

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



PCR

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

10-12804

54. TÍTULO

DERIVADOS DE INDOL-2-ONA DISUSTITUIDOS EN 3,

SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOPI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35,456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012804- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:09:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.

Dirección: 174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. **Marco BARONI**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

2. **Letizia PULEO**
c/o Sanofi-Aventis,
Patent Department,
174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001190

Fecha: 14 de agosto de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/056707 A3

Fecha: 7 de mayo de 2009

6

Título (54)

DERIVADOS DE INDOL-2-ONA DISUSTITUIDOS EN 3, SU PREPARACIÓN Y SU
APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 209/040 A61P 31/04, A61P 3/10.
A61K 31/416

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

16 de agosto de 2007

(31) Número de Solicitud

0705858

9

Comprobante de pago No.: 09-96,120

10- 261

10- 4,260

Fecha: 21 de diciembre de 2009

5 de enero de 2010

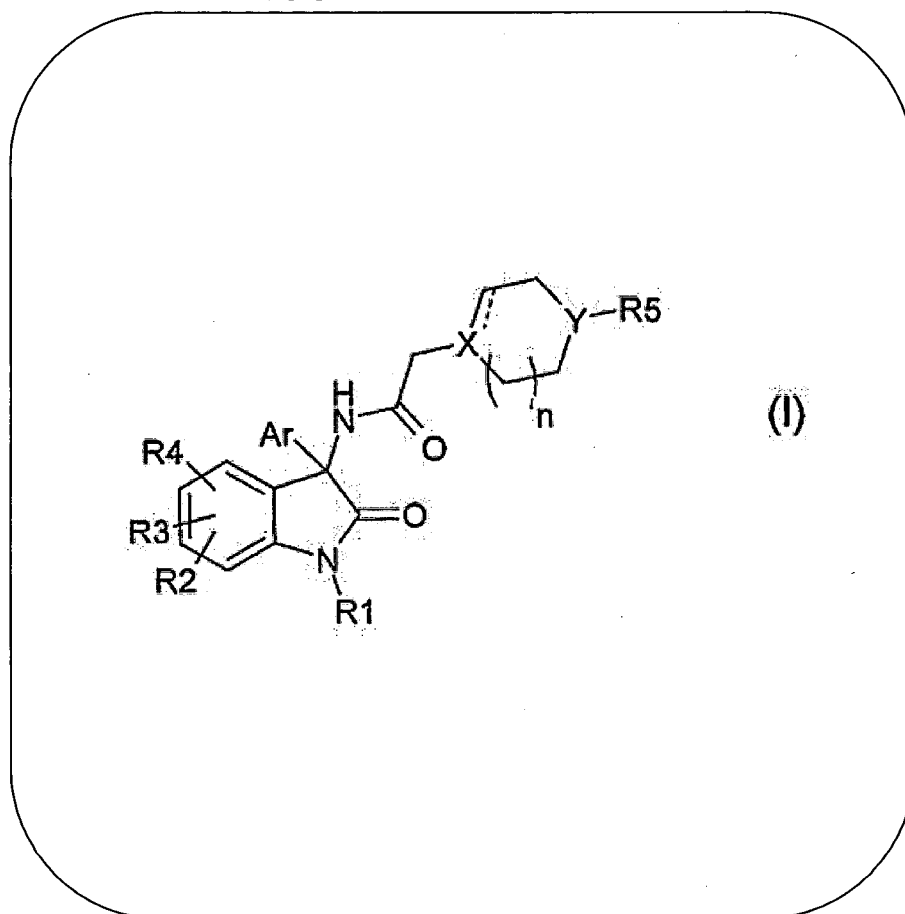
18 de enero de 2010

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$312.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luiz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/056707 A3

Descripción:

Páginas 74 en el idioma original

Páginas 79 en español

Reivindicaciones: Número (s) 22

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, A. COLOMBIA

170

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s): I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

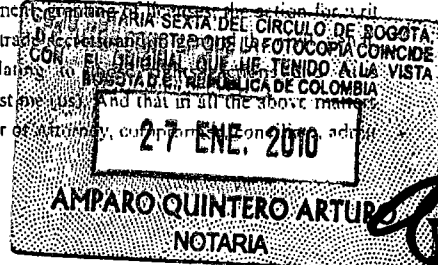
F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929: GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929: GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, injunction, writ of prohibition, writ of mandamus, the protection of trade secrets, industrial secrets, and administrative suits related to the above rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, empowered on this, and



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this
en/in
por/by
Firma
Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessous.

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
2. - a été signé par Dr. Markus Jacobi
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

21 JUIN 2005

5. - à Paris
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous N° 81902/2005
8. - Sceau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS



Notaires
20, rue de la Paix
75002 PARIS
Tél. 01 55 04 70 00 - Fax 01 40 20 42 43

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

Attesté

6. le

10. Signature

COMPROBATORIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAY QUE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

2005 11 11 E
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *Me K. K. K.*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *A. K. K.*

ATTESSE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81.903*

9. - Sceau

Le *[Signature]* signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de **Operaciones Patentes Europa**, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

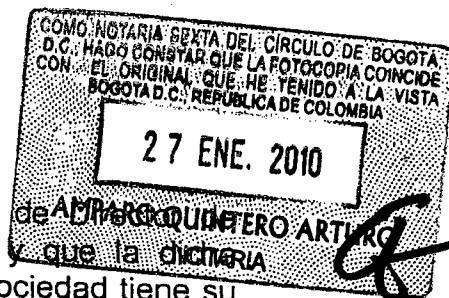
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 171 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 171 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

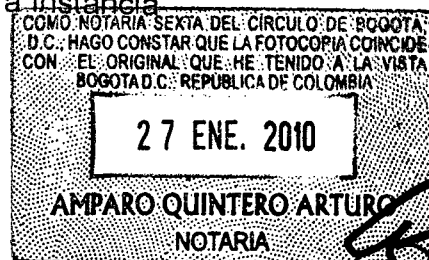
APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.



10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
EL MINISTRO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
del Ministerio de Justicia

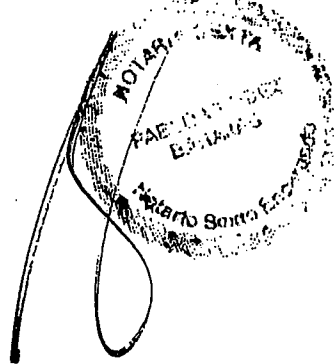
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JUAN DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMAS) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (s)

SALVARESE DEL C.C. No. (s)

12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

Lucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449242

Sam Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

27 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/056707 A3

(43) Date de la publication internationale
7 mai 2009 (07.05.2009)

PCT

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/40 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001190

(22) Date de dépôt international :
14 août 2008 (14.08.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0705858 16 août 2007 (16.08.2007) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). PULEO, Letizia [IT/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BARONI,
Marco [IT/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France (FR).

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

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, 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, ST, 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), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publiée :

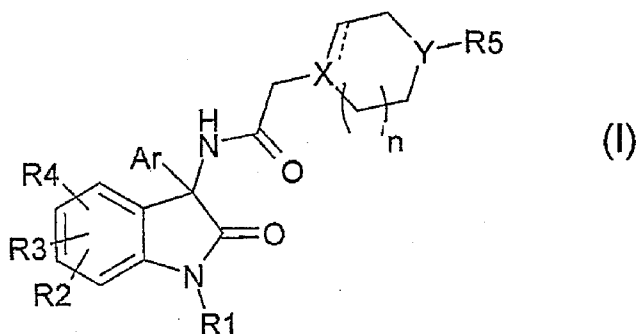
- avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont
reçues (règle 48.2.h))

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale :

1 octobre 2009

(54) Title : INDOL-2-ONE DERIVATIVES DISUBSTITUTED IN THE 3-POSITION, PREPARATION THEREOF AND
THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE L'INDOL-2-ONE DISUBSTITUÉS EN 3, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN
THÉRAPEUTIQUE



(57) Abstract : The subject of the present invention is indol-2-one derivatives disubstituted in the 3-position, of general formula (I): in which ~, R1, R2, R3, R4, R5, Ar and n are as defined in claim 1, the method for preparing said compounds and the therapeutic use of said compounds.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des dérivés de l'indol-2-one disubstitués en 3, de formule générale (I) : dans laquelle, R1, R2, R3, R4, R5, Ar et n sont tels que définis dans la revendication 1, le procédé de préparation et l'application thérapeutique desdits composés.

WO 2009/056707 A3

21

(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
7 mai 2009 (07.05.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/056707 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 209/40 (2006.01) C07D 209/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 211/26 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

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

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
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, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001190

(22) Date de dépôt international : 14 août 2008 (14.08.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0705858 16 août 2007 (16.08.2007) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR). PULEO, Letizia [IT/FR]; c/o
Sanofi-Aventis, Département Brevets, 174, avenue de
France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : BARONI,
Marco [IT/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174, avenue de France (FR).

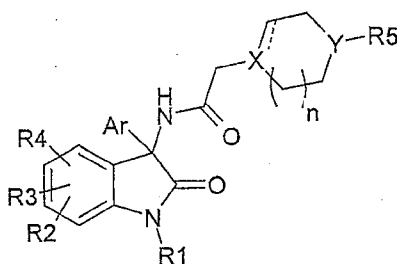
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,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

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

(54) Title: INDOL-2-ONE DERIVATIVES DISUBSTITUTED IN THE 3-POSITION, PREPARATION THEREOF AND THER-
APEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DÉRIVÉS DE L'INDOL-2-ONE DISUBSTITUÉS EN 3, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉ-
RAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The subject of the present invention is
indol-2-one derivatives disubstituted in the 3-position,
of general formula (I): in which ~, R1, R2, R3, R4,
R5, Ar and n are as defined in claim 1, the method for
preparing said compounds and the therapeutic use of said
compounds.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet des déri-
vés de l'indol-2-one disubstitués en 3, de formule générale
(I) : dans laquelle, R1, R2, R3, R4, R5, Ar et n sont tels que
définis dans la revendication 1, le procédé de préparation
et l'application thérapeutique desdits composés.

WO 2009/056707 A2

DÉRIVÉS DE L'INDOL-2-ONE DISUBSTITUÉS EN 3, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés de l'indol-2-one disubstitués
5 en 3, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La ghréline est une hormone peptidique de 28 acides aminés produite de
façon principale dans l'estomac par un processus post-traductionnel après clivage
de la pré-pro-ghréline (Kojima M, et al., *Nature* 1999; 402:656-60). La ghréline est
10 un ligand endogène du récepteur hypophysaire des sécrétagogues de l'hormone
de croissance (GHSR1a).

GHS-R est codé par deux exons : l'exon 1 code pour les domaines
transmembranaires (TMs) 1-5 et l'exon 2 code pour TM6 et 7 du récepteur couplé
15 à la protéine G (GPCR).

Les deux transcripts ont été identifiés dans la glande pituitaire et le cerveau :
l'un codant pour le GPCR de longueur totale (GHS-R1a) et l'autre codant pour un
récepteur tronqué (GHS-R1b) auquel manquent TM6 et 7. Seul le sous-type GHS-
20 R1a est activé par la ghréline et les mimétiques de la ghréline. GHS-R1b est
présent dans le foie et d'autres tissus périphériques mais sa fonction est inconnue
(Smith R.G. et al, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, 16 No. 9).

C'est un récepteur de type rhodopsine, à sept domaines transmembranaires
25 de la famille A couplé à Gq/phospholipase C. Le récepteur de la ghréline peut
aussi être couplé aux voies Gs/protéine kinase A dans certains tissus (Ueno, N. et
al. *Endocrinology*, 2004, 145, 4176-4184 ; Kim, M.S. et al., *Int. J. Obes. Relat.
Metab. Disord.*, 2004, 28:1264-1271). De façon intéressante, le récepteur de la
ghréline présente la caractéristique peu commune de présenter une activité
30 constitutive indépendante du ligand significative (Barazzoni, R. et al., *Am. J.
Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 288: E228-E235).

Des niveaux faibles de l'expression de la ghréline ont été documentés dans

des tissus variés, tels que les intestins, le pancréas, les reins, le système immunitaire, le placenta, les testicules, les tissus pituitaires, l'hypothalamus (*Horm. Res.* 2003; 59 (3):109-17).

5 Il a été démontré que la ghréline est impliquée dans la faim au moment des repas, et dans l'initiation des repas. Les niveaux circulants diminuent avec la prise d'alimentation et augmentent avant les repas, atteignant des concentrations suffisantes pour stimuler la faim et la prise de nourriture. Les ingestions de ghréline stimulent la prise de nourriture rapidement et de façon transitoire,
10 principalement en augmentant les comportements d'alimentation appétante et le nombre de repas. La ghréline stimule la prise de nourriture à court terme de façon plus efficace que n'importe quelle autre molécule, à l'exception du neuropeptide Y, avec lequel elle est approximativement équipotente (Wren A.M., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86:5992-5.). Cependant, la ghréline est unique dans sa
15 capacité à exercer cet effet, qu'elle soit injectée de façon périphérique ou centrale.

C'est également la seule substance de mammifère qui a démontré sa capacité à augmenter l'appétit et la prise d'alimentation lorsqu'elle est administrée aux humains (Druce M.R., et al., *Int. J. Obes.*, 2005; 29:1130-6; Wynne K., et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2111-8.).

20

Au-delà de son rôle dans l'initiation des repas, la ghréline remplit également les critères établis d'une hormone liée à l'adiposité impliquée dans la régulation de la masse corporelle à long terme. Les taux de ghréline circulent en fonction des stocks énergétiques et manifestent des changements compensatoires en réponse
25 aux modifications de la masse corporelle.

La ghréline traverse la barrière hémato-encéphalique et stimule la prise de nourriture en agissant sur certains centres régulateurs classiques de la masse corporelle, tels que l'hypothalamus, le cerveau postérieur et le système
30 compensatoire mésolimbique.

L'administration chronique de ghréline augmente la masse corporelle par diverses actions concertées sur la prise de nourriture, la dépense énergétique et

l'utilisation des ressources. L'ablation congénitale de la ghréline ou du gène du récepteur de la ghréline provoque une résistance à l'obésité induite par l'alimentation, et le blocage pharmacologique de la ghréline réduit la prise de nourriture et la masse corporelle.

5

Les preuves existantes semblent favoriser le rôle de la ghréline à la fois dans l'initiation des repas à court terme et l'homéostasie énergétique à long terme, en faisant ainsi une cible attractive comme médicament pour traiter l'obésité et/ou les désordres de l'amaigrissement.

- 10 La ghréline exerce également des actions à la fois physiologiques et pharmacologiques sur le pancréas endocrine. La ghréline bioactive acylée est produite dans la cellule- ϵ , récemment décrite dans les îlots pancréatiques (Prado, C.L., et al., 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:2924–2929), fournissant potentiellement une source locale de ghréline qui agit sur les cellules β des îlots.
- 15 Le blocage de cette fonction de la ghréline endogène par le biais d'un antagoniste pour ses récepteurs a diminué les concentrations de glucose à jeûn de façon prononcée, a atténué le mouvement glycémique et augmenté les réponses à l'insuline lors des tests à la tolérance au glucose, suggérant un rôle inhibiteur pour la ghréline dans le contrôle de la sécrétion de l'insuline (Dezaki, K., et al. 2004, 20 *Diabètes*, 53:3142–3151).

L'ablation de la ghréline chez les souris (souris ghréline $-/-$) augmente la sécrétion d'insuline dépendante du glucose par la cellule β du pancréas par réduction de l'expression Ucp2 et améliore la sensibilité à l'insuline périphérique (Sun Y. et al., 2006, *Cell Metabolism*, 3:379-386).

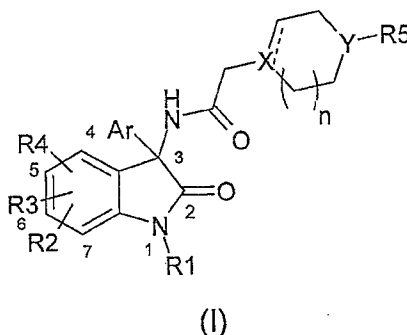
25

- Des antagonistes du récepteur de la ghréline pourraient ainsi réguler la faim, la prise de repas et leur fréquence, ainsi que, à long terme, le poids, notamment la prise de poids faisant suite aux régimes diététiques ou thérapeutiques. De plus, dans le cadre d'un traitement antidiabétique, les antagonistes de la ghréline 30 pourraient être utiles pour maintenir l'équilibre entre insuline et le glucose et pour contrôler l'hyperphagie diabétique. Les antagonistes de la ghréline pourraient ainsi être utilisés comme agents anorexiques et/ou anti-obésité, ou encore dans le

traitement du diabète et de ses effets.

La demande de brevet WO 95/18105 décrit les composés 5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-[2-(4-méthylpiperazin-1-yl)acétamido]indol-2-one et 5-chloro-3-(2-chloroacétamido)-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one en tant qu'intermédiaires de synthèse de dérivés de 1, 3- dihydroindol-2-one substitués en -3- par un groupe azoté et ayant une affinité pour la vasopressine et/ou l'ocytocine.

10 La présente invention a pour objet les composés répondant à la formule (I) :



dans laquelle :

15 --- représente une simple ou double liaison,

X représente --N< , --CH< ou --C= ;

Y représente >N- ou >CH- , étant entendu qu'au moins un des X, Y

20 représente N ;

Ar représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alkyle, (C1-6) halogénoalkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aryle;

25 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, $\text{--C(=O)(C1-6) alkyle}$, --C(=O)aryle ;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle
30 éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un OH ; perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyle, (C1-6)

alkylaminocarbonyle, di(C1-6) alkylaminocarbonyle, aryle, aryloxy ; hétéroaryle ; le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle , perhalogéno(C1-3) alkyle ou (C1-6) alcoxy ; étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de
5 H et que le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle , perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ou un (C2-6) alcényle; et

n représente 1 ou 2 ; à l'exclusion du 5-chloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-
10 dihydro-3-[2-(4-méthylpiperazin-1-yl)acétamido]indol-2-one .

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

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

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

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 25 - un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer un groupe (C1-6) alkyle comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, plus particulièrement (C1-4) alkyle qui peut représenter un méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle ;
30 - un groupe alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly-insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations et comprenant de 2 à 6 atomes de carbone ;
- un groupe halogénoalkyle un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes

d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; par exemple un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

- un groupe perhalogénoalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome d'halogène ; par exemple un perfluoroalkyle : un groupe alkyle dont tous les atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

- un groupe alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini;

10 - un groupe perhalogénoalcoxy : un radical -O-perhalogénoalkyle où le groupe perhalogénoalkyle est tel que précédemment défini, à titre d'exemple on peut citer le trifluorométhoxy;

- un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer un phényle ou naphthyle;

- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 2 et 10 atomes de carbone et comprenant entre 1 et 3 hétéroatomes, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. A titre d'exemples de groupes hétéroaryles, on peut citer les groupes furanyle, pyrrolyle, imidazolyle, pyrazolyle, thiényl, 20 oxadiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, furazanyle, thiadiazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle ainsi que les groupes correspondants résultants de la fusion avec un groupe phényle tel que par exemple benzothiophène, benzofurane; benzothiazole, ...

25 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

Ar représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, 30 aryle;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, -C(=O)(C1-6) alkyle, -C(=O)aryle;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des

7

positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyle, (C1-6) alkylaminocarbonyle, di(C1-6) alkylaminocarbonyle, aryle, 5 aryloxy ; hétéroaryle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un groupe de 10 composés est constitué par les composés pour lesquels :

— représente une simple ou double liaison, et/ou

X représente -N< , -CH< ou $\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{=}< \\ \text{=}< \end{smallmatrix}$; et/ou

Y représente >N- ou >CH- ; et ou

étant entendu qu'au moins un des X, Y représente N ; et/ou

Ar représente un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, préférentiellement le chlore ou 20 le brome, et les groupes (C1-6) alcoxy, (C1-6) alkyle, aryle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; et/ou

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $\text{-C(=O)(C1-6) alkyle}$, -C(=O)aryle , (C1-6) alkyle ; et/ou

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des 25 positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome, ou un groupe (C1-6) alkyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ; et/ou

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ; et/ou

30 n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

35 — représente une simple ou double liaison, et/ou

8

X représente $-N<$, $-CH<$ ou  ; et/ou

Y représente $>N-$ ou $>CH-$; et ou

étant entendu qu'au moins un des X, Y représente N ; et/ou

Ar représente un groupe phényle ou naphthyle éventuellement substitué par
5 un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome, et les groupes méthoxy, méthyle, tert-butyle, phényle, trifluorométhyle, trifluorométhoxy ; et/ou

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-C(=O)$ méthyle, $-C(=O)$ phényle, méthyle ; et/ou

10 R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome, ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ; et/ou

15 R5 représente un groupe méthyle, éthyle ou 2-propyle; et/ou

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, un autre groupe de
20 composés est constitué par les composés pour lesquels :

Ar représente un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, aryle.

25

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention, on peut notamment citer les composés suivants :

(+) N-[5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

30 (+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-éthyl-piperidin-4-yl)-acétamide

- N-[4,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- N-[4-trifluorométhyl-6-cyano-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- 5 (+) N-[1-Benzoyl-5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- 3-(4-Chloro-phényl)-3-[2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétylamino]-2-oxo-4-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxamide
- N-[6-Chloro-3-(4-chloro-phényl)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- 10 (+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-éthyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)-acétamide ;
- N-[4,6-Dichloro-3-(3,4-dichloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- 15 N-[4,6-Dichloro-3-(3-fluoro-4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- N-[4,6-Dichloro-3-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- N-[4,6-Dichloro-1-éthyl-3-(2-méthyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-éthyl-piperidin-4-yl)-acétamide
- 20 N-[4,6-Dichloro-1-éthyl-3-(2-méthyl-benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
- 25 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

Dans ce qui suit, on entend par groupe protecteur Pg un groupe qui permet, d'une part, de protéger une fonction réactive telle qu'un hydroxy ou une amine pendant une synthèse et, d'autre part, de régénérer la fonction réactive intacte en

30 fin de synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des méthodes de protection et de déprotection sont données dans *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green et al., 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc., New York).

