonyle.

15 Egalement selon une réalisation, Z_3 représente un groupe $-(NH-R_5)$ dans lequel R_5 représente un groupe cyclohexyle ou un groupe $[-(CH_2)_n-$ phényle], avec $n = 0$ ou 1 , le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou deux atomes de fluor, de chlore ou par un ou deux groupements choisis parmi
20 $-CH_3$, $-OCH_3$, $-SCH_3$ ou $-CF_3$.

En variante, Z_3 représente un groupe R_5 , R_5 représentant un groupe $[-(CH_2)_n-$ phényle], avec $n = 0$ ou 1 , le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou deux atomes de fluor, de chlore ou par un ou deux groupements choisis parmi
25 $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$.

Selon une réalisation, les composés selon l'invention répondent à la formule générale (Ia) suivante :



Dans la formule (Ia) ci-dessus, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 sont
30 définis comme indiqué ci-dessus, et Z_2 représente un groupement carbonyle $-(C=O)-$ ou un groupement thiocarbonyle $-(C=S)-$.

Parmi les composés (Ia) pour lesquels Z_2 représente $-C=O$ et $R_1=R_2=-CH_3$, on peut citer l'acide 2-{4-[3-(3-cyclohexylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-{4-[3-(3-phénylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(3-benzylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(4-méthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{4-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,5-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{4-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,5-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,4-dichlorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-[4-{4-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-[4-{3-[3-(2-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-[4-{3-[3-(4-méthylthiophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoïque.

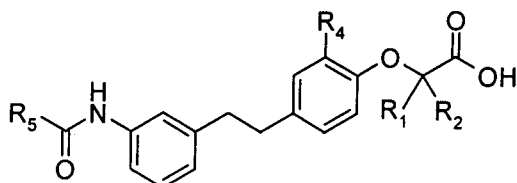
Parmi les composés (Ia) pour lesquels Z_2 représente $-C=O$, et R_1 et R_2 forment ensemble un groupe cyclopropyle, on peut citer l'acide 1-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-cyclopropanocarboxylique.

Parmi les composés (Ia) pour lesquels Z_2 représente $-C=O$ et $R_1=R_2=H$, on peut citer l'acide 2-[2-chloro-4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-acétique.

Parmi les composés (Ia) pour lesquels Z_2 représente $-C=S$ et $R_1=R_2=-CH_3$, on peut citer l'acide 2-méthyl-2-{4-[3-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-{4-[4-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-pro-

panoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3-trifluorométhylphényl)-thio-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

Selon une autre réalisation, les composés selon l'invention répondent à la formule générale (Ib) suivante

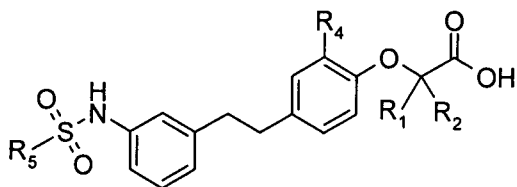


(Ib)

Dans la formule (Ib) ci-dessus, R_1 , R_2 , R_4 et R_5 sont définis comme indiqué ci-dessus.

Parmi les composés (Ib), on peut citer l'acide 2-méthyl-2-[4-(3-phénylacétylamino-phényléthyl)-phénoxy]-propanoïque, l'acide 2-[4-(3-benzoylamino-phényléthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-benzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[4-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-dichlorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxybenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque.

Selon une autre réalisation, les composés, selon l'invention, répondent à la formule générale (Ic) suivante :

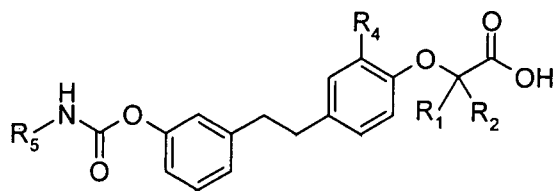


(Ic)

Dans la formule (Ic) ci-dessus, R_1 , R_2 , R_4 et R_5 sont définis comme indiqué ci-dessus.

Parmi les composés (Ic), on peut citer l'acide 2-méthyl-2-{4-[3-(4-méthylbenzenesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-benzènesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque.

Selon une autre réalisation, les composés selon l'invention répondent à la formule générale (Id) suivante :



(Id)

Dans la formule (Id) ci-dessus, R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , sont définis comme indiqué ci-dessus.

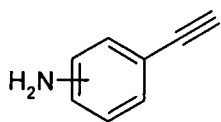
Parmi les composés (Id), on peut citer l'acide 2-méthyl-
 5 2-{4-[3-(4-trifluorométhylphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoïque et l'acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxyphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque.

Des essais réalisés par la demanderesse ont montré que des composés répondant à la formule générale (I) consti-
 10 tuaient des ligands sélectifs du sous-type récepteuriel α et γ . Les propriétés pharmacologiques des composés de l'invention sont décrites plus en détail dans l'exemple C) ci-après.

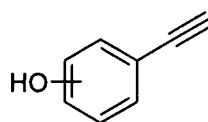
L'invention a également pour objet une composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'invention et un
 15 ou plusieurs supports ou excipients pharmaceutiquement acceptables. Une telle composition pharmaceutique peut être administrée sous les formes pharmaceutiques usuelles, telles que par exemple comprimés, gélules, capsules pour voie orale, ou solutions administrables par voie injectable, ou en
 20 patches transdermiques.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un composé selon l'invention pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des hyperlipidémies et de l'athéro-
 sclérose.

25 De façon générale, la préparation des composés selon l'invention utilise en tant que produit de départ le 3- ou 4-aminophénylacétylène commercial de formule générale (VI) ci-dessous, ou bien l'hydroxyphénylacétylène de formule (VII) ci-dessous.

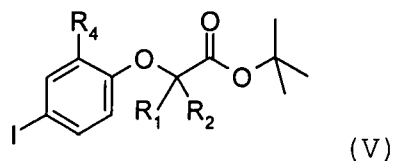


(VI)



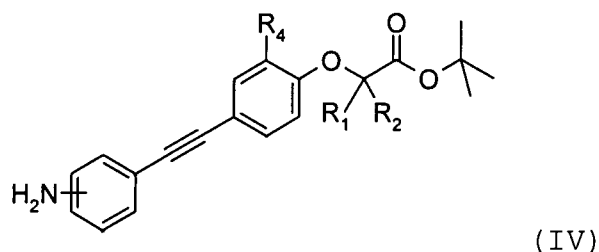
(VII)

Si l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (Ia), (Ib), ou (Ic), on fait réagir le composé (VI) avec le dérivé iodé de formule (V) ci-dessous, en présence de CuI, de Pd(PPh₃)₂Cl₂ et de la base Et₃N, dans un solvant approprié (de type THF ou DMF).

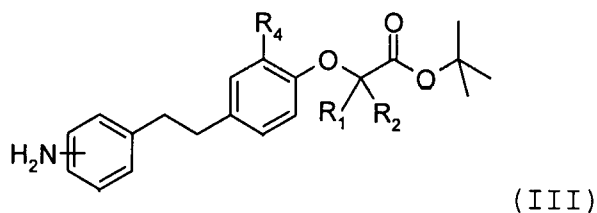


Les proportions utilisées sont de préférence les suivantes : 1,5 équivalent du composé (VI), un équivalent du composé (V), 0,1 équivalent de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,1 équivalent de CuI.

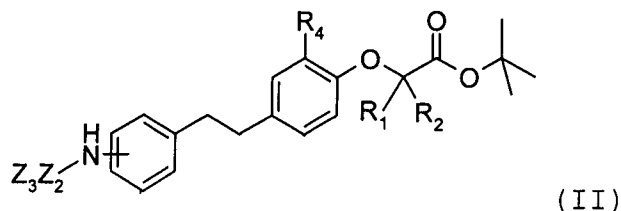
On obtient ainsi l'amine acétylénique de formule générale (IV) ci-dessous.



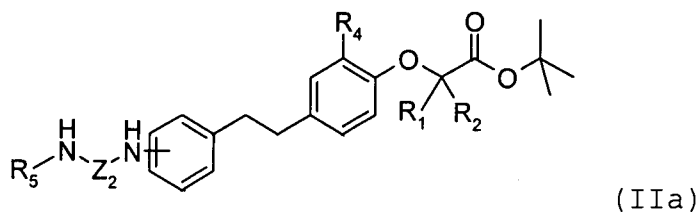
Le composé (IV) est ensuite transformé en amine de formule (III) ci-dessous, par réaction avec le dihydroxyde de Palladium sur charbon dans un solvant approprié, sous atmosphère d'hydrogène, dans les proportions suivantes : un équivalent du composé (IV) pour 3 équivalents de Pd(OH)₂/C 20%.



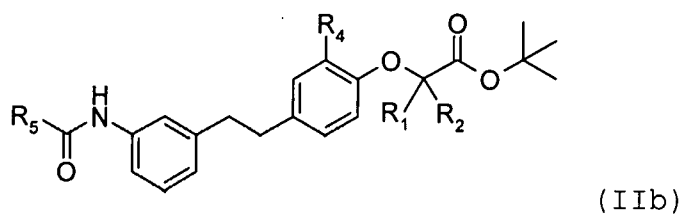
La fonction (Z₃Z₂) est ensuite introduite sur le composé (III), de sorte à le transformer en composé de formule (II) ci-dessous.



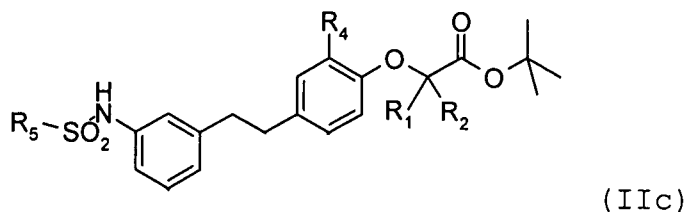
En particulier, si l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (Ia), on fait réagir un équivalent du composé (III) avec un équivalent de l'isocyanate (ou isothiocyanate) commercial approprié dans du CH₂Cl₂ distillé sur P₂O₅. On obtient de la sorte le composé de formule générale (IIa) ci-dessous.



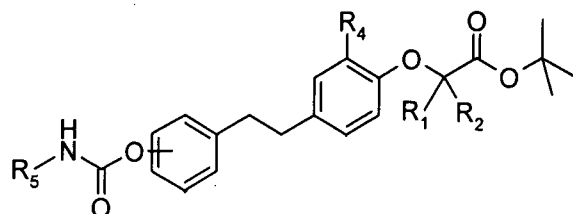
Si l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (Ib), on fait réagir un équivalent du composé (III) avec 1,25 équivalent du chlorure d'acide approprié, en présence de triéthylamine, dans du CH₂Cl₂, de sorte à obtenir le composé de formule générale (IIb) ci-dessous.



Si l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (Ic), on fait réagir un équivalent du composé (III) avec 1 équivalent du chlorure de sulfonyle approprié, en présence de pyridine, de sorte à obtenir le composé de formule générale (IIc) ci-dessous.



Si l'on souhaite obtenir un composé de formule générale (Id), on effectue la même suite de réactions en remplaçant l'amine aromatique (VI) par le phénol (VII), de sorte à
5 obtenir le composé (IIId) ci-dessous.

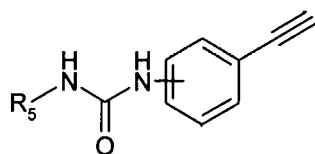


(IIId)

Puis le composé (Ia/Ib/Ic/Id) est obtenu en faisant réagir le composé (IIa/IIb/IIc/IIId) avec de l'acide trifluoroacétique, dans du dichlorométhane distillé sur P₂O₅. Les
10 proportions utilisées sont les suivantes : un équivalent du composé (IIa/IIb/IIc/IIId) pour 20 équivalents d'acide trifluoroacétique.

Une variante de ce procédé peut également être envisagée, pour la préparation des composés de formules
15 générales (Ia-d). Selon cette variante, on introduit tout d'abord la fonction (Z₃Z₂) sur le composé de départ (VI), puis on introduit la partie fibraté sur le produit obtenu.

A cet effet, pour la préparation d'un composé (Ia) pour lequel X=O, on fait tout d'abord réagir un équivalent du
20 composé (VI) avec un équivalent de l'isocyanate commercial approprié dans du CH₂Cl₂ distillé sur P₂O₅. On obtient de la sorte l'alcyne de formule générale (VIIIa) ci-dessous.

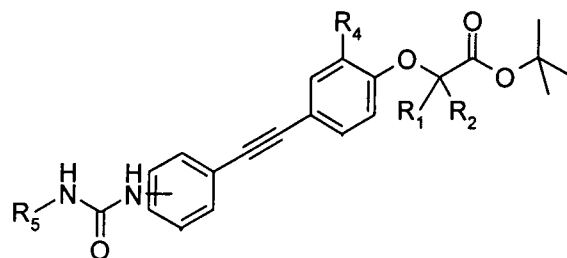


(VIIIa)

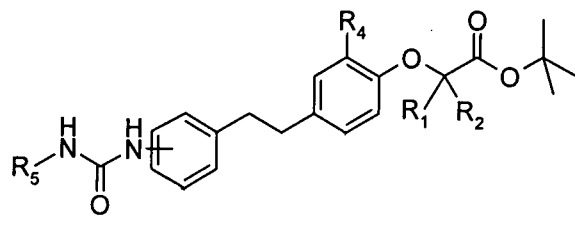
Le composé (VIIIa) est mis à réagir avec le produit iodé
25 de formule générale (V) présenté ci-dessus, en présence de CuI, Pd(PPh₃)₂Cl₂ et d'une base Et₃N, dans un solvant approprié (de type THF ou DMF).

Les proportions utilisées sont les suivantes : 1,5 équivalent du composé (VIIIa), un équivalent du composé (V), 0,1 équivalent de Pd(PPh₃)₂Cl₂, 0,1 équivalent de CuI.

On obtient le composé acétylénique de formule (IXa) 5 présenté ci-dessous.



Les produits obtenus sont ensuite transformés en composés de formule générale (IIa) décrits ci-dessus, par réaction avec le dihydroxyde de palladium sur charbon dans un solvant approprié, sous atmosphère d'hydrogène, les proportions suivantes étant appliquées : un équivalent du composé (IXa) et 3 équivalents de Pd(OH)₂/C 20%. 10



Puis le composé (Ia) est obtenu en faisant réagir le composé (IIa) avec de l'acide trifluoroacétique, dans du dichlorométhane distillé sur P₂O₅. Les proportions utilisées sont les suivantes : un équivalent du composé (IIa) pour 20 équivalents d'acide trifluoroacétique. Les composés (Ib-d) peuvent également être préparés en utilisant cette variante. 15

En relation avec les formules ci-dessus, on décrit à présent, à titre illustratif, la préparation d'exemples précis de composés de type (Ia/Ib/Ic/Id), selon l'invention. 20

A) Composés (I) préparés selon la méthode générale:**A1) Préparation de composés de formule générale (V)****Exemple 1****ester 2-(4-iodophénoxy)-2-méthylpropanoate de tert-butyle**

5 Dans un bicol de 50 mL, on solubilise à température ambiante le *p*-iodophénol (2,2 g ; 10 mmol ; 1 éq.) dans 8 mL de DMF. On introduit le K₂CO₃ (1,5 g ; 11 mmol, 1,1 éq.) puis l' α -bromoisobutyrate de tert-butyle à l'aide d'une seringue. Le mélange est porté à 70°C par un bain d'huile. Après
10 24 heures puis 48 heures, on rajoute une quantité de K₂CO₃ et d' α -bromoisobutyrate de tert-butyle. Le mélange est laissé sous agitation à 70°C pendant 2 jours. Une fois revenu à température ambiante, il est dilué dans 20 mL d'eau puis la phase aqueuse est extraite par trois fois au dichlorométhane.
15 Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation sous pression réduite, le brut est chromatographié sur gel de silice (AcOEt/EP, 0:100-10:90). L'ester désiré est obtenu sous forme d'une pâte blanchâtre (3,1 g ; rendement 83%).

Caractérisation

20 (C₁₆H₁₉IO₃)

IR (KBr) ν_{\max} : 3065 (C-H Aromatique) ; 2979 (C-H alcane) ; 1723 (C=O) ; 1584 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1241 ; 1136 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,43 (9H, s) ; 1,62 (6H, s) ;
25 6,64 (2H, d, J_{AB} = 7,8 Hz) ; 7,47 (2H, d, J_{AB} = 7,8 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ;
79,7 (C) ; 82,0 (C) ; 120,98 (CH) ; 138,0 (CH) ; 155,7 (C) ;
173,1 (C).

Exemple 2**2-(4-iodophénoxy)-4-bromobutanoate de méthyle**

30 Dans 50 mL de DMF est dissous le *p*-iodophénol (15 mmol ; 3,3 g ; 1 éq.) ainsi que le 2,4-dibromobutanoate de méthyle (15 mmol ; 2,1 mL ; 1 éq.). A cette solution est ajouté le K₂CO₃ (18,4 mmol ; 2,5 g ; 1,1 éq.) et le mélange est agité à
35 température ambiante pendant 7 heures. Le mélange réactionnel est versé dans 30 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1N

et la phase aqueuse est extraite par trois fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et évaporation sous pression
5 réduite, le brut est chromatographié sur colonne de silice (100 % EP). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'huile incolore (4,04 g ; rendement 67%).

Caractérisation

($C_{11}H_{12}O_3BrI$)

10 **RMN 1H , 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm :** 2,02-2,50 (2H, m) ; 3,53-3,59 (2H, m) ; 3,73 (3H, s) ; 4,81-4,85 (1H, m) ; 6,68 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz) ; 7,55 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz).

Exemple 3

1-(4-iodophénoxy)cyclopropanecarboxylate de méthyle

15 A une solution de 2-(4-iodophénoxy)-4-bromobutanoate de méthyle (9,6 mmol ; 3,84 g ; 1 éq.) dans 140 mL de THF fraîchement distillé, est ajouté à température ambiante le tBuOK (1,4 g ; 28,7 mmol ; 3 éq.). Après 20 heures sous agitation magnétique, le brut est versé dans 50 mL d'une
20 solution d'acide chlorhydrique 1N puis est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. Après séchage sur $MgSO_4$, filtration et évaporation des solvants, le brut est chromatographié sur colonne de silice (100 % éther de pétrole). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore (2,2 g ;
25 rendement 71%).

Caractérisation

($C_{11}H_{11}O_3I$)

IR ($CHCl_3$) ν_{max} : 2950, 2844 (CH alcanes) ; 1725 (C=O) ; 1579, 1481, 1439 (C=C aromatique) ; 1340 ; 1278 ; 1155 ; 820 cm^{-1} .

30 **RMN 1H , 300 MHz ($CDCl_3$) δ ppm :** 1,25-1,31 (2H, m) ; 1,58-1,86 (2H, m) ; 3,73 (3H, s) ; 6,68 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz) ; 7,5 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz).

RMN ^{13}C , 75 MHz ($CDCl_3$) δ ppm : 17,1 (CH_2) ; 52,6 (C) ; 58,1 (CH_3) ; 83,9 (C) ; 117,6 (CH) ; 138,1 (CH) ; 157,2 (C) ; 172,2
35 (C).

Exemple 4**2-chloro-4-iodophénol**

Le 2-chlorophénol (7,8 mmol ; 0,8 mL ; 1 éq.) est dissous dans 20 mL de méthanol. L'iodure de sodium (7,8 mmol ; 1,16 g ; 1 éq.) ainsi que l'hydroxyde de sodium (7,8 mmol ; 0,31 g ; 1 éq.) sont ajoutés à la solution, puis le mélange est refroidi par un bain de glace. Une solution d'hypochlorite de sodium est ajoutée lentement (1,2 g d'une solution à 5%), puis le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 18 heures. L'excès d'hypochlorite est détruit par une solution de thiosulfate de sodium à 30%. Le mélange est ensuite ajusté à pH = 4 par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après extraction par de l'éther, séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation, le brut est chromatographié sur gel de silice (AcOEt/EP, 10:90). Le composé iodé est obtenu sous la forme de cristaux blancs (1,5 g ; rendement 77%).

Caractérisation**(C₆H₄ClOI)****Rf** : 0.63 (AcOEt/EP, 30:70)**RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 5.51 (1H, slarge) ; 6.67 (1H, d, J = 8.7 Hz) ; 7.34 (1H, d, J = 8.7 Hz) ; 7.52 (1H, s).**Exemple 5****ester 2-(2-chloro-4-iodophénoxy)acétate de tert-butyle**

Le 2-chloro-4-iodophénol (2,9 mmol ; 0,74 g ; 1 éq.) est dissous dans 8 mL de DMF. Le K₂CO₃ (11,6 mmol ; 1,6 g ; 4 éq.) ainsi que le bromoacétate de tert-butyle (4,9 mmol ; 0,42 mL ; 1,7 éq.) sont ajoutés à la solution. Le mélange est agité, sous atmosphère d'azote, à 40°C pendant une heure. Le brut est extrait à l'aide d'un mélange AcOEt/Benzène (2:1), puis la phase organique est lavée par de l'eau et une solution de chlorure de sodium saturée. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation, le brut est chromatographié sur gel de silice (AcOEt/EP, 10:90). L'ester est obtenu sous la forme de cristaux blancs (1,06 g ; rendement 88%).

Caractérisation**C₁₂H₁₄ClIO₃****Rf** : 0.46 (AcOEt/EP, 10:90)

RMN ¹H, 300 MHz, (CDCl₃) δ ppm: 1,39 (9H, s); 4,49 (2H, s); 6,48 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz); 7,60 (1H, s).

A2) Préparation des amines acétyléniques (IV)

Les amines acétyléniques (IV) sont préparées selon la
5 procédure donnée dans l'exemple 6.

Exemple 6

ester 2-{4-[3-aminophényléthynyl]-phénoxy}-2-méthylpropanoate de tert-butyle

Dans un bicol de 100 mL, on solubilise à température
10 ambiante le dérivé iodé 2-(4-iodophénoxy)-2-méthylpropanoate
de tert-butyle préparé selon l'exemple 1 (2,7 mmol ; 1 g ;
1 éq.) dans 25 mL de THF anhydre. On introduit successivement
le PdCl₂(PPh₃)₂ (0,27 mmol ; 0,2 g ; 0,1 éq.), le CuI
(0,27 mmol ; 0,05 g ; 0,1 éq.), la TEA (7,1 mmol ; 1 mL ;
15 2,6 éq.) et enfin le 3-aminophénylacétylène (4,12 mmol ;
0,46 g ; 1,5 éq.). On laisse réagir sous agitation magné-
tique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote
pendant 3 jours. Le brut est extrait par trois fois au CH₂Cl₂,
puis la phase organique est lavée par une solution HCl 1N.
20 Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation sous
pression réduite, une purification par chromatographie flash
(AcOEt/EP, 30:70) permet d'obtenir le composé désiré sous
forme d'une huile marron (840 mg ; rendement 90%).

Caractérisation

25 **C₂₂H₂₅NO₃**

Rf : 0.56 (ACOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3453, 3391 (N-H) ; 1723 (C=O) ; 1581 (C=C
Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1242 ; 1138 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,46 (9H, s) ; 1,62 (6H, s) ;
30 3,71 (2H, slarge) ; 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz) ; 6,79 (2H, d,
J_{AB} = 8,8 Hz) ; 6,82 (1H, slarge) ; 6,90 (1H, d, J = 7,8 Hz) ;
7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz) ; 7,39 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 79,6
(C) ; 82,0 (C) ; 88,7 (C) ; 115,2 (CH) ; 116,3 (C) ; 117,8
35 (CH) ; 118,2 (CH) ; 121,9 (CH) ; 124,2 (C) ; 129,3 (CH) ;
132,6 (CH) ; 146,3 (C) ; 155,8 (C) ; 173,1 (C).

Exemple 7**2-{4-[4-aminophényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**Caractérisation5 **(C₂₂H₂₅NO₃)**

huile marron (429 mg ; rendement 61%)

Rf : 0,40 (AcOEt/EP, 30:70).**IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3472, 3400 (NH) ; 2979, 2936 (CH alcane) ; 2211 (C≡C) ; 1721 (C=O) ; 1621 ; 1609 (NH) ; 1520, 1477 (C=C
10 aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1281 ; 1138 cm⁻¹.**RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,42 (9H, s) ; 1,52 (6H, s) ; 3,80 (2H, s) ; 6,63 (2H, d, J_{AB} = 8,4 Hz) ; 6,78 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz) ; 7,29 (2H, d, J_{AB} = 8,4 Hz) ; 7,37 (2H, d, J_{AB} = 8,8 Hz).15 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 27,7 (CH₃) ; 79,5 (C) ; 81,9 (C) ; 87,1 (C) ; 109,6 (C) ; 116,7 (C) ; 117,1 (CH) ; 118,0 (CH) ; 132,3 (CH) ; 132,7 (CH) ; 145,6 (CH) ; 155,4 (C) ; 173,1 (C).**Exemple 8**20 **1-[4-(3-aminophényléthynyl)-phénoxy]-cyclopropane carboxylate de méthyle**Caractérisation**(C₁₉H₁₇O₃N)**

huile marron (1,5 g ; rendement 80%).

25 **Rf** : 0,41 (AcOEt/EP, 40:60).**IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3464, 3389 (NH) ; 2956 (CH alcane) ; 2212 (C≡C) ; 1732 (C=O) ; 1598, 1508 (C=C aromatique) cm⁻¹.30 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,25-1,41 (2H, m) ; 1,56-1,66 (2H, m) ; 3,69 (2H, s) ; 3,73 (4H, s) ; 6,63 (1H, dd, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz) ; 6,83 (1H, s) ; 6,88 (2H, d, J_{AB} = 8,9 Hz) ; 6,93 (1H, slarge) ; 7,13 (1H, t, J = 7,9 Hz) ; 7,43 (2H, d, J_{AB} = 8,9 Hz).35 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 17,5 (CH₂) ; 52,8 (CH₃) ; 58,2 (C) ; 88,5 (C) ; 115,2 (CH) ; 115,5 (CH) ; 116,6 (C) ; 117,8 (CH) ; 122,0 (CH) ; 124,2 (C) ; 129,3 (CH) ; 133,0 (CH) ; 146,4 (C) ; 157,4 (C) ; 172,6 (C).

Exemple 9**2-{2-chloro-4-[3-aminophényléthynyl]-phénoxy}-acétate de tert-butyle**Caractérisation5 **(C₂₀H₂₀NO₃Cl)**

huile marron (662 mg ; rendement 74%)

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 3,70 (2H, slarge, NH₂) ; 4,61 (2H, s) ; 6,64-6,69 (4H, m) ; 7,13 (1H, t, J = 7,8 Hz) ; 7,33-7,56 (3H, m).10 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm :** 28,1 (CH₃) ; 66,5 (CH₂) ; 82,9 (C) ; 87,3 (C) ; 89,6 (C) ; 13,2 (CH) ; 115,5 (CH) ; 117,6;(CH) ; 117,8 (C) ; 122,1 (CH) ; 123,2 (C) ; 123,8 (C) ; 129,4 (CH) ; 131,1 (CH) ; 133,6 (CH) ; 146,4 (C) ; 153,7 (C) ; 167,2 (C).15 **A3) Préparation des amines saturées (III)**

Les amines saturées (III) sont préparées selon la procédure donnée dans l'exemple 10.

Exemple 10**2-{4-[3-aminophényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

20

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un ballon de boudruche gonflé d'hydrogène, on introduit à température ambiante l'ester 2-{4-[3-aminophényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 6, 25 (0,37 mmol ; 130 mg ; 1 éq.), le Pd(OH)₂/C 20 % (1,1 mmol ; 156 mg ; 3 éq) et 15 mL d'AcOEt. Le montage est purgé 3 fois puis on laisse réagir sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures. Après filtration sur célite et évaporation du solvant sous pression réduite, le brut est 30 chromatographié sur gel de silice (AcOEt /EP, 30 :70). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'une huile incolore (102 mg ; rendement 78%).

Caractérisation**(C₂₂H₂₉NO₃)**35 **RMN ¹H, 300MHz (CDCl₃) δ ppm :** 1,43 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ; 2,77 (4H, slarge) ; 3,59 (2H, slarge) ; 6,46-6,49 (2H, m) ;

6,55 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 6,78 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,00-7,05 (3H, m).

5 **RMN ^{13}C , 300MHz (CDCl₃) δ ppm :** 25,3 (CH₃) ; 27,7 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 38,1 (CH₂) ; 79,3 (C) ; 81,4 (C) ; 112,7 (CH) ; 115,2 (CH) ; 118,6 (CH) ; 118,9 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 135,2 (C) ; 142,9 (C) ; 146,4 (C) ; 153,7 (C) ; 173,3 (C).

Exemple 11

ester 2-{4-[4-aminophényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

10 Caractérisation

(C₂₂H₂₇NO₃)

huile (583 mg ; rendement 82%).

Rf : 0,24 (AcOEt/EP, 30:70)

15 **IR (CHCl₃) ν_{max} :** 3457, 3375 (NH) ; 2981, 2935, 2856 (CH alcane) ; 1726 (C=O) ; 1624 ; 1508 (C=C aromatiques) ; 1369 (CH₃) ; 1297 ; 1138 cm⁻¹.

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,44 (9H, s) ; 1,51 (6H, s) ; 2,78 (4H, s) ; 3,50 (2H, slarge) ; 6,61 (2H, d, $J_{AB} = 8,3$ Hz) ; 6,80 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 6,97 (2H, d, $J_{AB} = 8,3$ Hz) ; 7,09 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz).

20 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl₃) δ ppm :** 25,3 (CH₃) ; 27,7 (CH₃) ; 37,1 (CH₂) ; 37,4 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 81,4 (C) ; 115,1 (CH) ; 118,7 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,2 (CH) ; 131,6 (C) ; 135,3 (C) ; 144,3 (CH) ; 153,3 (C) ; 173,3 (C).

25

Exemple 12

ester 1-[4-(3-aminophényléthyl)-phénoxy]-cyclopropane carboxylate de méthyle

Caractérisation

(C₁₉H₁₉O₃N)

30 huile incolore (1,33 g ; rendement 95%).

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,29-1,36 (2H, m) ; 1,60-1,66 (2H, m) ; 2,77-2,90 (4H, m) ; 3,58 (2H, slarge) ; 3,75 (3H, s) ; 6,53-6,55 (2H, m) ; 6,63 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 6,87 (2H, d, $J_{AB} = 8,8$ Hz) ; 7,07-7,15 (3H, m).

35 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl₃) δ ppm :** 17,3 (CH₂) ; 36,8 (CH₂) ; 38,1 (CH₂) ; 52,5 (CH₃) ; 58,1 (C) ; 112,7 (CH) ; 115,2 (CH) ;

118,6 (CH) ; 129,1 (CH) ; 134,8 (C) ; 143,1 (C) ; 146,4 (C) ;
155,4 (C) ; 172,8 (C).

Exemple 13

**ester 2-{2-chloro-4-[3-aminophényléthyl]-phénoxy}-acétate de
tert-butyle**

5

Caractérisation

(C₂₀H₂₄NO₃Cl)

huile orange (525 mg ; rendement 82%).

10 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm :** 1,48 (9H, s) ; 2,75-2,85 (4H,
m) ; 3,54 (2H, slarge) ; 4,57 (2H, s) ; 6,49-6,58 (3H, m) ;
6,73 (1H, d, J = 8,4 Hz) ; 6,96 (1H, dd, J = 8,4 Hz, J = 2,1
Hz) ; 7,06 (1H, t, J = 7,6 Hz) ; 7,21 (1H, d, J = 2,1 Hz).

15 **RMN ¹³C, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm :** 28,1 (CH₃) ; 36,7 (CH₂) ; 37,8
(CH₂) ; 66,7 (CH₂) ; 82,5 (C) ; 113,1 (CH) ; 113,7 (CH) ; 115,3
(CH) ; 118,8 (CH) ; 122,9 (C) ; 127,5 (CH) ; 129,3 (CH) ;
130,5 (CH) ; 136,3 (C) ; 142,6 (C) ; 146,5 (C) ; 151,8 (C) ;
167,7 (C).

A4) Préparation des composés (IIa)

20 Les composés (IIa) (introduction de la fonction urée)
sont préparés selon la procédure de l'exemple 14.

Exemple 14

**2-méthyl-2-[4-{3-[3-(2-trifluorométhylphényl)-urée]-
phényléthyl]-phénoxy]-propanoate de tert butyle**

25 Dans un bicol de 100 mL, l'amine 2-méthyl-2-{4-[3-
aminophényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle, préparé
selon l'exemple 10, (0,9 mmol ; 334 mg ; 1 éq.) est
solubilisée à température ambiante dans 5,5 mL de
dichlorométhane distillé sur P₂O₅. A cette solution on ajoute
le 2-trifluorométhylphénylisocyanate (0,9 mmol ; 0,13 mL ;
30 1 éq.) à l'aide d'une seringue. On laisse réagir sous
agitation magnétique, à température ambiante et sous
atmosphère d'azote pendant une nuit. Après évaporation des
solvants, le brut est chromatographié sur gel de silice
(AcOEt/EP, 20:80), le composé désiré est obtenu sous la forme
35 d'une huile jaune (434 mg ; rendement 85 %).

Caractérisation**(C₃₀H₃₃N₂O₄F₃)**

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3346 (NH) ; 2979, 2939 (CH alcane) ; 1722 (C=O) ; 1668 (C=O) ; 1613 (NH) ; 1592, 1557, 1508 (C=C aromatique) ; 1457 ; 1369 (CH₃) ; 1322 (CF₃) ; 1265 ; 1216 ; 1170 ; 1137 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,45 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ; 2,70 (4H, m) ; 6,75 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,92-7,65 (10H, m) ; 7,78 (1H, d, J = 8,2 Hz) ; 8,06 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 37,9 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 82,1 (C) ; 118,1 (CH) ; 119,4 (CH) ; 120,5 (CH) ; 123,8 (CH) ; 124,1 (CH) ; 126,2 (CH) ; 121,9 (CF₃, q, J = 33 Hz) ; 125,8 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 132,3 (CH) ; 135,4 (C) ; 135,8 (C) ; 138,2 (C) ; 142,6 (C) ; 153,7 (C) ; 153,9 (C) ; 173,9 (C).

Exemple 15**2-méthyl-2-[4-{4-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoate de tert-butyle**Caractérisation**(C₃₀H₃₂N₂O₄F₃)**

poudre blanche (296 mg ; rendement 82 %).

F : 187°C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3387, 3356 (NH) ; 3984, 2930, 2859 (CH alcane) ; 1703 (large, C=O) ; 1600 ; 1538, 1513 (C=C aromatiques) ; 1365 (CH₃) ; 1326 (CF₃) ; 1233 ; 1152 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,38 (9H, s) ; 1,46 (6H, s) ; 2,77 (4H, s) ; 6,70 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,08-7,13 (4H, m) ; 7,35 (2H, d, J_{AB} = 8,4Hz), 7,60-7,67 (4H, m) ; 8,72 (1H, s) ; 9,07 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,1 (CH₃) ; 27,4 (C) ; 36,4 (CH₂) ; 36,6 (CH₂) ; 78,8 (C) ; 81,1 (C) ; 117,7 (CH) ; 118,3 (CH) ; 118,4 (CH) ; 121,8 (CF₃, q, J = 32 Hz) ; 126,1 (CH) ; 126,4 (C) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 134,7 (C) ; 135,4 (C) ; 137,1 (C) ; 143,6 (C) ; 152,3 (C) ; 153,3 (C) ; 172,5 (C).

Exemple 16**ester 2-[4-{3-[3-(4-méthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl propanoate de tert butyle**Caractérisation5 **(C₃₀H₃₆N₂O₅) :**

huile (378 mg ; rendement 97%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3337 (NH) ; 2937, 2837 (CH alcane) ; 1722 (C=O) ; 1652 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1557, 1511 (C=C aromatique) ; 1369 (CH₃) ; 1300 ; 1216 ; 1139 cm⁻¹.10 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,66 (4H, slarge) ; 3,60 (3H, s) ; 6,60-7,07 (12H, m) ; 7,83 (2H, slarge).15 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,8 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 55,2 (CH₃) ; 79,4 (C) ; 82,0 (C) ; 113,9 (CH) ; 117,5 (CH) ; 119,0 (CH) ; 120,0 (CH) ; 122,7 (CH) ; 123,1 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 131,2 (C) ; 135,4 (C) ; 138,6 (C) ; 142,5 (C) ; 153,3 (C) ; 154,7 (C) ; 155,8 (C) ; 173,9 (C).**Exemple 17**20 **ester 2-[4-{3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert butyle**Caractérisation**(C₃₁H₃₈N₂O₆)**

poudre blanche (244 mg ; rendement 75 %).

25 **IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3339 (NH) ; 2937, 2861, 2837 (CH alcane) ; 1721 (C=O) ; 1652 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1558, 1512 (C=C aromatique) ; 1466 ; 1369 (CH₃) ; 1301 ; 1137 cm⁻¹.30 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,73 (4H, s) ; 3,72 (3H, s) ; 3,74 (3H, s) ; 6,62-6,69 (3H, m) ; 6,74 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,86 (1H, s) ; 6,92 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,02 (1H, s) ; 7,07 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 7,18 (1H, d, $J = 7,7$ Hz) ; 7,70 (1H, s) ; 7,79 (1H, s).**Exemple 18**35 **ester 2-[4-{3-[3-(3,5-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert butyle**Caractérisation**(C₃₁H₃₈N₂O₆)**

huile jaune (281 mg ; rendement 74%).

Rf : 0,31 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3350 (NH) ; 2938, 2859, 2838 (CH alcane) ; 1719 (C=O) ; 1663 (C=O) ; 1610 (NH) ; 1557, 1508, 1480 (C=C aromatique) ; 1456 ; 1369 (CH₃) ; 1216 ; 1154 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 1,56 (6H, s) ; 2,68 (4H, s) ; 3,60 (6H, s) ; 6,08 (1H, t, $J = 2,1$ Hz) ; 6,56 (2H, d, $J = 2,1$ Hz) ; 6,74 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,77-6,81 (2H, m) ; 6,92 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,06 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 7,18-7,21 (1H, m) ; 7,87 (1H, s) ; 8,06 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,8 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 55,1 (CH₃) ; 79,6 (C) ; 82,2 (C) ; 95,7 (CH) ; 98,1 (CH) ; 117,7 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,2 (CH) ; 123,5 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 135,5 (C) ; 138,4 (C) ; 140,5 (C) ; 142,6 (C) ; 153,3 (C) ; 153,9 (C) ; 161,0 (C) ; 174,1 (C).

Exemple 19

2-[4-{4-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

20 Caractérisation

C₃₁H₃₈N₂O₆

huile marron clair (251 mg ; rendement 77%).

Rf : 0,31 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3344 (NH) ; 2938, 2859 (CH alcane) ; 1721 (C=O) ; 1660 (C=O) ; 1603 (NH) ; 1538, 1513 (C=C aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1158 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,44 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ; 2,77 (4H, s) ; 3,67 (3H, s) ; 3,72 (3H, s) ; 6,37-6,40 (2H, m) ; 6,76 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 6,98-7,01 (4H, m) ; 7,22 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 7,29 (1H, s) ; 7,50 (1H, s) ; 7,80 (1H, d, $J = 8,6$ Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 37,4 (CH₂) ; 59,6 (CH₃) ; 79,5 (C) ; 81,7 (C) ; 99,1 (CH) ; 104,1 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,5 (CH) ; 121,2 (C) ; 122,3 (CH) ; 128,9 (CH) ; 135,2 (C) ; 136,6 (C) ; 136,9 (C) ; 150,9 (C) ; 153,8 (C) ; 154,3 (C) ; 156,5 (C) ; 173,6 (C).

Exemple 20**ester 2-[4-{3-[3-(3,4-dichlorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl propanoate de tert butyle**Caractérisation5 **(C₂₉H₃₂N₂O₄Cl₂)**

huile (491 mg ; rendement 90%).

Rf : 0,16 (AcOEt/EP, 20:80)**IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3345 (NH) ; 2978, 2937, 2859 (CH alcane) ;
1715 (C=O) ; 1666 (C=O) ; 1591, 1548, 1508 (C=C aromatique) ;
10 1477 ; 1370 (CH₃) ; 1302 ; 1138 cm⁻¹.**RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,50 (9H, s) ; 1,56 (6H, s) ;
2,68 (4H, slarge) ; 6,74 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,78-6,80
(2H, m) ; 6,92 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,04-7,18 (4H, m) ; 7,36
(1H, d, J = 2,6 Hz) ; 7,79 (1H, s) ; 8,12 (1H, s).15 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,8
(CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,8 (C) ; 82,6 (C) ; 118,2 (CH) ; 119,2
(CH) ; 120,6 (CH) ; 121,5 (CH) ; 124,0 (CH) ; 119,4 (CH) ;
126,1 (C) ; 129,0 (CH) ; 129,3 (CH) ; 130,3 (C) ; 132,5 (CH) ;
135,7 (C) ; 137,8 (C) ; 138,3 (C) ; 142,7 (C) ; 153,0 (C) ;
20 153,8 (C) ; 174,4 (C).**Exemple 21****ester 2-[4-{3-[3-(3,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert butyle**Caractérisation (C₂₉H₃₂N₂O₄F₂) :

25 huile marron (682 mg ; rendement 93%).

Rf : 0,42 (AcOEt/EP, 30:70)**IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3347 (NH) ; 2978, 2937, 2859 (CH alcane) ;
1716 (C=O) ; 1661 (C=O) ; 1612 (NH) ; 1557, 1517 (C=C
aromatique) ; 1441 ; 1370 (CH₃) ; 1305 ; 1139 cm⁻¹.30 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,49 (9H, s) ; 1,56 (6H, s) ;
2,64-2,72 (4H, m) ; 6,74-7,09 (10H, m) ; 7,13-7,20 (1H, ddd,
 J = 7,1 Hz, J = 5,1 Hz, J = 2,5 Hz) ; 7,84 (1H, s) ; 8,11
(1H, s).35 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,8
(CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,7 (C) ; 82,4 (C) ; 109,5 (CH, d, J =
21,1 Hz) ; 115,6 (CH, d, J = 3,4 Hz) ; 116,9 (CH, d, J = 17,9
Hz) ; 118,1 (CH) ; 119,3 (CH) ; 120,6 (CH) ; 123,9 (CH) ; 128,9
(CH) ; 129,1 (CH) ; 135,1 (C, dd, J = 8,7 Hz, J = 2,9 Hz) ;

135,6 (C) ; 137,9 (C) ; 142,7 (C) ; 146,3 (C, dd, $J = 244,1$ Hz, $J = 12,7$ Hz) ; 150,1 (C, dd, $J = 246,4$ Hz, $J = 13,2$ Hz) ; 153,2 (C) ; 154,1 (C) ; 174,3 (C).

Exemple 22

5 **ester 2-[4-{3-[3-(3,5-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert butyle**

Caractérisation

($C_{29}H_{32}N_2O_4F_2$)

huile marron (753 mg ; rendement 89%).

10 **IR (CHCl₃)** ν_{max} : 3347 (NH) ; 2984, 2938, 2859 (CH alcane) ; 1715 (C=O) ; 1668 (C=O) ; 1610 (NH) ; 1559, 1508, 1478 (C=C aromatique) ; 1443 ; 1370 (CH₃) ; 1309 ; 1139 ; 1117 cm^{-1} .

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,54 (9H, s) ; 1,59 (6H, s) ; 2,71 (4H, slarge) ; 6,39 (1H, tt, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,2$ Hz) ; 15 6,80-7,22 (10H, m) ; 7,88 (1H, s) ; 8,27 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 28,1 (CH₃) ; 36,7 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 79,9 (C) ; 82,8 (C) ; 98,1 (CH, t, $J = 25,8$ Hz) ; 102,2 (CH, d, $J = 15,9$ Hz) ; 102,4 (CH, d, $J = 15,9$ Hz) ; 118,6 (CH) ; 119,1 (CH) ; 119,5 (CH) ; 124,4 20 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,3 (CH) ; 135,8 (C) ; 137,5 (C) ; 141,1 (C, dd, $J = 13,4$ Hz, $J = 25,9$ Hz) ; 142,8 (C) ; 152,9 (C) ; 153,9 (C) ; 163,2 (C, dd, $J = 245,4$ Hz, $J = 14,7$ Hz) ; 163,3 (C, d, $J = 245,6$ Hz, $J = 14,8$ Hz) ; 174,7 (C).

Exemple 23

25 **ester 2-[4-{4-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

($C_{29}H_{32}N_2O_4F_2$)

poudre rosée (478 mg ; rendement 91%).

30 **IR (KBr)** ν_{max} : 3286 (NH) ; 2971, 2929, 2859 (CH alcane) ; 1729 (C=O) ; 1642 (C=O) ; 1610 (NH) ; 1567, 1511 (C=C aromatique) ; 1368 (CH₃) ; 1297, 1239 ; 1139 cm^{-1} .

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,37 (9H, s) ; 1,45 (6H, s) ; 2,76 (4H, s) ; 6,69 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,00-7,11 (5H, m) ; 35 7,24-7,34 (3H, m) ; 8,05-8,13 (1H, m) ; 8,46 (1H, s) ; 8,91 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,1 (CH₃) ; 27,4 (CH₃) ; 36,3 (CH₂) ; 36,5 (CH₂) ; 78,9 (C) ; 81,0 (C) ; 103,7 (CH, dd, $J = 26,8$ Hz, $J = 24$ Hz) ; 110,9 (CH, dd, $J = 21,6$ Hz, $J = 3,3$ Hz) ; 118,1, 118,4 (CH) ; 121,8 (CH, dd, $J = 11,9$ Hz, $J = 3,1$ Hz) ; 124,2 (C, dd, $J = 10,7$ Hz, $J = 3,5$ Hz) ; 129,0 (CH) ; 129,3 (CH) ; 134,7 (C) ; 135,2 (C) ; 137,2 (C) ; 152,1 (C, dd, $J = 244$ Hz, $J = 12,1$ Hz) ; 152,3 (C) ; 153,3 (C) ; 156,8 (C, dd, $J = 238$ Hz, $J = 11,5$ Hz) ; 172,5 (C).