10

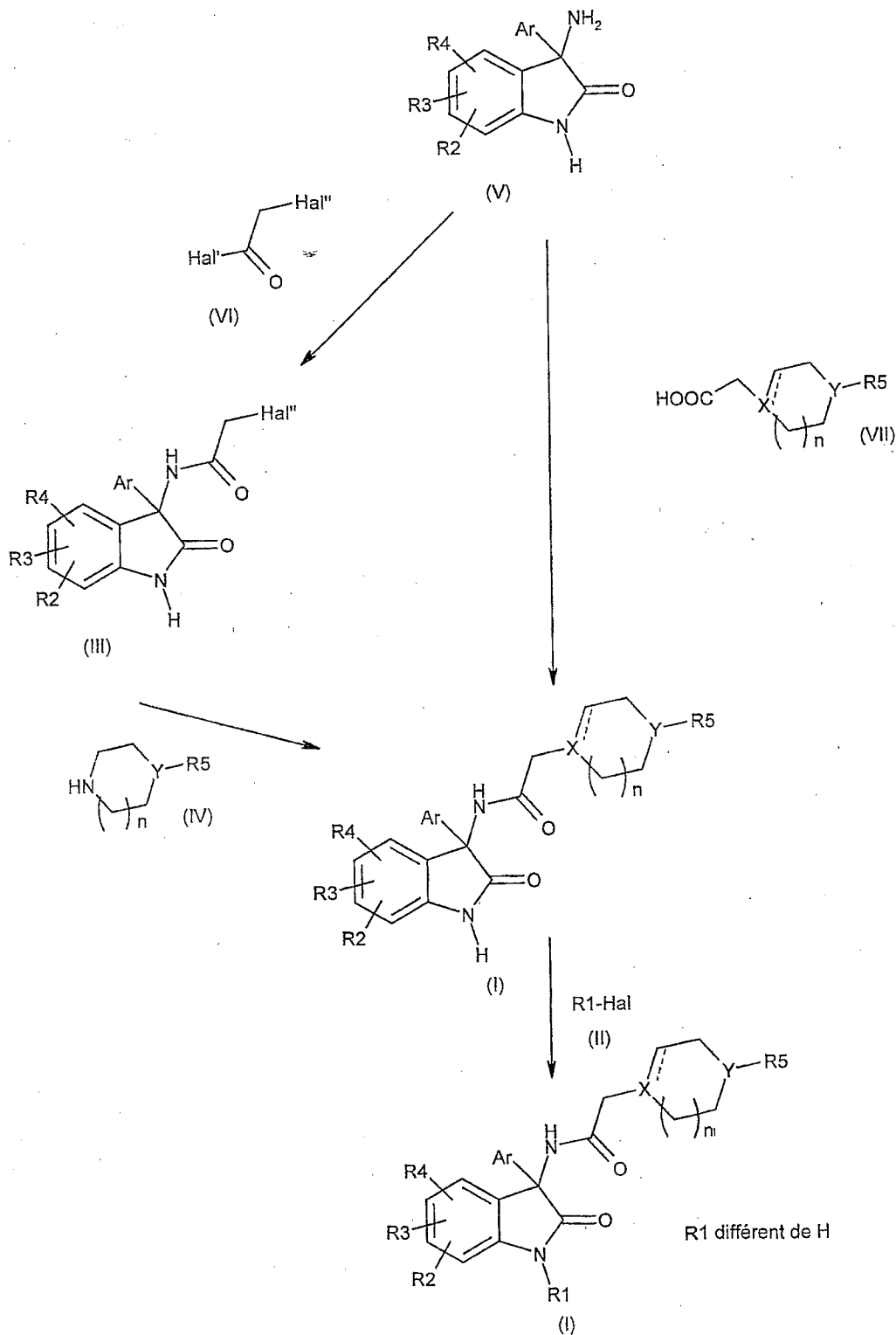
On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels
5 groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans *Advances in Organic Chemistry*, J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

10

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé qui suit :

11

Schéma 1 :



Le composé de formule (I), dans laquelle R₁ est différent de H et --- , R₂, R₃, R₄, R₅, Ar, X, Y et n sont tels que définis en formule générale (I) peut être

12

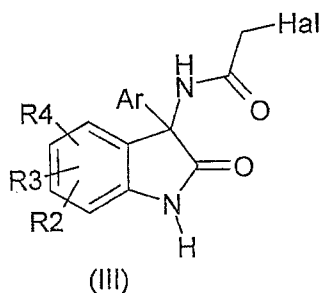
préparé par réaction d'un composé de formule (I) dans laquelle R1=H avec un composé de formule (II) :



dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et Hal 5 représente un atome d'halogène, par exemple le chlore selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple en présence d'une base, telle que K_2CO_3 , NaH , $\text{t-BuO}^-\text{K}^+$, dans un solvant tel que le diméthylformamide (DMF), tétrahydrofurane (THF), diméthoxyéthane, le diméthylsulfoxyde (DMSO).

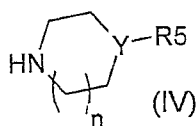
10 Le composé de formule générale (I) dans laquelle R1=H peut être préparé selon l'une ou l'autres des variantes suivantes :

Lorsque $\text{X}=\text{N}^<$, le composé de formule générale (I) dans laquelle R1=H, c'est-à-dire le composé de formule générale (II) peut être préparé par réaction d'un composé de formule générale (III) :



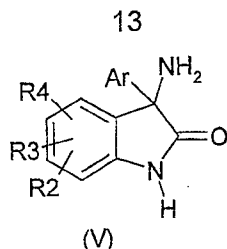
15

avec un composé de formule générale (IV) :

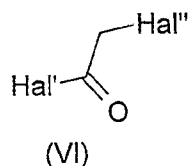


dans lesquelles Y, R2, R3, R4, R5, Ar, n sont tels que définis en formule générale (I). Cette réaction est généralement effectuée au moyen d'une base, 20 organique ou minérale, telle que K_2CO_3 , Na_2CO_3 , la pyridine ou 4-diméthylaminopyridine, en présence de NaI ou KI, dans un solvant inerte tel que le DMF, le dichlorométhane, le THF, le diméthoxyéthane ou le toluène.

Le composé de formule générale (III) peut être préparé à partir d'un 25 composé de formule générale (V) :



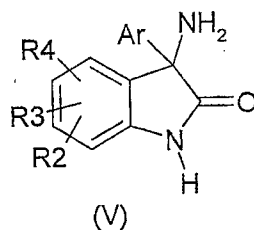
et d'un composé de formule générale (VI) :



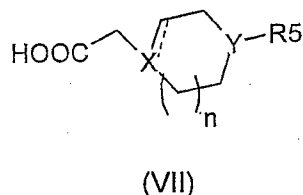
dans lesquelles R2, R3, R4, R5, Ar sont tels que définis en formule générale (I) et Hal' et Hal'', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'halogène, de préférence le chlore.

Cette réaction est généralement effectuée au moyen de pyridine ou 4-diméthylaminopyridine dans un solvant tel que le toluène, benzène ou dichlorométhane, préférentiellement à température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant.

Lorsque X=-CH, -N< ou >C= , le composé de formule générale (I) dans laquelle R1=H peut également être préparé à partir d'un composé de formule générale (V) :



et d'un composé de formule générale (VII) :

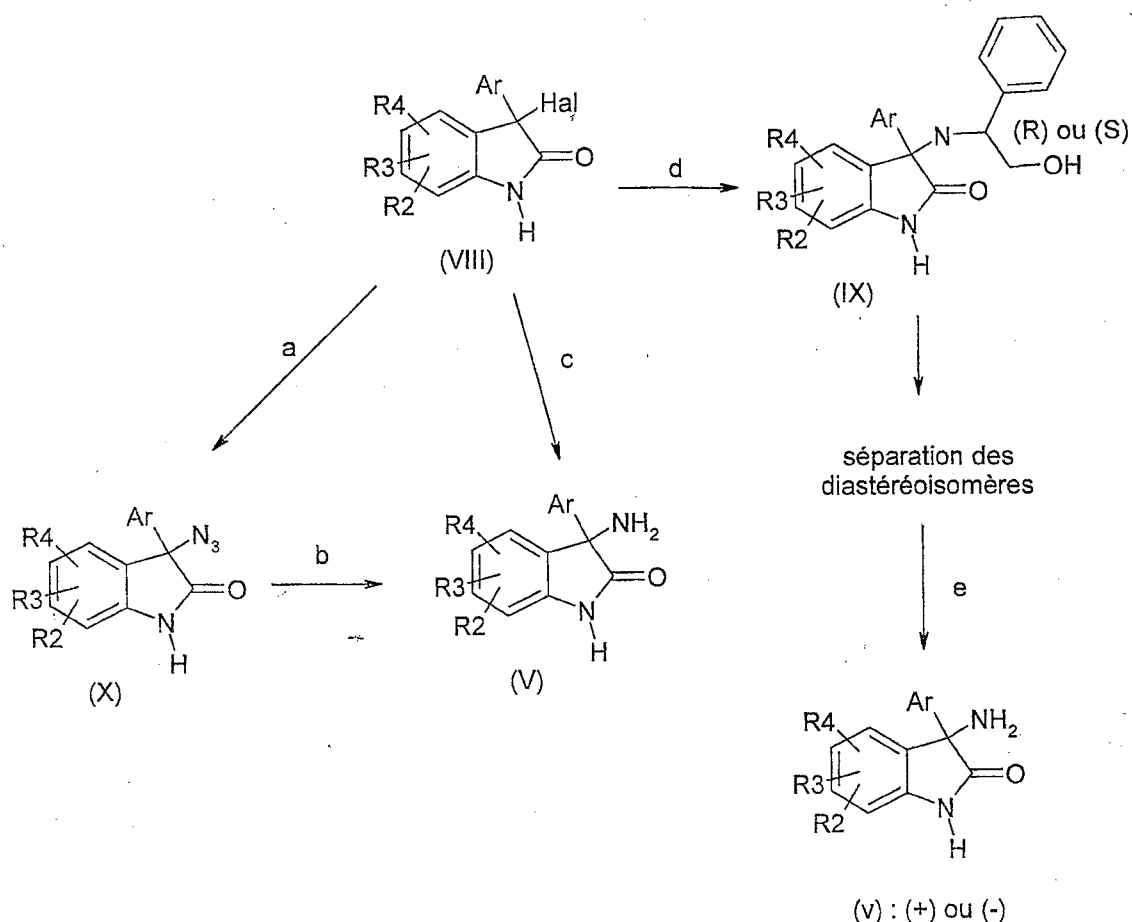


dans lesquelles >C= , R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y et n sont tels que définis en formule générale (I) Cette réaction est généralement effectuée au moyen d'un agent d'halogénéation, tel qu'un agent de chloration, par exemple les chlorures de

phosphore, notamment PCl_5 , ou encore PCl_3 ou POCl_3 . La réaction est généralement réalisée en présence de pyridine ou 4-diméthylaminopyridine, dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le DMF.

- 5 Les intermédiaires de formule générale (V) sont connus et peuvent être préparés selon les procédés illustrés par le schéma qui suit :

Schéma 2 :



- 10 dans lequel R_2 , R_3 , R_4 et Ar sont tels que définis en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

A l'étape c du Schéma 2, on prépare un composé de formule (V) à partir d'un composé de formule (VIII) par barbotage d'ammoniac gazeux selon la méthode décrite dans la demande FR 2 714 378.

- 15 On peut également préparer le même composé par réduction d'un composé de formule (X) selon des méthodes connues de l'homme du métier, par exemple

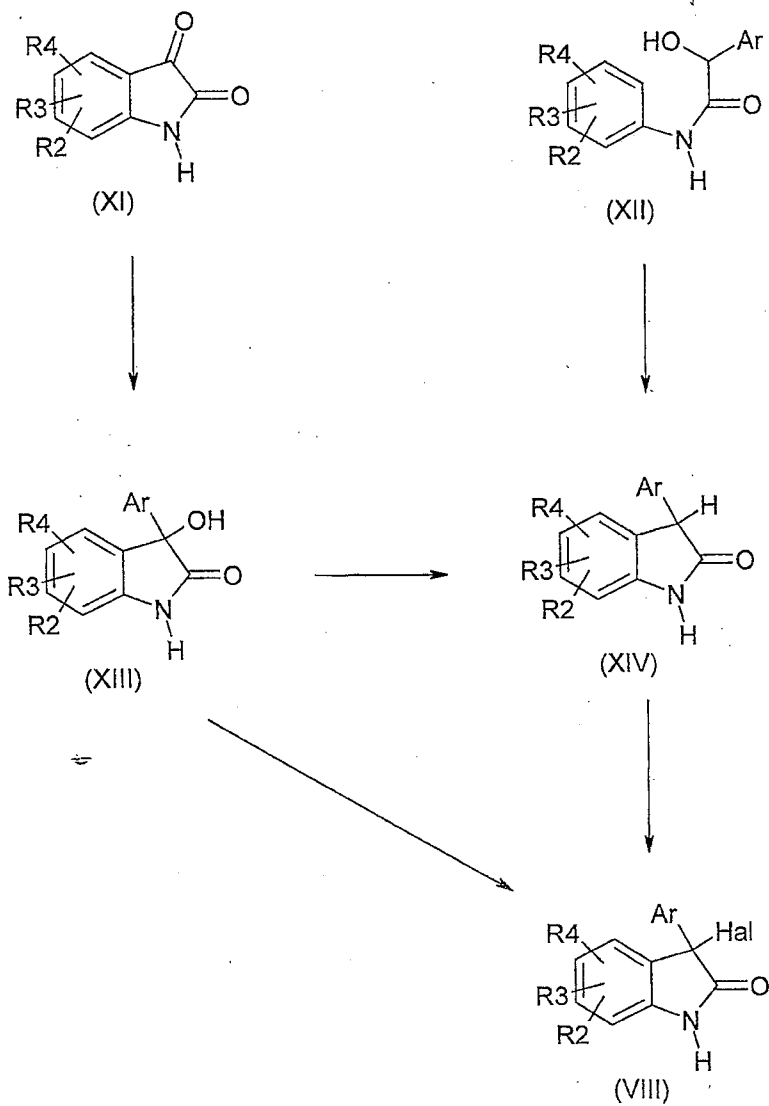
au moyen du zinc dans un solvant tel que le méthanol. La préparation d'un composé de formule (X) de l'étape est décrite dans la demande FR 2 714 378.

Un composé de formule (V) optiquement pur peut être synthétisé selon les étapes d et e du Schéma 3, telles que décrites dans la demande WO 03/008407.

5

Les intermédiaires de formule générale (VIII) peuvent être préparés selon les procédés décrits dans la demande WO 03/008407 et illustrés par le schéma 3 :

Schéma 3 :

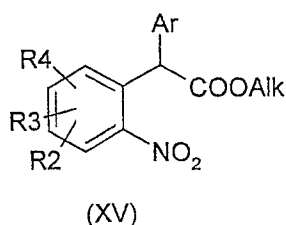


10

dans lequel R2, R3, R4 et Ar sont tels que définis en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

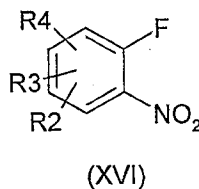
Les composés de formule générale (XIV) peuvent également être préparés par application ou adaptation des procédures décrites dans Journal of Heterocyclic Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006.

Ainsi les composés de formule générale (XIV) peuvent être préparés par
5 réduction d'un composé de formule (XV):

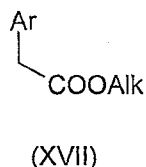


dans laquelle R2, R3, R4 et Ar sont tels que définis en formule générale (I) et Alk représente un groupe alkyle par exemple un groupe méthyle, éthyle ou butyle. Généralement cette réaction est réalisée au moyen de fer, en milieu acide, par
10 exemple au moyen d'acide acétique.

Le composé de formule générale (XV) peut être obtenu par réaction d'un composé de formule (XVI):



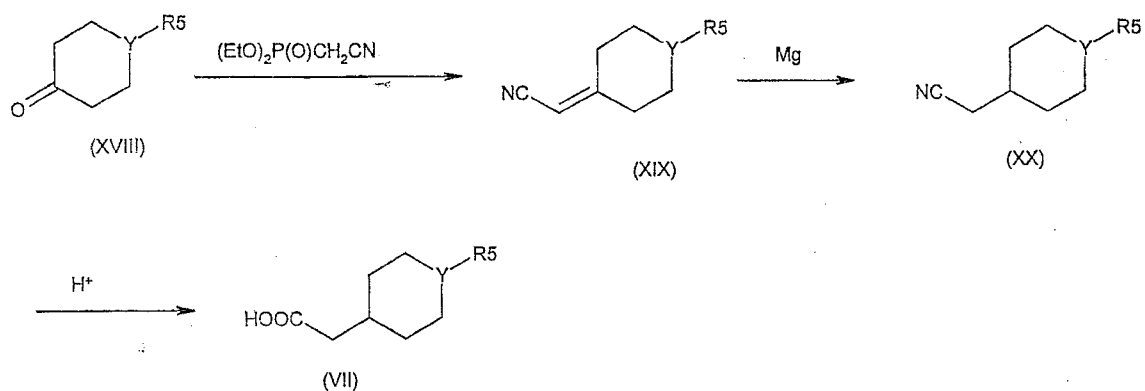
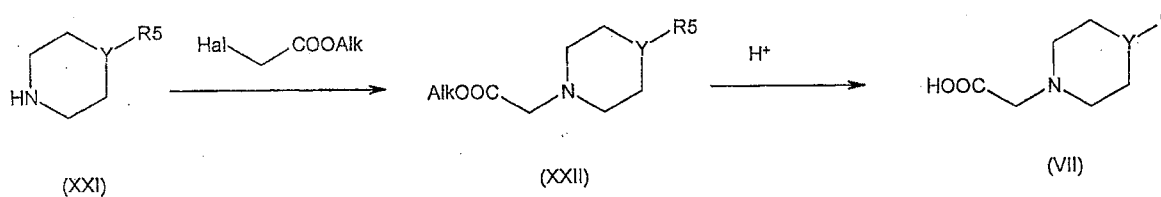
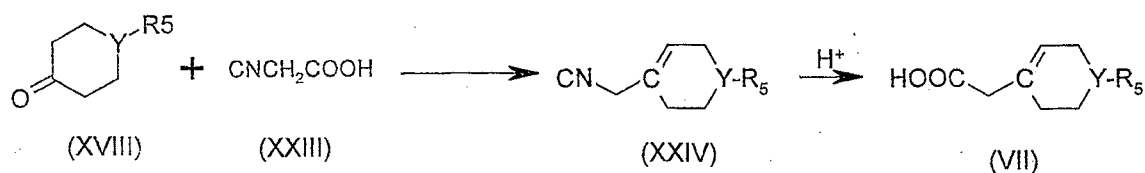
dans laquelle R2, R3 et R4 sont tels que définis en formule générale (I) avec
15 un composé de formule (XVII) :



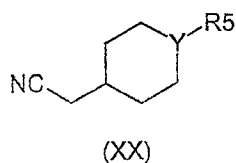
dans laquelle Ar est tel que défini en formule générale (I) et Alk représente un groupe alkyle, par exemple un groupe méthyle, éthyle ou butyle, selon des méthodes connues de l'homme du métier et décrites dans Journal of Heterocyclic
20 Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006, par exemple en présence d'une base telle que t-BuOK or NaH.

Le composé de formule générale (VII) peut être préparé selon l'une ou l'autre des méthodes suivantes, illustrées par le schéma 4 :

17

Schéma 4 :1) $X = -CH<$ 2) $X = -N<$ 3) $X = -C<$ 

Selon le premier mode de réalisation, lorsque $X = -CH<$, le composé de formule (VII) peut être préparé par hydrolyse d'un composé de formule (XX) :

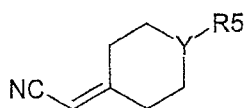


dans laquelle R_5 et Y sont définis comme en formule générale (I), en milieu

18

acide, par exemple au moyen d'acide chlorhydrique concentré.

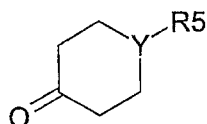
Le composé de formule générale (XX) peut être préparé par réduction d'un composé de formule (XIX) :



(XIX)

5 dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I), par exemple au moyen de magnésium. Cette réaction est généralement effectuée dans un solvant tel que le méthanol ou l'éthanol.

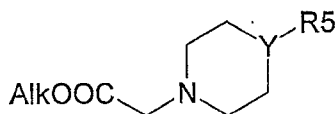
Le composé de formule générale (XIX) peut être préparé par réaction de Wittig-Hörner à partir du composé de formule générale (XVIII)



(XVIII)

10 dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I). Généralement, cette réaction est réalisée au moyen d'un dérivé phosphonate approprié, tel que le diéthyle (cyanométhyle)phosphonate. On opère 15 avantageusement en présence d'une base, telle que K₂CO₃ dans un solvant tel que le THF ou diméthoxyéthane.

Selon le second mode de réalisation, lorsque X=-N<, le composé de formule (VII) peut être préparé à partir d'un composé de formule (XXII) :



(XXII)

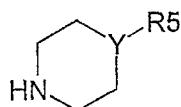
20

dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I), et , représente un groupe alkyle par exemple un groupe méthyle, éthyle ou butyle. Cette réaction est généralement effectuée en milieu acide, par exemple au moyen d'acide chlorhydrique concentré.

25 Le composé de formule générale (XXII) peut être préparé par condensation

19

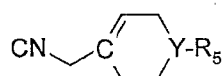
d'un composé de formule générale (XXI) :



(XXI)

dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I), avec un composé halogéné correspondant, tel que Hal^mCH₂COOAlk, où Hal^m représente un atome d'halogène, tel que le chlore et Alk représente un groupe alkyle, tel que éthyle. Cette réaction est avantageusement effectuée dans un solvant tel que le toluène ou le benzène ou le dioxane.

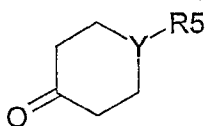
Selon le troisième mode de réalisation, lorsque X= , le composé de formule (VII) peut être préparé par hydrolyse d'un composé de formule (XXIV) :



(XXIV)

dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I), en milieu acide, par exemple au moyen d'acide chlorhydrique concentré.

Le composé de formule générale (XXIV) peut être préparé par réaction à partir du composé de formule générale (XVIII)



(XVIII)

dans laquelle R5 et Y sont définis comme en formule générale (I), au moyen du composé de formule générale (XXIII) :

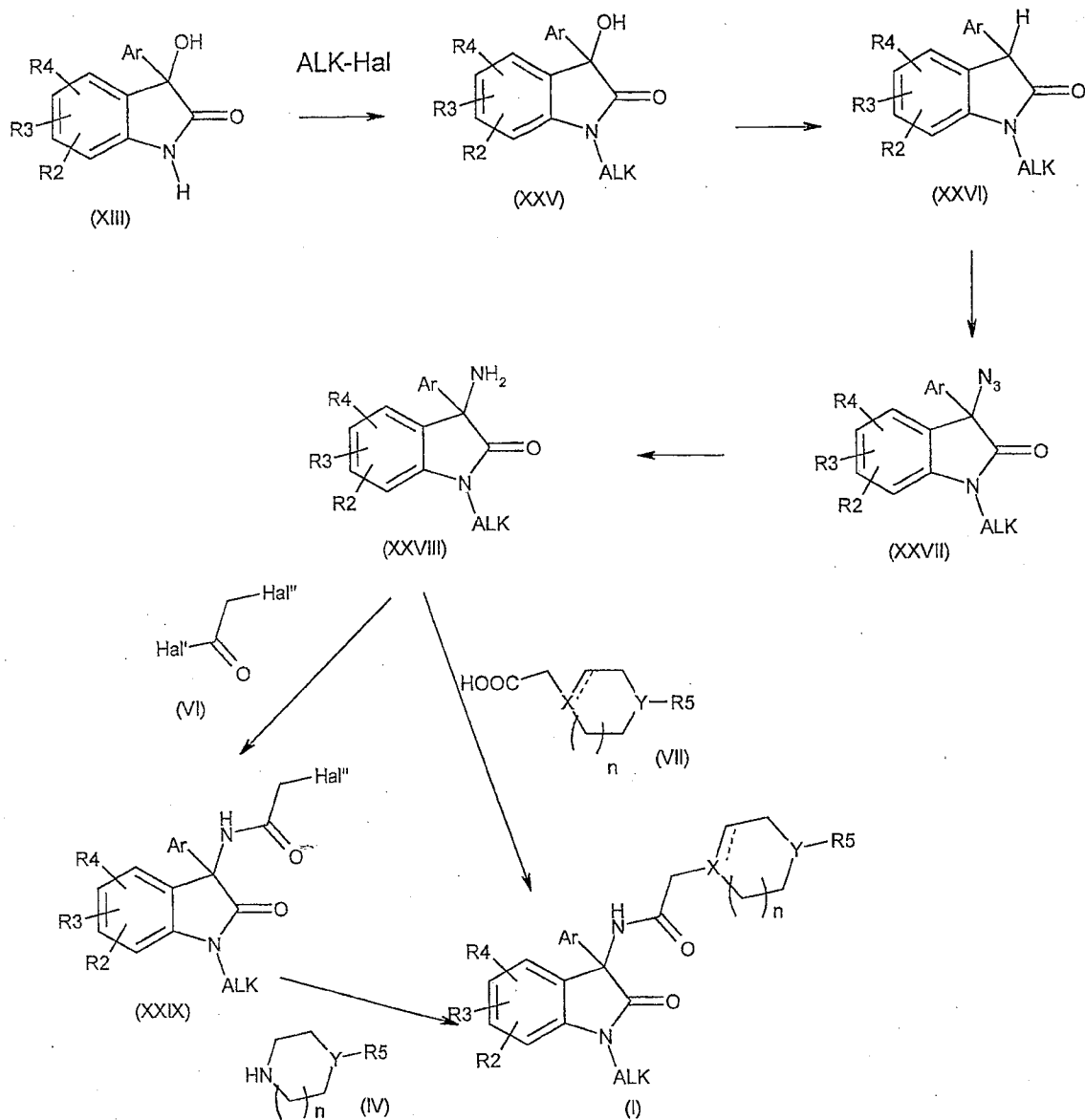


Généralement, cette réaction est réalisée dans un solvant tel que le THF.