Exemple 24

10 **ester 2-méthyl-2-[4-{3-[3-(4-méthylthiophenyl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoate de tert butyle**

Caractérisation

(C₃₀H₃₆N₂O₄S)

huile (276 mg ; rendement 98%).

15 **IR (CHCl₃)** ν_{max} : 3340 (NH) ; 2925, 2859 (CH alcane) ; 1719 (C=O) ; 1659 (C=O) ; 1592, 1549, 1508, 1493 (C=C aromatique) ; 1434 ; 1370 (CH₃) ; 1307 ; 1169 ; 1139 cm⁻¹.

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,42 (3H, s) ; 2,66 (4H, slarge) ; 6,72-7,24 (12H, m) ; 7,88 (1H, s) ; 8,02 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 16,8 (CH₃) ; 25,4 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,8 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 82,2 (C) ; 117,8 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,3 (CH) ; 120,9 (CH) ; 123,5 (CH) ; 128,2 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 132,3 (C) ; 135,5 (C) ; 136,2 (C) ; 138,3 (C) ; 142,6 (C) ; 153,3 (C) ; 154,2 (C) ; 174,1 (C).

Exemple 25

ester 1-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-cyclopropane carboxylate de méthyle

30 Caractérisation

C₂₈H₃₀N₂O₆

huile rosée (434 mg ; rendement 85%).

Rf : 0,40 (AcOEt/EP, 40:60)

35 **IR (CHCl₃)** ν_{max} : 3341 (NH) ; 2955, 2936, 2838 (CH alcanes) ; 1732 (C=O) ; 1659 (C=O) ; 1537, 1508 (C=C aromatique) ; 1278 ; 1158 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,27-1,35 (2H, m) ; 1,55-1,64 (2H, m) ; 2,76 (4H, s) ; 3,69 (3H, s) ; 3,73 (6H, s) ; 6,38-6,45 (2H, m) ; 6,75-6,83 (3H, m) ; 6,99 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,09-7,19 (3H, m) ; 7,40 (1H, s) ; 7,60 (1H, s) ; 7,88 (1H, d, J = 8,7 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 17,5 (CH₂) ; 36,8 (CH₂) ; 38,1 (CH₂) ; 52,6 (CH₃) ; 55,6 (CH₃) ; 58,1 (C) ; 99,1 (CH) ; 104,1 (CH) ; 115,1 (CH) ; 117,8 (CH) ; 120,3 (CH) ; 121,3 (C) ; 122,1 (CH) ; 123,4 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,3 (CH) ; 134,9 (C) ; 138,8 (C) ; 142,8, (C) ; 150,7 (C) ; 154,0 (C) ; 155,5 (C) ; 156,5 (C) ; 173,2 (C).

Exemple 26

2-[2-chloro-4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-acétate de tert butyle

Caractérisation

C₂₈H₂₈N₂O₄ClF₃

poudre blanche (280 mg ; rendement 91%).

F : 115-118°C

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,52 (6H, s) ; 2,71 (4H, s) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,66-7,48 (12H, m) ; 7,75 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 28,2 (CH₃) ; 36,5 (CH₂) ; 37,6 (CH₂) ; 66,9 (CH₂) ; 83,4 (C) ; 113,8 (CH) ; 118,8 (CH) ; 119,1 (CH) ; 121,3 (CH) ; 122,5 (C) ; 122,9 (C) ; 124,5 (CH) ; 124,9 (CF₃, q, J = 32,6 Hz) ; 126,3 (CH) ; 127,8 (CH) ; 129,3 (CH) ; 130,9 (CH) ; 136,2 (C) ; 137,6 (C) ; 141,9 (C) ; 142,3 (C) ; 151,7 (C) ; 153,4 (C) ; 168,7 (C).

Exemple 27

ester 2-méthyl-2-{4-[3-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle

Dans un ballon de 50 mL, l'ester 2-{4-[3-amino-phényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 10, (1,17 mmol ; 0,41 g ; 1 éq.) est solubilisé à température ambiante dans 8 mL de CH₂Cl₂. A cette solution est ajouté le phénylthiocyanate (2,4 mmol ; 0,3 mL ; 2 éq.). On laisse réagir sous agitation magnétique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 8 heures. Après évaporation du solvant, le brut est

chromatographié sur colonne de silice (AcOEt/EP, 20:80). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'une huile jaune (535 mg ; rendement 94%).

Caractérisation

5 **C₂₉H₃₄N₂O₃S**

Rf : 0,13 (AcOEt/EP, 20:80)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3401, 3367 (NH) ; 2983, 2937 (CH alcane) ; 1721 (C=O) ; 1606 (NH) ; 1596, 1532, 1508 (C=C aromatique) ; 1447 ; 1369 (CH₃) ; 1299 ; 1139 cm⁻¹.

10 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,44 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ; 2,79-2,91 (4H, m) ; 6,75 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,99 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,04 (1H, d, J = 7,4 Hz) ; 7,15 (1H, s) ; 7,20-7,42 (7H, m) ; 8,10 (1H, s) ; 8,13 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,6 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 79,4 (C) ; 81,6 (C) ; 119,1 (CH) ; 122,8 (CH) ; 125,3 (CH) ; 126,9 (CH) ; 127,3 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,5 (CH) ; 134,6 (C) ; 137,1 (C) ; 137,4 (C) ; 143,7 (C) ; 153,9 (C) ; 173,4 (C) ; 179,7 (C).

Exemple 28

20 **ester 2-méthyl-2-{4-[4-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**

Ce composé, préparé selon le mode opératoire de l'exemple 27, est obtenu sous la forme d'une huile jaune (408 mg ; rendement 95%).

25 Caractérisation

C₂₉H₃₄N₂O₃S

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3401, 3367 (NH) ; 2983, 2937 (CH alcane) ; 1721 (C=O) ; 1606 (NH) ; 1596, 1532, 1508 (C=C aromatique) ; 1447 ; 1369 (CH₃) ; 1299 ; 1139 cm⁻¹.

30 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 1,36 (9H, s) ; 1,46 (6H, s) ; 2,73-2,88 (4H, m) ; 6,70 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,94 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,11 (d, 2H, J_{AB} = 8,4 Hz) ; 7,17-7,24 (3H, m) ; 7,26-7,38 (4H, m) ; 7,84 (2H, s large).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 37,6 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 81,7 (C) ; 119,1 (CH) ; 125,3 (CH) ; 125,5 (CH) ; 127,1 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,8 (CH) ; 134,7 (C) ; 134,9 (C) ; 137,3 (C) ; 141,2 (C) ; 154,1 (C) ; 173,5 (C) ; 180,1 (C).

Exemple 29**2-méthyl-2-[4-{4-[3-(3-trifluorométhylphényl)-thiourée]-
phényléthyl]-phénoxy]-propanoate de tert-butyle**

Ce composé, préparé selon le mode opératoire de
5 l'exemple 27, est obtenu sous la forme d'une huile rosée
(507 mg ; rendement 96%).

Caractérisation

Rf : 0,47 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3363, 3294 (NH) ; 2983, 2938, 2861 (CH
10 alcanes) ; 1720 (C=O) ; 1610 (NH) ; 1525, 1509 (C=C
aromatique) ; 1453 ; 1369 (CH₃) ; 1331 (CF₃) ; 1168 ; 1135 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1.45 (9H, s) ; 1.53 (6H,
s) ; 2.77-2.93 (4H, m) ; 6.76 (2H, d, J_{AB} = 8.6 Hz) ; 7.02 (2H,
d, J_{AB} = 8.6 Hz) ; 7.10-7.30 (4H, m) ; 7.40-7.49 (2H, m) ; 7.64
15 (1H, s) ; 7.65-7.73 (1H, m) ; 8.05 (1H, s) ; 8.59 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ;
36,9 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 81,4 (C) ; 119,3 (CH) ;
121,2 (q, J = 4 Hz, CH), 121,6 (q, J = 4 Hz, CH) ; 125,1
(CH) ; 128,2 (CH), 129,4 (CH), 129,5 (CH) ; 130,4 (q, CF₃, J =
20 32 Hz) ; 135,1 (C), 136,9 (C), 140,1 (C), 141,1 (C) ; 154,6
(C) ; 173,2 (C) ; 181,1 (C).

A5) Préparation des composés (IIb)

Les composés (IIb) (introduction de la fonction amide)
sont préparés selon la procédure décrite pour l'exemple 30.

25

Exemple 30**ester 2-{4-[3-benzoylamino-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-
propanoate de tert-butyle**

Dans un bicol de 25 mL, l'ester 2-{4-[3-amino-phényl-
éthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé
30 selon l'exemple 10, (0,23 mmol ; 182 mg ; 1 éq.) est
solubilisé à température ambiante dans 1 mL de CH₂Cl₂ distillé
sur P₂O₅ et 0,05 mL de triéthylamine. A cette solution on
ajoute le chlorure de benzoyle (0,34 mmol ; 0,04 mL ;
1,5 éq.) à l'aide d'une seringue. On laisse réagir sous
35 agitation magnétique, à température ambiante et sous
atmosphère d'azote pendant une nuit. Le brut est extrait par
trois fois au dichlorométhane, puis la phase organique est

lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation sous pression réduite, une purification par chromatographie flash (AcOEt/EP, 20:80) permet d'obtenir le composé désiré sous la
5 forme d'une huile incolore (76 mg ; rendement 71%).

Caractérisation

(C₂₉H₃₃NO₄)

Rf : 0,68 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3328 (N-H) ; 2979, 2934 (C-H alcane) ; 1720
10 (C=O) ; 1662 (C=O) ; 1534, 1508 (C=C Aromatique) ; 1369 (CH₃) ;
1138 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,43 (9H, s) ; 1,57 (6H, s) ;
2,89 (4H, s) ; 6,76 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,92 (1H, d, J =
7,6 Hz) ; 7,01 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,22 (1H, t, J = 7,6
15 Hz) ; 7,40-7,53 (5H, m) ; 7,85 (2H, d, J = 6,9 Hz) ; 8,07
(1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,8 (CH₃) ; 28,2 (CH₃) ; 37,3
(CH₂) ; 38,5 (CH₂) ; 79,8 (C) ; 82,0 (C) ; 118,3 (CH) ; 119,4
(CH) ; 120,7 (CH) ; 125,1 (CH) ; 127,5 (CH) ; 129,1 (CH) ;
20 129,3 (CH) ; 129,4 (CH) ; 132,1 (CH) ; 135,2 (C) ; 135,4 (C) ;
138,4 (C) ; 143,3 (C) ; 154,2 (C) ; 166,3 (C) ; 173,8 (C).

Exemple 31

**ester 2-méthyl-2-[4-(3-phénylacétylamino-phényléthyl)-
phénoxy]-propanoate de tert-butyle**

25 Caractérisation

C₃₀H₃₅NO₄

huile incolore (108 mg ; rendement 66%).

Rf : 0,75 (AcOEt/EP, 30:70).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3330 (N-H) ; 2991, 2930 (C-H alcane) ; 1721
30 (C=O) ; 1677 (C=O) ; 1533, 1508 (C=C Aromatique) ; 1369
(CH₃) ; 1243 ; 1138 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,36 (9H, s) ; 1,46 (6H, s) ;
2,70 (4H, s) ; 4,03 (2H, s) ; 6,68 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ;
6,76 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 6,89 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,06
35 (1H, t, J = 7,5 Hz) ; 7,16-7,30 (7H, m) ; 7,42 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 37,0
(CH₂) ; 38,0 (CH₂) ; 44,7 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 81,7 (C) ; 117,6
(CH) ; 119,1 (CH) ; 119,9 (CH) ; 124,7 (CH) ; 127,6 (CH) ;

128,8 (CH) ; 129,0 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,5 (CH) ; 134,6 (C) ;
135,0 (C?) ; 137,8 (C) ; 142,8 (C?) ; 169,4 (C?) ; 173,5 (C?) .

Exemple 32

2-méthyl-2-(4-[3-(4-trifluorométhylbenzoylamino)- 5 phényléthyl]-phénoxy)-propanoate de tert-butyle

Caractérisation

(C₃₀H₃₂NO₄F₃)

huile (268 mg ; rendement 80%).

Rf : 0,48 (AcOEt/EP, 20:80)

10 IR (CHCl₃) v_{max}: 3323 (NH) ; 2938, 2859 (CH alcane) ; 1797 ;
1725 (C=O) ; 1660 (C=O) ; 1612 (NH) ; 1547, 1509, 1489 (C=C
arom.) ; 1370 (CH₃) ; 1326 (CF₃) ; 1172 ; 1137 ; 1067 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,43 (9H, s) ; 1,52 (6H, s) ;
2,78 (4H, slarge) ; 6,73 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,92 (1H, d,
15 J = 7,9 Hz) ; 6,95 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,17 (1H, t, J =
7,9 Hz) ; 7,44 (1H, s) ; 7,48 (1H, d, J = 7,9 Hz) ; 7,57 (2H,
d, J_{AB} = 8,1 Hz) ; 7,88 (2H, d, J_{AB} = 8,1 Hz) ; 8,81 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) (δ ppm) : 25,3 (CH₃) ; 27,5 (CH₃) ; 37,3
(CH₂) ; 38,4 (CH₂) ; 79,4 (C) ; 81,7 (C) ; 118,2 (CH) ; 118,5
20 (CH) ; 120,9 (CH) ; 121,9 (CH) ; 125,2 (C) ; 125,4 (CH) ;
127,8 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (CH) ; 133,1 (CF₃, q, J = 32,7
Hz) ; 134,9 (C) ; 137,7 (C) ; 138,2 (C) ; 142,8 (C) ; 153,7
(C) ; 165,1 (C) ; 173,5 (C).

Exemple 33

25 2-méthyl-2-(4-[3-(2,4-diméthoxybenzoylamino)-phényléthyl]- phénoxy)-propanoate de tert-butyle

Caractérisation

(C₃₁H₃₇NO₆)

huile (413 mg ; rendement 93%).

30 Rf : 0,48 (AcOEt/EP, 20:80)

IR (CHCl₃) v_{max}: 3369 (NH) ; 2979, 2942, 2842 (CH alcane) ; 1727
(C=O) ; 1660 (C=O) ; 1607 (NH) ; 1550, 1508 (C=C aromatique)
; 1369 (CH₃) ; 1297 ; 1253 ; 1160 ; 1136 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,43 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ;
35 2,87 (4H, s) ; 3,83 (3H, s) ; 3,98 (3H, s) ; 6,50 (1H, d, J =
2,6 Hz) ; 6,64 (1H, dd, J = 2,2 Hz, J = 8,8 Hz) ; 6,79 (2H,
d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,88 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,05 (2H, d, J_{AB}

= 8,6 Hz) ; 7,22 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 7,44 (1H, d, $J = 7,7$ Hz) ; 7,56 (1H, s) ; 8,24 (1H, d, $J = 8,8$ Hz) ; 9,66 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm : 25,5 (CH_3) ; 27,8 (CH_3) ; 37,1 (CH_2) ; 38,1 (CH_2) ; 55,6 (CH_3) ; 56,2 (CH_3) ; 79,3 (C) ; 81,5 (C) ; 98,7 (CH) ; 105,7 (CH) ; 114,7 (C) ; 117,9 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,4 (CH) ; 124,1 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,6 (CH) ; 134,1 (CH) ; 135,1 (C) ; 138,8 (C) ; 138,6 (C) ; 142,8 (C) ; 153,9 (C) ; 158,5 (C) ; 163,1 (C) ; 163,7 (C) ; 173,4 (C).

Exemple 34

10 **ester 2-{4-[3-(2,4-dichlorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Cl}_2$)

huile (240 mg ; rendement 76%).

15 **IR (CHCl_3) ν_{max} :** 3306 (NH) ; 2979, 2936, 2859 (CH alcane) ; 1722 (C=O) ; 1667 (C=O) ; 1612 (NH) ; 1589, 1548, 1508, 1489 (C=C aromatique) ; 1441 ; 1370 (CH_3) ; 1304 ; 1139 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 1,43 (9H, s) ; 1,52 (6H, s) ; 2,84 (4H, slarge) ; 6,76 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,94 (1H, d, $J = 7,6$ Hz) ; 7,01 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,18-7,27 (2H, m) ; 7,38 (1H, d, $J = 1,9$ Hz) ; 7,42 (1H, s) ; 7,45 (1H, d, $J = 7,6$ Hz) ; 7,54 (1H, d, $J = 8,3$ Hz) ; 8,26 (1H, s).

20 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) (δ ppm) :** 25,4 (CH_3) ; 27,8 (CH_3) ; 36,9 (CH_2) ; 37,9 (CH_2) ; 79,4 (C) ; 81,7 (C) ; 117,9 (CH) ; 25 119,1 (CH) ; 120,3 (CH) ; 125,2 (CH) ; 127,5 (CH) ; 129,0 (CH) ; 130,1 (CH) ; 131,1 (C) ; 131,7 (C) ; 133,8 (C) ; 134,9 (C) ; 136,9 (C) ; 137,5 (C) ; 143,0 (C) ; 153,8 (C) ; 163,8 (C) ; 173,5 (C).

Exemple 35

30 **ester 2-{4-[3-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{F}_2$)

huile marron (104 mg ; rendement 91%).

35 **Rf :** 0,75 (AcOEt/EP, 30:70).

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) : 1,48 (9H, s) ; 1,58 (6H, s) ; 2,91 (4H, slarge) ; 6,83 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,92-

7,09 (5H, m) ; 7,28 (1H, t, $J = 7,9$ Hz) ; 7,48-7,53 (2H, m) ;
8,02-8,21 (1H, m) ; 8,42 (1H, d, $J = 13,8$ Hz).

5 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm :** 25,1 (CH_3); 27,8 (CH_3); 36,9
(CH_2); 37,9 (CH_2); 79,4 (C); 81,5 (C); 104,3 (CH, dd, $J =$
28,8 Hz, $J = 25,9$ Hz); 112,5 (CH, d, $J = 21,3$ Hz) ; 118,2 (CH)
; 119,1 (CH) ; 120,6 (CH) ; 125,1 (CH) ; 128,9 (CH) ; 133,8
(CH, d, $J = 10,1$ Hz) ; 134,5 (C) ; 137,6 (C) ; 142,9 (C) ;
153,8 (C) ; 160,5 (C) ; 160,7 (C, dd, $J = 249,3$ Hz, $J = 12,4$
Hz) ; 165,9 (C, dd, $J = 255,7$ Hz, $J = 12,7$ Hz) ; 173,4 (C).

10

Exemple 36**2-méthyl-2-{4-[4-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-
phénoxy}-propanoate de tert-butyle**Caractérisation**($\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{F}_2$)**

15 poudre beige (311 mg ; rendement 72%).

Rf : 0,50 (AcOEt/EP, 20:80).**F :** 131-132°C20 **RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) (δ ppm) :** 1,45 (9H, s) ; 1,56 (6H,
s) ; 2,88 (4H, slarge) ; 6,78 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,90-
7,09 (4H, m) ; 7,15 (2H, d, $J_{AB} = 8,4$ Hz) ; 7,53 (2H, d, $J_{AB} =$
8,4 Hz) ; 8,18-8,38 (2H, m).25 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm :** 25,5 (CH_3) ; 27,9 (CH_3) ; 37,2
(CH_2) ; 37,6 (CH_2) ; 79,5 (C) ; 81,7 (C) ; 104,5 (CH, dd, $J =$
25,9 Hz, $J = 29,1$ Hz) ; 112,8 (CH, dd, $J = 21,2$ Hz, $J = 3,2$
30 Hz) ; 118,1 (C, dd, $J = 11,5$ Hz, $J = 3,7$ Hz) ; 119,1 (CH) ;
120,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 134,2 (CH, dd, $J =$
10,2 Hz, $J = 3,5$ Hz) ; 135,1 (CH) ; 135,5 (C) ; 138,7 (C) ;
154,0 (C) ; 160,3 (C) ; 160,4 (C) ; 160,9 (C, dd, $J = 248,6$
Hz, $J = 12,1$ Hz) ; 165,1 (C, dd, $J = 255,8$ Hz, $J = 13,6$ Hz) ;
173,6 (C).**A6) Préparation des composés IIc****Exemple 37****ester 2-méthyl-2-{4-[3-(4-méthylbenzène-sulfonylamino)-
phényl-éthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**35 Dans un monocol de 25 mL, le chlorure d'arylsulfonyle
(1.40 mmol ; 0.27g ; 1éq.) est ajouté à température ambiante

à une solution de 2-{4-[3-amino-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 10, (1,40 mmol ; 0,5 g ; 1 éq.) dans 2 mL de pyridine. Après 24 heures d'agitation, les solvants sont évaporés puis le brut est chromatographié sur gel de silice (AcOEt/EP 20:80). Le composé désiré est obtenu sous la forme d'une huile marron (630 mg ; rendement 89 %).

Caractérisation

C₂₉H₃₅NO₅S

10 **IR (KBr) ν_{\max}** : 3257 (NH) ; 2983, 2936 (CH alcane) ; 1722 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1508 (C=C aromatique) ; 1468 ; 1384 ; 1370 (CH₃) ; 1306 ; 1157 ; 1092 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,44 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,35 (3H, s) ; 2,70-2,80 (4H, m) ; 6,75 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,82 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; 6,89-6,94 (4H, m) ; 7,07 (1H, t, J = 7,6 Hz) ; 7,21 (2H, d, J_{AB} = 8,1 Hz) ; 7,27 (1H, s) ; 7,68 (2H, d, J_{AB} = 8,1 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 21,6 (CH₃) ; 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,8 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 81,7 (C) ; 119,1 (CH) ; 121,6 (CH) ; 125,6 (CH) ; 127,4 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,7 (CH) ; 134,7 (C) ; 136,2 (C) ; 136,7 (C) ; 143,2 (C) ; 143,8 (C) ; 153,9 (C) ; 173,5 (C).

Exemple 38

25 **ester 2-méthyl-2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-benzènesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**

Ce composé, préparé selon le mode opératoire de l'exemple 37, est obtenu sous la forme d'une huile marron (614 mg ; rendement 94%).

30 Caractérisation

C₂₉H₃₂NO₅SF₃

IR (KBr) ν_{\max} : 3258 (NH) ; 2979, 2937, 2859 (CH alcane) ; 1722 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1592, 1509 (C=C aromatique) ; 1468 ; 1406 ; 1370 (CH₃) ; 1323 (CF₃) ; 1173 ; 1135 ; 1063 cm⁻¹.

35 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 1,45 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,68-2,79 (4H, m) ; 6,76 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,87 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 6,93 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,86-6,96 (2H, m) ;

7,10 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 7,65 (2H, d, $J_{AB} = 8,3$ Hz) ; 7,87 (1H, s) ; 7,88 (2H, d, $J_{AB} = 8,3$ Hz).