25

Selon un autre mode de réalisation les composés de formule générale (I) dans laquelle R1 représente un group alkyle et R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y et n sont tels que définis en formule générale (I) peuvent également être préparés selon le schéma 5 suivant :

Schéma 5 :



Le composé de formule générale (XXV) peut être préparé par réaction d'un
5 composé de formule (XIII) avec un composé de formule (XIV)

ALK-Hal (XIV),

dans laquelle ALK représente un groupe aliphatique saturé linéaire ou
ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et Hal représente un atome
d'halogène, par exemple le chlore selon des méthodes connues de l'homme du
10 métier par exemple en présence d'une base, telle que K₂CO₃, NaH, t-BuO⁻K⁺ dans

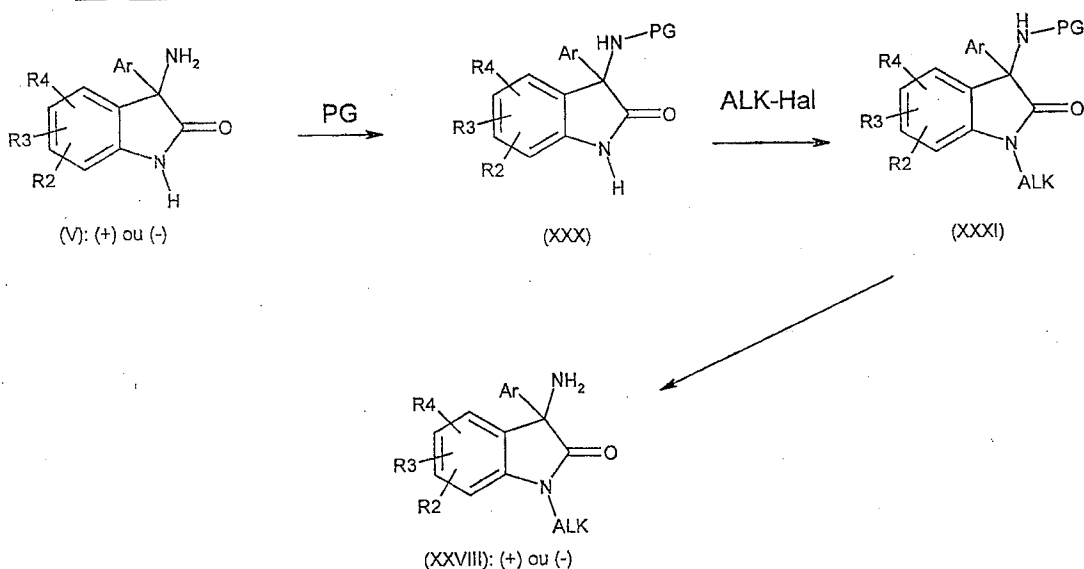
un solvant tel que le DMF, THF, diméthoxyéthane, DMSO.

Les composés de formule générale (XXVIII) peuvent être préparés selon des méthodes analogues à celles décrites précédemment.

5

Les composés de formule générale (XXVIII) peuvent également être préparés selon le schéma 6 suivant :

Schéma 6 :



10 Selon ce schéma, on fait réagir un composé de formule (V) avec un groupe protecteur PG pour donner le composé de formule (XXX). En tant que groupe protecteur PG de l'amine, on peut utiliser par exemple la benzimine ou le t-butyl carbamate. Ces derniers sont introduits selon des méthodes connues de l'homme du métier par exemple en présence d'une base, telle que K_2CO_3 , NaOH, triéthylamine dans un solvant tel que le dioxane, THF ou le DMSO.

15

Le composé de formule générale (XXXI) peut être préparé par réaction d'un composé de formule (XXX) avec un composé de formule (XIV)



dans laquelle ALK représente un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et Hal représente un atome d'halogène, par exemple le chlore.

On obtient le composé de formule générale (XXVIII) à partir d'un composé de formule (XXXI) par élimination du groupe protecteur selon des méthodes bien

connues, par exemple en milieu acide par HCl ou acide trifluoroacétique.

En opérant ensuite par application des méthodes décrites ci-dessus pour les composés de formule générale (XIII), (XIV), (X), (V), (III) et (I) des schéma 1, 2 et 5 3 on obtient les composés de formule générale (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) et (I).

Eventuellement, on transforme le composé de formule (I) en l'un de ses sels d'addition à un acide.

10 Le procédé selon l'invention peut éventuellement comprendre l'étape consistant à isoler le produit de formule générale (I) désiré.

Dans les schémas 1, 2, 3, 4, 5 et 6, les composés de départ et les réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le 15 commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier.

L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (III), à l'exclusion du 5-chloro-3-(2-chloroacétamido)-3-(2- 20 chlorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

Parmi les composés de formule (III) objets de l'invention, un groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels :

25 Ar représente un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, aryle.

30 L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (XXVIII) et (XXIX). Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau ci-après, qui illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés selon l'invention.

Les mesures physico-chimiques ont été effectuées de la façon suivante : Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil BUCHI B-540.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés à 500 MHz sur un appareil Bruker équipé avec une console Avance III. Les déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport à la fréquence du TMS.

Tous les spectres ont été enregistrés à la température de 40°C

Les abréviations utilisées pour caractériser les signaux sont les suivantes:

s = singulet, sb = singulet large, m = multiplet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet.

* = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic large dû à l'eau.

** = non intégrable à cause de l'interférence avec un pic dû au solvant RMN.

L'HPLC a été effectuée au moyen d'un système ThermoElectron Surveyor équipé avec un détecteur à spectrométrie de masse à trappe d'ions ainsi que d'un détecteur à barre de diodes.

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

Pour la partie chromatographie liquide trois systèmes chromatographiques différents sont utilisés:

- système chromatographique A

- Eluant A = H_2O + 0,005% TFA

- Eluant B = CH_3CN .

- Gradient de 95% de A à 90% de B en 17 minutes, puis élution par 90% de B pendant 5 minutes.

35.

24

- Débit 0,3ml/minute
 - Injection de 2 μ L de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1
 - système chromatographique B
- 5
- Eluant A = H₂O + 0,01% TFA
 - Eluant B = CH₃CN
 - Gradient de 98% de A à 95% de B en 10 minutes, puis élution par 95% de B pendant 5 minutes.
 - Débit 0,5ml/minute; température 40°C
- 10
- Injection de 2 μ L de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1
 - système chromatographique C
 - Eluant A = H₂O + 0.005 M Ammonium Acetate pH 6.5
 - Eluant B = CH₃CN.
- 15
- Gradient de 95% de A à 90% de B en 17 minutes, puis élution par 90% de B pendant 5 minutes.
 - Débit 0,3ml/minute
 - Injection de 2 μ L de solution à 0,1mg/ml dans un mélange CH₃CN : H₂O = 9 :1
- 20
- Les colonnes utilisées sont :
- colonne Waters XTerra MS C18 2,1 x 50 mm 3,5 μ m n°186000400
 - colonne Waters XBridge C18 2.1x50 mm 2.5 μ m n°186003085
 - colonne Phenomenex Gemini C18 2.1x100 mm 5.0 μ m n°00D-4435-B0
 - colonne Waters Sunfire C18 2,1x100 mm 3,5 μ m n°186002534
- 25
- Les produits sont détectés en UV à 220 nm.
- Pour la partie spectrométrie de masse :
- Mode d'ionisation: électrospray positif (API-ES polarité+)
- 30
- Balayage de 100 à 1200 uma

La chromatographie en couche mince a été effectuée sur des plaques CCM

de gel de silice de Merck. Le gel de silice pour la chromatographie sur colonne flash est commercialisé par Biotage.

Tous les solvants utilisés sont de pureté "reagent grade" ou "HPLC grade".

- 5 Les mesures de Alpha D ont été effectuées sur un polarimètre Perkin Elmer modèle PE341 en utilisant une cellule avec un chemin optique de 1 dm.

Dans les exemples et préparations :

AcOH et AcOEt représentent respectivement l'acide acétique et l'acétate
10 d'éthyle.

MeOH, EtOH, tBuOH représentent respectivement méthanol, éthanol et ter-butanol.

Pf représente point de fusion.

Préparation 1:**Acide (1-méthyl-piperidin-4-yl) acétique**

(i) (1-Méthyl-piperidin-4-ylidene)-acétonitrile

Dans un ballon, muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge 9,36 g de K_2CO_3 , 8,89 ml de diéthyle(cyanométhyle)phosphonate dans 12 ml de THF et on laisse réagir 15 minutes à température ambiante puis on porte à reflux pendant 20 minutes. On laisse refroidir et on ajoute goutte à goutte 6,5 ml de 1-méthyle-4-pipéridone. On laisse à reflux pendant 16 heures. On verse ensuite le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. On obtient 6,8 g d'huile.

(ii) (1-Méthyl-piperidin-4-yl)-acétonitrile.

Dans un ballon, muni d'un agitateur magnétique, on charge 1 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 70 ml de méthanol. A 0°C, on ajoute à petites portions 7,2 g de magnésium. On laisse sous agitation pendant 4 heures. On filtre pour éliminer les particules solides de magnésium et on évapore les eaux de filtration. On reprend le résidu avec une solution saturée de NaCl et on extrait avec le dichlorométhane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. On obtient 450 mg d'huile.

CCM: AcOEt 9 / MeOH 1, $R_f=0.2$

(iii) Acide (1-méthyl-piperidin-4-yl) acétique

Dans un ballon, muni d'un agitateur magnétique, on charge 3,65 g du produit obtenu à l'étape (ii) dans 47 ml d'acide chlorhydrique concentré. On laisse à reflux pendant 20 heures. On dilue avec de l'eau et on extrait avec le dichlorométhane pour éliminer les impuretés. On porte la phase aqueuse à pH 5-6 et on extrait au dichlorométhane. On évapore la phase aqueuse sous vide et on isole un solide blanc. On reprend avec de l'éthanol pour séparer le produit des sels. On évapore les eaux de filtration pour isoler 3,6 g de solide jaune pâle.

CCM : MeOH 99/ NH_4OH 1, $R_f=0.2$

Préparation 2:

Acide (1-éthyl-piperidin-4-yl) acétique

En opérant comme décrit dans la Préparation 1 mais en utilisant le 1-éthyle-4-pipéridone au lieu 1-méthyle-4-pipéridone on obtient le composé du titre.

5 CCM : 100% MeOH, Rf=0.15 ;

Préparation 3:

Acide (4-éthyl-pipérazin-1-yl) acétique

10 (i) éthyle (4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétate

Dans un ballon, on charge 8,9 ml d'éthylpipérazine dans 91,5 ml de toluène. On ajoute goutte à goutte une solution de 4,1 ml de bromoacétate d'éthyle dans 11,6 ml de toluène. On laisse réagir à reflux à 110°C pendant une heure, on concentre à petit volume et on laisse au frigo pendant 3 heures. Il se forme un
15 précipité blanc qui est filtré et lavé avec du dichlorométhane. On évapore les eaux de filtration; on obtient 7 g de produit attendu.

CCM : AcOEt 1/ MeOH 1, Rf=0.45

(ii) Acide (4-éthyl-pipérazin-1-yl) acétique

20 On ajoute 7 g du produit obtenu à l'étape précédente à 190 ml de HCl 6N et on laisse réagir 4 heures à reflux. On évapore à sec, on lave avec un mélange AcOEt 1 / EtOH 1 et on sèche le solide blanc obtenu. On obtient 7 g de produit attendu.

CCM: 100% MeOH, Rf=0.2

25

Préparation 4:

Acide (4-méthyl-pipérazin-1-yl) acétique

En opérant comme décrit dans la Préparation 3 mais en utilisant la 1-
30 méthylepipérazine au lieu de la 1-éthylepipérazine on obtient le composé du titre.

CCM: 100% MeOH, Rf= 0.25 ;

Préparation 5:**(+) 3-Amino-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one****(i) 5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one****5 A) Méthyl-(4-chlorophényl)-(4,5-dichloro-2-nitrophényl)-acétate**

On ajoute sous flux d'azote à une suspension à -10°C de 2,85 g de NaH à 60% dans 45 ml de DMF une solution de 5 g de 1,2-dichloro-4-fluoro-5-nitro-benzène et 4,4g de méthyl-4-chloro-phénylacétate dans 70 ml de DMF et on maintient la température à -5°C. On laisse réagir pendant 2 heures en laissant la
10 température remonter à température ambiante. On verse sur de la glace, on ajoute une solution aqueuse de NH₄Cl à 10% et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. On obtient 30 g d'huile brune que l'on purifie sur colonne avec Hex. puis un mélange Hex. /AcOEt 95/5 pour obtenir 3,18 g d'huile.

15

B) 5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique, sous flux d'azote, on charge 4,6 g du produit de l'étape A, 60 ml de méthanol, 15 ml de AcOH, 2,7 g de fer et on laisse à reflux pendant 1h30. On verse sur de la glace et on ajoute une solution
20 de NaHCO₃ à 10% jusqu'au pH basique. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on filtre. On sépare la phase organique que l'on sèche, filtre et concentre. On obtient un solide que l'on reprend à l'isopropyléther et on filtre. On obtient 2,75 g de solide blanc.

Pf : 214-215°C

25

(ii) 5,6-dichloro-[[[(1R)-2-hydroxy-1-phényléthyl]amino]1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one isomère A et isomère B**A) 3-bromo-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one**

Sous flux d'azote on dissout 2,75g du produit de l'étape B précédente dans
30 100 ml de dichlorométhane. On refroidit dans un bain de glace et on ajoute goutte à goutte une solution de 3,93 g de PhMe₃NBr₃ dans 100 ml de dichlorométhane. On laisse réagir pendant 3 heures et on laisse remonter la température progressivement à température ambiante. On lave avec de l'acide chlorhydrique

1M et de l'eau. On sèche, filtre et concentre. On obtient 3,7 g d'huile.

B) 5,6-dichloro-[[[(1R)-2-hydroxy-1-phényléthyl]amino]1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one isomère A et isomère B

- 5 Sous flux d'azote, on mélange 3,4 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml de chloroforme et 2,9 g de R-phénylglycynol. On laisse réagir 2 heures à température ambiante puis on ajoute 1,6 ml de DIPEA et on laisse agir à température. On filtre le solide formé, les eaux de filtration sont évaporées à sec et purifiées sur colonne avec l'éluant Hex. /AcOEt 7:3].
- 10 On obtient 1,8 g de produit moins polaire, isomère A (pf=79.8-80.5°C) et 2,2 g de l'isomère plus polaire B (pf=213.2°C)

(iii) (+)-3-Amino-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

- On met à réagir 1,8 g du produit obtenu dans l'étape précédente dans un
- 15 mélange de 28 ml de dichlorométhane et 12 ml de méthanol. On ajoute 1,9 g de Pb(OAc)₄ et on laisse réagir à température ambiante pendant 3 heures. On évapore à sec et on reprend avec de l'acétate d'éthyle puis on lave avec une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. On reprend avec un mélange de 36 ml d'acide chlorhydrique 3N et
- 20 3,7 ml de méthanol et on laisse sous agitation pendant une nuit. On concentre et on dilue avec un mélange d'eau et de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'acide chlorhydrique 1N. Les phases aqueuses sont réunies, portées à pH basique avec une solution de NH₃ aqueuse, et extraites avec du dichlorométhane. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée
- 25 pour obtenir 540 mg de produit solide blanc.

Pf=221°C ; α_D =+32,5°, c=0.5 wt% MeOH

Préparation 6:

(-) 3-Amino-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

- 30 En opérant comme décrit dans la Préparation 5 (iii) mais en utilisant l'isomère B plus polaire obtenu à la Préparation 5(ii) au lieu de l'isomère A de la même préparation, on obtient le composé du titre.

α_D = -23.6°, c=0.35 wt% MeOH.

Préparation 7:**3-Amino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one**

(i) 4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

5 a) 4-chloro-O-acyl-mandelic-chlorure

Dans un ballon à deux cols muni d'un agitateur magnétique, on charge 10 g d'acide 4-chloro-DL-mandélique, 88 ml de dichlorométhane, 4,2 ml de chlorure d'acétyle. On fait réagir à 50° pendant 3 heures. Puis on ajoute 7,8 ml de chlorure de thionyle. On laisse réagir à reflux pendant 2 heures. On évapore sous vide et
10 on obtient 13,7 g d'un liquide opaque.

b) 4-chloro-N-3,5-phényl-mandelammide

Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur mécanique et sous flux d'azote, on charge 4,04 g de 3,5-dichloroaniline, 50 ml de toluène. On porte à
15 0°C. On ajoute alors 9,6 g de carbonate de potassium. On ajoute lentement 6,8 g du produit obtenu à l'étape précédente dilué dans 10 ml de toluène. On laisse réagir à température ambiante pendant une heure puis on ajoute 4,15 mL de méthanol. On laisse réagir à 80° pendant 2 heures puis on verse une solution d'acide chlorhydrique 1N et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est
20 évaporée sous vide. On obtient 5,7 g de solide.

c) 4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge 22 ml d'acide sulfurique à 96% et 5 ml d'acide sulfurique fumant. On rafraîchit dans un bain de
25 glace et on ajoute par petites portions 5,7 g du produit obtenu à l'étape précédente. On laisse ensuite réagir à température ambiante pendant 4 heures. On verse la réaction dans un bain de glace et on porte à pH basique avec une solution de NaHCO₃ puis avec une solution de soude concentrée. On extrait avec du dichlorométhane, on sépare la phase organique que l'on sèche sur Na₂SO₄,
30 filtre et évapore sous vide pour obtenir 7,5 g d'un solide que l'on reprend dans l'éther éthylique. On filtre et on obtient 4,2 g de poudre.

(ii) 3-Azido-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

A) 3-bromo-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

On obtient ce produit en opérant comme décrit au point (ii) à de la Préparation 5 mais en utilisant le composé obtenu à l'étape précédente.

5 B) 3-Azido-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

Dans un ballon à trois cols muni d'un agitateur mécanique et sous flux d'azote, on charge 550 mg du composé obtenu à l'étape précédente, dans 17 ml d'acétonitrile et 270 mg de NaN_3 . On porte à reflux pendant 2 heures et on
10 reprend à l'acétate d'éthyle, on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sépare la phase organique, qui est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide pour obtenir 320 mg d'une résine qui est purifiée par flash chromatographie avec l'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 85/15. On évapore la phase contenant le produit pour obtenir 220 mg d'un solide blanc.

15

(iii) 3-Amino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

Dans un ballon à deux cols muni d'un agitateur mécanique, on charge 220 mg du produit obtenu à l'étape précédente dans 5 ml de THF, 10 ml de méthanol, 170 mg de NH_4Cl , 80 mg de zinc. On laisse réagir à température
20 ambiante pendant 3 heures. On filtre, le résidu est évaporé sous vide. On reprend avec de l'acétate d'éthyle, et on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sépare la phase organique qui est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. On obtient 200 mg d'huile qui est purifiée par flash chromatographie avec l'éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 8/2. On obtient 74 mg
25 de produit attendu].

CCM: Cyclohexane 6/ AcOEt 4, $R_f=0.3$

Préparation 8:

(+)-3-Amino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-trifluorométhylphényl)-indole-2-one

30

(i) 3-Hydroxy-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-trifluorométhylphényl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur mécanique et sous flux d'azote, on charge 1,8 g de magnésium pour Grignard dans 19 ml d'éther éthylique anhydre. Puis on ajoute un mélange de 8,9 ml de 4-bromotrifluorométhylbenzène dans 46 ml d'éther éthylique anhydre. On laisse sous agitation pendant une heure, puis on
5 ajoute une solution de 5,7 g de 4,6-dichloro-1H-indol-2,3-dione dans 100 mL de THF anhydre. On laisse agiter à température ambiante pendant 4 heures et demie. On ajoute de l'eau, et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique que l'on sèche sur Na_2SO_4 , filtre et évapore sous vide. On reprend avec de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution de soude 1N. La
10 phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. Le solide est repris avec de l'éther éthylique et filtré. On obtient 4,7 g de produit attendu.

(ii) 3,5,6-trichloro-1,3-dihydro-3-(4-trifluorométhylphényl)-indole-2-one

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on
15 charge 1,2 g du produit de l'étape précédente, dans 8 ml de dichlorométhane. A 0°C , on ajoute 0,47 ml de pyridine et un mélange de 0,34 ml de SOCl_2 dans 4 ml de dichlorométhane. On laisse réagir à température ambiante, puis on verse dans une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . On sépare la phase organique qui est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide.

20 CCM: Hex.1/ AcOEt 1, $R_f=0.85$

(iii) 4,6-dichloro- [[(1S)-2-hydroxy-1-phényléthyl] amino] 1,3-dihydro -3-(4-trifluorométhyl -phényl)-indole-2-one isomère A et isomère B

En opérant comme décrit à l'étape (ii) A et B de la Préparation 5 mais en
25 utilisant le composé de l'étape précédente et le (S) phénylglycinole au lieu du (R) phénylglycinole on obtient les composées du titre.

CCM: AcOEt 4/ cyclohexane 6, $R_f=0.5$ (isomère A), $R_f=0.2$ (isomère B)

(iv) (+) 3-Amino-5,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(4-trifluorométhylphényl)-indole-2-
30 one

On obtient ce composé en opérant comme décrit à l'étape (ii) B de la Préparation 5.

$\alpha_D^{20} = +60^\circ$, $c=0.25$ wt% in MeOH

Préparation 9:**3-Amino-1,5-diméthyl-6-chloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one**

(i) 6-Chloro-3-(4-chloro-phényl)-3-hydroxy-1,5-diméthyl-1,3-dihydro-indol-2-one

5 On prépare ce composé à partir du 3-Hydroxy-5-méthyl-6-chloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one (composé obtenu selon le procédé décrit au point (i) de la Préparation 8), on en dissout 1,2 g dans 8 ml de DMF. On ajoute à 0°C, sous flux d'azote 167 mg de NaH à 60%. Puis on ajoute 260 µl de CH₃I et on laisse réagir pendant 30 minutes. On verse dans l'eau et on extrait au
10 dichlorométhane. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. On purifie sur colonne avec l'éluant Hex. /AcOEt 9/1

CCM: AcOEt 1/ Hex. 1, R_f=0.7

(ii) 6-Chloro-3-(4-chloro-phényl)-1,5-diméthyl-1,3-dihydro-indol-2-one

15 On mélange 1 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 4 ml de TFA et 1,3 ml de HSiEt₃ et on laisse réagir pendant une heure à 80°C. On verse dans l'eau et on porte à pH basique avec une solution aqueuse de NH₃. On extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée, filtrée et concentrée. On reprend avec de l'éther éthylique et on filtre. On obtient 688 mg d'un solide blanc.

20 CCM: AcOEt 4/ Hex. 6, R_f=0.7

(iii) 3-Amino-1,5-diméthyl-6-chloro-1,3-dihydro-3-(4-chlorophényl)-indole-2-one

En opérant comme décrit dans la Préparation 7 aux points (ii) et (iii) mais en utilisant le produit de l'étape précédent au lieu du produit obtenu à l'étape (i) de la
25 Préparation 7 on obtient le composé du titre.

CCM: AcOEt 1/ Hex. 1, R_f=0.5

Préparation 10:**Acide (1-éthyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl) acétique**

30 (i) (1-éthyl-1,2,3,6-tetrahydropyrid-4-yl)-acétonitrile.

Dans un ballon, muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge 2,9 g de 1-éthyl-4-pipéridone, 3,3 g d'acide cyanacétique et 36 ml de toluène. On porte à reflux pendant 4 heures on éliminant l'eau à l'aide d'un appareil de Markusson. On évapore sous vide. On obtient 4,2 g d'huile.

(ii) Acide (1-éthyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-4-yl) acétique

En opérant comme décrit dans la Préparation 1 (iii) mais en utilisant le produit de l'étape précédente au lieu du produit de la préparation 1 (ii), on obtient le composé du titre.

5 CCM : MeOH 99/ NH₄OH 1, R_f=0.2

RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d₆): 1.09 (t, J= 7.2Hz, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.62 (q, J= 7.2Hz, 2H), 2.68 – 2.76 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 3.11 (sb, 2H), 5.49 (m, 1H).

Préparation 53:

10 **(+) 3-amino-1-isopropyl-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(3,4-dichlorophényl)-indole-2-one**

(i) (+)3-amino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(3,4-dichlorophényl)-indole-2-one

On obtient le composé en opérant comme décrit à la Préparation 5 mais en utilisant à l'étape (i) le 3,4-dichloro-bromobenzène au lieu du 4-
15 bromotrifluorométhylbenzène.

(ii) (+)3-benzimino-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(3,4-dichlorophényl)-indole-2-one

On charge dans un ballon 215 mg du produit obtenu à l'étape précédente
20 ainsi que 120µl de benzaldéhyde. On chauffe à 100°C pendant 5 min dans un réacteur à micro-ondes. On obtient un solide qui est séché sous vide pour éliminer le benzaldéhyde.