5 **RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm :** 25,4 (CH_3) ; 27,8 (CH_3) ; 36,7 (CH_2) ; 37,6 (CH_2) ; 79,5 (C) ; 81,8 (C) ; 119,2 (CH) ; 119,5 (CH) ; 122,1 (CH) ; 126,1 (CH) ; 127,8 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,5 (CH) ; 134,3 (q, CF_3 , $J = 33$ Hz) ; 134,7 (C) ; 136,1 (C) ; 142,7 (C) ; 143,2 (C) ; 153,8 (C) ; 173,6 (C).

A7). Préparation des composés (IId)

Exemple 39

10 **ester 2-{4-[3-hydroxyphényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Dans un bicol de 100 mL, on solubilise à température ambiante l'ester 2-(4-iodophénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 1 (2,8 mmol ; 1 g ; 15 1 éq.) dans 25 mL de THF anhydre. On introduit successivement le $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 mmol ; 0,19 g ; 0,1 éq.), le iodure de cuivre CuI (0,2 mmol ; 0,053 g ; 0,1 éq.), la triéthylamine TEA (5,3 mmol ; 1 mL ; 2,6 éq.) et enfin le 3-hydroxyphénylacétylène (3,6 mmol ; 0,42 g ; 1,3 éq.). On laisse 20 réagir sous agitation magnétique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 4 heures. Le brut est extrait par trois fois au CH_2Cl_2 , puis la phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 1N. Après séchage sur MgSO_4 , filtration et évaporation, une purification par 25 chromatographie flash (AcOEt/EP, 30:70) permet d'obtenir l'ester 2-{4-[3-hydroxyphényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle sous la forme d'une huile marron (688 mg ; rendement 71%).

Caractérisation

30 **$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4$**

Rf : 0,34 (AcOEt/EP, 30:70)

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) δ ppm : 1,43 (9H, s) ; 1,59 (6H, s) ; 5,14 (1H, s) ; 6,77-6,82 (3H, m) ; 6,95 (1H, s) ; 7,07 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) ; 7,19 (1H, t, $J = 7,8$ Hz) ; 7,39 (2H, d, $J_{AB} =$ 35 8,8 Hz).

RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm : 25,5 (CH_3) ; 27,9 (CH_3) ; 79,8 (C) ; 82,2 (C) ; 88,1, 89,4 (C) ; 115,6 (CH) ; 116,2 (C) ;

118,2 (CH) ; 118,4 (CH) ; 124,3 (CH) ; 124,9 (C) ; 129,7 (CH) ; 132,8 (CH) ; 155,5 (C) ; 156,1 (C) ; 173,4 (C).

Exemple 40

ester 2-{4-[3-hydroxyphényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl- propanoate de tert-butyle

Ce composé, préparé selon le mode opératoire de l'exemple 6, est obtenu sous la forme d'une huile marron (387 mg ; rendement 94%).

Caractérisation

C₂₂H₂₈O₄

Rf : 0,40 (AcOEt/EP, 30:70)

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,46 (9H, s) ; 1,56 (6H, s) ; 2,79 (4H, m) ; 5,65 (1, s) ; 6,56 (1H, s) ; 6,63-6,71 (2H, m) ; 6,78 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,99 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,10 (1H, t, J = 7,8 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 37,9 (CH₂) ; 7,7 (C) ; 81,9 (C) ; 113,1 (CH) ; 115,6 (CH) ; 119,3 (CH) ; 120,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 143,6 (C) ; 135,4 (C) ; 153,8 (C) ; 155,8 (C) ; 173,8 (C).

20

Exemple 41

ester 2-méthyl-2-{4-[3-(4-trifluorométhylphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle

Dans un ballon de 50 mL, le 2-{4-[3-hydroxyphényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 40, (0,41 mmol ; 0,15 g ; 1 éq.) est solubilisé à température ambiante dans 3 mL de CH₂Cl₂. A cette solution est ajouté le *p*-trifluorométhyl-phénylisocyanate (0,41 mmol ; 0,08 g ; 60 µL ; 1 éq.). On laisse réagir sous agitation magnétique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant 6 heures. Après évaporation du solvant, le brut est chromatographié sur colonne de silice (AcOEt/EP, 20:80). Le 2-méthyl-2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle est obtenu sous la forme d'une huile jaune (167 mg ; rendement 76%).

Caractérisation

C₃₀H₃₂NO₅F₃

Rf : 0,44 (AcOEt/EP, 20:80)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3427, 3326 (NH) ; 2984, 2936 (CH alcane) ; 1732 (C=O) ; 1614 (C=O) ; 1532, 1509 (C=C aromatique) ; 1412 ; 1370 (CH₃) ; 1327 (CF₃) ; 1216 ; 1167 ; 1139 ; 1069 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,46 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ;
 5 2,79-2,88 (4H, m) ; 6,79 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,88 (1H, s) ;
 6,99 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,00-7,03 (2H, m) ; 7,26 (1H, t, J = 7,8 Hz) ; 7,50-7,56 (4H, m) ; 7,69 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,5 (CH₃) ; 27,9 (CH₃) ; 36,8
 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 81,9 (C) ; 118,4 (CH) ; 119,1
 10 (CH) ; 119,4 (CH) ; 121,7 (CH) ; 122,4 (C) ; 125,7 (CF₃, q, J
 = 32,6 Hz) ; 126,3 (CH) ; 126,4 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,4
 (CH) ; 134,9 (C) ; 140,9 (C) ; 143,7 (C) ; 150,3 (C) ; 151,8
 (C) ; 153,9 (C) ; 173,7 (C).

Exemple 42

15 **ester 2-{4-[3-(2,4-Diméthoxyphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Ce composé, préparé selon le mode opératoire de l'exemple 41, est obtenu sous la forme d'une huile rose (239 mg ; rendement 83 %).

20 Caractérisation

C₃₁H₃₇NO₇

Rf : 0,34 (AcOEt/EP, 20:80)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3425 (NH) ; 2937 (CH alcane) ; 1736 (C=O) ; 1606 (C=O) ; 1529, 1508 -C=C aromatique) ; 1483 ; 1466 ; 1370
 25 (CH₃) ; 1215 ; 1181 ; 1142 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,44 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ;
 2,82-2,90 (4H, m) ; 3,77 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ; 6,45-6,49
 (2H, m) ; 6,78 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,98-7,02 (5H, m) ;
 7,23-7,39 (2H, m) ; 7,98 (1H, m).

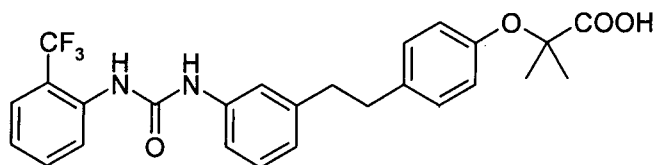
30 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,8
 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 55,6 (CH₃) ; 55,8 (CH₃) ; 79,5 (C) ; 81,6
 (C) ; 98,7 (CH) ; 103,8 (CH) ; 119,1 (CH) ; 121,6 (CH) ; 125,7
 (CH) ; 129,1 (CH) ; 118,9 (CH) ; 128,3 (CH) ; 129,1 (CH) ;
 120,6 (C) ; 134,9 (C) ; 143,5 (C) ; 149,1 (C) ; 150,8 (C) ;
 35 151,8 (C) ; 153,1 (C) ; 156,3 (C) ; 173,5 (C).

A8) Préparation des composés (Ia-d)

A l'exception de l'exemple 54, les composés (IIa-d) sont hydrolysés selon la procédure donnée dans l'exemple 43

Exemple 43

5 **acide 2-[4-{3-[3-(2-trifluorométhyl-phényl)-urée]-phényléthyl}phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**



Dans un monocol de 25 mL, on solubilise à température ambiante l'ester 2-méthyl-2-[4-{3-[3-(2-trifluorométhyl-
10 phényl)-urée]-phényléthyl}phénoxy]-propanoate de tert-butyle, préparé selon l'exemple 14 (0,57 mmol ; 310 mg ; 1 éq) dans 9 mL de CH₂Cl₂ distillé sur P₂O₅, puis on ajoute l'acide trifluoroacétique (11,4 mmol ; 0,84 mL ; 20 éq.) à température ambiante. Après 3 heures de réaction, les solvants
15 sont évaporés. Le brut est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant (AcOEt/EP, 40 :60). L'acide désiré est obtenu sous la forme d'une huile marron (180 mg ; rendement 65%).

Caractérisation

20 **C₂₆H₂₅N₂O₄F₃**

Rf : 0,20 (AcOEt/EP, 40:60)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3345 (NH) ; 2939, 2859 (CH alcane) ; 1714 (C=O) ; 1667 (C=O) ; 1611 (NH) ; 1592, 1538, 1508 (C=C aromatique) ; 1458 ; 1321 (CF₃) ; 1287 ; 1170 ;
25 1121 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,51 (6H, s) ; 2,01 (4H, m) ; 6,80 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 6,84 (2H, d, $J = 7,6$ Hz) ; 7,08 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 7,12-7,3 (7H, m) ; 8,13 (1H, d, $J = 8,2$ Hz) ; 8,70 (1H, s).

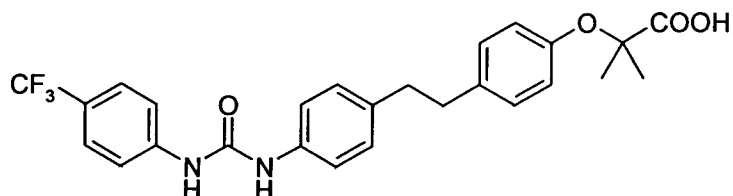
30 **RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O)** δ ppm : 25,6 (CH₃) ; 37,6 (CH₂) ; 38,8 (CH₂) ; 79,3 (C) ; 117,2 (CH) ; 119,7 (CH) ; 123,6 (CH) ; 124,2 (CH) ; 126,0 (CH) ; 126,6 (CH) ; 120,2 (CH) ; 120,5 (CF₃, q, $J = 29,2$ Hz) ; 126,7 (C) ; 129,5 (CH) ; 129,9 (CH) ;

133,6 (CH) ; 136,4 (C) ; 137,5 (C) ; 140,1 (C) ; 143,2 (C) ;
152,7 (C) ; 154,4 (C) ; 175,3 (CO).

Exemple 44

acide 2-[4-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-urée]-
phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

5



Caractérisation

C₂₆H₂₅N₂O₄F₃

poudre fine marron (175 mg ; rendement 93%).

10 **Rf** : 0,53 (AcOEt/EP, 50:50)

F : 190-192°C

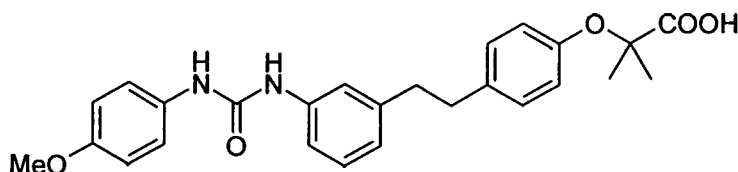
IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3374 (NH) ; 2923, 2852 (CH
alcane) ; 1700 (large, C=O) ; 1604 (NH) ; 1557, 1512 (C=C
aromatique) ; 1465 ; 1410 ; 1321 (CF₃) ; 1239 ; 1185 ;
15 1157 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,54 (6H, s) ; 2,83 (4H,
m) ; 6,82 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,11 (2H, d, J_{AB} = 6,5 Hz) ;
7,14 (2H, d, J_{AB} = 6,5 Hz) ; 7,43 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,60
(2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,75 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 8,20 (1H,
20 s), 8,51 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,6 (CH₃) ; 37,8 (CH₂) ;
38,1 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 118,8 (CH) ; 119,6 (CH) ; 120,2 (CH) ;
123,8 (CF₃, q, J = 32 Hz) ; 126,8 (CH) ; 127,4 (C) ; 129,6
(CH) ; 129,9 (CH) ; 136,4 (C) ; 136,9 (C) ; 138,1 (C) ; 144,5
25 (CH) ; 152,9 (C) ; 154,6 (C), 175,5 (C).

Exemple 45

acide 2-[4-{3-[3-(4-méthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-
phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



Caractérisation**C₂₆H₂₈N₂O₅**

poudre blanche (236 mg ; rendement 84%)

F : 153-155°C

5 **IR (KBr) ν_{\max}** : 3500-2500 (OH) ; 3343 (NH) ; 2999, 2919, 2858 (CH alcane) ; 1725 (C=O) ; 1649 (C=O) ; 1607 (NH) ; 1558, 1512 (C=C aromatique) ; 1315 ; 1289 ; 1247 ; 1156 cm⁻¹.

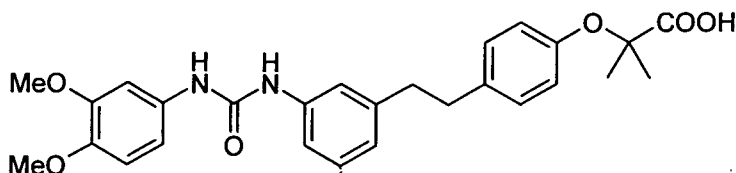
RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,47 (6H, s) ; 2,79 (4H, s) ; 3,71 (6H, s) ; 6,75 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; 6,85 (2H, d, J_{AB} = 8,9 Hz) ; 7,13 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,15-7,32 (3H, m) ; 7,35 (2H, d, J_{AB} = 8,9 Hz) ; 8,44 (1H, s) ; 8,50 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,1 (CH₃) ; 36,3 (CH₂) ; 37,4 (CH₂) ; 55,2 (CH₃) ; 78,3 (C) ; 114,1 (CH) ; 115,8 (CH) ; 118,1 (CH) ; 118,6 (CH) ; 120,1 (CH) ; 121,8 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 132,8 (C) ; 134,8 (C) ; 139,9 (C) ; 142,2 (C) ; 152,7 (C) ; 153,4 (C) ; 154,5 (C) ; 175,3 (C).

Exemple 46

acide 2-[4-{3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

20

Caractérisation**C₂₇H₃₀N₂O₆**

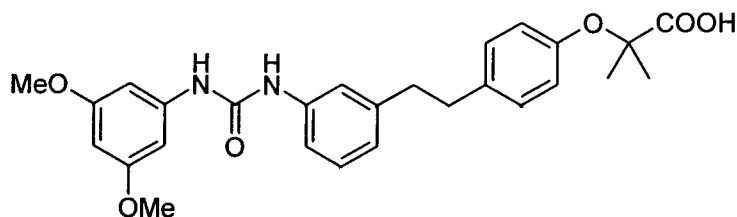
huile (114 mg ; rendement 83%).

25 **RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm** : 1,51 (6H, s) ; 2,78 (4H, s) ; 3,70 (3H, s) ; 3,72 (3H, s) ; 6,77-6,88 (5H, m) ; 7,06 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,11 (1H, t, J = 7,8 Hz) ; 7,25-7,32 (3H, m) ; 7,96 (1H, s) ; 7,99 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 37,3 (CH₂) ; 38,5 (CH₂) ; 55,7 (CH₃) ; 56,3 (CH₃) ; 79,3 (C) ; 105,5 (CH) ; 111,6 (CH) ; 113,3 (CH) ; 116,8 (CH) ; 119,3 (CH) ; 120,1 (CH) ; 129,9 (CH) ; 129,6 (CH) ; 134,1 (C) ; 136,2 (C) ; 140,4 (C) ; 143,1 (C) ; 150,2 (C) ; 153,5 (C) ; 154,3 (C) ; 175,3 (C).

30

Exemple 47

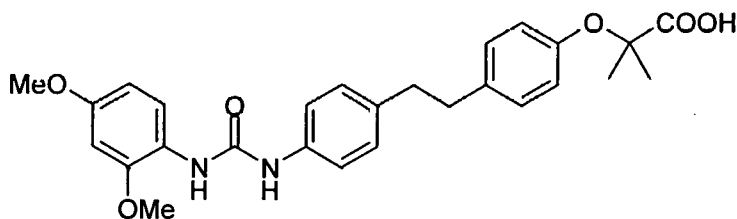
acide 2-[4-{3-[3-(3,5-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque5 Caractérisation**C₂₇H₃₀N₂O₆**

huile (183 mg ; rendement 80%).

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3351 (NH) ; 2940, 2859 (CH alcane) ; 1708 (C=O) ; 1658 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1555, 1508 (C=C aromatique) ; 1455 ; 1158 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,55 (6H, s) ; 2,81 (4H, s) ; 3,72 (6H, s) ; 6,15 (1H, t, $J = 2,2$ Hz) ; 6,78 (2H, d, $J = 2,2$ Hz) ; 6,83-6,86 (3H, m) ; 7,09 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,16 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,33 (1H, s) ; 7,36 (1H, s) ; 8,11 (1H, s) ; 8,18 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 38,4 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 55,1 (CH₃) ; 94,9 (CH) ; 97,5 (CH) ; 117,1 (CH) ; 119,4 (CH) ; 119,9 (CH) ; 123,1 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,6 (CH) ; 136,1 (C) ; 140,1 (C) ; 142,0 (C) ; 143,1 (C) ; 153,2 (C) ; 154,3 (C) ; 161,7 (C) ; 175,4 (C).

Exemple 48**acide 2-[4-{4-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**25 Caractérisation**C₂₇H₃₀N₂O₆**

poudre beige (219 mg ; rendement 97%).

F : 168-169 °C

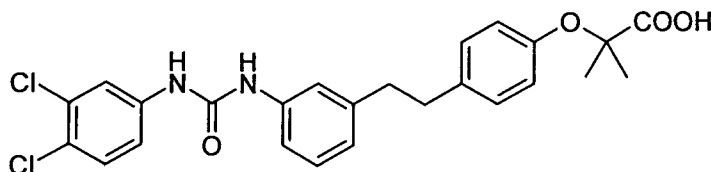
IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3369 (NH) ; 2993, 2938, 2838 (CH alcane) ; 1707 (C=O) ; 1660 (C=O) ; 1604 (NH) ; 1553 , 1512 (C=C aromatique) ; 1210 ; 1182 ; 1157 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,47 (6H, s) ; 2,76 (4H, s large) ; 3,72 (3H, s) ; 3,85 (3H, s) ; 6,47 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,6$ Hz) ; 6,61 (1H, d, $J = 2,6$ Hz) ; 6,73 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 7,09-7,12 (4H, m) ; 7,32 (2H, d, $J_{AB} = 8,4$ Hz) ; 7,91 (1H, s) ; 7,93 (1H, d, $J = 8,9$ Hz) ; 9,07 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,1 (CH₃) ; 36,5 (CH₂) ; 36,6 (CH₂) ; 55,3 (CH₃) ; 55,8 (CH₃) ; 78,3 (C) ; 98,7 (CH) ; 104,1 (CH) ; 117,7 (CH) ; 118,6 (CH) ; 119,6 (CH) ; 121,9 (C) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 134,7 (C) ; 134,9 (C) ; 137,9 (C) ; 149,1 (C) ; 152,8 (C) ; 153,4 (C) ; 154,8 (C) ; 175,1 (C).

Exemple 49

15 **acide 2-[4-{3-[3-(3,4-dichlorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**



Caractérisation

C₂₅H₂₄N₂O₄Cl₂

20 poudre blanche (265 mg ; rendement 65%).

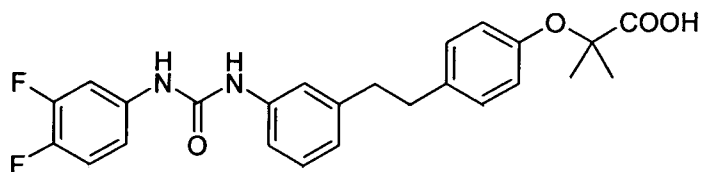
IR (KBr) ν_{\max} : 2500-3500 (OH) ; 3289 (NH) ; 2987, 2937 (CH alcane) ; 1715 (C=O) ; 1631 (C=O) ; 1581, 1560, 1508 (C=C aromatique) ; 1475 ; 1374 ; 1275 ; 1231 ; 1154 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,54 (6H, s) ; 2,84 (4H, s) ; 6,83 (2H, d, $J_{AB}=8,5$ Hz) ; 6,87 (1H, d, $J=7,6$ Hz) ; 7,12 (2H, d, $J_{AB}=8,5$ Hz) ; 7,18 (1H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 7,33-7,45 (4H, m) ; 7,95 (1H, d, $J = 2,2$ Hz) ; 8,14 (1H, s) ; 8,35 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,6 (CH₃) ; 37,6 (CH₂) ; 38,8 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 117,4 (CH) ; 119,2 (CH) ; 119,8 (CH) ; 120,3 (CH) ; 120,7 (CH) ; 123,7 (CH) ; 125,0 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,9 (CH) ; 131,2 (C) ; 132 (C) ; 136,4 (C) ; 140,2 (C) ; 141,0 (C) ; 143,5 (C) ; 153,1 (C) ; 154,7 (C) ; 175,6 (C).

Exemple 50

acide 2-[4-{3-[3-(3,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque

5 Caractérisation**C₂₅H₂₄N₂O₄F₂**

poudre beige (400 mg ; rendement 95%).

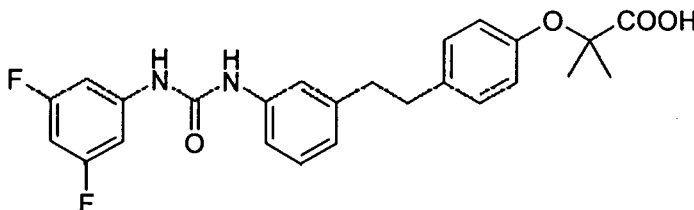
IR (KBr) ν_{\max} : 2500-3500 (OH) ; 3327 (NH) ; 2990, 2859 (CH
 10 alcane) ; 1670 (large, 2 C=O) ; 1612 (NH) ; 1559, 157 (C=C
 aromatique) ; 1438 ; 1307 ; 1209 ; 1150 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,52 (6H, s) ; 2,83 (4H,
 slarge) ; 6,83-7,42 (1, m) ; 7,74-7,82 (1H, ddd, J = 7,1 Hz,
 J = 5,1 Hz, J = 2,5 Hz) ; 8,66 (1H, s) ; 8,91 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,2 (CH₃) ; 37,3 (CH₂) ;
 15 38,5 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 107,9 (CH, d, J = 22,3 Hz) ; 114,7 (CH,
 d, J = 5,7 Hz) ; 116,9 (CH) ; 117,4 (CH, d, J = 17,9 Hz) ;
 119,3 (CH) ; 120,3 (CH) ; 123,0 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,6 (CH)
 ; 136,3 (C) ; 137,8 (C, dd, J = 9,6 Hz, J = 2,7 Hz) ; 140,3
 (C) ; 143,1 (C) ; 145,7 (C, dd, J = 239,8 Hz, J = 12,9 Hz) ;
 20 150,4 (C, dd, J = 242,6 Hz, J = 13,1 Hz) ; 153,1 (C) ; 154,1
 (C) ; 175,7 (C).

Exemple 51

acide 2-[4-{3-[3-(3,5-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque



25

Caractérisation**C₂₅H₂₄N₂O₄F₂**

poudre beige (244 mg ; rendement 30%).

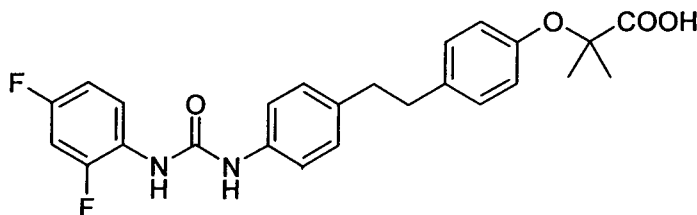
IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3360 (NH) ; 2922, 2852 (CH alcane) ; 1705 (C=O) ; 1657 (C=O) ; 1611 (NH) ; 1560, 1508, 1476 (C=C aromatique) ; 1432 ; 1155 ; 1113 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz ((CD_3) $_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 1,57 (6H, s) ; 2,83 (4H, s large) ; 6,56 (1H, tt, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,2$ Hz) ; 6,85 (2H, d, $J_{\text{AB}} = 8,5$ Hz) ; 6,88-6,90 (1H, m) ; 7,11 (2H, d, $J_{\text{AB}} = 8,5$ Hz,) ; 7,15-7,37 (5H, m) ; 8,19 (1H, s) ; 8,50 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz ((CD_3) $_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 25,2 (CH_3) ; 37,2 (CH_2) ; 38,3 (CH_2) ; 79,2 (C) ; 97,2 (CH, t, $J = 26,2$ Hz) ; 101,6 (CH, d, $J = 29,4$ Hz) ; 117,2 (CH) ; 119,7 (CH) ; 119,9 (CH) ; 123,5 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 135,6 (C) ; 139,5 (C) ; 143,1 (C) ; 143,2 (C) ; 152,8 (C) ; 154,2 (C) ; 163,8 (C, dd, $J = 243$ Hz, $J = 15,2$ Hz) ; 175,5 (C).

Exemple 52

15 **acide 2-[4-{4-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**



Caractérisation

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$

20 poudre beige (374 mg ; rendement 98%).

F : 180-181°C

IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3376 (NH) ; 2999, 2939 (CH alcane) ; 1714 (C=O) ; 1687 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1566 , 1508 (C=C aromatique) ; 1323 (C-F) ; 1252 ; 1196 ; 1156 cm^{-1} .

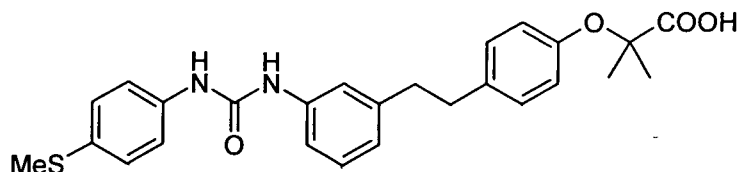
25 **RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm** : 1,47 (6H, s) ; 2,77 (4H, s) ; 6,73 (2H, d, $J_{\text{AB}} = 8,6$ Hz) ; 7,01-7,14 (5H, m) ; 7,26-7,35 (3H m) ; 8,05-8,46 (1H, m) ; 8,47 (1H, s) ; 8,93 (1H, s).

RMN ^{13}C 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,1 (CH_3) ; 36,4 (CH_2) ; 36,6 (CH_2) ; 78,3 (C) ; 103,7 (CH, dd, $J = 26,9$ Hz, $J = 23,1$ Hz) ; 111,1 (CH, dd, $J = 21,4$ Hz, $J = 3,3$ Hz) ; 118,2 (CH) ; 118,6 (CH) ; 121,8 (C, dd, $J = 9,3$ Hz, $J = 3,3$ Hz) ; 124,2 (CH, dd, $J = 10,4$ Hz, $J = 3,8$ Hz) ; 128,7 (CH) ; 129,1 (CH) ; 134,8 (C) ; 135,3 (C) ; 137,2 (C) ; 152,2 (C, dd, $J = 244,3$ Hz, $J =$

12,1 Hz) ; 152,3 (C) ; 153,4 (C) ; 156,8 (C, dd, $J = 241,5$ Hz, $J = 12,1$ Hz) ; 175,2 (C).

Exemple 53

5 **acide 2-[4-{3-[3-(4-méthylthiophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**



Caractérisation

C₂₆H₂₈N₂O₄S

poudre blanche (98 mg ; rendement 43%).

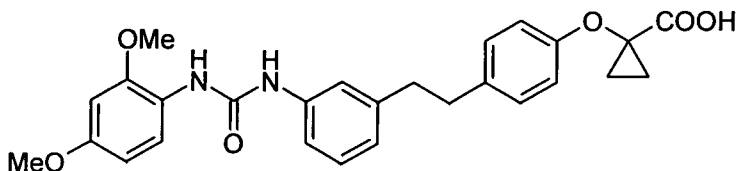
10 **IR (KBr) ν_{\max}** : 3500-2500 (OH) ; 3393 (NH) ; 2922, 2852 (CH alcane) ; 1710 (C=O) ; 1662 (C=O) ; 1610 (NH) ; 1592, 1535, 1509 (C=C aromatique) ; 1439 ; 1307 ; 1145 cm⁻¹.

15 **RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm** : 1,55 (6H, s) ; 2,42 (3H, s) ; 2,81 (4H, slarge) ; 6,83 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 6,84-6,85 (1H, m) ; 7,12 (1H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,15 (1H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 7,22 (2H, d, $J_{AB} = 8,7$ Hz) ; 7,32-7,35 (2H, m) ; 7,47 (2H, d, $J_{AB} = 8,7$ Hz) ; 8,11 (1H, s) ; 8,18 (1H, s).

20 **RMN ¹³C 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm** : 16,5 (CH₃) ; 25,3 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 38,4 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 116,9 (CH) ; 119,4 (CH) ; 119,9 (CH) ; 123,1 (CH) ; 128,6 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 131,5 (C) ; 136,1 (C) ; 138,1 (C) ; 140,1 (C) ; 143,1 (C) ; 153,2 (C) ; 154,2 (C) ; 175,3 (C).

Exemple 54

25 **acide 1-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-cyclopropane carboxylique**



Dans un ballon de 25 mL, le 1-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-cyclopropane carboxylate de méthyle (1 mmol ; 0,49 g ; 1 éq.) est solubilisé dans 3 mL

de THF/MeOH/H₂O (3 : 1 : 1). A cette solution sont ajoutés 3 éq. de LiOH (3 mmol ; 0,124 mg ; 3 éq.) à température ambiante. On laisse réagir sous agitation magnétique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant
 5 20 heures. Le solide formé est filtré puis rincé à l'éther de pétrole. Après recristallisation dans un mélange EP/CH₂Cl₂, l'acide désiré est obtenu sous la forme d'une poudre blanche (147 mg ; rendement 31%).

Caractérisation

10 **C₂₇H₂₈N₂O₆**

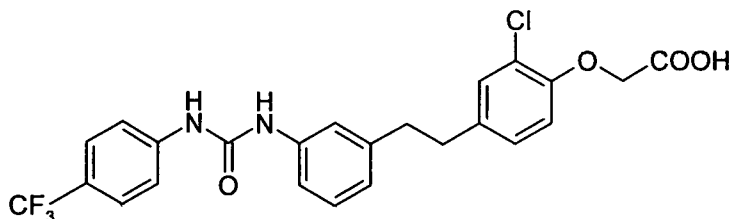
IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3341 (NH) ; 2955, 2936, 2838 (CH alcanes) ; 1732 (C=O) ; 1659 (C=O) ; 1537, 1508 (C=C aromatique) ; 1278; 1158 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,27-1,35 (2H, m); 1,55-1,64
 15 (2H, m); 2,76 (4H, s); 3,69 (3H, s); 3,73 (6H, s); 6,38-6,45 (2H, m); 6,75-6,83 (3H, m); 6,99 (2H, d, J_{AB} =8,6 Hz); 7,09-7,19 (3H, m); 7,40 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,88 (1H, d, J =8,7 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 17,5 (CH₂) ; 36,8, 38,1 (CH₂) ;
 20 52,6 (CH₃) ; 55,6 (CH₃) ; 58,1 (C) ; 99,1 (CH) ; 104,1 (CH) ; 115,1 (CH) ; 117,8 (CH) ; 120,3 (CH) ; 121,3 (C) ; 122,1, 123,4 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,3 (CH) ; 134,9, 138,8, 142,8, (C) ; 150,7, 154,0, 155,5, 156,5 (C) ; 173,2 (C).

Exemple 55

25 **acide 2-[2-chloro-4-(3-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-urée]-phényléthyl)-phénoxy]-acétique**



Caractérisation

C₂₄H₂₀N₂O₄ClF₃

30 poudre blanche (180 mg ; rendement 89%).

F : 173-175°C

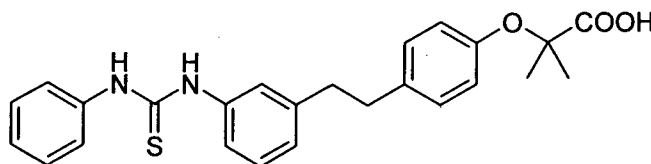
RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm : 2,81 (4H, s) ; 4,75 (2H, s) ; 6,85 -6,92 (2H, m) ; 7,11-7,34 (5H, m) ; 7,60-7,67 (4H, m) ; 8,73 (1H, s) ; 9,07 (s, 1H).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 35,6 (CH_2) ; 37,1 (CH_2) ; 65,1 (CH_2) ; 113,4 (CH) ; 116,3 (CH) ; 117,9 (CH) ; 118,5 (CH) ; 120,9 (C) ; 121,8 (CF_3 , q, $J = 32,1$ Hz) ; 122,5 (CH) ; 126,1 (CH) ; 126,4 (C) ; 127,9 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,9 (CH) ; 135,4 (C) ; 139,2 (C) ; 142,1 (C) ; 143,5 (C) ; 151,4 (C) ; 152,3 (C) ; 169,9 (C).

10

Exemple 56

acide 2-{4-[3-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

Caractérisation

15

 $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

huile marron (297 mg ; rendement 93%).

RMN ^1H , 300 MHz ($(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 1,53 (6H, s) ; 2,86 (4H, slarge) ; 6,83 (2H, d, $J_{AB} = 8,3$ Hz) ; 7,04 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 7,11-7,60 (10H, m).

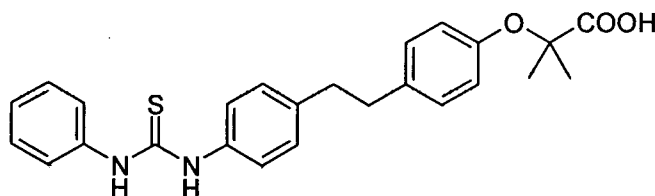
20

RMN ^{13}C , 75 MHz ($(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 25,2 (CH_3) ; 37,2 (CH_2) ; 38,2 (CH_2) ; 79,7 (C) ; 120,3 (CH) ; 122,2 (CH) ; 124,6 (CH) ; 12,3 (CH) ; 15,7 (CH) ; 128,9 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 136,2 (C) ; 139,7 (C) ; 139,9 (C) ; 154,1 (C) ; 176,1 (C) ; 180,5 (C).

25

Exemple 57

acide 2-{4-[4-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque



Caractérisation**C₂₅H₂₆N₂O₃S**

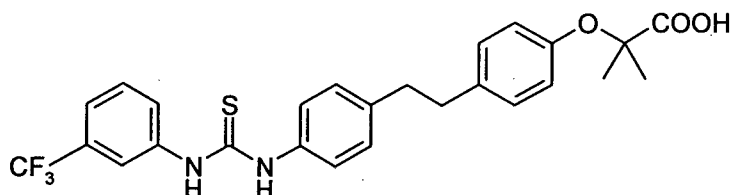
poudre jaune (315 mg ; rendement 97%).

5 **RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm :** 7,04 (1H, d, *J* = 7,5 Hz);
7,11-7,60 (10H, m).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,2 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 37,5
(CH₂) ; 79,8 (C) ; 120,7 (CH) ; 125,3 (CH) ; 125,5 (CH) ; 127,1
(CH) ; 129,3 (CH) ; 129,6 (CH) ; 129,7 (CH) ; 134,9 (C) ;
136,1 (C) ; 137,3 (C) ; 140,5 (C) ; 152,8 (C) ; 177,6 (C) ;
10 180,1 (C).

Exemple 58

**acide 2-[4-{4-[3-(3-trifluorométhyl-phényl)-thiourée]-
phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque**

15 Caractérisation

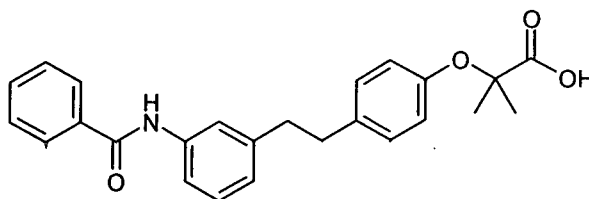
huile jaune (260 mg ; rendement 81%).

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,54 (6H, s) ; 2,88 (4H,
slarge) ; 6,83 (2H, d, *J*_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,13 (2H, d, *J*_{AB} = 8,6
Hz) ; 7,24 (2H, d, *J*_{AB} = 8,4 Hz) ; 7,41-7,57 (6H, m) ; 7,83
20 (1H, d, *J* = 8 Hz) ; 8,06 (1H, s).

RMN ¹³C 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,3 (C-3) ; 37,3, 37,6 (C-
5', C-6') ; 79,2 (C-2) ; 119,9 (C-2') ; 121,1, 121,5 (q, *J* =
4 Hz, C-15', C-17') ; 124,9 (C-9') ; 128,1, 129,4, 129,6
(C3', C-8', C-13', C-14') ; 130,5 (q, CF₃, *J* = 32 Hz) ; 135,1,
25 137,1, 139,9, 141,1 (C-4', C-7', C-10', C-11', C-16') ; 154,4
(C-1') ; 175,2 (C=O) ; 180,8 (C=S).

Exemple 59

acide 2-{4-[3-benzoylamino-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

5 Caractérisation**C₂₄H₂₅NO₄**

poudre beige (82 mg ; rendement 73%).

R_f : 0,07 (AcOEt/EP, 30:70).**F** : 150°C

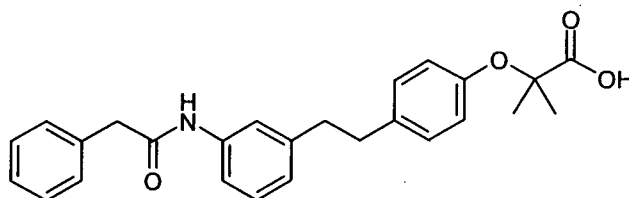
10 **IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3268 (N-H) ; 3300-2800 (O-H) ; 2986, 2852 (C-H alcane) ; 1716 (C=O) ; 1645 (C=O) ; 1584, 1537 (C=C Aromatique) ; 1230 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CD₃OD) δ ppm : 1,41 (6H, s) ; 2,77 (4H, s) ; 6,70 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 6,85 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 6,97
 15 (2H, d, $J_{AB} = 8,5$ Hz) ; 7,14 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) ; 7,38-7,50 (5H, m) ; 7,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CD₃OD) δ ppm : 25,8 (CH₃) ; 38,2 (CH₂) ; 39,4 (CH₂) ; 120,0 (CH) ; 120,9 (CH) ; 122,5 (CH) ; 126,1 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,7 (CH) ; 130,2 (CH) ; 132,9 (CH) ; 136,4
 20 (C) ; 137,1 (C) ; 139,2 (C) ; 144,0 (C) ; 155,1 (C) ; 169,0 (C) ; 171,0 (C).

SM-HR : [M-H+2Na]⁺ masse théorique : 448,1501
 (C₂₅H₂₄NO₄Na₂) masse trouvée : 448,1499

Exemple 60

25 **acide 2-{4-[3-phénylacétylamino-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque**

Caractérisation**C₂₆H₂₇NO₄**

Huile incolore (54 mg ; rendement 87%).

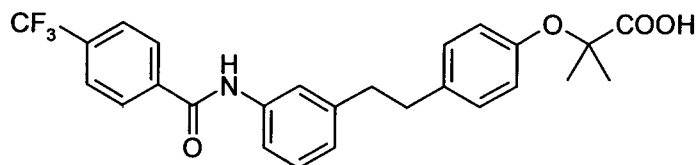
IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3320 (N-H) ; 3300-2850 (O-H) ; 2928, 2859 (C-H alcane) ; 1717 (C=O) ; 1673 (C=O) ; 1535, 1508 (C=C Aromatique) cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CD₃OD) δ ppm : 1,48 (6H, s) ; 2,70 (4H, s) ; 3,66 (2H, s) ; 6,71-7,29 (13H, m) ; 7,67 (1H, s, NH).

RMN ¹³C, 75 MHz (CD₃OD) δ ppm : 25,6 (CH₃) ; 37,3 (CH₂) ; 38,3 (CH₂) ; 44,9 (CH₂) ; 79,9 (C) ; 118,1 (CH) ; 120,6 (CH) ; 120,7 (CH) ; 125,4 (CH) ; 128,1 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 130,0 (CH) ; 134,8 (C) ; 135,0 (C) ; 136,5 (C) ; 137,8 (C) ; 143,0 (C) ; 153,2 (C) ; 170,3 (C) ; 175,2 (C).

Exemple 61

acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-benzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

Caractérisation**C₂₆H₂₆NO₄F₃**

20 huile jaune clair (165 mg ; rendement 82%).

Rf : 0,46 (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2)

IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3324 (NH) ; 2936, 2859 (CH alcane) ; 1716 (C=O) ; 1668 (C=O) ; 1611 (NH) ; 1538, 1508, 1489 (C=C aromatique) ; 1326 (CF₃) ; 1172 ; 1136 ; 1067 cm⁻¹.

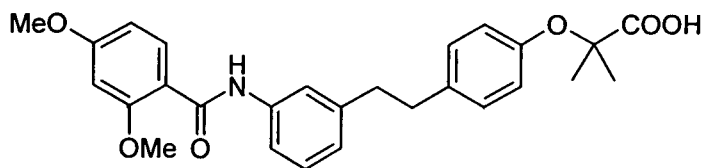
25 **RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O)** δ ppm : 1,55 (6H, s) ; 2,88 (4H, m) ; 6,84 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,00 (1H, d, J = 7,7 Hz) ; 7,12 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,26 (1, t, J = 7,7 Hz) ; 7,68-7,72 (2H, m) ; 7,83 (2H, d, J_{AB} = 8,1 Hz) ; 8,19 (2H, d, J_{AB} = 8,1 Hz) ; 9,71 (1H, s).

30 **RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O)** δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 37,3 (CH₂) ; 38,4 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 118,5 (CH) ; 119,9 (CH) ; 120,8 (CH) ; 124,9 (CH) ; 125,9 (CH) ; 126,4 (C) ; 128,8 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 132,8 (CF₃, q, J = 32,3 Hz) ; 135,9 (C) ;

139,5 (C) ; 139,6 (C) ; 143,1 (C) ; 154,3 (C) ; 164,9 (C) ;
175,3 (C).

Exemple 62

acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxybenzoylamino)-phényléthyl]-
phénoxy}-2-méthyl-propanoïque



Caractérisation

C₂₇H₂₉NO₆

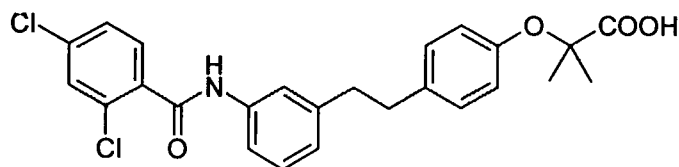
huile (291 mg ; rendement 81%).

10 **RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm** : 1,56 (6H, s) ; 2,87 (4H, slarge) ; 3,85 (3H, s) ; 4,06 (3H, s) ; 6,65-6,69 (2H, m) ; 6,85 (2H, d, *J*_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,94 (1H, d, *J* = 7,6 Hz) ; 7,13 (2H, d, *J*_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,22 (1H, t, *J* = 7,6 Hz) ; 7,63-7,65 (2H, m) ; 8,12 (1H, d, *J* = 9,3 Hz) ; 9,83 (1H, s).

15 **RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm** : 25,3 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 38,3 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 98,9 (CH) ; 106,5 (CH) ; 115,2 (C) ; 118,2 (CH) ; 199,9 (CH) ; 120,6 (CH) ; 124,2 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 133,9 (CH) ; 136,0 (C) ; 139,6 (C) ; 143,1 (C) ; 154,3 (C) ; 159,4 (C) ; 163,4 (C) ; 164,4 (C) ;
20 175,3 (C).

Exemple 63

acide 2-{4-[3-(2,4-dichlorobenzoylamino)-phényléthyl]-
phénoxy}-2-méthyl-propanoïque



25 Caractérisation

huile incolore (80 mg ; rendement 93%).

IR (CHCl₃) ν_{max} : 3500-2500 (OH) ; 3420 (NH) ; 2922, 2859 (CH alcane) ; 1710 (C=O) ; 1673 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1589, 1532, 1508 (C=C aromatique) ; 1421 ; 1369 (CH₃) ; 1145 cm⁻¹.

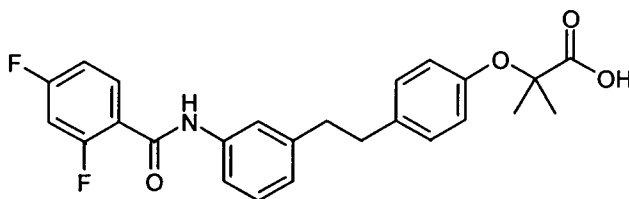
RMN ^1H , 300 MHz ($(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 1,45 (6H, s) ; 2,83 (4H, slarge) ; 6,88-7,64 (11H, m) ; 9,54 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz ($(\text{CD}_3)_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 25,1 (CH_3) ; 37,3 (CH_2) ; 38,4 (CH_2) ; 79,3 (C) ; 117,8 (CH) ; 120,2 (CH) ; 124,8 (CH) ;
 5 127,8 (CH) ; 129,3 (CH) ; 129,4 (CH) ; 129,9 (CH) ; 130,9 (CH) ; 132,3 (C) ; 136,1 (C) ; 136,4 (C) ; 139,4 (C) ; 139,5 (C) ; 143,3 (C) ; 153,7 (C) ; 164,5 (C) ; 174,1 (C).

Exemple 64

acide 2-{4-[3-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

10



Caractérisation

$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{F}_2$

huile incolore (71 mg ; rendement 85%)

15 IR (CHCl_3) ν_{max} : 3500-2500 (OH) ; 3320 (N-H) ; 2928, 2859 (CH alcane) ; 1717 (C=O) ; 1673 (C=O) ; 1535, 1508 (C=C Aromatique) ; 1230 ; 1140 cm^{-1} .

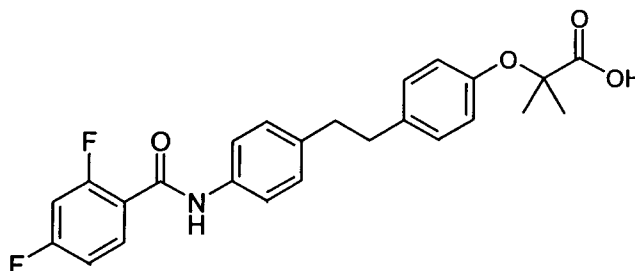
RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) δ ppm : 1,37 (6H, s) ; 2,71 (4H, s) ; 6,56-6,94 (7H, m) ; 7,03 (1H, t, $J = 7,8$ Hz) ; 7,20-7,29 (2H, m) ; 7,89-7,97 (1H, m) ; 8,16 (1H, d, $J = 14,2$ Hz).