(iii) (+)3-benzimino-1-isopropyl-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(3,4-
25 dichlorophényl)-indole-2-one

On charge dans un ballon 144mg du produit obtenu à l'étape précédente dans du DMF (800 µl) et en présence de K₂CO₃ (49mg) et du bromure d'isopropyle (30 µl). On chauffe à 140°C pendant 5 min dans un réacteur à micro-ondes. On filtre et on utilise le produit brut pour l'étape suivante.

30

(iv) (+)3-amino-1-isopropyl-4,6-dichloro-1,3-dihydro-3-(3,4-dichlorophényl)-indole-2-one

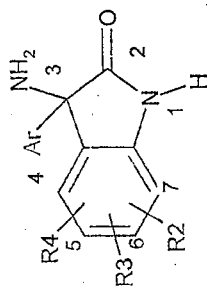
On dissout le produit obtenu à l'étape précédente (157mg) dans du méthanol (550 µl) et on ajoute 2,7ml d'une solution 3N d'acide HCl. Après 5 heures à température ambiante, on neutralise avec de l'ammoniaque et on extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche et on évapore. On obtient un produit semi-solide 5 (112mg).

Les intermédiaires suivants de formule générale (V) dans laquelle R1, R2, R3, R4 et Ar sont tels que définis dans le Tableau 1, ont également été préparés 10 avec les méthodes utilisés pour les Préparations 5, 6, 7, 8 et 9.

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques préparations selon l'invention. Dans ce tableau :

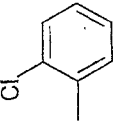
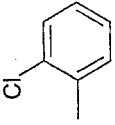
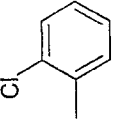
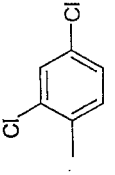
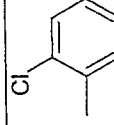
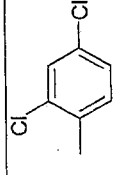
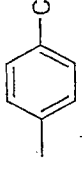
- dans la colonne « isomère », « rac » représente un mélange racémique, et (+) ou (-) représente l'un ou l'autre des stéréoisomères,
- 15 - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu et i-Bu représentent respectivement des groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle et isobutyle, et
- Ph et Bn représentent respectivement des groupes phényle et benzyle.

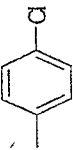
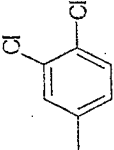
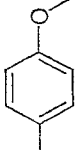
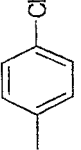
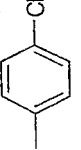
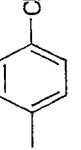
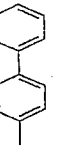
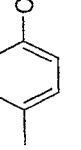
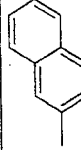
TABLEAU 1

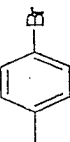
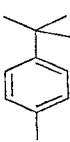
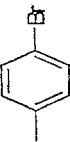
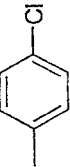
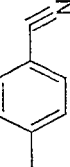
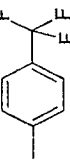
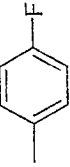
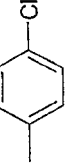
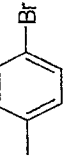


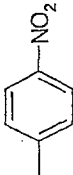
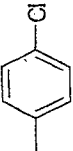
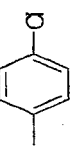
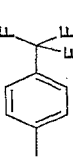
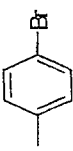
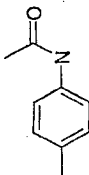
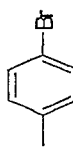
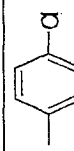
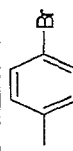
Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
11		6-Cl	5-ME	H	rac	(M+H) ⁺ = 307
12		6-Cl	5-Cl	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.27
13		6-Cl	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
14		6-Cl	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
15		6-CF3	H	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3

47

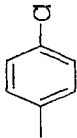
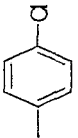
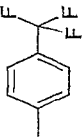
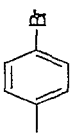
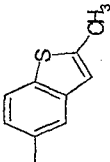
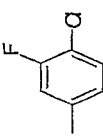
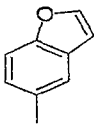
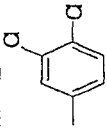
Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
16		H	5-Me	4-Cl	rac	Pf=220°C (M+H) ⁺ =307
17		H	5-Me	4-Me	rac	Pf=200°C (M+H) ⁺ =287
18		6-Cl	H	H	rac	Pf=251°C (M+H) ⁺ =293
19		6-Cl	5-Me	H	rac	Pf=255°C M ⁺ =339
20		H	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
21		7-Br	6-Cl	5-Me	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
22		6-Cl	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3

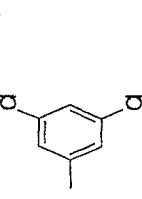
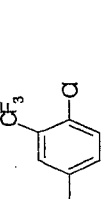
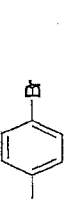
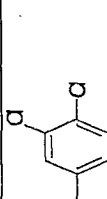
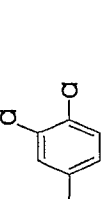
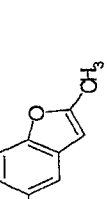
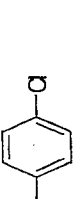
Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
23		H	5-Me	4-Cl	rac	Cyclohexane 1/AcOEt 1, Rf=0.3
24		6-Cl	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/AcOEt 1, Rf=0.3
25		6-Cl	5-Me	H	rac	Cyclohexane 1/AcOEt 1, Rf=0.27
26		6-Me	5-Cl	H	rac	Cyclohexane 1/AcOEt 1, Rf=0.3
27		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) ⁺ = 327
28		6-I	H	4-CF3	rac	Cyclohexane 1/AcOEt 1, Rf=0.3
29		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexane 1/AcOEt 1, Rf=0.45
30		6-Cl	5-Cl	4-Cl	rac	Pf=246°C M ⁺ = 359
31		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexane 1/AcOEt 1 Rf=0.5

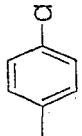
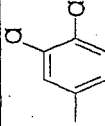
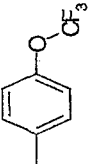
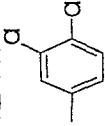
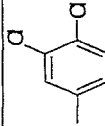
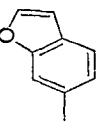
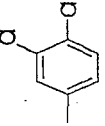
Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
32		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) ⁺ = 369
33		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.45
34		6-Cl	5-Cl	H	(-)	Pf= 240°C Alpha D= -43°, c=0.25% in MeOH
35		7-Cl	6-H	5-Cl	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
36		6-Cl	5-Cl	H	rac	Pf=180°C
37		6-Cl	5-Cl	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.45
38		6-Cl	5-Cl	H	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3
39		6-CN	5-H	4-CF3	rac	M ⁺ = 350
40		6-Cl	5-H	4-Cl	rac	Cyclohexane 1/ AcOEt 1, Rf=0.3

Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
41		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alpha D=+28°, c=0.25% in MeOH
42		6-Cl	H	H	(+)	Alpha D=+19°, C=0.26% in MeOH
43		6-Cl	H	H	(-)	Alpha D=-23°, c=0.64% in MeOH
44		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alpha D=+60°, c=0.25% in MeOH
45		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alpha D=+42°, c=0.25% in MeOH
46		6-Cl	5-Cl	H	(+)	M̄ = 348
47		6-F	5-H	4-F	(+)	Alpha D=+45°, c=0.25% in MeOH M̄ = 339
48		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alpha D=+99,2°, c=0.5% in MeOH
49		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alpha D=+92°, c=0.25% in MeOH

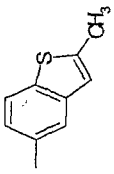
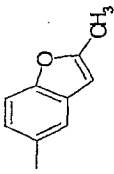
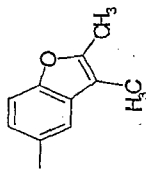
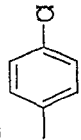
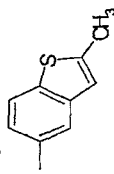
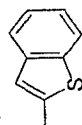
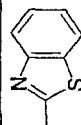
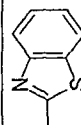
21

Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
50		6-Cl	5-Me	H	(-)	Alpha D=-91°, c=0.16% in HCl 3N
51		6-Cl	5-Me	H	(+)	Alpha D=+104°, c=0.16% in HCl 3N
52		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Pf=231°C Alpha D=+12.4°, c=0.5% in MeOH
53		6-CF3	H	4-Cl	(+)	Alpha D=+88°, c=20% in MeOH
54		6-Cl	H	4-Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 363
55		6-Cl	H	4-Cl	(+)	Alpha D=+96°, c=0.15% in MeOH
54		6-Cl	H	4-Cl	(+)	Hexane6/AcOEt 4, Rf=0.25
55		6-Cl	H	4-Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 361

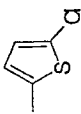
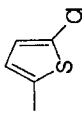
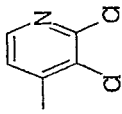
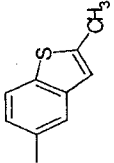
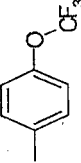
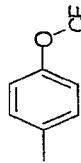
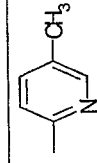
Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
56		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alpha D=+89°, c=0.10% in MeOH
57		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alpha D=+79°, c=0.10% in MeOH
58		6-OMe	H	4CF3	(+)	Alpha D=+62°, c=0.50% in MeOH
59		6-Cl	5-F	4Cl	rac	Cyclohexane 7/AcOEt 1, Rf=0.4
60		6-Cl	H	4Cl	rac	Cyclohexane 7/AcOEt 1, Rf=0.4
61		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alpha D=+62°, c=0.50% in MeOH
62		6-Br	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 320

Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
63		6- 	H	H	(-)	Alpha D=-32°, c=0.17% in MeOH
64		6-Cl	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 310
65		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 377
66		6-Br	H	H	rac	Hexane6/AcOEt 4, Rf=0.4
67		6-Br	H	H	(+)	Hexane6/AcOEt 4, Rf=0.4
68		6-Cl	H	4Cl	(+)	Hexane1/AcOEt 1, Rf=0.5
69		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 359

58

Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
70		6-Cl	H	4Cl	rac	(M+H) ⁺ = 363
71		6-Cl	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 313
72		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 361
73		5-Br	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 337
74		6-Br	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 356
75		6-Cl	H	4Cl	(+)	Dichloromethane/ AcOEt 3, Rf=0.85
76		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alpha D=+81°, c=0.11 in MeOH
77		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alpha D=-82°, c=0.10 in MeOH

26

Préparation	Ar	R2	R3	R4	isomère	Analyses
78		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alpha D=+154°, c=0.25 in MeOH
79		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alpha D=-216°, c=0.25 in MeOH
80		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alpha D=-116°, c=0.10 in MeOH
81		6-Cl	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 327
82		6-Cl	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 326
83		6-Br	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 385
84		6-Cl	H	H	rac	(M+H) ⁺ = 274

Exemple 1 :

(+) N-[5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

- 5 (i) 2-Chloro-N-[5,6-dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-acétamide :

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge 1,3 g du produit obtenu à la Préparation 5, 47 ml de toluène, 0,32 ml de
10 pyridine et 0,31 ml de chlorure de chloroacétyle. On laisse réagir à 110°C pendant 4 heures, puis on verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On obtient 900 mg de solide beige, purifié sur colonne par flash chromatographie au moyen du mélange cyclohexane 8/ acétate d'éthyle 2
15 pour obtenir 400 mg du produit attendu.

CCM: Hex. 1/ AcOEt 1, Rf=0.5

- (ii) (+) N-[5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide:

20 Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge 0,4 g du produit de l'étape précédente, 0,11 ml de N-méthylpipérazine (d 0,903), 0,14 g de carbonate de potassium, 0,07 g de iodure de sodium dans 8 ml de DMF. On laisse réagir à 60°C pendant 4 heures puis on verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur
25 Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On obtient 240 mg d'huile que l'on reprend à l'éther éthylique pour obtenir 140 mg de solide blanc. Les eaux de filtration sont purifiées par flash chromatographie au moyen de l'éluant acétate d'éthyle 9 / méthanol 1, puis acétate d'éthyle 7 / méthanol 3, de façon à isoler 40 mg de solide blanc.

30 P.f. = 207.1-207.6°C ; [α_D] = +141°, c=0.25 wt% MeOH ; ¹H NMR δ (ppm, dmso-d₆): 2.37 (sb, 3H), 2.50 – 2.74 (m, **), 2.94 - 3.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 10.70 (s, 1H). LCMS: (M+H)⁺ = m/z 467 uma

Exemple 2:**(+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-acétamide**

5

1) Sous flux d'azote, on ajoute dans 4,4 ml de dichlorométhane anhydre refroidi dans un bain de glace, 172,84 mg de PCl_5 puis on ajoute lentement 142,13 mg de l'acide de la Préparation 2. On laisse agir le mélange réactionnel à 0°C pendant 10 minutes puis à température ambiante pendant 3 heures.

10 2) D'autre part, on suspend sous flux d'azote 100 mg du produit de la préparation 8, dans 4,4 ml de dichlorométhane puis on ajoute 0,1 ml de pyridine. On refroidit dans un bain de glace. On ajoute goutte à goutte la solution préparée en 1) et on agite à température ambiante pendant une heure.

On verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de NaHCO_3 , séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée sous vide. On obtient 145 mg de solide orange, purifié sur colonne par flash chromatographie au moyen de l'éluant acétate d'éthyle 1 / méthanol 1 pour obtenir 85 mg de produit repris à l'isopropyléther de façon à obtenir 75 mg de produit solide blanc/rosé.

20 P.f. = 158-162°C ; $[\alpha_D] = +194^\circ$, c=0.125 wt% in MeOH, ; RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d₆): 0.97 (t, J= 7.1Hz, 3H), 1.07 – 1.23 (m, 2H), 1.47 – 1.67 (m, 3H), 1.71 – 1.85 (m, 2H), 2.07 – 2.22 (m, 2H), 2.27 (q, J= 7.1Hz, 2H), 2.78 (m, 2H), 6.90 (sb, 1H), 7.18 (sb, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 9.15 (s, 1H), 10.74 (sb, 1H); LCMS: (M+H)⁺ = m/z 514 uma

25

Exemple 3 :**N-[4,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide**

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le composé de la Préparation 4 au lieu du composé de la Préparation 2 et le composé de la Préparation 7 au lieu du composé de la Préparation 5 on obtient le composé titre.

59

P.f. = 248-251°C ; LCMS: (M+H)⁺ = m/z 467 uma ; RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d₆): 2.16 (s, 3H), 2.24 – 2.42 (m, 4H), 2.43 – 2.57 (m, **), 2.98 – 3.12 (m, 2H), 6.92 (d, J= 1.8Hz, 1H), 7.18 (d, J= 1.8Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 10.78 (s, 1H)

5

Exemple 4 :

N-[4-trifluorométhyl-6-cyano-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

10 En opérant comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant le produit de la Préparation 28 au lieu du produit de la Préparation 5 et la N-éthylpipérazine au lieu de la N-méthylpipérazine on obtient le composé titre.

P.f. = 260-262°C; LCMS : (M+H)⁺ = m/z 506 uma; RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d₆): 0.98 (t, J= 7.3Hz, 3H), 2.23 – 2.42 (m, 6H), 2.42 – 2.61 (m, **), 2.87
15 – 3.17 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.59 (sb, 1H), 7.91 (sb, 1H), 8.91 (s, 1H), 11.12 (sb, 1H).

Exemple 5:

(+) N-[1-Benzoyl-5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

20 Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et sous flux d'azote, on charge 0,14 g du composé de l'exemple 1 dans 9 ml de DMF. A 0°C, on ajoute 0,01 g de NaH à 60%. Puis on verse goutte à goutte PhCOCl et on laisse agiter à température ambiante pendant 2h. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée sous vide. On obtient 120 mg d'huile, que l'on purifie sur colonne par flash chromatographie au moyen de l'éluant acétate d'éthyle 95 / méthanol 5, de façon à isoler 20 mg de solide blanc.

P.f. = 92-94°C; ¹H RMN: δ (ppm, dmso-d₆): 2.16 (s, 3H), 2.24 – 2.40 (m, 4H),
30 2.40 – 2.50 (m, **), 2.94 – 3.16 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.58 – 7.66 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 9.14 (s, 1H); LCMS: (M+H)⁺ = m/z 571 uma

Exemple 6 :**3-(4-Chloro-phényl)-3-[2-(4-ethyl-pipérazin-1-yl)-acétylamino]-2-oxo-4-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxamide**

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique, on charge 0,16 g du
5 produit obtenu à l'exemple 4, 0,47 g de potasse et 7 ml de tBu-OH. On laisse
réagir à 50°C pendant 5 heures. On filtre sur célite, on lave avec du THF. On
évapore le filtrat sous vide que l'on reprend avec de l'acétate d'éthyle et qu'on
lave avec de l'eau. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et
éaporée sous vide. On isole 100 mg d'une huile, qui est purifiée par flash
10 chromatographie avec l'éluant acétate d'éthyle 8/ méthanol 2. On isole 10 mg
de solide blanc.

¹H RMN: δ (ppm, dmso-d₆): 0.99 (t, J= 7.2Hz, 3H), 2.25 – 2.42 (m, 6H), 2.42 –
2.62 (m, **), 2.92 – 3.16 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.55 (sb, 1H),
7.64 (sb, 1H), 7.84 (sb, 1H), 8.24 (sb, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.95 (sb, 1H) ; LCMS :
15 (M+H)⁺ = m/z 571 uma

Exemple 7**N-[6-Chloro-3-(4-chloro-phényl)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-
20 yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant le produit de
la Préparation 9 au lieu du produit de la Préparation 5, on obtient le composé
titre.

P.f. = 217-219°C ; RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d₆): 2.26 – 2.35 (m, 6H), 2.44
25 – 2.64 (m, **), 2.89 – 3.15 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 7.25 – 7.33 (m, 3H), 7.46 (m,
2H), 8.71 (sb, 1H). LCMS: (M+H)⁺ = m/z 461 uma

Exemple 8**(+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-
30 3-yl]-2-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)-acétamide**

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de la Préparation 10 au lieu du produit de la Préparation 2, on obtient le composé titre.

P.f. = 155-156°C ; RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1.03 (t, J= 7.2Hz, 3H),
5 2.06 (m, 2H), 2.31 – 2.65 (m, **), 2.80 – 3.05 (m, 4H), 5.46 (sb, 1H), 6.91 (d, J= 1.7Hz, 1H), 7.20 (d, J= 1.7Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 9.3 (s, 1H), 10.8 (s, 1H).

LCMS: $(\text{M}+\text{H})^+ = m/z$ 459uma

10 Le tableau 2 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention. Dans ce tableau :

- dans la colonne « stéréoisomère », « rac » représente un mélange racémique, et (+) ou (-) représente l'un ou l'autre des stéréoisomères,

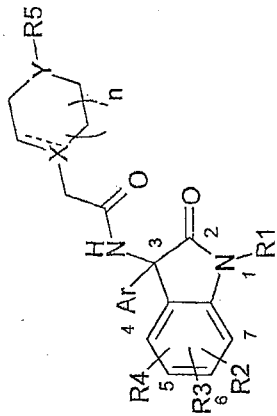
15 - dans la colonne « sel », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base),

- Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu et i-Bu représentent respectivement des groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle et isobutyle, et

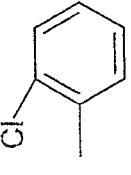
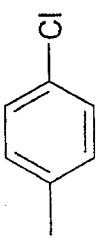
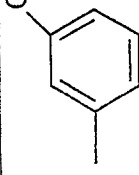
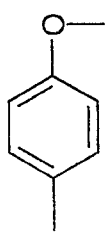
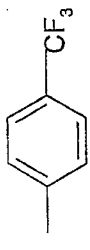
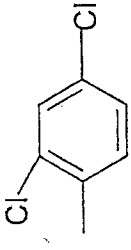
20 - Ph et Bn représentent respectivement des groupes phényle et benzyle.

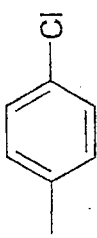
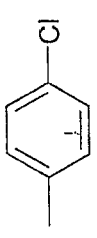
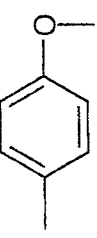
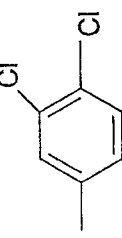
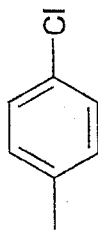
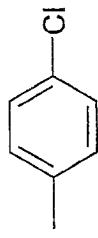
62

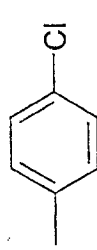
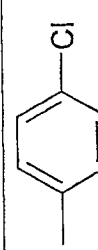
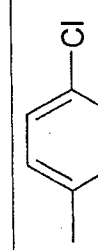
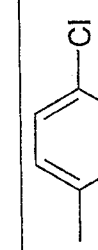
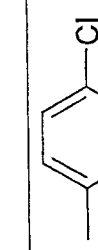
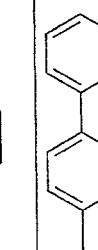
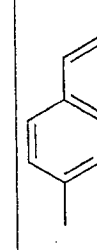
TABLEAU 2



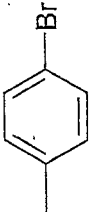
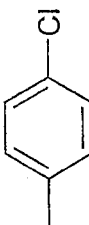
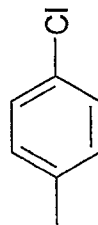
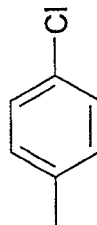
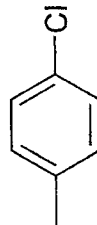
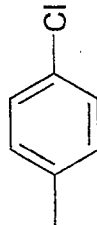
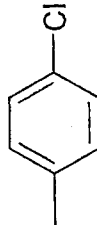
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
1	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	167-168°C
2	-CH<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	158-162°C
3	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256-258°C

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso- mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
4	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	2	-	rac	130°C
5	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z= 447
6	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z= 447
7	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	263°C
8		>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et		-	(+)	m/z= 512
9	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	144°C

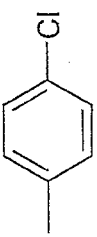
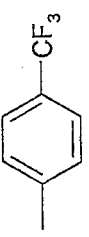
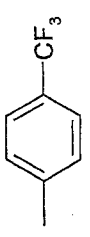
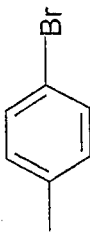
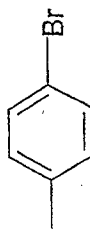
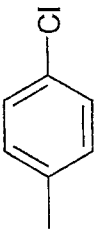
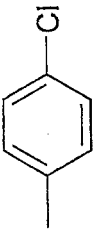
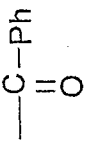
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
10	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(+)	152- 153°C
11	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(-)	185°C
12	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256°C
13	-N<	>N-		H	H	5-Me	4-Cl	Me	1	-	rac	282- 284°C
14	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	229- 232°C
15	-N<	>N-		H	6-Cl Me	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267- 269°C

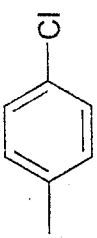
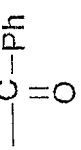
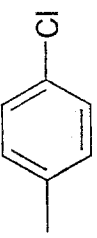
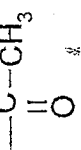
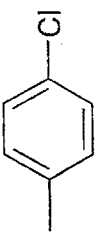
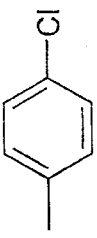
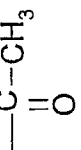
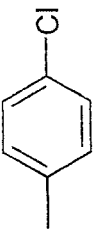
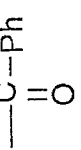
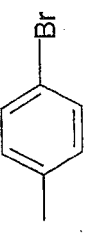
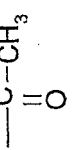
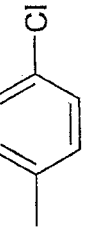
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
16	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	rac	223-224°C
17	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	rac	214-216°C
18	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(-)	188-190°C
19	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	4-Cl	Me	1	-	rac	276-278°C
20	-N<	>N-		H	6-I	H	4-CF ₃	Me	1	-	rac	231-232°C
21	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	181-182°C
22	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	237-238°C