20 RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm : 25,1 (CH_3) ; 37,1 (CH_2) ; 37,9 (CH_2) ; 79,5 (C) ; 104,5 (CH, dd, $J = 25,9$ Hz, $J = 28,9$ Hz) ; 112,9 (CH, dd, $J = 21,2$ Hz, $J = 3,1$ Hz) ; 117,9 (C, dd, $J = 11,6$ Hz, $J = 3,7$ Hz) ; 118,5 (CH) ; 120,6 (CH) ; 120,9 (CH) ;
 25 125,4 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,3 (CH) ; 133,9 (CH, dd, $J = 10,2$ Hz, $J = 3,4$ Hz) ; 136,3 (C) ; 137,4 (C) ; 142,9 (C) ; 152,8 (C) ; 160,8 (C, dd, $J = 249,3$ Hz, $J = 12,4$ Hz) ; 160,9 (C, d, $J = 3,7$ Hz) ; 165,2 (C, dd, $J = 256,1$ Hz, $J = 13,1$ Hz) ; 178,8 (C).

30 SM-HR : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ masse théorique : 462,14928
 ($\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2\text{Na}$) masse trouvée : 462,1488

Exemple 65

acide 2-{4-[4-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

5 Caractérisation**C₂₅H₂₃NO₄F₂**

huile incolore (209 mg ; rendement 95%)

F : 146-147°C

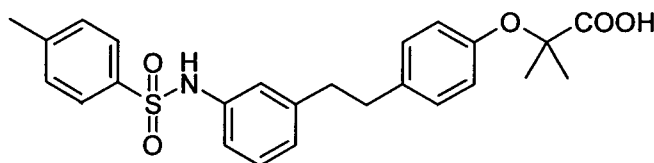
10 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 1,56 (6H, s) ; 2,88 (4H, s) ;
6,83-7,11 (8H, m) ; 7,50 (2H, d, J_{AB} = 8,4 Hz) ; 8,17-8,25
(1H, m) ; 8,31 (1H, s) ; 8,36 (1H, s).

15 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 25,1 (CH₃) ; 37,2 (CH₂) ; 37,5
(CH₂) ; 79,9 (C) ; 104,5 (CH, dd, J = 26,3 Hz, J = 28,5 Hz) ;
112,8 (CH, dd, J = 21,4 Hz, J = 3,3 Hz) ; 117,9 (C, dd, J =
11,5 Hz, J = 3,8 Hz) ; 120,8 (CH) ; 120,9 (CH) ; 129,3 (CH) ;
129,5 (CH) ; 134,2 (CH, dd, J = 10,4 Hz, J = 3,8 Hz) ; 135,4
(C) ; 136,6 (C) ; 138,5 (C) ; 152,6 (C) ; 160,5 (C) ; 160,9
(C, dd, J = 248,6 Hz, J = 12,1 Hz) ; 165,3 (C, dd, J = 256,3
Hz, J = 13,2 Hz) ; 177,2 (C).

20

Exemple 66

acide 2-{4-[3-(4-méthylbenzène-sulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

Caractérisation25 **C₂₅H₂₇NO₅S**

huile jaune (402 mg ; rendement 77%)

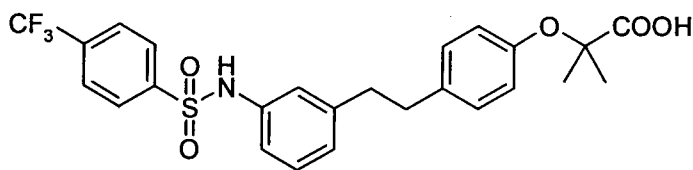
IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3254 (NH) ; 2928 (CH alcane) ; 1717 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1508 (C=C aromatique) ; 1365 (CH₃) ; 1331 ; 1293 ; 1092 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,54 (6H, s) ; 2,34 (3H, s) ;
 5 2,78 (4H, s) ; 6,80 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz) ; 6,99-7,13 (5H, m, 5H) ; 7,31 (2H, d, J_{AB} = 8,0 Hz) ; 7,66 (2H, d, J_{AB} = 8,0 Hz) ; 8,86 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 21,3 (CH₃) ; 25,6 (CH₃) ; 37,3 (CH₂) ; 38,4 (CH₂) ; 79,5 (C) ; 119,1 (CH) ; 121,5 (CH) ;
 10 120,1 (CH) ; 125,5 (CH) ; 128,1 (CH) ; 129,5 (CH) ; 129,7 (CH) ; 130,3 (C) ; 136 (C) ; 138,1 (C) ; 138,8 (C) ; 143,8 (C) ; 144,3 (C) ; 154,7 (C) ; 175,6 (C).

Exemple 67

15 **acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-benzènesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque**



Caractérisation

C₂₅H₂₄NO₅SF₃

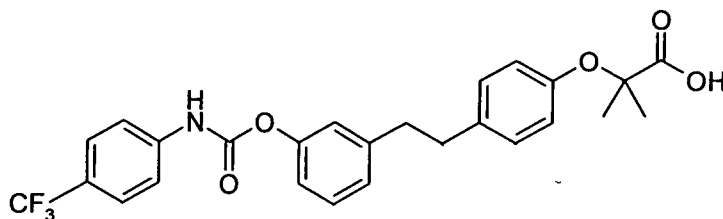
huile (257 mg ; rendement 60%).

20 **IR (KBr) ν_{\max}** : 2500-3500 (OH) ; 3247 (NH) ; 2939, 2859 (CH alcane) ; 1699 (C=O) ; 1609 (NH) ; 1591, 1508, 1469 (C=C aromatique) ; 1405 ; 1323 (CF₃) ; 1173 ; 1138 ; 1063 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,55 (6H, s) ; 2,75-2,82 (4H, m) ; 6,82 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,93 (1H, d, J = 7,5
 25 Hz) ; 7,02-7,16 (5H, m) ; 7,88 (2H, d, J_{AB} = 8,3 Hz) ; 7,99 (2H, d, J_{AB} = 8,3 Hz) ; 9,14 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,2 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 37,8 (CH₂) ; 79,1 (C) ; 118,6 (CH) ; 119,8 (CH) ; 121,8 (CH) ; 122,2 (C) ; 125,9 (CH) ; 126,7 (CH) ; 128,5 (CH) ; 129,5
 30 (CH) ; 129,6 (CH) ; 133,9 (CF₃, q, J = 32,7 Hz) ; 135,6 (C) ; 137,5 (C) ; 143,7 (C) ; 144,1 (C) ; 154,2 (C) ; 175,3 (C).

Exemple 68

acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhyl-phénylcarbamoxyloxy)-
phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque5 Caractérisation**C₂₄H₂₄NO₅F₃**

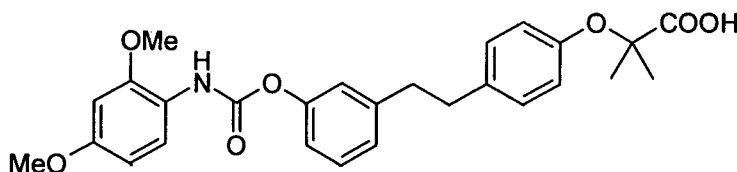
huile jaune (44 mg ; rendement 30 %)

IR (KBr) ν_{\max} : 2500-3500 (OH) ; 3309 (NH) ; 2938, 2861 (CH
alcane) ; 1736 (C=O) ; 1702 (C=O) ; 1615 (NH) ; 1526, 1508
10 (C=C aromatique) ; 1438 ; 1389 ; 1328 (CF₃) ; 1237 ; 1165 ;
1118 ; 1069 ; 1039 ; 1015 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,40 (6H, s) ; 2,70-2,80
(4H, m) ; 6,69 (2H, d, J_{AB} = 8,4 Hz) ; 6,88-7,01 (5H, m) ;
7,17 (1H, t, J = 7,7 Hz) ; 7,55 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,68
15 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 37,1 (CH₂) ;
38,1 (CH₂) ; 79,2 (C) ; 118,8 (CH) ; 119,7 (CH) ; 120,0 (CH) ;
122,3 (CH) ; 123,4 (C) ; 124,6 (CF₃, q, J = 32,4 Hz) ; 126,3
(CH) ; 126,7 (CH) ; 126,9 (CH) ; 129,6 (CH) ; 135,8 (C) ;
20 143,0 (C) ; 144,2 (C) ; 151,3 (C) ; 152,2 (C) ; 154,4 (C) ;
175,3 (C).

Exemple 69

acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxyphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-
phénoxy}-2-méthyl-propanoïque

25

Caractérisation**C₂₇H₂₉NO₇**

huile (185 mg ; rendement 97%)

IR (KBr) ν_{\max} : 3500-2500 (OH) ; 3425 (NH) ; 2941, 2859, 2838 (CH alcane) ; 1741 (C=O) ; 1706 (C=O) ; 1605 (NH) ; 1531, 1508 (C=C aromatique) ; 1484 ; 1215 ; 1182 ; 1036 ; 1017 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz ((CD_3) $_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 1,56 (H, s) ; 2,83-2,93 (4H, m) ; 3,79 (3H, s) ; 3,90 (3H, s) ; 6,53 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,6$ Hz) ; 6,65 (1H, d, $J = 2,6$ Hz) ; 6,86 (2H, d, $J_{AB} = 8,6$ Hz) ; 7,02-7,13 (5H, m) ; 7,30 (1H, t, $J = 7,6$ Hz) ; 7,83 (1H, slarge) ; 7,98 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz ((CD_3) $_2\text{C}=\text{O}$) δ ppm : 25,3 (CH_3) ; 37,1 (CH_2) ; 38,1 (CH_2) ; 55,6 (CH_3) ; 55,8 (CH_3) ; 79,2 (C) ; 99,3 (CH) ; 104,6 (CH) ; 119,8 (CH) ; 121,3 (CH) ; 122,3 (CH) ; 125,9 (CH) ; 119,9 (CH) ; 121,0 (C) ; 129,5 (CH) ; 129,6 (CH) ; 135,9 (C) ; 143,9 (C) ; 151,0 (C) ; 151,8 (C) ; 152,4 (C) ; 154,4 (C) ; 157,5 (C) ; 175,3 (C).

15 B) Composés (I) préparés selon la variante:

B1) Préparation des composés (VIIIa)

Les alcynes (VIIIa) sont préparés selon la procédure donnée dans l'exemple 70, à partir des isocyanates correspondants.

20 Exemple 70

3-cyclohexyl-1-(3-éthynylphényl)-urée

Dans un bicol de 100 mL, le 3-amino-phénylacétylène (5,5 mmol ; 0,56 mL ; 1 éq.) est solubilisé à température ambiante dans 50 mL de dichlorométhane distillé sur P_2O_5 . A cette solution on ajoute le cyclohexylisocyanate (5,5 mmol ; 0,70 mL ; 1 éq.) à l'aide d'une seringue. On laisse réagir sous agitation magnétique, à température ambiante et sous atmosphère d'azote pendant une nuit. Le solide formé est filtré puis rincé à l'éther de pétrole. Après recristallisation dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EP}$, la 3-cyclohexyl-1-(3-éthynyl-phényl)-urée est obtenue sous la forme de cristaux beiges (905 mg ; rendement 75%).

Caractérisation

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

35 **F** : 173-175°C

Rf : 0,11 (20% AcOEt/EP)

IR (KBr) ν_{\max} : 3310 (N-H) ; 2937, 2855 (C-H alcane) ; 1632 (C=O) ; 1566 (C=C Aromatique) cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm: 1,13-1,80 (10H, m); 3,44 (1H, m); 4,11 (1H, s); 6,11 (1H, d, NH, $J = 7,8$ Hz); 6,98 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz); 7,20 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,28 (1H, dd, $J = 7,5$ Hz, $J = 1,2$ Hz) ; 7,59 (1H, s) ; 8,4 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm: 24,4 (CH_2); 25,3 (CH_2); 32,9 (CH_2); 47,7 (CH); 80,1 (CH); 83,8 (C); 118,2 (CH); 120,3 (CH); 121,9 (C); 124,2 (CH); 129,1 (CH); 140,8 (C); 154,3 (C).

SM : $[\text{MNa}]^+$: 499 ; $[\text{2MNa}]^+$: 975 ; $[\text{3MNa}]^+$: 1452.

SM-HR : $[\text{M+Na}]^+$ masse théorique : 265,13168
($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{ONa}$) masse trouvée : 265,1325

Exemple 71

1-(3-éthynylphényl)-3-phényl-urée

15 Caractérisation

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

poudre blanche (970 mg ; rendement 99%).

F : 179°C (décomposition)

Rf : 0,39 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (KBr) ν_{\max} : 3295 (N-H) ; 1633 (C=O) ; 1599, 1569 (C=C Aromatique) cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm : 4,23 (1H, s); 6,97 (1H, t, $J = 7,5$ Hz); 7,07 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 7,27 (2H, d, $J = 8,5$ Hz); 7,31 (1H, s) ; 7,39 (1H, d, $J = 7,5$ Hz) ; 7,45 (2H, d, $J = 8,5$ Hz) ; 7,67 (1H, s) ; 8,78 (1H, s, NH) ; 8,84 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 80,7 (CH) ; 83,9 (C) ; 118,6 (CH) ; 119,2 (CH) ; 121,2 (CH) ; 122,3 (CH) ; 122,4 (CH) ; 125,4 (CH) ; 129,1 (CH) ; 129,5 (C) ; 139,8 (C) ; 140,3 (C) ; 152,8 (C).

30

Exemple 72

1-(2,4-diméthoxyphényl)-3-(3-éthynylphényl)-urée

Caractérisation

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

poudre blanche (1,33 g ; rendement 85%).

Rf : 0,08 (AcOEt/EP, 20:80)

F : 186°C

IR (KBr) ν_{\max} : 3293 ; 3257 ; 2963, 2939 (C-H alcane) ; 1640 (C=O) ; 1566 (C=C Aromatique) ; 1369 (CH₃) ; 1280 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 3,75 (3H, s) ; 3,86 (3H, s) ; 4,16 (1H, s) ; 6,49 (1H, dd, $J = 8,9$ Hz, $J = 2,4$ Hz) ; 6,62
5 (1H, d, $J = 2,6$ Hz) ; 7,05 (1H, d, $J = 7,4$ Hz) ; 7,28 (1H, t, $J = 7,4$ Hz) ; 7,36 (1H, d, $J = 7,4$ Hz) ; 7,68 (1H, s) ; 7,92 (1H, d, $J = 8,9$ Hz) ; 8,03 (1H, s, NH) ; 9,27 (1H, s, NH).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 55,3 (CH₃) ; 55,8 (CH₃) ; 80,4 (CH) ; 83,7 (C) ; 98,8 (CH) ; 104,1 (CH) ; 118,5 (CH) ; 119,9
10 (CH) ; 120,6 (CH) ; 121,6 (C) ; 122,18 (C) ; 124,9 (CH) ; 129,3 (CH) ; 140,3 (C) ; 149,3 (C) ; 152,6 (C) ; 155,7 (C).

SM : [MNa]⁺ : 319 ; [2MNa]⁺ : 615.

Exemple 73

1-(2,4-difluorophényl)-3-(3-éthynylphényl)-urée

15 Caractérisation

C₁₅H₁₀N₂OF₂

poudre beige (791 mg ; rendement 98%)

F : 191°C

Rf : 0,49 (AcOEt/EP, 30:70).

20 **IR (KBr) ν_{\max}** : 3279 (\equiv C-H) ; 1639 (C=O) ; 1589 (C=C Aromatique) ; 1424 ; 1208 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm: 4,15 (1H, s) ; 7,00-7,40 (5H, m) ; 7,68 (1H, s) ; 8,06 (1H, m) ; 8,54 (1H, s, NH) ; 9,11 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 80,5 (CH) ; 83,7 (C) ; 104,1 (CH, dd, $J = 27,1$ Hz, $J = 23,2$ Hz) ; 110,9 (C) ; 111,3 (CH, dd, $J = 21,6$ Hz, $J = 3,4$ Hz) ; 119,15 (CH) ; 121,2 (CH) ; 122,4 (CH, dd, $J = 9,1$ Hz, $J = 2,8$ Hz) ; 123,8 (C) ; 125,6 (CH) ; 129,6 (CH) ; 139,7 (C) ; 152,3 (C) ; 157,2 (C, dd, $J = 250,5$ Hz, $J = 12,5$ Hz) ; 160,2 (C, dd, $J = 248,2$ Hz, $J = 10,6$ Hz).

30

Exemple 74

3-benzyl-1-(3-éthynylphényl)-urée

Caractérisation

C₁₆H₁₄N₂O

poudre blanche (1,2 g ; rendement 96%)

35 **F** : 144°C

Rf : 0,30 (AcOEt/EP, 30:70)

RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm : 4,11 (1H, s) ; 4,28 (2H, d, $J = 5,8$ Hz) ; 6,68 (1H, s large) ; 6,99 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz) ; 7,21-7,35 (8H, m) ; 7,62 (1H, s) ; 8,70 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 43,0 (CH_2) ; 80,4 (CH) ; 84,0 (C) ; 118,8 (CH) ; 120,8 (CH) ; 122,2 (C) ; 124,8 (CH) ; 127,1 (CH) ; 127,5 (CH) ; 128,7 (CH) ; 129,5 (CH) ; 140,5 (C) ; 140,9 (C) ; 155,5 (C).

Exemple 75

1-(3-éthynylphényl)-3-(4-trifluorométhylphényl)-urée

10 Caractérisation

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OF}_3$

poudre blanche (670 mg ; rendement 99%)

F : 204-205°C

RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm : 4,17 (1H, s) ; 7,11 (1H, d, $J = 7,7$ Hz) ; 7,31 (1H, t, $J = 7,7$ Hz) ; 7,43 (1H, d, $J = 7,7$ Hz) ; 7,58-7,72 (5H, m) ; 8,93 (1H, s) ; 9,17 (1H, s).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 80,8 (CH) ; 83,8 (C) ; 118,3 (CH) ; 119,5 (CH) ; 121,5 (CH) ; 122,0 (C) ; 122,5 (C) ; 125,8 (C) ; 126,4 (CH) ; 129,6 (CH) ; 139,9 (C) ; 143,6 (C) ; 152,6 (C).

SM-HR : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ masse théorique : 327.07212
($\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OF}_3\text{Na}$) masse trouvée : 327.0729

B2) Préparation des composés (IXa)

Les composés (IXa) (introduction de la partie fibraté) sont préparés selon la procédure donnée dans l'exemple 6.

Exemple 76

ester 2-{4-[3-(3-cyclohexyl-urée)-phényléthynyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

Caractérisation

$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$

poudre rose pâle (315 mg ; rendement 85%).

Rf : 0,75 (50% ACOEt/EP)

F : 175-176°C.

IR (KBr) ν_{max} : 3346 (N-H) ; 2929, 2853 (C-H alcane) ; 1725 (C=O) ; 1630 (C=O) ; 1566 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH_3) ; 1249 ; 1140 cm^{-1} .

RMN ^1H , 300 MHz (CDCl_3) δ ppm : 1,01-1,91 (10H, m); 1,43 (9H, s); 1,59 (6H, s); 3,59 (1H, slarge); 5,31 (1H, slarge, NH); 6,79 (2H, d, $J_{\text{AB}} = 8,6$ Hz); 7,11 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,18 (1H, t, $J = 7,6$ Hz); 7,23 (1H, s); 7,28 (1H, d, $J = 7,6$ Hz);
5 7,35 (2H, d, $J_{\text{AB}} = 8,6$ Hz); 7,44 (1H, s large, NH).

RMN ^{13}C , 75 MHz (CDCl_3) δ ppm : 25,0 (CH_2) ; 25,5 (CH_3) ; 25,6 (CH_2) ; 27,8 (CH_3) ; 33,7 (CH_2) ; 49,0 (CH) ; 79,7 (C) ; 82,2 (C) ; 88,4 (C) ; 89,3 (C) ; 116,3 (C) ; 118,4 (CH) ; 119,9 (CH) ; 122,6 (CH) ; 124,2 (C) ; 126,1 (CH) ; 129,1 (CH) ;
10 132,7 (CH) ; 139,4 (C) ; 155,5 (C) ; 155,9 (C) ; 173,4 (C).

SM : $[\text{MNa}]^+$: 499 ; $[\text{2MNa}]^+$: 975 ; $[\text{3MNa}]^+$: 1452.

SM-HR : $[\text{M+Na}]^+$ masse théorique : 499,25728
($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$) masse trouvée : 499,2577

Exemple 77

15 **ester 2-méthyl-2-{4-[3-(3-phényl-urée)-phényléthynyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

poudre orange (812 mg ; rendement 59%)

20 **F** : 195-196°C

Rf : 0,58 (AcOEt/EP, 20:80)

IR (KBr) ν_{max} : 3293 (N-H) ; 2213 ($\text{C}\equiv\text{C}$) ; 1716 ($\text{C}=\text{O}$) ; 1645 ($\text{C}=\text{O}$) ; 1559 ($\text{C}=\text{C}$ Aromatique) ; 1370 (CH_3) ; 1247 ; 1142 cm^{-1}

25 **RMN ^1H , 300 MHz (DMSO) δ ppm**: 1,38 (9H, s); 1,53 (6H, s); 6,87 (2H, d, $J=8,8$ Hz); 7,17 (1H, d, $J=7,2$ Hz); 7,32-7,56 (8H, m); 7,79 (1H, s); 8,79 (s, 1H, NH); 8,88 (s, 1H, NH).

RMN ^{13}C , 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,4 (CH_3) ; 27,6 (CH_3) ; 79,6 (C) ; 81,9 (C) ; 88,7 (C) ; 89,2 (C) ; 115,3 (C) ; 118,4 (CH); 118,7 (CH) ; 118,8 (C) ; 120,8 (CH) ; 122,4 (CH) ;
30 123,2 (C) ; 125,1 (C) ; 129,1 (CH) ; 129,6 (CH) ; 132,9 (CH); 139,8 (C) ; 140,2 (C) ; 152,8 (C) ; 156,0 (C) ; 172,4 (C).

SM : $[\text{M}]^+$: 470 ; $[\text{M-H}]^+$: 469 ; $[\text{2M-H}]^+$: 939.

Exemple 78

35 **ester 2-(4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthynyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$

mousse marron (774 mg ; rendement 64%).

Rf : 0,33 (ACOEt/EP, 30:70)

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂CO) δ ppm : 1,45 (9H, s) ; 1,59 (6H, s) ; 3,77 (3H, s) ; 3,86 (3H, s) ; 6,50 (1H, dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,6 Hz) ; 6,58 (1H, d, *J* = 2,6 Hz) ; 6,88 (2H, d, *J*_{AB} = 8,8 Hz) ; 7,12-7,53 (5H, m) ; 7,73 (1H, s, NH) ; 7,86 (1H, s) ; 8,15 (1H, d, *J* = 8,8 Hz) ; 8,70 (1H, s, NH).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂CO) δ ppm : 27,4 (CH₃) ; 29,6 (CH₃) ; 57,4 (CH₃) ; 57,9 (CH₃) ; 81,9 (C) ; 84,2 (C) ; 99,7 (CH) ; 105,2 (CH) ; 117,5 (CH) ; 119,5 (CH) ; 120,8 (CH) ; 121,5 (CH) ; 122,8 (C) ; 124,6 (C) ; 126,1 (CH) ; 130,2 (CH) ; 133,8 (CH) ; 141,3 (C) ; 142,9 (C) ; 150,3 (C) ; 153,4 (C) ; 156,5 (C) ; 157,1 (C) ; 173,1 (C).

Exemple 79

ester 2-(4-{3-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthynyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

Caractérisation

C₂₉H₂₆N₂O₄F₂

poudre beige (357 mg ; rendement 85%)

Rf : 0,26 (ACOEt/EP, 20:80)

RMN ¹H, 300 MHz (MeOD) δ ppm : 1,34 (9H, s) ; 1,47 (6H, s) ; 6,70-7,92 (13H, m).

Exemple 80

2-méthyl-2-(4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthynyl}-phénoxy)-propanoate de tert-butyle

Caractérisation

C₃₀H₂₉N₂O₄F₃

mousse marron (386 mg ; rendement 89%)

Rf : 0,60 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{max} : 3344 (N-H) ; 2215 (C≡C) ; 1716 (C=O) ; 1665 (C=O) ; 1551 (C=C Aromatique) ; 1370 m (CH₃) ; 1327 (CF₃) ; 1230 ; 1135 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,37 (9H, s) ; 1,49 (6H, s) ; 6,65-7,25 (12H, m) ; 7,85 (1H, s) ; 8,04 (1H, s).

SM : [MNa]⁺ : 561 ; [2MNa]⁺ : 1099 ; [3MNa]⁺ : 1638.

Exemple 81**ester 2-méthyl-2-{4-[3-(3-benzylurée)-phényléthynyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**Caractérisation5 **C₃₀H₃₂N₂O₄**

huile (360 mg ; rendement 82%)

Rf : 0,38 (AcOEt/EP, 30:70)10 **IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3311 (N-H) ; 3056 (C-H Aromatique) ; 1725 (C=O) ; 1632 (C=O) ; 1572 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1245 ; 1140 cm⁻¹.**RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm** : 1,42 (9H, s) ; 1,56 (6H, s) ; 4,21 (2H, d, *J* = 5,7 Hz) ; 6,00 (1H, t, *J* = 5,7 Hz) ; 6,75-7,34 (12H, m) ; 7,39 (1H, s) ; 7,58 (1H, s).**SM** : [MNa]⁺ : 507 ; [2MNa]⁺ : 991 ; [3MNa]⁺ : 1475.15 **B3) Préparation des composés (IIa)**

La réduction des composés (IXa) en composés (IIa) est effectuée selon la procédure donnée dans l'exemple 10.

Exemple 82**ester 2-{4-[3-(3-cyclohexylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

20

Caractérisation**C₂₉H₄₀N₂O₄**

huile incolore (239 mg ; rendement 94%).

Rf : 0,45 (30% AcOEt/EP)25 **IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3364 (N-H) ; 2934, 2856 (C-H alcane) ; 1720 (C=O) ; 1651 (C=O) ; 1555 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1239 ; 1139 cm⁻¹.30 **RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 1,05-1,87 (10H, m) ; 1,47 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,75 (4H, s) ; 3,61 (1H, slarge) ; 5,50 (1H, slarge, NH) ; 6,40 (1H, d, *J* = 7,9 Hz) ; 6,75 (2H, d, *J*_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,96 (2H, d, *J*_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,11 (1H, t, *J* = 7,9 Hz) ; 7,18 (1H, d, *J* = 7,9 Hz) ; 7,38 (1H, slarge, NH).35 **RMN ¹³C, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm** : 25,0 (CH₂) ; 25,5 (CH₃) ; 25,7 (CH₂) ; 27,9 (CH₃) ; 33,7 (CH₂) ; 37,0 (CH₂) ; 38,1 (CH₂) ; 48,8 (CH) ; 79,5 (C) ; 82,5 (C) ; 117,5 (CH) ; 118,2 (CH) ; 118,9 (CH) ; 120,0 (CH) ; 122,9 (CH) ; 129,3 (CH) ; 135,4 (C) ; 139,3 (C) ; 142,7 (C) ; 153,6 (C) ; 155,8 (C) ; 173,9 (C).

SM : [MNa]⁺ : 503 ; [2MNa]⁺ : 983.

SM-HR : [M+K]⁺ masse théorique : 519,26252
 (C₂₉H₄₀N₂O₄K) masse trouvée : 519,2649

Exemple 83

5 **ester 2-méthyl-2-{4-[3-(3-phénylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-
 propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

C₂₉H₃₄N₂O₄

huile incolore (95 mg ; rendement 95%)

10 **Rf** : 0,70 (AcOEt/EP, 30 :70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3343 (N-H) ; 1719 (C=O) ; 1659 (C=O) ; 1556
 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1216 ; 1139 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,49 (9H, s) ; 1,57 (6H, s) ;
 2,71 (4H, s large) ; 6,71-7,32 (13H, m), 7,55 (1H, s, NH) ;
 15 7,75 (1H, s, NH).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,8 (CH₃) ; 28,3 (CH₃) ; 37,3
 (CH₂) ; 38,3 (CH₂) ; 79,9 (C) ; 82,6 (C) ; 116,6 (CH) ; 117,9
 (CH) ; 119,0 (CH) ; 119,2 (CH), 122,0 (CH) ; 122,3 (CH) ;
 127,8 (CH) ; 128,1 (CH) ; 134,4 (C) ; 137,4 (C) ; 137,6 (C) ;
 20 141,5 (C) ; 152,2 (C) ; 153,0 (C) ; 173,0 (C).

SM : [MNa]⁺ : 497 ; [MHNa]⁺ : 498 ; [2MNa]⁺ : 971 ; [M-H] : 473.

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 497,24163
 (C₂₉H₃₄N₂O₄Na) masse trouvée : 497,2414

Exemple 84

25 **ester 2-(4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-
 phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

C₃₁H₃₈N₂O₆

huile verte (204 mg ; rendement 98%).

30 **Rf** : 0,23 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} :3344 (N-H); 2939, 2859 (C-H alcane);1712 (C=O);
 1663 (C=O);1535 (C=C Aromatique);1368 (CH₃); 1137 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,45 (9H, s) ; 1,54 (6H, s) ;
 2,74 (4H, s) ; 3,67 (3H, s) ; 3,71 (3H, s) ; 6,35-6,39 (2H,
 35 m) ; 6,74-7,28 (8H, m) ; 7,41 (1H, s, NH) ; 7,63 (1H, s, NH) ;
 7,86 (1H, d, J = 9,2 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,9 (CH₂) ; 55,5 (CH₃) ; 79,5 (C) ; 81,8 (C) ; 98,8 (CH) ; 103,8 (CH) ; 117,7 (CH) ; 119,1 (CH) ; 120,1 (CH) ; 121,2 (CH) ; 122,0 (C) ; 123,3 (CH) ; 128,8 (CH) ; 128,9 (CH) ; 135,2 (C) ;
 5 138,7 (C) ; 142,6 (C) ; 150,6 (C) ; 153,6 (C) ; 153,9 (C) ; 156,3 (C) ; 173,6 (C).

Exemple 85

ester 2-(4-{3-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

10 Caractérisation

C₂₉H₃₂N₂O₄F₂

huile jaune (245 mg ; rendement 65%).

Rf : 0,57 (AcOEt/EP, 30:70)

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3358 (N-H) ; 2978, 2860 (C-H alcane) ; 1718
 15 (C=O) ; 1667 (C=O) ; 1553, 1508 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1140 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,48 (9H, s) ; 1,55 (6H, s) ; 2,74 (4H, s) ; 6,60-8,09 (13H, m).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,3 (CH₃) ; 27,8 (CH₃) ; 36,8
 20 (CH₂) ; 37,9 (CH₂) ; 79,6 (C) ; 82,3 (C) ; 103,4 (CH, dd, J = 26,3 Hz, J = 23,5 Hz) ; 110,9 (CH, dd, J = 2,5 Hz, J = 21,6 Hz) ; 117,8 (CH) ; 119,3 (CH) ; 120,4 (CH) ; 122,9 (CH, dd, J = 10,7 Hz, J = 3,5 Hz) ; 123,7 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,2 (CH) ; 135,4 (C) ; 138,0 (C) ; 138,2 (C) ; 142,5 (C) ; 153,3 (C) ;
 25 153,3 (C, dd, J = 246,2 Hz, J = 12,1 Hz) ; 153,7 (C) ; 158,2 (C, dd, J = 244,9 Hz, J = 11,2 Hz) ; 174,2 (C).

Exemple 86

2-méthyl-2-(4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoate de tert-butyle

30 Caractérisation

C₃₀H₃₃N₂O₄F₃

huile jaune (242 mg ; rendement 69%)

Rf : 0,67 (AcOEt/EP, 40:60)

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,40 (s, 9H) ; 1,47 (s, 6H) ;
 35 2,57 (s, 4H) ; 6,63-7,39 (m, 12H) ; 7,77 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H).

RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃) δ ppm : 25,7 (CH₃) ; 28,2 (CH₃) ; 37,1 (CH₂) ; 38,1 (CH₂) ; 80,1 (C) ; 82,9 (C) ; 118,5 (CH) ; 119,4

(CH) ; 119,7 (CH) ; 121,1 (CH) ; 122,8 (C) ; 124,4 (CH) ; 125,1 (CF₃, q, J = 32 Hz) ; 126,5 (CH) ; 129,3 (CH) ; 129,6 (CH) ; 139,9 (C) ; 138,1 (C) ; 142,4 (C) ; 143,1 (C) ; 153,5 (C) ; 154,2 (C) ; 174,5 (C)

5 **SM** : [MNa]⁺ : 565; [MHNa]⁺ : 566; [2MNa]⁺ : 1107; [2MHNa]⁺ : 1108.

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 565,22901

(C₃₀H₃₃N₂O₄F₃Na) masse trouvée : 565,2302

Exemple 87

10 **ester 2-méthyl-2-{4-[3-(3-benzylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-propanoate de tert-butyle**

Caractérisation

C₃₀H₃₆N₂O₄

huile incolore (270 mg ; rendement 79%).

Rf : 0,51 (AcOEt/EP, 30:70)

15 **IR (CHCl₃)** ν_{\max} : 3354 (N-H) ; 1712 (C=O) ; 1650 (C=O); 1561 (C=C Aromatique) ; 1368 (CH₃) ; 1230 ; 1137 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (CDCl₃) δ ppm : 1,36 (9H, s) ; 1,45 (6H, s) ; 2,58 (4H, m) ; 4,12 (2H, d, J = 5,7 Hz) ; 6,11 (1H, t, J = 5,7 Hz) ; 6,62-7,15 (13H, m) ; 7,50 (1H, s).

20 **RMN ¹³C, 75 MHz (CDCl₃)** δ ppm : 25,8 (CH₃); 28,2 (CH₃); 37,3 (CH₂); 38,5 (CH₂); 44,1 (CH₂); 79,9 (C); 82,4 (C); 117,6 (CH); 119,5 (CH); 120,1 (CH); 123,2 (CH); 127,4 (CH); 127,6 (CH); 128,8 (CH); 129,2 (CH); 129,5 (CH); 135,8 (C); 139,5 (C); 139,7 (C); 142,9 (C); 153,8 (C); 156,9 (C); 174,3 (C).

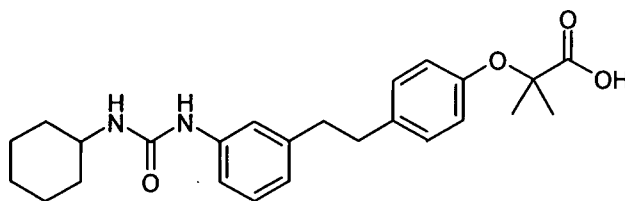
25 **SM** : [MNa]⁺ : 511 ; [2MNa]⁺ : 999.

B4) Préparation des composés (Ia)

L'hydrolyse des esters (IXa) est effectuée selon la procédure donnée dans l'exemple 43.

Exemple 88

30 **acide 2-{4-[3-(3-cyclohexylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque**



Caractérisation**C₂₅H₃₂N₂O₄**

huile jaune (195 mg ; rendement 90%).

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,09-1,68 (14H, m) ; 1,89 (2H, m) ; 2,82 (4H, s) ; 3,61 (1H, t, *J* = 10,3 Hz) ; 6,84 (2H, d, *J*_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,88-7,25 (6H, m, *J*_{AB} = 8,5 Hz).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 24,7 (CH₂) ; 25,2 (CH₃) ; 25,3 (CH₂) ; 29,7 (CH₂) ; 36,8 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 49,6 (CH) ; 79,5 (C) ; 120,4 (CH) ; 120,9 (CH) ; 123,6 (CH) ; 126,0 (CH) ; 129,2 (CH) ; 129,6 (CH) ; 135,8 (C) ; 136,7 (C) ; 143,6 (C) ; 152,9 (C) ; 157,6 (C) ; 178,9 (C).

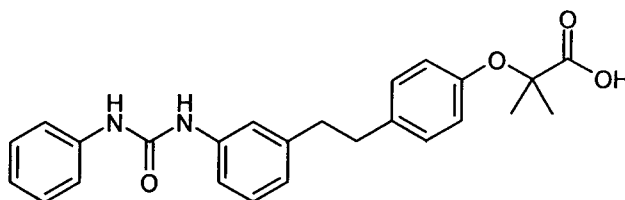
SM : [M-H]⁺ : 423 ; [M]⁺ : 424 ; [2M-H]⁺ : 847.

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 447,2260
 (C₂₅H₃₂N₂O₄Na) masse trouvée : 447,2254

15

Exemple 89

acide 2-{4-[3-(3-phénylurée)-phényl-éthyl]-phénoxy}-2-méthylpropanoïque

Caractérisation20 **C₂₅H₂₆N₂O₄**

poudre beige (115 mg ; rendement 82%)

Rf : 0,30 (AcOEt/EP, 50:50)**F** : 166°C

IR (KBr) ν_{max} : 3345 (N-H) ; 3300-2900 (O-H) ; 1711 (C=O) ; 1651 (C=O) ; 1558 (C=C Aromatique) ; 1238 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm : 1,47 (6H, s) ; 2,80 (4H, s) ; 6,74 (2H, d, *J*_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,83 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 6,97 (1H, t, *J* = 7,5 Hz) ; 7,12 (2H, d, *J*_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,18 (1H, d, *J* = 7,5 Hz) ; 7,26 (2H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 7,29 (1H, s) ; 7,33 (1H, s) ; 7,45 (2H, d, *J* = 8,0 Hz) ; 8,60 (s, 1H, NH) ; 8,64 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,4 (CH₃) ; 36,5 (CH₂) ; 37,7 (CH₂) ; 78,6 (C) ; 115,8 (CH) ; 118,0 (CH) ; 118,1 (CH) ; 118,6

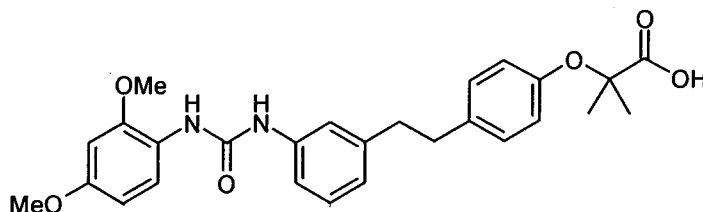
(CH) ; 121,7 (CH) ; 121,9 (CH) ; 128,5 (CH) ; 129,1 (CH) ;
 129,3 (CH) ; 135,1 (C) ; 139,9 (C) ; 140,1 (C) ; 142,5 (C) ;
 152,8 (C) ; 153,7 (C) ; 175,5 (C).

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 441,17903

5 (C₂₅H₂₆N₂O₄Na) masse trouvée : 441,1788

Exemple 90

acide 2-(4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoïque



10 Caractérisation

C₂₇H₃₀N₂O₆

poudre beige (178 mg ; rendement 83%)

F : 159-160°C

IR (CHCl₃) v_{max} : 3377 (N-H) ; 3300-2850 (O-H) ; 2940, 2838 (C-H
 15 alcane) ; 1705 (C=O) ; 1650 (C=O) ; 1557, 1508 (C=C Aromatique) ; 1370 (CH₃) ; 1232 ; 1178 cm⁻¹.

RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂CO) δ ppm : 1,55 (6H, s) ; 2,94 (4H, s) ; 3,77 (s, 3H) ; 3,86 (3H, s) ; 6,49 (1H, dd, J = 8,8 Hz, J = 2,6 Hz) ; 6,58 (1H, d, J = 2,6 Hz) ; 6,81 (3H, m) ; 7,15
 20 (3H, m) ; 7,34 (1H, s) ; 7,39 (1H, s) ; 7,65 (1H, s, NH) ; 8,12 (1H, d, J = 8,8 Hz) ; 8,48 (1H s, NH).

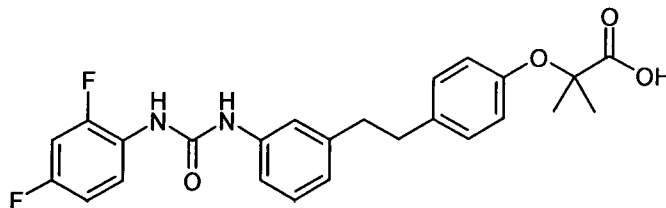
RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 26,0 (CH₃) ; 38,1 (CH₂) ; 39,3 (CH₂) ; 56,1 (CH₃) ; 56,6 (CH₃) ; 79,9 (C) ; 99,7 (CH) ; 105,2 (CH) ; 117,2 (CH) ; 119,6 (CH) ; 120,6 (CH) ; 120,9 (CH) ; 123,3
 25 (CH) ; 123,7 (C) ; 129,8 (C) ; 155,1 (C) ; 156,7 (C) ; 176,1 (C).

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 501,20016

(C₂₇H₃₀N₂O₆Na) masse trouvée : 501,2001

Exemple 91

acide 2-(4-{3-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoïque

5 Caractérisation

C₂₅H₂₄N₂O₄F₂

poudre blanche (123 mg ; 60%).

F : 128 °C

IR (CHCl₃) ν_{\max} : 3295 (N-H) ; 3300-2850 (O-H) ; 2941, 2845 (C-H alcane) ; 1713 (C=O) ; 1642 (C=O) ; 1572, 1506 (C=C Aromatique) ; 1232 cm⁻¹.

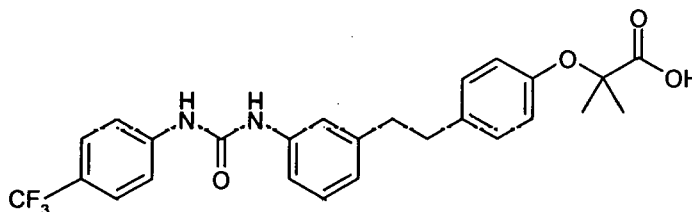
RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂CO) δ ppm: 1,54 (6H, s) ; 2,87 (4H, s) ; 6,83 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 6,85-7,39 (6H, m) ; 7,13 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 8,01 (1H, s) ; 8,18-8,32 (1H, m) ; 8,48 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂CO) δ ppm : 26,0 (CH₃) ; 38,1 (CH₂) ; 39,2 (CH₂) ; 79,9 (C) ; 104,4 (CH, dd, $J=26,8$ Hz, $J=23,8$ Hz) ; 111,9 (CH, dd, $J=3,5$ Hz, $J=21,6$ Hz) ; 117,3 (CH) ; 119,7 (CH) ; 120,6 (CH) ; 123,3 (CH, d, $J=11,6$ Hz) ; 123,8 (CH) ; 129,9 (CH) ; 130,3 (CH) ; 136,8 (C) ; 140,8 (C), 140,9 (C) ; 143,8 (C) ; 153,4 (C) ; 155,1 (C) ; 155,8 (C, dd, $J=246,2$ Hz, $J=12,1$ Hz) ; 159,2 (C, dd, $J=244,9$ Hz, $J=11,2$ Hz) ; 176,0 (C).

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 477,16018
(C₂₅H₂₄N₂O₄F₂Na) masse trouvée : 477,1625

Exemple 92

acide 2-(4-{3-[3-(4-trifluorométhyl-phényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy)-2-méthyl-propanoïque



Caractérisation**C₂₆H₂₅N₂O₄F₃**

poudre blanche (166 mg ; rendement 88%)

F : 146°C

5 **IR (KBr) v_{max}** : 3340 (NH) ; 3300-2850 (OH) ; 1724 (C=O); 1674 (C=O) ; 1550 (C=C Aromatique) ; 1322 (CF₃) ; 1240 cm⁻¹.

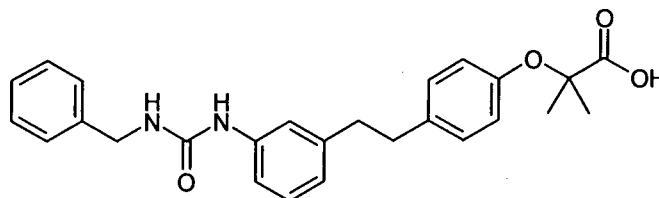
RMN ¹H, 300 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm : 1,55 (6H, s) ; 2,85 (4H, s) ; 6,83 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 6,88 (1H, d, J = 7,6 Hz) ; 7,13 (2H, d, J_{AB} = 8,5 Hz) ; 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz) ; 7,36 (1H, s) ; 7,39 (1H, s) ; 7,61 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 7,75 (2H, d, J_{AB} = 8,6 Hz) ; 8,15 (1H, s) ; 8,47 (1H, s).

10 **RMN ¹³C, 75 MHz ((CD₃)₂C=O) δ ppm**: 25,3 (CH₃); 37,4 (CH₂); 38,5 (CH₂); 79,3 (C); 117,1 (CH); 118,7 (CH); 119,5 (CH); 120,1 (CH); 123,3 (CH); 123,8 (CF₃, q, J = 32 Hz); 126,5 (CH); 127,1 (C); 129,2 (CH); 129,6 (CH); 136,1 (C); 140,1 (C); 143,2 (C); 144,3 (C); 152,8 (C); 154,4 (C); 175,3 (C).

SM-HR : [M+Na]⁺ masse théorique : 509,16641
(C₂₆H₂₅N₂O₄F₃Na) masse trouvée : 509,1659

Exemple 93

20 **acide 2-(4-[3-(3-benzylurée)-phényléthyl]-phénoxy)-2-méthylpropanoïque**

Caractérisation**C₂₆H₂₈N₂O₄**

25 poudre blanche (145 mg ; rendement 88%)

F : 134-135°C

IR (KBr) v_{max} : 3302 (N-H); 3300-2800 (O-H); 2994, 2932 (C-H alcane); 1711 (C=O); 1610 (C=O); 1567 (C=C Aromatique); 1241 cm⁻¹.