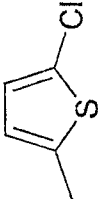
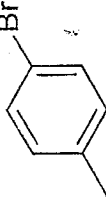
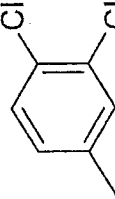
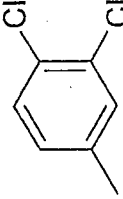
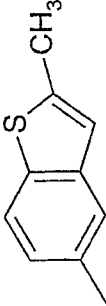
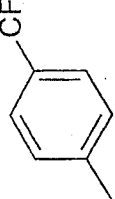
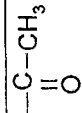
68

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
23	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	291-294°C
24	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293-294°C
25	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	227-229°C
26	-N<	>CH-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	261-262°C
27	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	rac	248-251°C
28	-N<	>N-		H	7-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	260-261°C
29	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	2	-	rac	189-190°C

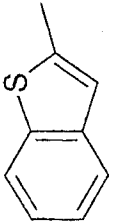
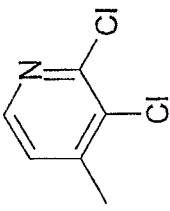
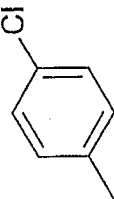
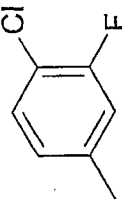
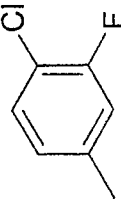
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
30	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267- 269°C
31	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	207- 209°C
32	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	(+)	158- 159°C
33	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	160- 163°C
34	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	282- 284°C
35	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	274- 275°C
36	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	(+)	157- 158°C

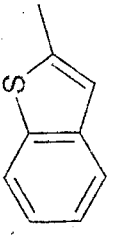
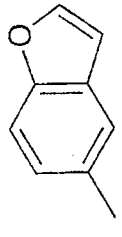
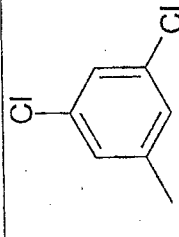
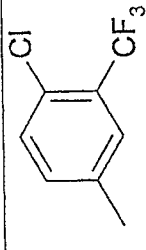
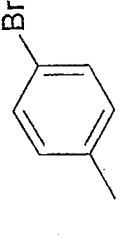
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
37	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	155°C
38	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	255-256°C
39	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	CH(Me) ₂	1	-	(+)	221°C
40	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	292-294°C
41	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	198-201°C
42	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	(+)	214-216°C
43	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	92-94°C

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
44	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	198°C
45	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	225°C
46	-N<	>N-		-Me	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	217-219°C
47	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	93-94°C
48	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	194-195°C
49	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	223-224°C
50	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293-294°C

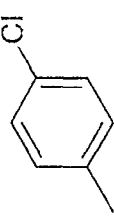
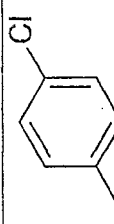
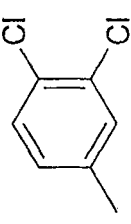
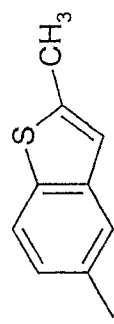
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F. m/z=
51	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	486
52	-CH<	>N-		H	4-Cl	6- CF ₃	H	Et	1	-	(+)	558
53	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	515
54	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	211- 213°C
55	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	516
56	-CH<	>N-			4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	162- 163°C

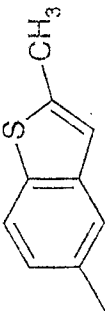
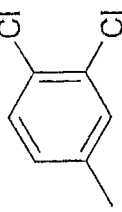
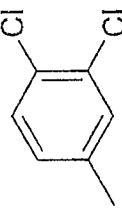
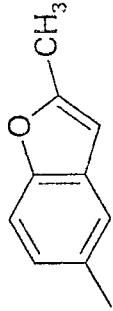
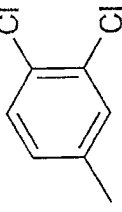
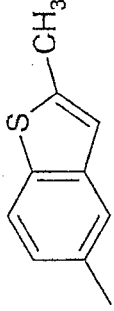
72

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
57	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z= 502
58	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	177°C
59	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac	293°C
60	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	196- 200°C
61	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z= 499

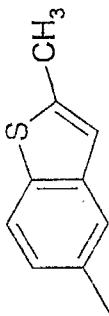
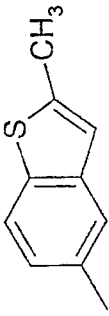
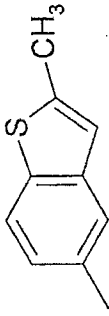
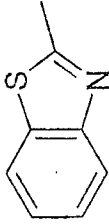
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
62	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z= 503
63	-CH< 	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	163- 166°C
64	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	140- 142°C
65	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(+)	150- 156°C
66	-N<	>N-		H	4- CF3	6- OMe	H	Et	1	-	(+)	m/z= 555

13

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
67	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alpha D=-205°, c= 0.135 in MeOH
68	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alpha D=+145°, c= 0.28 in MeOH
69	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	180-182°C
70	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	5-F	Et	1	-	(+)	148-150°C
71	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	163-165°C

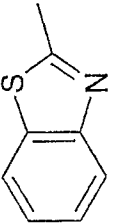
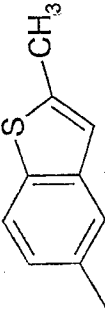
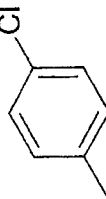
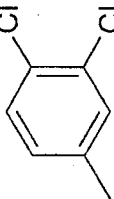
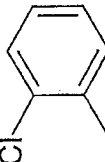
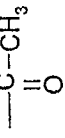
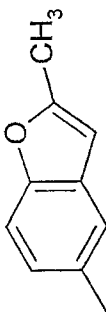
Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS-ou P.F.
72	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	154-156°C
73	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H		1	-	(+)	m/z= 527
74	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	115-116°C
75	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	140-142°C
76	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(-)	218-220°C
77	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alpha D=-244°, c= 0.11

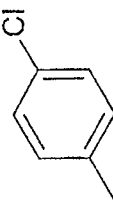
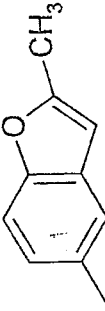
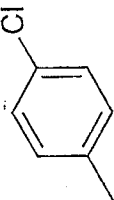
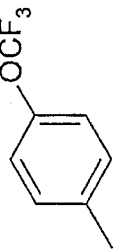
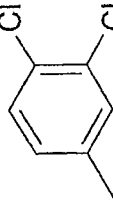
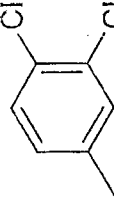
14

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F. in MeOH
78	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alpha D=-226°, c= 0.10 in MeOH
79	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	Alpha D=+242°, c= 0.11 in MeOH
80	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	Alpha D=-250°, c= 0.10 in MeOH
81	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	147-148°C

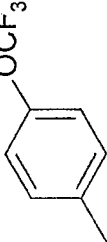
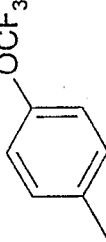
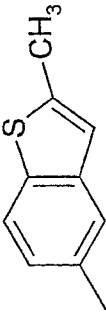
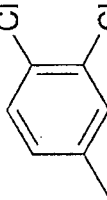
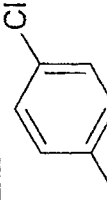
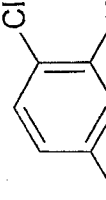
75.

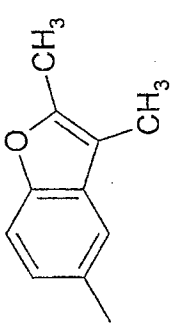
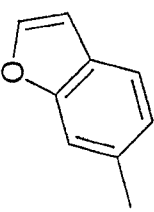
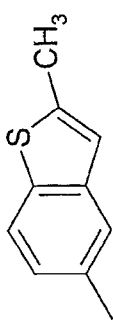
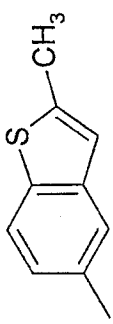
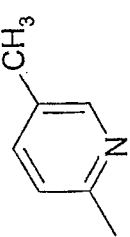
76

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
82	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	m/z= 504
83	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	m/z= 503
84	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	-	(+)	176- 178°C
85	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalate	(+)	176- 180°C
86	-N<	>N-			5-Me	6-Cl	H	Et	1	Oxalate	(+)	137- 141°C
87	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	Oxalate	(+)	202- 204°C

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
88	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	-	(+)	186-187°C
89	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	168°C
90	-N<	>N-		H	H	6- 	H	Et	1	-	(+)	350°C
91	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	135-137°C
92	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	197°C
93	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	176°C

ff

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	Iso-mère	Alpha D, LCMS ou P.F.
94	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalate	(+)	161°C
95	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 497
96	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalate	rac	205°C
97	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalate	(+)	190°C
98	-N<	>N-		H	H	5-Br	H	Et	1	-	(+)	123°C
99	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	Oxalate	(+)	188°C

Ex. N°		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	n	sel	iso-mère	Alpha D, LOMS ou P.F.
100	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	195°C
101	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	Oxalate	(+)	167°C
102	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalate	(+)	189°C
103	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z = 483
104	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	Oxalate	rac	m/z = 428

Exemple 53:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0.86-1.15 (m; 3H); 2.52-2.78 (m; **); 3.02-3.19 (m; *); 6.93 (d; J= 1.5 Hz; 1H); 7.06 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7.21 (d; J= 1.5 Hz; 1H); 7.56 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.67 (d; J= 8 Hz; 1H); 8.96 (bs; 1H); 10.88 (s; 1H).

5

Exemple 61:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1.08-1.37 (m; 3H); 2.55-3.50 (m; ** ; *); 6.94 (d; J= 2 Hz; 1H); 6.98 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7.21 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.33 (dd; Ja= 10 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7.63 (m; 1H); 8.99 (s; 1H); 9.83 (bs; 1H) ; 10.88 (s; 1H).

10

Exemple 65:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1.14-1.28 (m; 3H); 2.55-2.80 (m; 2H); 2.80-3.74 (m; *); 6.96 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.24 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.36 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7.75 (d; J= 8 Hz; 1H); 7.84 (d; J= 2 Hz; 1H); 9.27 (s; 1H); 9.90 (bs; 1H) ; 10.96 (s; 1H).

15

Exemple 72:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0.96-1.14 (m; 6H); 1.14-1.46 (m; 4H); 1.49-1.63 (m; 1H); 1.63-1.83 (m; 2 H); 2.16 (dd; Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2.23 (dd; Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1 H); 2.55 (s; 3H); 2.81-3.12 (m; 2H); 3.65 (m $\rightarrow$ q; J= 7 Hz; 2H); 7.08-7.19 (m; 2H); 7.22 (d; J= 1.8 Hz; 1H); 7.30 (d; J= 1.8 Hz ; 1H); 7.57 (d; J= 2Hz; 1H); 7.86 (d; J= 9 Hz; 1H); 9.16 (s; 1H).

20

Exemple 75:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0.98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2.29 (m $\rightarrow$ q; J= 7 Hz; 2H); 2.33-2.41 (m; 4H); 2.44 (s; 3H); 2.52-2.63 (m; **); 3.01 (d; J= 15 Hz; 1H); 3.07 (d; J= 15Hz; 1H); 6.61 (s; 1H); 6.91 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.11 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7.18 (d; J= 2 Hz ; 1H); 7.37 (d; J= 2 Hz; 1H); 7.52 (d; J= 8 Hz; 1H); 8.60 (s; 1H); 10.69 (bs ; 1H).

30

Exemple 79:

RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d6): 0.98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2.30 (m→q; J= 7 Hz; 2 H); 2.33-2.58 (m; **); 3.02 (d; J= 15 Hz; 1H); 3.08 (d; J= 15Hz; 1 H); 6.92 (d; J= 1.6 Hz; 1H); 7.20 (d; J= 1.6 Hz; 1H); 7.33-7.41 (m; 2H); 7.41-7.47 (m; 2H); 8.78 (bs; 1H); 10.79 (bs ; 1H).

5

Exemple 91:

RMN ¹H : δ (ppm, dmso-d6): 0.99 (t; J= 7 Hz; 3H); 1.07 (t; J= 7 Hz; 3H); 1.12-1.29 (m; 2H); 1.47-1.57 (m; 1H); 1.57-1.72 (m; 2H); 1.81-1.98 (m; 2H); 2.12 (dd; Ja= 13 Hz; Jb= 7 Hz; 1 H); 2.22 (dd; Ja= 13 Hz; Jb= 7 Hz; 1H); 2.26-2.40 (m; 2 H); 2.55 (s ; 3H); 2.76-2.91 (m; 2H); 3.64 (m→q; J= 7Hz; 2H); 7.07-7.18 (m; 2H); 7.22 (bs; 1H); 7.29 (bs; 1H); 7.57 (bs; 1H); 7.83 (d; J= 9 Hz; 1H); 9.13 (bs; 1H).

10

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'études *in vivo*.

15

Essai *in vivo*

Des rats mâles Crl CD BR (Charles River, Italie) pesant 150-175 g ont été logés dans une chambre à température (22±1°C), humidité (55 ± 10%) contrôlées et un cycle lumière-obscurité de 12 heures pendant au moins 7 jours avant leur utilisation. La nourriture et l'eau étaient disponibles *ad libitum*. L'alimentation a été retirée 18 heures avant le sacrifice des animaux. Les rats ont été sacrifiés par dislocation cervicale, l'estomac a été retiré chirurgicalement, ouvert le long de la courbure la plus faible, et placés dans une solution de Krebs (de composition (mM) : NaCl 118, 4; KCl 4,7 ; CaCl₂ 2,5 ; NaH₂PO₄ 3,7 ; MgSO₄ 1,2 ; NaHCO₃ 25 ; glucose 5,6). Le soin et le sacrifice des animaux ont été effectués selon le code éthique international de Sanofi-Aventis et les principes internationaux régissant le soin et le traitement des animaux de laboratoire (E.E.C. Directive 86/609, DJL358, 1, 12 décembre 1987). Des bandes d'environ 1 cm (5 mm de largeur) de fundus gastrique ont été coupées le long de l'axe longitudinal et suspendus dans 20 ml de bain rempli avec la solution de Krebs à 37°C et gazés avec un mélange gazeux de 95% O₂-5% CO₂. Les bandes ont été maintenues à une charge de repos de 1 g et après lavage de choline (précurseur de l'acétylcholine) 10 μM et 10 μM d'indométhacine (inhibiteur de

20

25

30

prostaglandines synthétase) ont été ajoutés au milieu, pour réduire les contractions phasiques spontanées (Depoortere et al., *Eur. J. Pharmacol.* 515, 1-3, 160-168, 2003 ; Dass et al., *Neurosciences* 120, 443-453, 2003). Des contractions isotoniques ont été éveillées par stimulation par champ électrique.

5 Deux électrodes de fil de platine ont été placées à la surface et au fond du bain d'organe et la stimulation par champ électrique a été réalisée par un stimulateur Power Lab (AD Instruments Pty Ltd. Castle Hill, Australie), couplé à un propulseur d'impulsion multiplex (Ugo Basile, Varese, Italie) (Fukuda et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 1209-1214, 2004). La stimulation supramaximale a

10 été appliquée pour créer des contractions maximales (20 Hz, largeur de pulsation : 2 millisecondes ; 5 Volts ; trains de 10 toutes les 2 minutes, 150 mA). Ensuite, le courant a été réduit pour obtenir une stimulation submaximale (50% de réduction de la réponse contractile maximale). Les contractions ont été enregistrées par ordinateur avec un système d'enregistrement et d'analyse de

15 données (Power Lab, Chart 5) relié à des transducteurs isotoniques (Ugo Basile, Varese, Italie) via des préamplificateurs (Octal Bridge Amp). Après stabilisation, des courbes cumulatives concentration-réponse de la ghréline (0,1 nM-1 μ M) ont été tracées, avec et sans incubation (temps de contact : 30 mn) des molécules antagonistes. La stimulation par champ électrique supramaximale a été utilisée

20 pour chaque bande comme référence (100 %) pour classer les réponses par substance test. La concentration agoniste produisant 50% d'effet maximal (EC50) a été calculée en utilisant un modèle logistique à quatre paramètres selon Ratkovsky et Reedy (*Biometrics*, 42, 575-582, 1986), avec ajustement par régression non linéaire en utilisant l'algorithme de Levenberg-Marquard dans le

25 logiciel Everstat. Les valeurs pKB des antagonistes ont été calculées selon l'équation de Cheng-Prusoff (Kenakin et al., *Competitive Antagonism, Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*, 3^e édition, 331-373, Philadelphie, New York ; Raven: Lippincott, 1997).

30 Les composés de formule (I) présentent une activité antagoniste du récepteur de la ghréline avec des CI_{50} qui varient de 10^{-6} à 10^{-11} M.

Par exemple, les composés n° 1 et 2 ont montré une CI_{50} de

respectivement $5 \cdot 10^{-8} \text{ M}$ et $1 \cdot 10^{-9} \text{ M}$

Il apparaît donc que les composés selon l'invention ont une activité antagoniste du récepteur de la ghréline.

5

Les composés selon l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, en particulier de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie où le récepteur de la ghréline est impliqué.

10 Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I) ou un sel d'addition de ce dernier à un acide pharmaceutiquement acceptable.

Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés, chez l'homme ou chez l'animal, dans le traitement ou la prévention de différentes affections ghréline dépendantes. Ainsi, les composés selon l'invention peuvent être utilisés
15 comme agents anorexiques, pour réguler l'appétit, la prise de repas et leur fréquence, ainsi que, à long terme, le poids, notamment la prise de poids faisant suite aux régimes diététiques ou thérapeutiques. Les composés selon l'invention sont donc particulièrement utiles pour la prévention ou le traitement de l'obésité,
20 des troubles de l'appétit, du diabète, la surcharge pondérale et/ou de leurs effets.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une
25 dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour la prophylaxie ou le

5 traitement des troubles ou des maladies ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale,

10 par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

25 Par voie orale, la dose de principe actif administrée par jour peut atteindre 0,1 à 100 mg/kg, en une ou plusieurs prises. Par voie parentérale, elle peut atteindre 0.01 à 10 mg/Kg/jour.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus

30 faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit

patient.

Associations possibles

La présente invention concerne également les combinaisons d'un ou
5 plusieurs composés(s) selon l'invention de formule générale (I) avec un ou
plusieurs ingrédient(s) actif(s).

A titre d'ingrédient(s) actif(s) convenant auxdites combinaisons, on peut
notamment citer les agents anti-obésité et antidiabétiques, ainsi que le
rimonabant, la metformine ou les sulfonylurées.

10

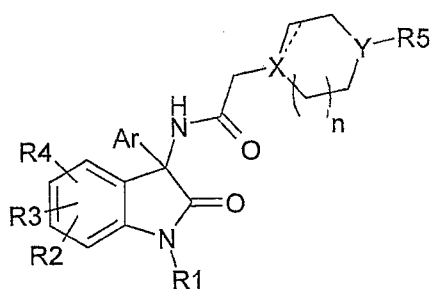
La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également
une méthode de traitement des pathologies ci-dessus indiquées qui comprend
l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'un composé selon
l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également
un composé de formule (I), ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
pour le traitement des pathologies ci-dessus indiquées.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I) :



(I)

dans laquelle :

— représente une simple ou double liaison,

X représente $-N<$, $-CH<$ ou $-C\equiv$;

Y représente $>N-$ ou $>CH-$, étant entendu qu'au moins un des X, Y représente N ;

Ar représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alkyle, (C1-6) halogénoalkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aryle ;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C1-6) alkyle, $-C(=O)(C1-6)$ alkyle, $-C(=O)$ aryle ;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, CN, OH, un groupe (C1-6) alkyle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un OH ; perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy, perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyl, (C1-6) alkylaminocarbonyl, di(C1-6) alkylaminocarbonyl, aryle, aryloxy ; hétéroaryle ; le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle pouvant éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle ou (C1-6) alcoxy ; étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H et que le groupe aryle, aryloxy ou hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un atome d'halogène, CN, OH ou un groupe

(C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alcoxy;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ou un (C2-6) alcényle; et

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide ; à l'exclusion du 5-

5 chloro-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-[2-(4-méthylpiperazin-1-yl)acétamido]indol-2-one .

2. Composé selon la revendication 1 tel que dans la formule générale

(I) : --- représente une simple ou double liaison ;

10 X représente ---CH< , ---N< ou ---C= ;

Y représente >N- ou >CH- ; étant entendu qu'au moins un des X, Y représente N ;

Ar représente un groupe aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
15 d'halogène, les groupes (C1-6) alcoxy, aryle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alkyle ;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $\text{---C(=O)(C1-6) alkyle}$, ---C(=O)aryle , (C1-6) alkyle ;

20

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe (C1-6) alkyle, perhalogéno(C1-3) alkyle, CN, aryle, hétéroaryle, OH, (C1-6) alcoxy,
25 perhalogéno(C1-3) alcoxy, aminocarbonyle, (C1-6) (C1-6) alkylaminocarbonyle, di(C1-6) alkylaminocarbonyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;

30

n représente 1 ou 2 ;

sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2 tel que dans la formule générale (I) :

— représente une simple ou double liaison ;

X représente $-N<$, $-CH<$ ou $-C\equiv$;

10 Y représente $>N-$ ou $>CH-$;

étant entendu qu'au moins un des X, Y représente N ;

Ar représente un groupe aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome, et les groupes (C1-6) alcoxy, (C1-6) alkyle, aryle,
15 trifluorométhyle, trifluorométhoxy ;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $-C(=O)(C1-6)$ alkyle, $-C(=O)$ aryle, (C1-6) alkyle ;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un
20 atome d'hydrogène, un atome d'halogène, préférentiellement le chlore ou le brome, ou un groupe (C1-6) alkyle ou trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe (C1-6) alkyle ;

n représente 1 ou 2 ;

25 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes tel que dans la formule générale (I) :

30 — représente une simple ou double liaison ;

X représente $-N<$, $-CH<$ ou $-C\equiv$;

Y représente $>N-$ ou $>CH-$; étant entendu qu'au moins un des X ou Y
35 représente N ;

Ar représente un groupe phényle ou naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, et les groupes méthoxy, méthyle, tert-butyle, phényle, trifluorométhyle,

trifluorométhoxy;

R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe -C(=O)méthyle, -C(=O)phényle, méthyle ;

R2, R3, R4, identiques ou différents, situés sur l'une quelconque des 5 positions disponibles du noyau phényle, représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, ou un groupe trifluorométhyle, étant entendu que au moins un des R2, R3, R4 est différent de H ;

R5 représente un groupe méthyle, éthyle ou 2-propyle;

n représente 1 ou 2 ;

10 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

5. Composé selon la revendication 1 ou 2 tel que dans la formule générale (I) :

Ar représente un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un ou 15 plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alcoxy, aryle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6) alkyle.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes choisi 20 parmi les composés suivants :

(+) N-[5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

(+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-éthyl-piperidin-4-yl)-acétamide

25 N-[4,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

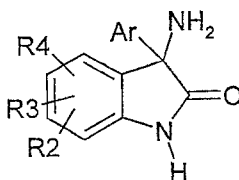
N-[4-trifluorométhyl-6-cyano-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

30 (+) N-[1-Benzoyl-5,6-Dichloro-3-(4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide

3-(4-Chloro-phényl)-3-[2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétylamino]-2-oxo-4-trifluorométhyl-2,3-dihydro-1H-indole-6-carboxamide

- N-[6-Chloro-3-(4-chloro-phényl)-1,5-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 (+) N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhyl-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-ethyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyrid-4-yl)-acétamide
 5 N-[4,6-Dichloro-3-(3,4-dichloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 N-[4,6-Dichloro-3-(3-fluoro-4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 N-[4,6-Dichloro-3-(3-trifluorométhyl-4-chloro-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 10 3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 N-[4,6-Dichloro-1-ethyl-3-(2-méthyl-benzo[b]thiophen-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(1-ethyl-piperidin-4-yl)-acétamide
 N-[4,6-Dichloro-1-ethyl-3-(2-méthyl-benzofuran-5-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 15 N-[4,6-Dichloro-3-(4-trifluorométhoxy-phényl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-2-(4-éthyl-pipérazin-1-yl)-acétamide
 sous forme de base ou de sel d'addition à un acide.

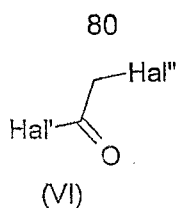
7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une
 20 quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (V) :



(V)

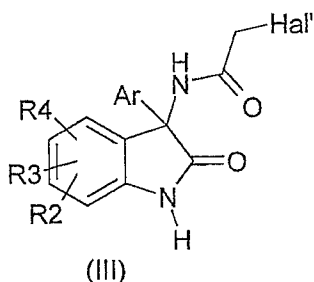
- dans laquelle R2, R3, R4, Ar sont définis selon l'une quelconque des
 25 revendications 1 à 6.

8. Procédé selon la revendication 7 comprenant les étapes consistant à :
 - faire réagir ledit composé de formule générale (V) avec un composé de formule générale (VI) :

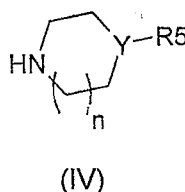


dans laquelle Hal' et Hal'', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'halogène ;

- puis faire réagir le composé de formule générale (III) obtenu

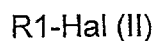


avec un composé de formule générale (IV) :



dans lesquelles R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n sont tels que définis en formule générale (I), et Hal'' représente un atome d'halogène ;

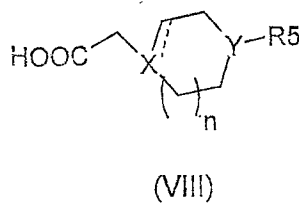
- suivie éventuellement de l'étape consistant à faire réagir le produit de formule (I) obtenu dans laquelle X représente -N< et R1 est égal à H, avec un composé de formule (II) :



dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et

Hal représente un atome d'halogène.

9. Procédé selon la revendication 7 comprenant l'étape consistant à faire réagir ledit composé de formule générale (V) avec un composé de formule générale (VIII) :



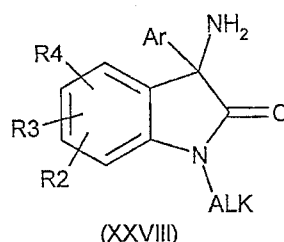
dans laquelle --- , X, Y, R5 et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6,

suivie éventuellement de l'étape consistant à faire réagir le produit de formule (I) obtenu dans laquelle R1 est égal à H, avec un composé de formule (II) :

5 R1-Hal (II)

dans laquelle R1, différent de H est défini comme en formule générale (I) et Hal représente un atome d'halogène.

10 10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il comprend une étape consistant à faire réagir un composé de formule générale (XXVIII) :

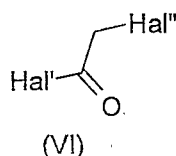


dans laquelle R2, R3, R4, Ar sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et ALK représente un groupe alkyle.

15

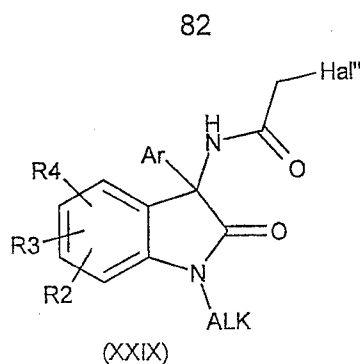
11. Procédé selon la revendication 10 comprenant les étapes consistant à :

- faire réagir ledit composé de formule générale (XXVIII) avec un composé de formule générale (VI) :

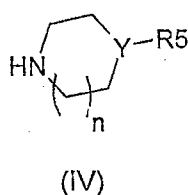


20 dans laquelle Hal' et Hal'', identiques ou différents représentent indépendamment un atome d'halogène ;

- puis faire réagir le composé de formule générale (XXIX) obtenu

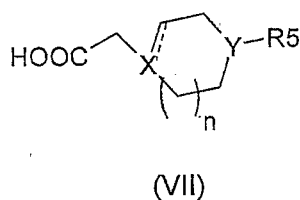


avec un composé de formule générale (IV) :



5 dans lesquelles R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n sont tels que définis en formule générale (I), et Hal'' représente un atome d'halogène.

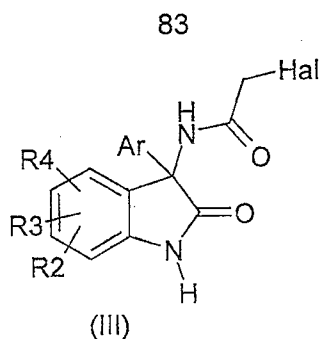
12. Procédé selon la revendication 10 comprenant l'étape consistant à faire réagir ledit composé de formule générale (XXVIII) avec un composé de formule générale (VII) :



10 dans laquelle --- , X, Y, R5 et n sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12 comprenant l'étape ultérieure consistant à séparer le composé de formule générale (I) désiré.

14. Composé de formule (III) :



dans laquelle R2, R3, R4, Ar sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et Hal représente un atome d'halogène, à l'exclusion du 5-chloro-3-(2-chloroacétamido)-3-(2-chlorophényl)-1,3-dihydroindol-2-one.

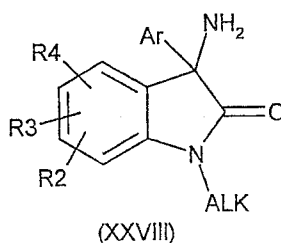
5

15. Composé de formule (III) selon la revendication 14 dans laquelle :

Ar représente un groupe hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes (C1-6) alcoxy, aryle, perhalogéno(C1-3) alkyle, (C1-6)

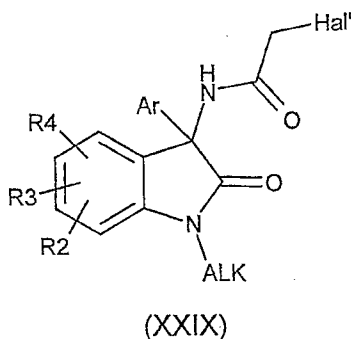
10 alkyle.

16. Composé de formule générale (XXVIII) :



dans laquelle R2, R3, R4, Ar sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et ALK représente un groupe alkyle.

17. Composé de formule générale (XXIX) :



95

dans laquelle R2, R3, R4, Ar sont définis selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ALK représente un groupe alkyle et Hal" représente un atome d'halogène.

5 18. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 19. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

15 20. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention ou au traitement de l'obésité, le diabète, les troubles de l'appétit et la surcharge pondérale.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 pour la prévention ou le traitement de l'obésité, le diabète, les troubles de l'appétit et la surcharge pondérale.

20

22. Combinaison comprenant un ou plusieurs composés(s) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 avec un ou plusieurs ingrédient(s) actif(s).

DERIVADOS DE INDOL-2-ONA DISUSTITUIDOS EN 3, SU PREPARACIÓN
Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

La presente invención tiene por objeto los derivados de indol-2-ona disustituidos en 3, su preparación y su aplicación en terapéutica.

5 La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos producida principalmente en el estómago por un proceso posterior a la traducción después de la escisión de la pre-pro-grelina (Kojima M, et al., *Nature* 1999; 402:656–60). La grelina es un ligando endógeno del receptor hipofisiario de los secretagogos de la hormona del crecimiento (GHSR1a).

10 GHS-R está codificado por dos exones : el exón 1 codifica los dominios transmembrana (TMs) 1-5 y el exón 2 codifica TM6 y 7 del receptor acoplado a la proteína G (GPCR).

Los dos transcritos se identificaron en la glándula pituitaria y el cerebro : uno codifica el GPCR de longitud total (GHS-R1a) y el otro codifica un receptor truncado (GHS-R1b) que carece de TM6 y 7. Sólo el subtipo GHS-R1a se activa por la grelina y los miméticos de la grelina. GHS-R1b está presente en el hígado y otros tejidos periféricos aunque su función no se conoce (Smith R.G. et al, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, 16 No. 9).

15

Éste es un receptor de tipo rodopsina, con siete dominios transmembrana de la familia A acoplado a Gq/fosfolipasa C. El receptor de la grelina también puede acoplarse a las vías Gs/proteína quinasa A en determinados tejidos (Ueno, N. et al. *Endocrinology*, 2004, 145, 4176–4184 ; Kim, M.S. et al., *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 2004, 28:1264–1271). De forma interesante, el receptor de la grelina presenta la característica poco común de presentar una actividad constitutiva independiente del ligando significativa (Barazzoni, R. et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2004, 288: E228–E235).

20

25

Se han documentado niveles bajos de expresión de la grelina en varios tejidos, tales como los intestinos, páncreas, riñones, sistema inmunitario, placenta, testículos, tejidos pituitarios e hipotálamo (*Horm. Res.* 2003; 59 (3):109-17).

30

Se ha demostrado que la grelina está implicada en el hambre en el momento de las comidas y en el inicio de las comidas. Los niveles circulantes disminuyen con la toma de alimentos y aumentan antes de las comidas, consiguiendo concentraciones suficientes para estimular el hambre y la toma de alimentos. Las ingestiones de grelina estimulan la toma de alimentos rápidamente y de forma transitoria, principalmente aumentando los comportamientos de alimentación apetentes y el número de comidas. La grelina estimula la toma de alimentos a corto plazo de forma más eficaz que cualquier otra molécula, con la excepción del neuropéptido Y, con el que es aproximadamente equipotente (Wren A.M., et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001;86:5992–5.). Sin embargo, la grelina es única en su capacidad de ejercer este efecto, ya sea inyectada de forma periférica o central.

Igualmente, es la única sustancia de mamíferos que ha demostrado su capacidad de aumentar el apetito y la toma de alimentación cuando se administra a los seres humanos (Druce M.R., et al., *Int. J. Obes.*, 2005; 29:1130–6; Wynne K., et al., *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2005; 16: 2111–8.).

Más allá de su papel en el inicio de las comidas, la grelina cumple igualmente los criterios establecidos de una hormona asociada a la adiposidad implicada en la regulación de la masa corporal a largo plazo. Las tasas de grelina circulan en función de las reservas energéticas y manifiestan cambios compensatorios en respuesta a las modificaciones de la masa corporal.

La grelina atraviesa la barrera hemato-encefálica y estimula la toma de alimentos actuando sobre determinados centros reguladores clásicos de la masa corporal, tales como el hipotálamo, el cerebro posterior y el sistema compensatorio mesolímbico.

La administración crónica de grelina aumenta la masa corporal por diversas acciones concertadas sobre la toma de alimentos, la despena energética y la utilización de los recursos. La ausencia congénita de la grelina o del gen del receptor de la grelina provoca una resistencia a la obesidad inducida por la alimentación y el bloqueo farmacológico de la grelina reduce la toma de alimentos y la masa corporal.

Las pruebas existentes parecen favorecer el papel de la grelina a la vez en el inicio de las comidas a corto plazo y la homeostasis energética a largo plazo, lo que la hace así una diana atractiva como medicamento para tratar la obesidad y/o los trastornos de adelgazamiento.

- 5 La grelina ejerce igualmente acciones a la vez fisiológicas y farmacológicas sobre el páncreas endocrino. La grelina bioactiva acilada se produce en la célula - ϵ , recientemente descrita en los islotes pancreáticos (Prado, C.L., et al., 2004, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:2924–2929), suministrando potencialmente una fuente local de grelina que actúa sobre las células β de los islotes. El bloqueo de
10 esta función de la grelina endógena por la acción de un antagonista de sus receptores ha disminuido las concentraciones de glucosa en ayuno de forma pronunciada, ha atenuado la variación glucémica y aumenta las respuestas a la insulina en ensayos de tolerancia a la glucosa, lo que sugiere un papel inhibitor para la grelina en el control de la secreción de la insulina (Dezaki, K., et al. 2004,
15 *Diabètes*, 53:3142–3151).

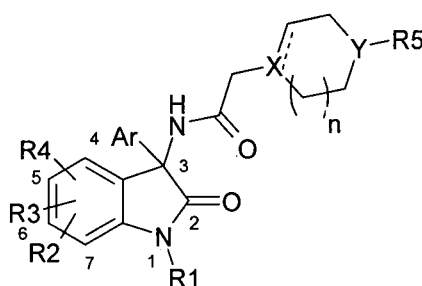
La supresión de la grelina en los ratones (ratón grelina -/-) aumenta la secreción de la insulina dependiente de la glucosa por la célula β del páncreas por reducción de la expresión Ucp2 y mejora la sensibilidad a la insulina periférica (Sun Y. et al., 2006, *Cell Metabolism*, 3:379-386).

- 20 Los antagonistas del receptor de la grelina podrían regular así el hambre, la toma de comida y su frecuencia, así como, a largo plazo, el peso, principalmente la ganancia de peso que se produce después de regímenes dietéticos o terapéuticos. Además, en el marco de un tratamiento antidiabético, los antagonistas de la grelina podrían ser útiles para mantener el equilibrio entre la
25 insulina y la glucosa y para controlar la hiperfagia diabética. Los antagonistas de la grelina podrían utilizarse así como agentes anoréxicos y/o antiobesidad o también en el tratamiento de la diabetes y de sus efectos.

- La solicitud de patente WO 95/18105 describe los compuestos 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperacina-1-il)acetamido]indol-2-ona y 5-cloro-3-
30 (2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona como intermedios de síntesis de los derivados de 1,3- dihidroindol-2-ona sustituidos en -3- con un

grupo nitrogenado y que tienen una afinidad para la vasopresina y/o ocitocina.

La presente invención tiene por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) :



(I)

en la que :

— representa un enlace sencillo o doble,

X representa $-N<$, $-CH<$ o $-C\equiv$;

Y representa $>N-$ o $>CH-$, entendiéndose que al menos uno de X, Y
10 representa N ;

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo (C1-6), halógenoalquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), arilo;

15 R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6), $-C(=O)$ alquilo(C1-6), $-C(=O)$ arilo;

20 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN, OH, un grupo alquilo (C1-6) sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un OH ; perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), aminocarbonilo, alquil (C1-6) aminocarbonilo, dialquil (C1-6) aminocarbonilo, arilo, ariloxi ; heteroarilo ; pudiendo estar el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3)

o alcoxi (C1-6) ; entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H y que el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6);

5 R5 representa un grupo alquilo (C1-6) o un alqueno (C2-6); y

n representa 1 ó 2 ; con la excepción de 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamido]indol-2-ona .

Los compuestos de fórmula (I) contienen uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por lo tanto, en la forma de enantiómeros o de
10 diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en el estado de bases o de sales de adición a ácidos. Dichas sales de adición forman parte de la invención.

Estas sales pueden prepararse con ácidos aceptables farmacéuticamente,
15 pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

En el marco de la presente invención, se entiende por :

- un átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
20 - un grupo alquilo : un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos, se puede citar el grupo alquilo (C1-6) que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, más particularmente alquilo (C1-4) que puede representar un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo ;

- un grupo alqueno : un grupo alifático mono- o poliinsaturado, lineal o
25 ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones y que comprende de 2 a 6 átomos de carbono ;

- un grupo halógenoalquilo : un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; por ejemplo, un fluoroalquilo : un grupo alquilo en el que uno o varios átomos de

hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;

- un grupo perhalógenoalquilo : un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de halógeno ; por ejemplo, un perfluoroalquilo : un grupo alquilo en el que todos los átomos de

5 hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;

- un grupo alcoxi : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un grupo perhalógenoalcoxi : un radical -O-perhalógenoalquilo en el que el grupo perhalógenoalquilo es tal como se ha definido anteriormente, a título de

10 ejemplo se puede citar trifluorometoxi;

- un grupo arilo : un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. A título de ejemplos de grupos arilos, se pueden citar fenilo o naftilo;

- un grupo heteroarilo : un grupo aromático cíclico que comprende entre 2

15 y 10 átomos de carbono y que comprende entre 1 y 3 heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. A título de ejemplos de grupos heteroarilos, se pueden citar los grupos furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, piracinilo, pirimidinilo, piridacinilo así como los grupos correspondientes

20 resultantes de la fusión con un grupo fenilo tal como, por ejemplo, benzotiofeno, benzofurano; benzotiazol, ...

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno

25 o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), arilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6), -C(=O)alquilo(C1-6), -C(=O)arilo;

30 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las

posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN, OH, un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), aminocarbonilo, alquil (C1-6) aminocarbonilo, dialquil (C1-6) aminocarbonilo, arilo, ariloxi; heteroarilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H;

R5 representa un grupo alquilo (C1-6);

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

10 --- representa un enlace sencillo o doble, y/o

X representa --N< , --CH< o $\text{--C}\begin{smallmatrix} \text{=}\diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$; y/o

Y representa >N- o >CH- ; y o

entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N; y/o

Ar representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios
15 sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos alcoxi (C1-6), alquilo (C1-6), arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi; y/o

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{-C(=O)alquilo(C1-6)}$, -C(=O)arilo , alquilo (C1-6); y/o

20 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo alquilo (C1-6) o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H; y/o

25 R5 representa un grupo alquilo (C1-6); y/o

n representa 1 ó 2;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de

compuestos está constituido por los compuestos para los que :

— representa un enlace sencillo o doble, y/o

X representa $-N<$, $-CH<$ o $\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{=} \\ \text{<} \end{smallmatrix}$; y/o

Y representa $>N-$ o $>CH-$; y o

5 entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ; y/o

Ar representa un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos metoxi, metilo, terc-butilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ; y/o

10 R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $-C(=O)$ metilo, $-C(=O)$ fenilo, metilo ; y/o

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo metilo o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ; y/o

R5 representa un grupo metilo, etilo ó 2-propilo ; y/o

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

20 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, otro grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), arilo.

25

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, se pueden citar principalmente los compuestos siguientes :

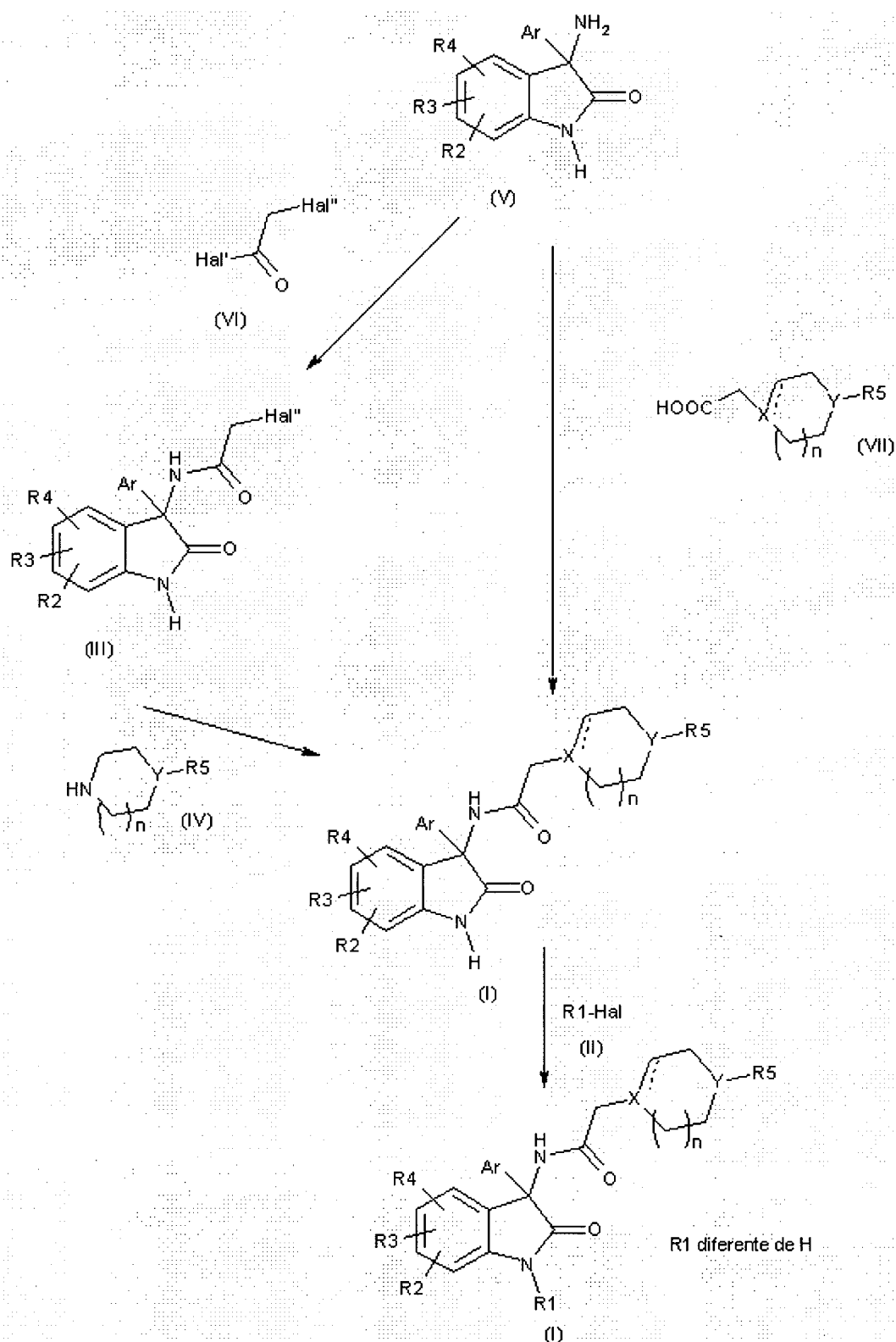
- (+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- (+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida
- 5 N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- (+) N-[1-Benzoil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- 10 3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida
- N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- 15 (+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida ;
- N-[4,6-Dicloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-3-(3-fluoro-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- 20 N-[4,6-Dicloro-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida
- 25 N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

En el texto que sigue, se entiende por grupo protector Pg un grupo que permite, por una parte, proteger una función reactiva, tal como un hidroxilo o una amina, durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis. Los ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se proporcionan en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).

Se entiende por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula por rotura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Los ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se proporcionan en *Advances in Organic Chemistry*, J. March, 3ª Edición, Wiley Interscience, p. 310-316.

Según la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento siguiente :

Esquema 1 :

El compuesto de fórmula (I), en la que R_1 es diferente de H y --- , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Ar , X , Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) puede

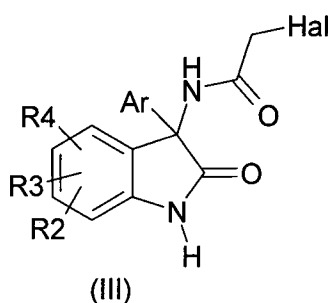
prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (I) en la que $R_1=H$ con un compuesto de fórmula (II) :



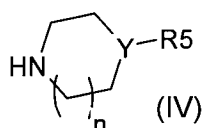
5 en la que R_1 , diferente de H se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro según métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , NaH, $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano, dimetilsulfóxido (DMSO).

10 El compuesto de fórmula general (I) en la que $R_1=H$ puede prepararse según una de las variantes siguientes :

Cuando $X=-N<$, el compuesto de fórmula general (I) en la que $R_1=H$, es decir, el compuesto de fórmula general (II) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula general (III) :

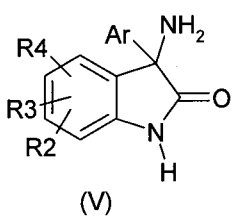


15 con un compuesto de fórmula general (IV) :

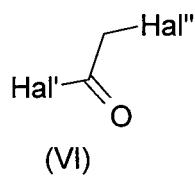


20 en las que Y, R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I). Esta reacción se efectúa generalmente mediante una base, orgánica o mineral, tal como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , piridina ó 4-dimetilaminopiridina, en presencia de NaI o KI, en un disolvente inerte tal como DMF, diclorometano, THF, dimetoxietano o tolueno.

El compuesto de fórmula general (III) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula general (V) :



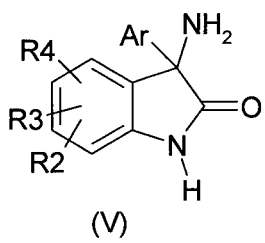
y de un compuesto de fórmula general (VI) :



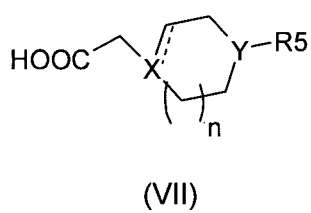
5 en las que R2, R3, R4, R5, Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno, preferentemente cloro.

Esta reacción se efectúa generalmente mediante piridina ó 4-dimetilaminopiridina en un disolvente tal como tolueno, benceno o diclorometano, preferentemente a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y
10 la temperatura de reflujo del disolvente.