30 **RMN ¹H, 300 MHz (DMSO) δ ppm** : 1,52 (6H, s) ; 2,81 (4H, s) ; 4,33 (2H, d, J = 5,7 Hz) ; 6,62 (1H, s) ; 6,77-7,38 (13H, m); 8,52 (1H, s).

RMN ¹³C, 75 MHz (DMSO) δ ppm : 25,4 (CH₃); 36,6 (CH₂); 37,8 (CH₂); 43,1 (CH₂); 78,7 (C); 115,7 (CH); 117,9 (CH); 118,9 (CH); 121,6 (CH); 127,1 (CH); 127,5 (CH); 128,6 (CH); 128,8 (CH); 129,3 (CH); 135,1 (C); 140,7 (C); 142,3 (C); 153,7 (C);
5 155,6 (C); 175,5 (C).

C) Propriétés pharmacologiques

Les études sont réalisées sur cellules COS-7 (dérivés de cellules de rein de singe) obtenues de l'ATCC (CRL-1651), et maintenues dans les conditions standards de culture
10 (Dulbecco's modified Eagle's minimal essential medium contenant 10% de sérum de veau fœtal à 37°C en atmosphère humide 5% CO₂/95% air).

Le milieu est changé tous les deux jours.

Les études consistent à tester l'effet des composés
15 selon l'invention sur l'activité transcriptionnelle de PPAR grâce à des constructions de protéines chimériques (contenant le domaine de fixation à l'ADN Gal4 associé à la séquence codante du domaine de fixation du ligand PPAR), selon le protocole décrit dans la publication de E. Raspe et al., J.
20 Lipid Res., 1999 Nov, 40(11), 2099-110.

Les cellules COS-7 sont ensemencées en boîtes de 60 mm dans du DMEM contenant 10% de sérum de veau fœtal et incubées 16 heures à 37°C avant transfection.

Les cellules sont transfectées dans du milieu OptiMEM
25 sans sérum pendant 5 heures à 37°C, en utilisant de la polyéthylènimine, un vecteur rapporteur (pG5-TK-pGL3), un vecteur d'expression (pGal4-hPPAR α , γ) et un contrôle interne pCMV β Gal. La transfection est arrêtée par addition de DMEM contenant 10% de sérum de veau fœtal, les cellules sont
30 ensuite maintenues dans ce milieu à 37°C pendant 16 heures. Les cellules sont trypsinées et ensemencées en plaques 96 puits dans du milieu DMEM contenant 0,2% de sérum de veau fœtal pendant 5 heures.

Les cellules sont ensuite incubées pendant 16 heures
35 dans du DMEM contenant 0,2% de sérum de veau fœtal et des concentrations croissantes de composés à tester ou du contrôle (DMSO). A la fin de l'expérience, les cellules sont lavées avec du PBS puis lysées.

La luciférase et l'activité β -galactosidase sont mesurées, permettant de déterminer l'effet des produits. Le gène luciférase introduit dans les cellules code pour une protéine fluorescente, et la mesure de la fluorescence permet de mesurer directement le niveau de transcription du gène, et donc l'activité du promoteur le commandant. L'intensité de la fluorescence mesurée est proportionnelle à l'activité de la luciférase et représente l'effet agoniste.

Les activités sont résumées dans le tableau ci-dessous. Cinq concentrations de chaque composé, respectivement 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} et 10^{-5} M ont été testées comparativement à une concentration unique de chacun des deux produits de référence : le Wy 14643 (10^{-5} M) et la rosiglitazone (10^{-6} M) correspondant à chaque sous-type de récepteur (α et γ respectivement).

L'effet maximal (E_{max}) est exprimé en pourcentage, et est comparé à l'activité de chaque produit de référence. L'activité exprimée en terme EC50 (concentration donnant 50% de l'effet) est donnée en M.

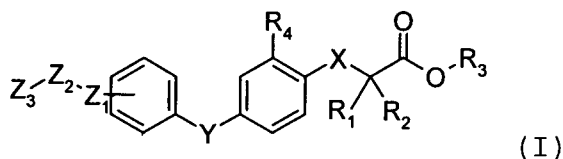
		α	γ
référence		Wy 14643	Rosiglitazone
dose		10^{-5} M	10^{-6} M
activité		2700%	1200%
Ex.43	E_{max}	2800%	8500%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.44	E_{max}	2700%	900%
	EC50	$2,8 \cdot 10^{-7}$	$3,6 \cdot 10^{-7}$
Ex.45	E_{max}	1700%	500%
	EC50	$1,3 \cdot 10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.48	E_{max}	3600%	1000%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.49	E_{max}	1200%	400%
	EC50	$3,5 \cdot 10^{-7}$	$>10^{-6}$
Ex.50	E_{max}	3000%	500%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.51	E_{max}	2800%	650%

		α	γ
	référence	Wy 14643	Rosiglitazone
	dose	10^{-5} M	10^{-6} M
	activité	2700%	1200%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.52	E_{\max}	3900%	650%
	EC50	$>10^{-7}$	$>10^{-6}$
Ex.53	E_{\max}	1600%	700%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.54	E_{\max}	1150%	550%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.58	E_{\max}	1800%	550%
	EC50	$9,7 \cdot 10^{-7}$	$>10^{-6}$
Ex.62	E_{\max}	1700%	900%
	EC50	$2,2 \cdot 10^{-7}$	$1,1 \cdot 10^{-7}$
Ex.63	E_{\max}	2100%	800%
	EC50	$1,7 \cdot 10^{-6}$	$1,1 \cdot 10^{-7}$
Ex.65	E_{\max}	2800%	750%
	EC50	$1,5 \cdot 10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.66	E_{\max}	1300%	450%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$
Ex.67	E_{\max}	1300%	600%
	EC50	$>10^{-6}$	$>10^{-6}$

Ces résultats montrent que des composés suivant l'invention ont une activité marquée de type PPAR α et γ . Ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement du diabète de type II, des hyperlipidémies et de l'athérosclérose.

REVENDICATIONS

1. Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) suivante :



dans laquelle :

- 5
- R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes de fluor, soit un groupe -OR dans lequel R représente un
 - 10 groupement alkyle linéaire ou ramifié de 1 à 6 atomes de carbone, soit R₁ et R₂ forment ensemble un cycle hydrocarboné comprenant de 3 à 6 atomes de carbone ;
 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié,
 - 15 éventuellement substitué ;
 - X représente un atome d'oxygène, un atome de soufre ou un groupe -CH₂- ;
 - R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe choisi parmi -CF₃, -OCH₃,
 - 20 -CH₃, -SCH₃ ;
 - Y représente un groupe -CH₂CH₂- ou un groupe -CH=CH- ;
 - Z₁ représente un atome d'oxygène ou un groupe -(NR₆)- dans lequel R₆ représente un atome d'hydrogène ou un
 - 25 groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifié, éventuellement substitué ;
 - Z₂ représente un groupement carbonyle -(C=O)-, un groupement thiocarbonyle -(C=S)- ou un groupement sulfonyle -(SO₂)- ;
 - Z₃ représente un groupe R₅, -NH-R₅ ou -OR₅, R₅ représentant un groupe cycloalkyle de 5 à 7 chaînons
 - 30 ou un groupe [-(CH₂)_m-aryle], avec m = 0 ou 1, ou un groupe hétérocyclique éventuellement substitué.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 et R_2 représentent un groupe méthyle, éthyle, ou forment ensemble un groupe cyclopropyle.

3. Composés selon l'une quelconque des revendications
5 1 à 2, caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène.

4. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que Y représente un groupe $-(CH_2CH_2)-$.

10 5. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que Z_1 représente un groupe $-(NH)-$ ou un atome d'oxygène.

6. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que Z_2 représente un groupement
15 carbonyle.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisés en ce que Z_2 représente un groupement $-(C=S)-$.

8. Composés selon l'une quelconque des revendications
20 1 à 7, caractérisés en ce que Z_2 représente un groupement $-(SO_2)-$.

9. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_3 représente un groupe isopropyle ou un groupe tert-butyle.

25 10. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, R_3 et R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_1 et R_2 représentent chacun un groupe méthyle.

11. Composés selon la revendication 1, caractérisés en
30 ce que X représente un atome d'oxygène, R_1 , R_2 , et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, et R_4 représente un atome d'halogène.

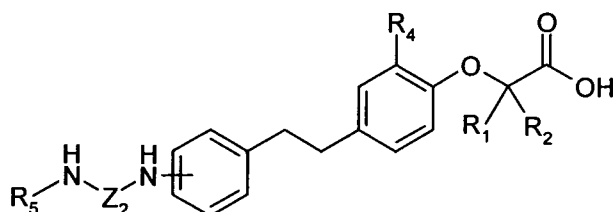
12. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que X représente un atome de soufre.

35 13. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente un groupe $-(CH_2)_2-$, Z_1 représente un groupe $-(NH)-$.

14. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Y représente un groupe $-(CH_2)_2-$, Z_1 représente un atome d'oxygène et Z_2 représente un groupement carbonyle.

15. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que Z_3 représente un groupe R_5 ou $-(NH-R_5)$ dans lequel R_5 représente un groupe cyclohexyle ou un groupe $[-(CH_2)_n-$ phényle], avec $n = 0$ ou 1 , le noyau phényle étant éventuellement substitué par un ou deux atomes de fluor, de chlore ou par un ou deux groupements choisis parmi $-CH_3$, $-OCH_3$, $-SCH_3$ ou $-CF_3$.

16. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (Ia) suivante :



(Ia)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , R_5 sont tels que définis dans la revendication 1, et Z_2 représente un groupe carbonyle ou un groupement $-(C=S)-$.

17. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que Z_2 représente un groupe carbonyle et $R_1=R_2=CH_3$, ledit composé étant choisi parmi l'acide 2-{4-[3-(3-cyclohexylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(3-phénylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(3-benzylurée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(4-méthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{4-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,5-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{4-[3-(2,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-

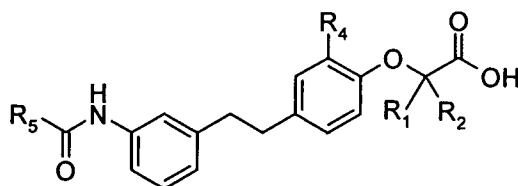
[4-{3-[3-(3,4-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,5-difluorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3,4-dichlorophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-méthyl-2-[4-{4-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(2-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(4-méthylthiophényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

18. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que Z_2 représente un groupe carbonyle et R_1 et R_2 forment ensemble un groupe cyclopropyle, ledit composé étant l'acide 1-[4-{3-[3-(2,4-diméthoxyphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-cyclopropanecarboxylique.

19. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que Z_2 représente un groupe carbonyle et $R_1=R_2=H$, ledit composé étant l'acide 2-[2-chloro-4-{3-[3-(4-trifluorométhylphényl)-urée]-phényléthyl}-phénoxy]-acétique.

20. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que Z_2 représente un groupe $-(C=S)-$ et $R_1=R_2=CH_3$, ledit composé étant choisi parmi l'acide 2-{4-[3-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[4-(3-phénylthiourée)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-{3-[3-(3-trifluorométhylphényl)-thiourée]-phényléthyl}-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque.

21. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (Ib) suivante



(Ib)

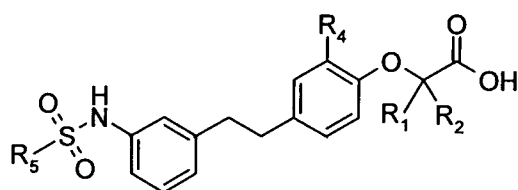
30

dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1.

22. Composé selon la revendication 21, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide 2-[4-(3-phénylacétylamino-

phényléthyl)-phénoxy]- 2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-[4-(3-benzoylamino-phényléthyl)-phénoxy]-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhylbenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[4-(2,4-difluorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-dichlorobenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxybenzoylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque.

23. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (Ic) suivante :

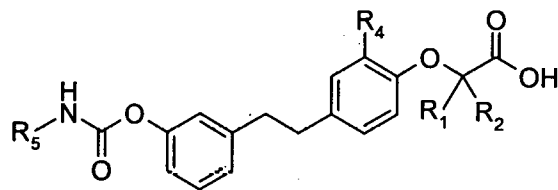


(Ic)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 et R_5 sont tels que définis dans la revendication 1.

24. Composé selon la revendication 23, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide 2-{4-[3-(4-méthylbenzènesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque, l'acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhylbenzènesulfonylamino)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque.

25. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (Id) suivante :



(Id)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , sont tels que définis dans la revendication 1.

26. Composé selon la revendication 25, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide 2-{4-[3-(4-trifluorométhylphénylcarbamoxyloxy)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-pro-

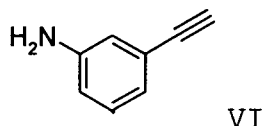
panoïque et l'acide 2-{4-[3-(2,4-diméthoxyphénylcarbamoyl-
oxy)-phényléthyl]-phénoxy}-2-méthyl-propanoïque.

27. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce
qu'elle comprend un composé selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 26, et un ou plusieurs supports ou
excipients pharmaceutiquement acceptables.

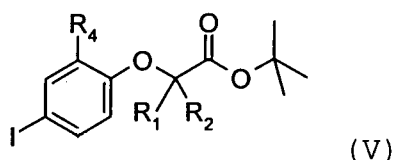
28. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 26 pour la fabrication d'un médicament
destiné au traitement du diabète de type II, des hyper-
10 lipidémies et de l'athérosclérose.

29. Procédé de préparation des composés selon l'une
quelconque des revendications 16 à 24, caractérisé en ce
qu'il comprend les étapes successives suivantes :

15 - on fait réagir le composé de formule générale (VI)
ci-dessous :

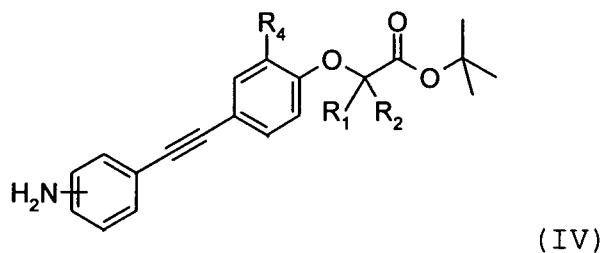


avec le dérivé iodé de formule (V) ci-dessous, en
présence de CuI, de Pd(PPh₃)₂Cl₂ et de la base Et₃N,
dans un solvant de type THF ou DMF :



20

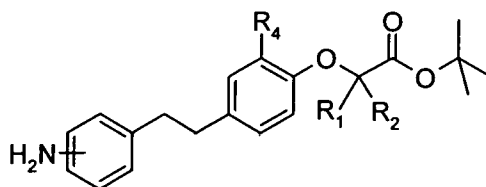
de sorte à obtenir l'amine acétylénique de formule
générale (IV) ci-dessous :



25

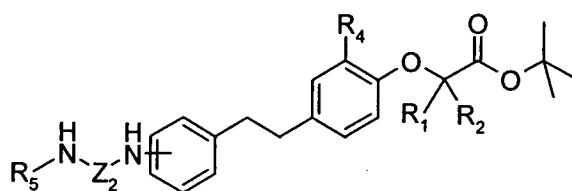
- on transforme le composé (IV) en amine de formule
(III) ci-dessous, par réaction avec le dihydroxyde

de palladium sur charbon dans un solvant approprié, sous atmosphère d'hydrogène :

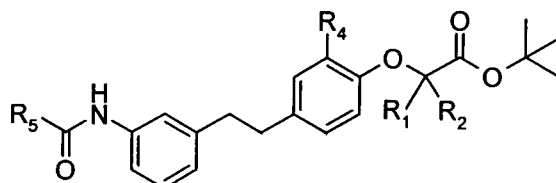


(III)

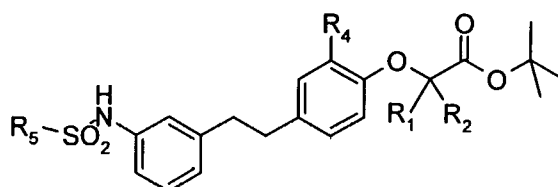
- 5 - on introduit la fonction (Z₃Z₂) sur le composé (III), de sorte à le transformer en l'un des composés de formule (IIa), (IIb) ou (IIc) ci-dessous :



(IIa)



(IIb)



(IIc)

- 10 - on fait réagir respectivement le composé (IIa), (IIb) ou (IIc) avec de l'acide trifluoroacétique, dans du dichlorométhane distillé sur P₂O₅, de sorte à obtenir respectivement le composé de formule (Ia), (Ib) ou (Ic).

- 15 30. Procédé de préparation des composés selon la revendication 25 ou 26, caractérisé en ce qu'il comprend les mêmes étapes que le procédé selon la revendication 29, en remplaçant l'aminophénylacétylène de formule (VI) par un hydroxyphénylacétylène.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07C233/29	C07C233/75	C07C235/64	C07C271/58	C07C275/32
	C07C275/34	C07C311/21	C07C323/44	C07C335/18	A61K31/185
	A61K31/325	A61P3/06	A61P3/10	A61P9/10	

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) C07C A61K A61P

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, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R.L. HAWKE, ET AL.: "Potent hypocholesterolaemic activity of novel ureido phenoxyisobutyrate correlates with their intrinsic fibrate potency and not with their ACAT inhibitory activity" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 38, no. 6, 1997, pages 1189-1203, XP002275722 BETHESDA, MD, US ISSN: 0022-2275 figure 1; tables 1-3	1-30
A	WO 02/096894 A (GLAXO) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application claims 1,20,21; examples	1-30

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	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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.
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 1 November 2007	Date of mailing of the international search report 09 -11- 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 English, Russell
---	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/000933

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/096895 A (GLAXO) 5 December 2002 (2002-12-05) cited in the application claims 1,20,21; examples -----	1-30
A	EP 0 930 299 A1 (JAPAN TOBACCO) 21 July 1999 (1999-07-21) page 2, line 52 - page 3, line 50; claims 1,7; examples 13,14,16,17 -----	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/000933

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02096894	A	05-12-2002	BR 0210077 A	22-06-2004
			CA 2448103 A1	05-12-2002
			CN 1529698 A	15-09-2004
			CZ 20033250 A3	17-03-2004
			EP 1392665 A1	03-03-2004
			HU 0400056 A2	28-04-2004
			JP 2004532266 T	21-10-2004
			MX PA03010584 A	09-03-2004
			NO 20035316 A	28-11-2003
			NZ 529718 A	19-12-2003
			PL 367215 A1	21-02-2005
			US 2004176427 A1	09-09-2004
			ZA 200308864 A	14-02-2005
WO 02096895	A	05-12-2002	BR 0209785 A	01-06-2004
			CA 2448205 A1	05-12-2002
			CN 1633421 A	29-06-2005
			CZ 20033252 A3	17-03-2004
			EP 1399430 A1	24-03-2004
			HU 0400043 A2	28-04-2004
			JP 2004532267 T	21-10-2004
			MX PA03011032 A	19-03-2004
			NZ 529754 A	23-12-2005
			PL 367248 A1	21-02-2005
			TW 245760 B	21-12-2005
			US 2005070517 A1	31-03-2005
			ZA 200309095 A	21-02-2005
EP 0930299	A1	21-07-1999	AU 740444 B2	01-11-2001
			AU 3866597 A	06-03-1998
			BG 103268 A	29-12-2000
			BR 9711627 A	24-08-1999
			CA 2263721 A1	26-02-1998
			CN 1233241 A	27-10-1999
			CZ 9900536 A3	14-07-1999
			EE 9900069 A	15-10-1999
			WO 9807699 A1	26-02-1998
			NO 990700 A	19-04-1999
			NZ 334738 A	26-01-2001
			PL 331861 A1	16-08-1999
			SK 21099 A3	16-05-2000
			US 6204277 B1	20-03-2001

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000933

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE					
INV.	C07C233/29	C07C233/75	C07C235/64	C07C271/58	C07C275/32
	C07C275/34	C07C311/21	C07C323/44	C07C335/18	A61K31/185
	A61K31/325	A61P3/06	A61P3/10	A61P9/10	
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) C07C A61K A61P					
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, WPI Data, CHEM ABS 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	R.L. HAWKE, ET AL.: "Potent hypocholesterolaemic activity of novel ureido phenoxyisobutyrate correlates with their intrinsic fibrinolytic potency and not with their ACAT inhibitory activity" JOURNAL OF LIPID RESEARCH, vol. 38, no. 6, 1997, pages 1189-1203, XP002275722 BETHESDA, MD, US ISSN: 0022-2275 figure 1; tableaux 1-3				1-30
A	WO 02/096894 A (GLAXO) 5 décembre 2002 (2002-12-05) cité dans la demande revendications 1,20,21; exemples				1-30
----- -/--					
<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 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		
E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international 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 international, 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		
1 novembre 2007			09/11/2007		
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			English, Russell		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000933

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	WO 02/096895 A (GLAXO) 5 décembre 2002 (2002-12-05) cité dans la demande revendications 1,20,21; exemples -----	1-30
A	EP 0 930 299 A1 (JAPAN TOBACCO) 21 juillet 1999 (1999-07-21) page 2, ligne 52 - page 3, ligne 50; revendications 1,7; exemples 13,14,16,17 -----	1-30

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000933

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02096894	A	05-12-2002	BR 0210077 A	22-06-2004
			CA 2448103 A1	05-12-2002
			CN 1529698 A	15-09-2004
			CZ 20033250 A3	17-03-2004
			EP 1392665 A1	03-03-2004
			HU 0400056 A2	28-04-2004
			JP 2004532266 T	21-10-2004
			MX PA03010584 A	09-03-2004
			NO 20035316 A	28-11-2003
			NZ 529718 A	19-12-2003
			PL 367215 A1	21-02-2005
			US 2004176427 A1	09-09-2004
			ZA 200308864 A	14-02-2005
			WO 02096895	A
CA 2448205 A1	05-12-2002			
CN 1633421 A	29-06-2005			
CZ 20033252 A3	17-03-2004			
EP 1399430 A1	24-03-2004			
HU 0400043 A2	28-04-2004			
JP 2004532267 T	21-10-2004			
MX PA03011032 A	19-03-2004			
NZ 529754 A	23-12-2005			
PL 367248 A1	21-02-2005			
TW 245760 B	21-12-2005			
US 2005070517 A1	31-03-2005			
ZA 200309095 A	21-02-2005			
EP 0930299	A1	21-07-1999		
			AU 3866597 A	06-03-1998
			BG 103268 A	29-12-2000
			BR 9711627 A	24-08-1999
			CA 2263721 A1	26-02-1998
			CN 1233241 A	27-10-1999
			CZ 9900536 A3	14-07-1999
			EE 9900069 A	15-10-1999
			WO 9807699 A1	26-02-1998
			NO 990700 A	19-04-1999
			NZ 334738 A	26-01-2001
			PL 331861 A1	16-08-1999
			SK 21099 A3	16-05-2000
			US 6204277 B1	20-03-2001