Cuando X=-CH, -N< o , el compuesto de fórmula general (I) en la que R1=H puede prepararse igualmente a partir de un compuesto de fórmula general (V) :



15 y de un compuesto de fórmula general (VII) :

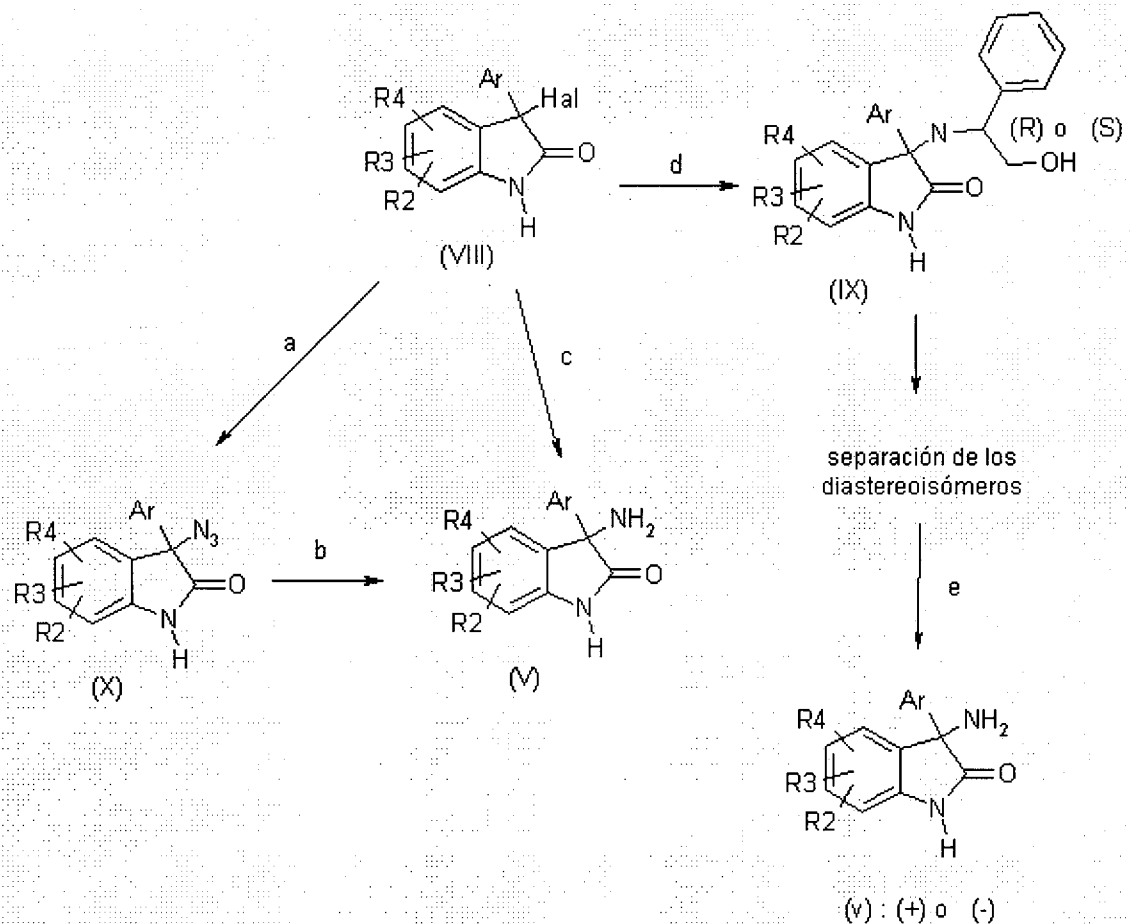


en las que , R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y y n son tales como se han definido

5 en la fórmula general (I). Esta reacción se efectúa generalmente mediante un agente de halogenación, tal como un agente de cloración, por ejemplo, cloruros de fósforo, principalmente PCl_5 , o también PCl_3 o POCl_3 . La reacción se realiza generalmente en presencia de piridina ó 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente tal como diclorometano o DMF.

Los intermedios de fórmula general (V) son conocidos y pueden prepararse según los procedimientos ilustrados en el esquema siguiente :

Esquema 2 :



10 en el que R_2 , R_3 , R_4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

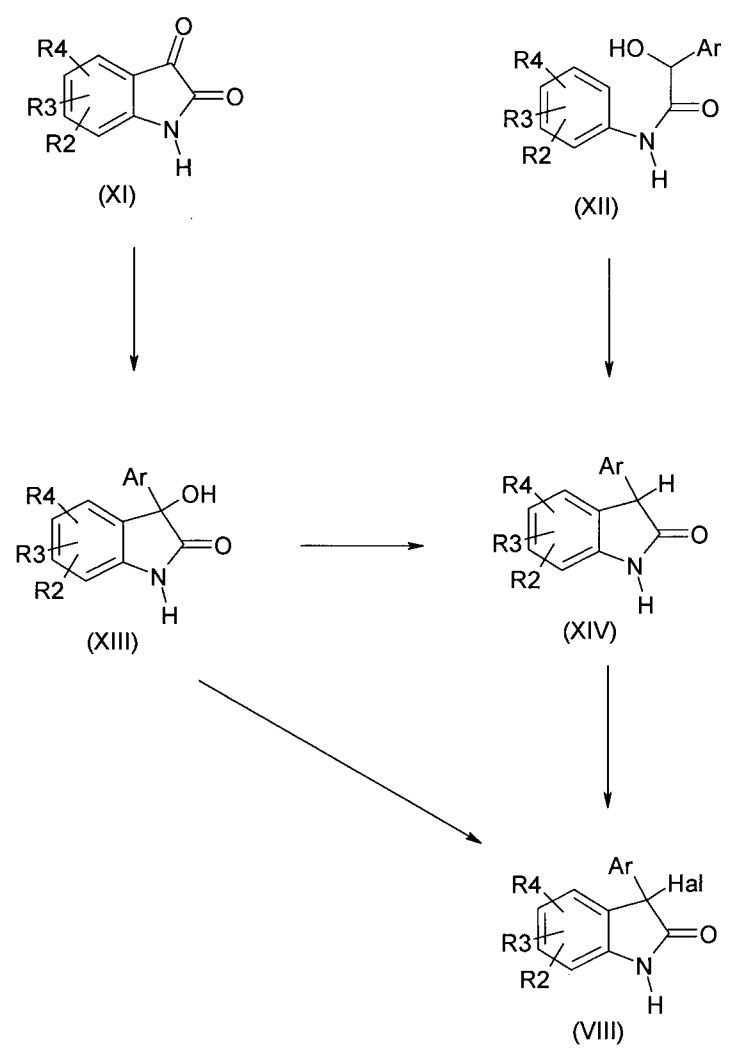
En la etapa c del Esquema 2, se prepara un compuesto de fórmula (V) a partir de un compuesto de fórmula (VIII) por burbujeo de amoníaco gaseoso según el método descrito en la solicitud FR 2 714 378.

Igualmente, se puede preparar el mismo compuesto por reducción de un compuesto de fórmula (X) según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, mediante cinc en un disolvente tal como metanol. La preparación de un compuesto de fórmula (X) de la etapa se describe en la
5 solicitud FR 2 714 378.

Un compuesto de fórmula (V) ópticamente puro puede sintetizarse según las etapas d y e del Esquema 3, tales como se describen en la solicitud WO 03/008407.

Los intermedios de fórmula general (VIII) pueden prepararse según los
10 procedimientos descritos en la solicitud WO 03/008407 e ilustrados en el esquema 3 :

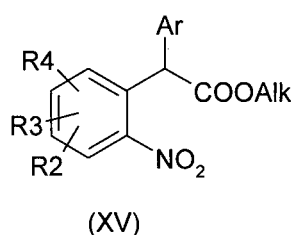
Esquema 3 :



en el que R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

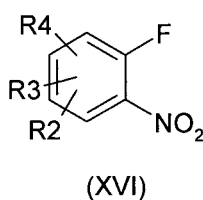
Los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse igualmente por aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en Journal of
5 Heterocyclic Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006.

Así, los compuestos de fórmula general (XIV) pueden prepararse por reducción de un compuesto de fórmula (XV):



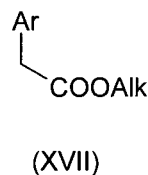
en la que R2, R3, R4 y Ar son tales como se han definido en la fórmula
10 general (I) y Alk representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo. Generalmente, esta reacción se realiza mediante hierro, en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido acético.

El compuesto de fórmula general (XV) puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula (XVI):



15

en la que R2, R3 y R4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula (XVII) :



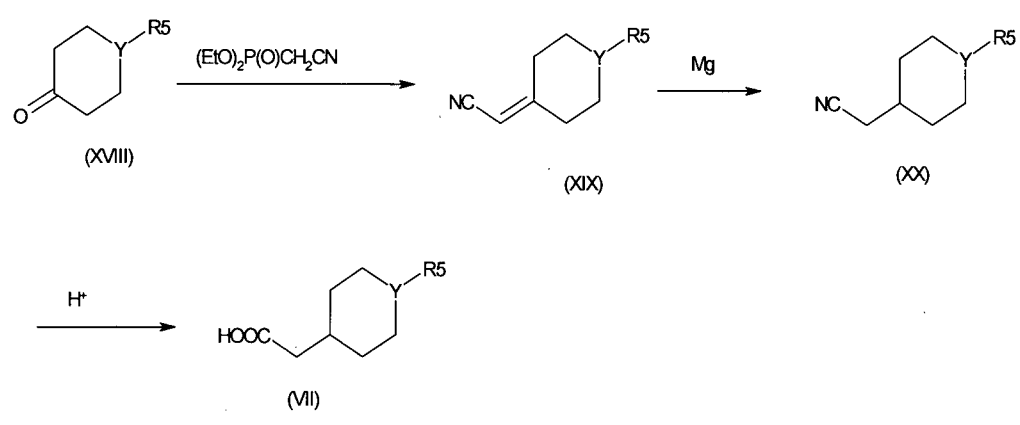
en la que Ar es tal como se ha definido en la fórmula general (I) y Alk
20 representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo, según los métodos conocidos por el experto en la técnica y descritos en Journal of

Heterocyclic Chemistry, 43(4), 1031-1035; 2006, por ejemplo, en presencia de una base tal como t-BuOK o NaH.

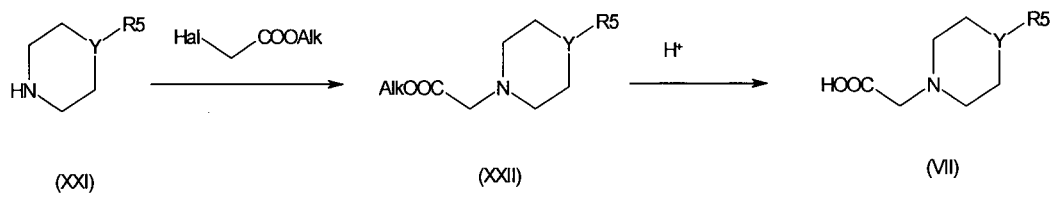
El compuesto de fórmula general (VII) puede prepararse según uno de los métodos siguientes, ilustrados en el esquema 4 :

5 Esquema 4 :

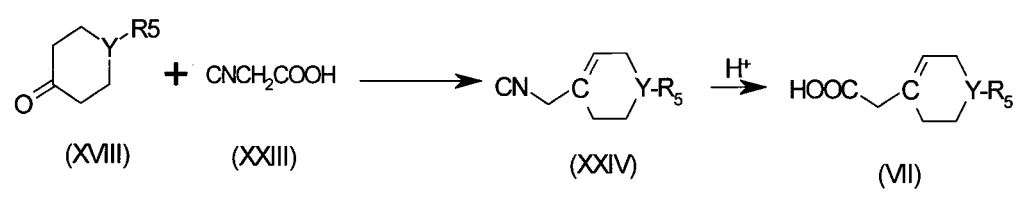
1) X= -CH<



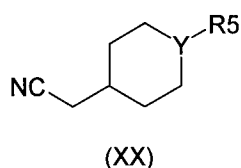
2) X= -N<



3) X=

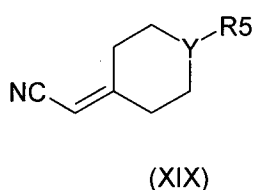


Según el primer modo de realización, cuando X=-CH<, el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XX) :



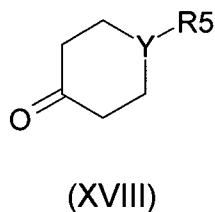
en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico concentrado.

El compuesto de fórmula general (XX) puede prepararse por reducción de
5 un compuesto de fórmula (XIX) :



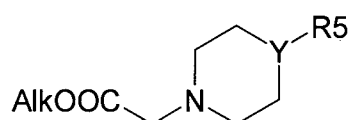
en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), por ejemplo, mediante magnesio. Esta reacción se efectúa generalmente en un disolvente tal como metanol o etanol.

10 El compuesto de fórmula general (XIX) puede prepararse por reacción de Wittig-Hörner a partir del compuesto de fórmula general (XVIII)



15 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I). Generalmente, esta reacción se realiza mediante un derivado fosfonato apropiado, tal como dietilo (cianometilo)fosfonato. Se opera ventajosamente en presencia de una base tal como K₂CO₃ en un disolvente tal como THF o dimetoxietano.

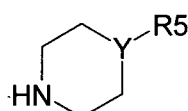
Según el segundo modo de realización, cuando X=-N<, el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XXII) :



(XXII)

5 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I) y Alk representa un grupo alquilo, por ejemplo, un grupo metilo, etilo o butilo. Esta reacción se efectúa generalmente en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico concentrado.

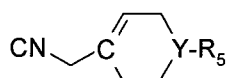
El compuesto de fórmula general (XXII) puede prepararse por condensación de un compuesto de fórmula general (XXI) :



(XXI)

10 en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), con un compuesto halogenado correspondiente, tal como Hal^mCH₂COOAlk, en el que Hal^m representa un átomo de halógeno, tal como cloro y Alk representa un grupo alquilo, tal como etilo. Esta reacción se efectúa ventajosamente en un disolvente tal como tolueno o benceno o dioxano.

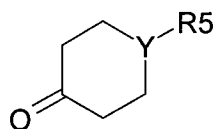
15 Según el tercer modo de realización, cuando X= , el compuesto de fórmula (VII) puede prepararse por hidrólisis de un compuesto de fórmula (XXIV) :



(XXIV)

en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), en medio ácido, por ejemplo, mediante ácido clorhídrico concentrado.

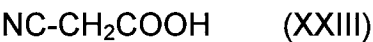
20 El compuesto de fórmula general (XXIV) puede prepararse por reacción a partir del compuesto de fórmula general (XVIII)



(XVIII)

en la que R5 e Y se definen como en la fórmula general (I), mediante el compuesto de fórmula general (XXIII) :

5



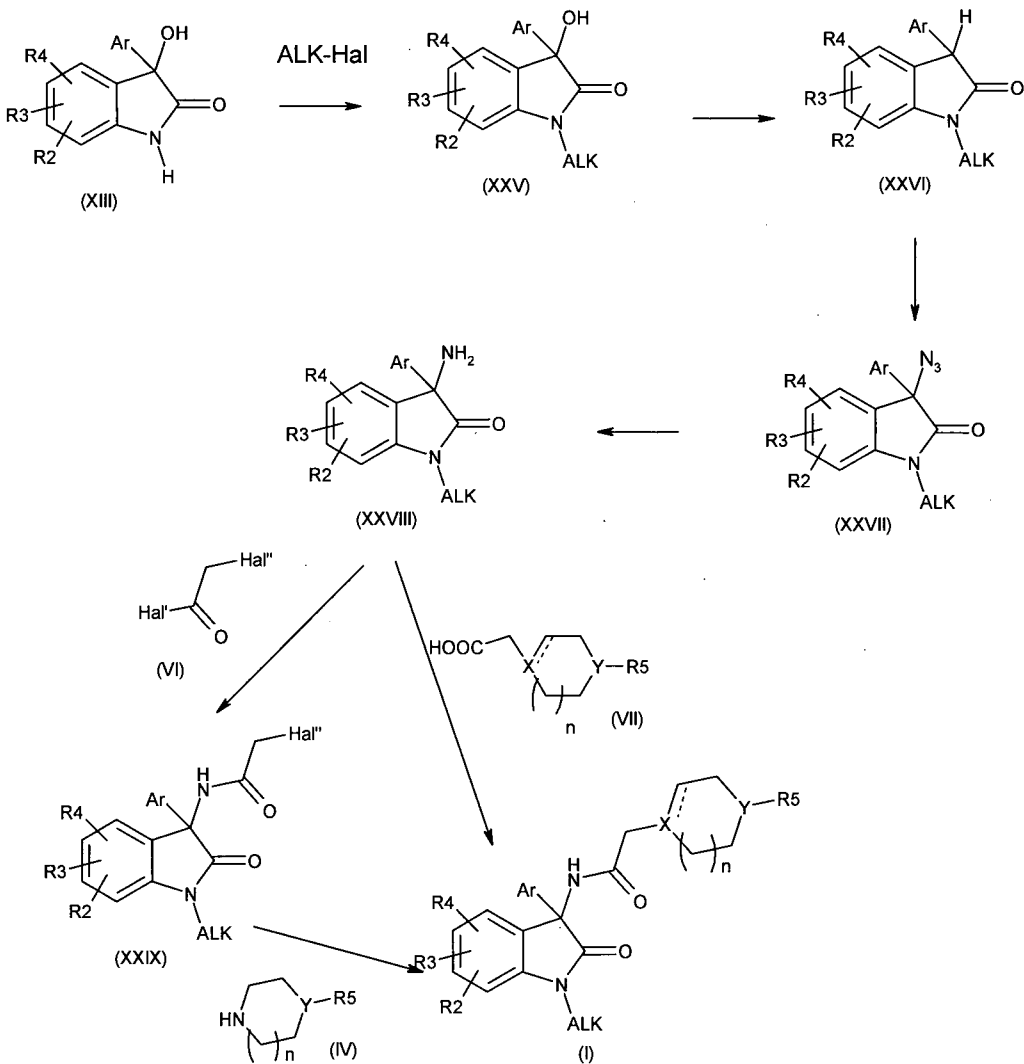
Generalmente, esta reacción se realiza en un disolvente tal como THF.

Según otro modo de realización, los compuestos de fórmula general (I) en la que R1 representa un grupo alquilo y R2, R3, R4, R5, Ar, X, Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) pueden prepararse igualmente según el

10

esquema 5 siguiente:

Esquema 5 :



El compuesto de fórmula general (XXV) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XIII) con un compuesto de fórmula (XIV)

5

ALK-Hal (XIV),

en la que ALK representa un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como K_2CO_3 , NaH, $t-BuO^+K^+$ en un disolvente tal como DMF, THF, dimetoxietano, DMSO.

10

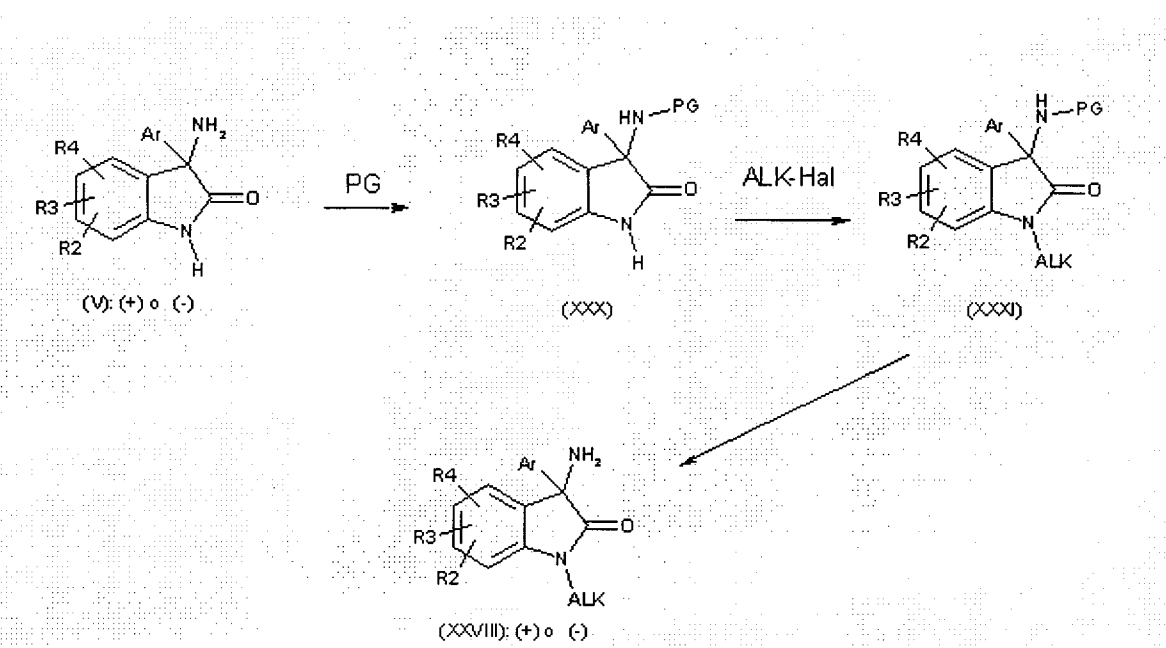
Los compuestos de fórmula general (XXVIII) pueden prepararse según

111

métodos análogos a los descritos anteriormente.

Los compuestos de fórmula general (XXVIII) pueden prepararse igualmente según el esquema 6 siguiente :

Esquema 6:



- 5 Según este esquema, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un grupo protector PG para proporcionar el compuesto de fórmula (XXX). Como grupo protector PG de la amina, se puede utilizar, por ejemplo, bencimina o carbamato de t-butilo. Estos últimos se introducen según los métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, en presencia de una base tal como
- 10 K₂CO₃, NaOH, trietilamina, en un disolvente tal como dioxano, THF o DMSO.

El compuesto de fórmula general (XXXI) puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XXX) con un compuesto de fórmula (XIV)



- 15 en la que ALK representa un grupo alifático saturado lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono y Hal representa un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro.

Se obtiene el compuesto de fórmula general (XXVIII) a partir de un compuesto de fórmula (XXXI) por eliminación del grupo protector según métodos

muy conocidos, por ejemplo, en medio ácido con HCl o ácido trifluoroacético.

Operando a continuación por aplicación de los métodos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula general (XIII), (XIV), (X), (V), (III) y (I) de los esquemas 1, 2 y 3 se obtienen los compuestos de fórmula general (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX) y (I).

Opcionalmente, el compuesto de fórmula (I) se transforma en una de sus sales de adición a un ácido.

El procedimiento según la invención, puede comprender opcionalmente la etapa que consiste en aislar el producto de fórmula general (I) deseado.

En los esquemas 1, 2, 3, 4, 5 y 6, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía, o bien pueden prepararse según los métodos que se describen allí o que son conocidos por el experto en la técnica.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (III), con la excepción de 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona. Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula (III) objeto de la invención, un grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que :

Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), arilo.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (XXVIII) y (XXIX). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).

Los ejemplos siguientes describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Esos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos se refieren a los que se proporcionan en la tabla siguiente, que ilustra

las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos según la invención.

Las medidas físico-químicas se efectuaron de la forma siguiente : Los puntos de fusión se midieron con un aparato BUCHI B-540.

- 5 Los espectros de resonancia magnética nuclear del protón (RMN ^1H) se registraron a 500 MHz en un aparato Bruker equipado con una consola Avance. Los desplazamientos químicos se muestran en ppm respecto a la frecuencia del TMS.

Todos los espectros se registraron a la temperatura de 40°C

- 10 Las abreviaturas utilizadas para caracterizar las señales son las siguientes:

s = singlete, sb = singlete ancho, m = multiplete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete.

* = no integrable a causa de la interferencia con un pico ancho debido al agua.

- 15 ** = no integrable a causa de la interferencia con un pico debido al disolvente RMN.

La HPLC se efectuó mediante un sistema ThermoElectron Surveyor equipado con un detector de espectrometría de masa de trampa de iones así como un detector de red de diodos.

- 20 Las condiciones de análisis por cromatografía líquida acoplada con espectrometría de masas (LC/UV/MS) son las siguientes:

Para la parte de cromatografía líquida se utilizan tres sistemas cromatográficos diferentes:

- sistema cromatográfico A

- 25 - Eluyente A = H_2O + 0,005% TFA
- Eluyente B = CH_3CN .
- Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos y elución con 90% de B durante 5 minutos.

- Caudal 0,3ml/minuto
- Inyección de 2µL de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH₃CN : H₂O = 9 : 1
- sistema cromatográfico B
- Eluyente A = H₂O + 0,01% TFA
- 5 - Eluyente B = CH₃CN
- Gradiente de 98% de A a 95% de B en 10 minutos y elución con 95% de B durante 5 minutos.
- Caudal 0,5ml/minuto; temperatura 40°C
- Inyección de 2µL de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH₃CN : H₂O = 9 : 1
- 10 - sistema cromatográfico C
- Eluyente A = H₂O + 0,005 M Acetato de Amonio pH 6,5
- Eluyente B = CH₃CN.
- Gradiente de 95% de A a 90% de B en 17 minutos y elución con 90% de B durante 5 minutos.
- 15 - Caudal 0,3ml/minuto
- Inyección de 2µL de disolución a 0,1mg/ml en una mezcla CH₃CN : H₂O = 9 : 1
- Las columnas utilizadas son:
- columna Waters XTerra MS C18 2,1 x 50 mm 3,5 µm n°186000400
- columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm 2,5 µm n°186003085
- 20 - columna Phenomenex Gemini C18 2,1x100 mm 5,0 µm n°00D-4435-B0
- columna Waters Sunfire C18 2,1x100 mm 3,5 µm n°186002534
- Los productos se detectan en UV a 220 nm.
- Para la parte de espectrometría de masa :
- Modo de ionización: electropulverización positiva (API-ES polaridad +)
- 25 - Barrido de 100 a 1.200 uma

La cromatografía en capa fina se efectuó en placas CCM de gel de sílice de Merck. El gel de sílice para la cromatografía en columna flash está comercializado por Biotage.

5 Todos los disolventes utilizados son de pureza "grado reactivo" o "grado HPLC".

Las medidas de Alfa D se han efectuado con un polarímetro Perkin Elmer modelo PE341, utilizando una célula con un camino óptico de 1 dm.

En los ejemplos y preparaciones :

AcOH y AcOEt representan respectivamente ácido acético y acetato de etilo.

10 MeOH, EtOH, tBuOH representan respectivamente metanol, etanol y ter-butanol.

Pf representa punto de fusión.

Preparación 1:

Ácido (1-metil-piperidin-4-il) acético

(i) (1-Metil-piperidin-4-iliden)-acetonitrilo

En un matraz, equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 9,36 g de K_2CO_3 , 8,89 ml de dietilo(cianometilo)fosfonato en 12 ml de THF y se deja reaccionar 15 minutos a temperatura ambiente y se lleva a reflujo durante 20 minutos. Se deja enfriar y se añaden gota a gota 6,5 ml de 1-metil-4-piperidona. Se deja a reflujo durante 16 horas. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 6,8 g de aceite.

(ii) (1-Metil-piperidin-4-il)-acetonitrilo.

En un matraz, equipado con un agitador magnético, se carga 1 g del producto obtenido en la etapa anterior en 70 ml de metanol. A $0^\circ C$, se añaden en pequeñas partes 7,2 g de magnesio. Se deja con agitación durante 4 horas. Se filtra para eliminar las partículas sólidas de magnesio y se evaporan las aguas de filtración. Se recoge el resto con una disolución saturada de $NaCl$ y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 450 g de aceite.

CCM: $AcOEt$ 9 / $MeOH$ 1, $R_f=0,2$

(iii) Ácido (1-metil-piperidin-4-il) acético

En un matraz, equipado con un agitador magnético, se cargan 3,65 g del producto obtenido en la etapa (ii) 47 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se deja a reflujo durante 20 horas. Se diluye con agua y se extrae con diclorometano para eliminar las impurezas. Se lleva la fase acuosa a pH 5-6 y se extrae con diclorometano. Se evapora la fase acuosa en vacío y se aísla un sólido blanco. Se recoge con etanol para separar el producto de las sales. Se evaporan las aguas de filtración para aislar 3,6 g de sólido amarillo claro.

CCM: $MeOH$ 99/ NH_4OH 1, $R_f=0,2$

Preparación 2:**Ácido (1-etil-piperidin-4-il) acético**

Operando como se describe en la Preparación 1 pero utilizando 1-etilo-4-piperidona en lugar de 1-metilo-4-piperidona se obtiene el compuesto del título.

5 CCM: 100% MeOH, Rf=0,15 ;

Preparación 3:**Ácido (4-etil-piperacin-1-il) acético**

(i) (4-etil-piperacin-1-il)-acetato de etilo

10 En un matraz, se cargan 8,9 ml de etilpiperacina en 91,5 ml de tolueno. Se añade gota a gota una disolución de 4,1 ml de bromoacetato de etilo en 11,6 ml de tolueno. Se deja reaccionar a reflujo a 110°C durante una hora, se concentra hasta un volumen pequeño y se deja en la nevera durante 3 horas. Se forma un precipitado blanco que se filtra y se lava con diclorometano. Se evaporan las aguas de filtración; se obtienen 7 g del producto esperado.

15 CCM: AcOEt 1/ MeOH 1, Rf=0,45

(ii) Ácido (4-etil-piperacin-1-il) acético

20 Se añaden 7 g del producto obtenido en la etapa anterior a 190 ml de HCl 6N y se deja reaccionar 4 horas a reflujo. Se evapora a sequedad, se lava con una mezcla AcOEt 1 / EtOH 1 y se seca el sólido blanco obtenido. Se obtienen 7 g del producto esperado.

CCM: 100% MeOH, Rf=0,2

Preparación 4:**Ácido (4-metil-piperacin-1-il) acético**

25 Operando como se describe en la Preparación 3 pero utilizando 1-metilpiperacina en lugar de 1-etilpiperacina se obtiene el compuesto del título.

CCM: 100% MeOH, Rf= 0,25 ;

Preparación 5:**(+) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****(i) 5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona****A) (4-Clorofenil)-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-acetato de metilo**

- 5 Se añaden bajo flujo de nitrógeno a una suspensión a -10°C de 2,85 g de NaH al 60% en 45 ml de DMF una disolución de 5 g de 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitro-benceno y 4,4g de metil-4-cloro-fenilacetato en 70 ml de DMF y se mantiene la temperatura a -5°C . Se deja reaccionar durante 2 horas dejando que la temperatura suba a temperatura ambiente. Se vierte sobre hielo, se añade una
- 10 disolución acuosa de NH_4Cl al 10% y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. Se obtienen 30 g de aceite marrón que se purifica en columna con Hex. y con una mezcla Hex. /AcOEt 95/5 para obtener 3,18 g de aceite.

B) 5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

- 15 En un matraz equipado con un agitador mecánico, bajo flujo de nitrógeno, se cargan 4,6 g del producto de la etapa A, 60 ml de metanol, 15 ml de AcOH, 2,7 g de hierro y se deja a reflujo durante 1h30. Se vierte sobre hielo y se añade una disolución de NaHCO_3 al 10% hasta pH básico. Se añade acetato de etilo y se filtra. Se separa la fase orgánica que se seca, se filtra y se concentra. Se obtiene
- 20 un sólido que se recoge con isopropiléter y se filtra. Se obtienen 2,75 g de sólido blanco.

Pf : $214-215^{\circ}\text{C}$

(ii) 5,6-dicloro-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B

- 25 **A) 3-bromo-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

Bajo flujo de nitrógeno, se disuelven 2,75g del producto de la etapa B anterior en 100 ml de diclorometano. Se enfría en un baño de hielo y se añade gota a gota una disolución de 3,93 g de $\text{PhMe}_3\text{NBr}_3$ en 100 ml de diclorometano. Se deja reaccionar durante 3 horas y se deja que la temperatura suba

progresivamente a temperatura ambiente. Se lava con ácido clorhídrico 1M y con agua. Se seca, se filtra y se concentra. Se obtienen 3,7 g de aceite.

B) 5,6-dicloro-[[[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]amino]1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B

5 Bajo flujo de nitrógeno, se mezclan 3,4 g del compuesto de la etapa anterior en 50 ml de cloroformo y 2,9 g de R-fenilglicinol. Se deja reaccionar 2 horas a temperatura ambiente, se añaden 1,6 ml de DIPEA y se deja actuar a temperatura. Se filtra el sólido formado, las aguas de filtración se evaporan a sequedad y se purifican en columna con el eluyente Hex. /AcOEt 7:3].

10 Se obtienen 1,8 g del producto menos polar, isómero A (pf=79,8-80,5°C) y 2,2 g del isómero más polar B (pf=213,2°C)

(iii) (+)-3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

Se ponen a reaccionar 1,8 g del producto obtenido en la etapa anterior en una mezcla de 28 ml de diclorometano y 12 ml de metanol. Se añaden 1,9 g de
15 Pb(OAc)₄ y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evapora a sequedad y se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. Se recoge con una mezcla de 36 ml de ácido clorhídrico 3N y 3,7 ml de metanol y se deja con agitación durante una noche. Se concentra y se diluye con una
20 mezcla de agua y de diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución de ácido clorhídrico 1 N. Las fases acuosas se juntan, se llevan a pH básico con una disolución de NH₃ acuoso y se extraen con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra para obtener 540 mg de producto sólido blanco.

Pf=221°C ; $\alpha_D^{25} = +32,5^\circ$, c=0,5 %p MeOH

25 Preparación 6:

(-) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

Operando como se describe en la Preparación 5 (iii) pero utilizando el isómero B más polar obtenido en la Preparación 5 (ii) en lugar del isómero A de la misma preparación, se obtiene el compuesto del título.

Alfa D= -23,6°, c=0,35 %p MeOH.

Preparación 7:

3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

(i) 4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

5 a) 4-cloro-O-acil-mandélico-cloruro

En un matraz con dos bocas equipado con un agitador magnético, se cargan 10 g de ácido 4-cloro-dl-mandélico, 88 ml de diclorometano, 4,2 ml de cloruro de acetilo. Se hace reaccionar a 50° durante 3 horas. Se añaden 7,8 ml de cloruro de tionilo. Se deja reaccionar a reflujo durante 2 horas. Se evapora en vacío y se
10 obtienen 13,7 g de un líquido opaco.

b) 4-cloro-N-3,5-fenil-mandelamida

En un matraz con tres bocas equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 4,04 g de 3,5-dicloroanilina, 50 ml de tolueno. Se lleva a 0°C. Se añaden 9,6 g de carbonato de potasio. Se añaden lentamente 6,8 g del
15 producto obtenido en la etapa anterior diluido en 10 ml de tolueno. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante una hora y se añaden 4,15 mL de metanol. Se deja reaccionar a 80° durante 2 horas, se vierte una disolución de ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se evapora en vacío. Se obtienen 5,7 g de sólido.

20 c) 4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 22 ml de ácido sulfúrico al 96% y 5 ml de ácido sulfúrico fumante. Se enfría en un baño de hielo y se añaden en pequeñas partes 5,7 g del producto obtenido en la etapa anterior. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte la reacción
25 en un baño de hielo y se lleva a pH básico con una disolución de NaHCO₃ y con una disolución de sosa concentrada. Se extrae con diclorometano, se separa la fase orgánica que se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío para obtener 7,5 g de un sólido que se recoge en éter etílico. Se filtra y se obtienen 4,2 g de polvo.

277

(ii) 3-Azido-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

A) 3-bromo-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

Se obtiene este producto operando como se ha descrito en el punto (ii) de la Preparación 5 pero utilizando el compuesto obtenido en la etapa anterior.

5 B) 3-Azido-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

En un matraz con tres bocas equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 550 mg del compuesto obtenido en la etapa anterior, en 17 ml de acetonitrilo y 270 mg de NaN_3 . Se lleva a reflujo durante 2 horas y se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica, que se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en vacío para obtener 320 mg de una resina que se purifica por cromatografía flash con el eluyente ciclohexano/acetato de etilo 85/15. Se evapora la fase que contiene el producto para obtener 220 mg de un sólido blanco.

15 (iii) 3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

En un matraz con dos bocas equipado con un agitador mecánico, se cargan 220 mg del producto obtenido en la etapa anterior en 5 ml de THF, 10 ml de metanol, 170 mg de NH_4Cl , 80 mg de cinc. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se filtra y el resto se evapora en vacío. Se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de cloruro de sodio. Se separa la fase orgánica que se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 200 mg de aceite que se purifica por cromatografía flash con el eluyente ciclohexano/acetato de etilo 8/2. Se obtienen 74 mg del producto esperado.

25 CCM: Ciclohexano 6/ AcOEt 4, $R_f=0,3$

Preparación 8:

(+) 3-Amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona

(i) 3-Hidroxi-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona

En un matraz equipado con un agitador mecánico y bajo flujo de nitrógeno,

se cargan 1,8 g de magnesio para Grignard en 19 ml de éter etílico anhidro. Se añade una mezcla de 8,9 ml de 4-bromotrifluorometilbenceno en 46 ml de éter etílico anhidro. Se deja con agitación durante una hora y se añade una disolución de 5,7 g de 4,6-dicloro-1H-indol-2,3-diona en 100 mL de THF anhidro. Se deja
5 agitar a temperatura ambiente durante 4 horas y media. Se añade agua y se extrae con acetato de etilo. Se separa la fase orgánica que se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. Se recoge con acetato de etilo y se lava con una disolución de sosa 1N. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. El sólido se recoge con éter etílico y se filtra. Se obtienen
10 4,7 g del producto esperado.

(ii) 3,5,6-tricloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona

En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 1,2 g del producto de la etapa anterior, en 8 ml de diclorometano. A 0°C, se añaden 0,47 ml de piridina y una mezcla de 0,34 ml de SOCl₂ en 4 ml de
15 diclorometano. Se deja reaccionar a temperatura ambiente y se vierte en una disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se separa la fase orgánica que se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío.

CCM: Hex. 1/ AcOEt 1, R_f=0,85

(iii) 4,6-dicloro-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl] amino] 1,3-dihidro -3-(4-
20 trifluorometil -fenil)-indol-2-ona isómero A e isómero B

Operando como se describe en la etapa (ii) A y B de la Preparación 5 pero utilizando el compuesto de la etapa anterior y el (S) fenilglicinol en lugar del (R) fenilglicinol se obtienen los compuestos del título.

CCM: AcOEt 4/ ciclohexano 6, R_f=0,5 (isómero A), R_f=0,2 (isómero B)

(iv) (+) 3-Amino-5,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(4-trifluorometilfenil)-indol-2-ona
25

Se obtiene este compuesto operando como se describe en la etapa (ii) B de la Preparación 5.

Alfa D= +60°, c=0,25 %p en MeOH

Preparación 9:**3-Amino-1,5-dimetil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona**

(i) 6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-3-hidroxi-1,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se prepara este compuesto a partir de 3-Hidroxi-5-metil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona (compuesto obtenido según el procedimiento descrito en el punto (i) de la Preparación 8), disolviendo 1,2 g en 8 ml de DMF. Se añaden a 0°C, bajo flujo de nitrógeno, 167 mg de NaH al 60%. Se añaden 260 µl de CH₃I y se deja reaccionar durante 30 minutos. Se vierte en agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. Se purifica en columna con el eluyente Hex. /AcOEt 9/1

CCM: AcOEt 1/ Hex. 1, Rf=0,7

(ii) 6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se mezcla 1 g del producto obtenido en la etapa anterior en 4 ml de TFA y 1,3 ml de HSiEt₃ y se deja reaccionar durante una hora a 80°C. Se vierte en agua y se lleva a pH básico con una disolución acuosa de NH₃. Se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca, se filtra y se concentra. Se recoge con éter etílico y se filtra. Se obtienen 688 mg de un sólido blanco.

CCM: AcOEt 4/ Hex. 6, Rf=0,7

(iii) 3-Amino-1,5-dimetil-6-cloro-1,3-dihidro-3-(4-clorofenil)-indol-2-ona

Operando como se describe en la Preparación 7 en los puntos (ii) y (iii) pero utilizando el producto de la etapa anterior en lugar del producto obtenido en la etapa (i) de la Preparación 7 se obtiene el compuesto del título.

CCM: AcOEt 1/ Hex. 1, Rf=0,5

Preparación 10:**Ácido (1-etil-1,2,3,6-tetrahidropirid-4-il) acético**

(i) (1-etil-1,2,3,6-tetrahidropirid-4-il)-acetonitrilo.

En un matraz, equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 2,9 g de 1-etil-4-piperidona, 3,3 g de ácido cianoacético y 36 ml de

tolueno. Se lleva a reflujo durante 4 horas eliminando el agua mediante un aparato de Markusson. Se evapora en vacío. Se obtienen 4,2 g de aceite.

(ii) Ácido (1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il) acético

Operando como se describe en la Preparación 1 (iii) pero utilizando el producto de la etapa anterior en lugar del producto de la Preparación 1 (ii), se obtiene el compuesto del título.

CCM: MeOH 99/ NH₄OH 1, Rf=0,2

RMN ¹H: δ (ppm, dmso-d₆): 1,09 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,62 (q, J= 7,2Hz, 2H), 2,68 – 2,76 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 3,11 (sb, 2H), 5,49 (m, 1H).

10 Preparación 53:

(+) 3-amino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona

(i) (+)3-amino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona

Se obtiene el compuesto operando como se describe en la Preparación 5 pero utilizando en la etapa (i) 3,4-dicloro-bromobenceno en lugar de 4-bromotrifluorometilbenceno.

(ii) (+)3-bencimino-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona

Se cargan en un matraz 215 mg del producto obtenido en la etapa anterior así como 120µl de benzaldehído. Se calienta a 100°C durante 5 min en un reactor con microondas. Se obtiene un sólido que se seca en vacío para eliminar el benzaldehído.

(iii) (+)3-bencimino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-ona

Se cargan en un matraz 144mg del producto obtenido en la etapa anterior en DMF (800 µl) y en presencia de K₂CO₃ (49mg) y de bromuro de isopropilo (30 µl). Se calienta a 140°C durante 5 min en un reactor con microondas. Se filtra y se utiliza el producto bruto para la etapa siguiente.

(iv) (+)3-amino-1-isopropil-4,6-dicloro-1,3-dihidro-3-(3,4-diclorofenil)-indol-2-

ona

Se disuelve el producto obtenido en la etapa anterior (157mg) en metanol (550 µl) y se añaden 2,7 ml de una disolución 3N de ácido HCl. Después de 5 horas a temperatura ambiente, se neutraliza con amoníaco y se extrae con acetato de etilo. Se seca y se evapora. Se obtiene un producto semi-sólido (112mg).

Los intermedios siguientes de fórmula general (V) en la que R1, R2, R3, R4 y Ar son tales como se definen en la Tabla 1, se prepararon igualmente con los métodos utilizados para las Preparaciones 5, 6, 7, 8 y 9.

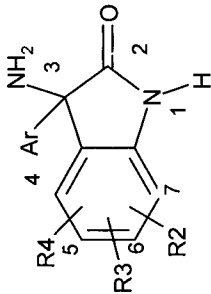
10 La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunas preparaciones según la invención. En esta tabla :

- en la columna « isómero », « rac » representa una mezcla racémica y (+) o (-) representa uno de los dos estereoisómeros,

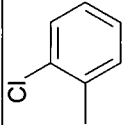
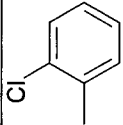
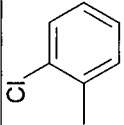
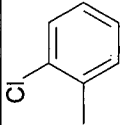
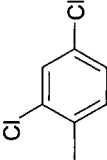
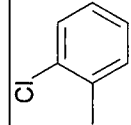
15 - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo, y

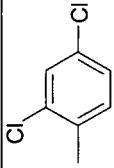
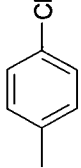
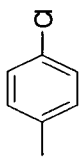
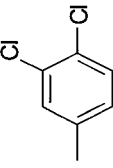
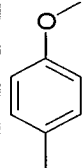
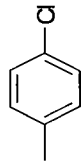
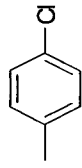
- Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

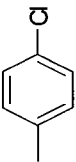
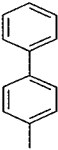
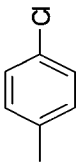
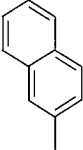
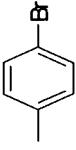
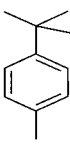
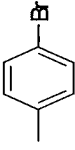
Tabla 1



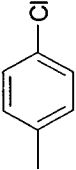
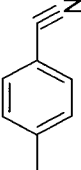
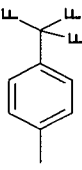
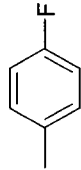
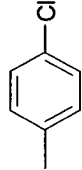
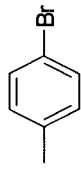
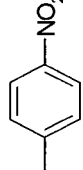
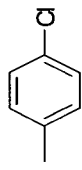
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
11		6-Cl	5-Me	H	rac	(M+H) ⁺ = 307
12		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,27
13		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
14		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
15		6-CF3	H	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
16		H	5-Me	4-Cl	rac	Pf=220°C (M+H) ⁺ = 307
17		H	5-Me	4-Me	rac	Pf=200°C (M+H) ⁺ = 287
18		6-Cl	H	H	rac	Pf=251°C (M+H) ⁺ = 293
19		6-Cl	5-Me	H	rac	Pf=255°C M ⁻ = 339
20		H	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3

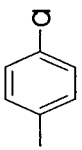
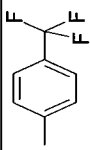
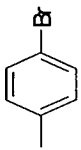
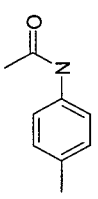
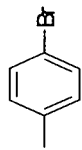
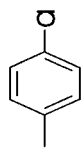
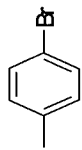
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
21		7-Br	6-Cl	5-Me	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
22		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
23		H	5-Me	4-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
24		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
25		6-Cl	5-Me	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,27
26		6-Me	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
27		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) ⁺ = 327

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
28		6-I	H	4-CF3	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
29		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45
30		6-Cl	5-Cl	4-Cl	rac	Pf=246°C M ⁻ = 359
31		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1 /AcOEt 1 Rf = 0,5
32		6-Cl	5-Cl	H	rac	(M+H) ⁺ = 369
33		6-Cl	5-Cl	H	rac	Hexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45
34		6-Cl	5-Cl	H	(-)	Pf= 240°C Alfa D= -43°, c=0,25% en MeOH

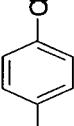
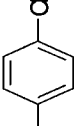
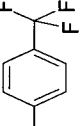
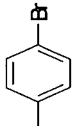
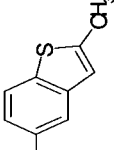
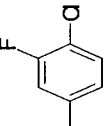
135

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
35		7-Cl	6-H	5-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
36		6-Cl	5-Cl	H	rac	Pf=180°C
37		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,45
38		6-Cl	5-Cl	H	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
39		6-CN	5-H	4-CF3	rac	LCMS
40		6-Cl	5-H	4-Cl	rac	Ciclohexano 1/ AcOEt 1, Rf=0,3
41		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alfa D=+28°, c=0,25% en MeOH
42		6-Cl	H	H	(+)	Alfa D=+19°, C=0,26% en MeOH

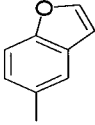
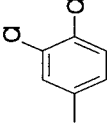
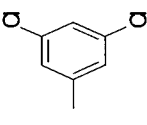
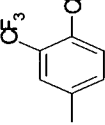
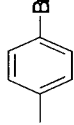
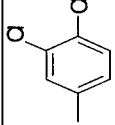
136

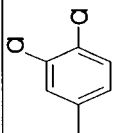
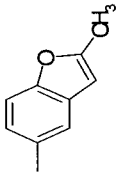
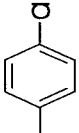
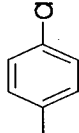
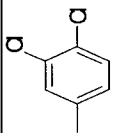
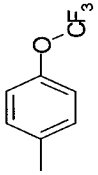
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
43		6-Cl	H	H	(-)	Alfa D=-23°, c=0,64% en MeOH
44		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+60°, c=0,25% en MeOH
45		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Alfa D=+42°, c=0,25% en MeOH
46		6-Cl	5-Cl	H	(+)	M ⁻ =348
47		6-F	5-H	4-F	(+)	Alfa D=+45°, c=0,25% en MeOH M ⁻ =339
48		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+99,2°, c=0,5% en MeOH
49		6-Cl	5-H	4-Cl	(+)	Alfa D=+92°, c=0,25% en MeOH

137.

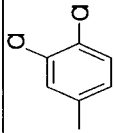
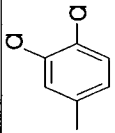
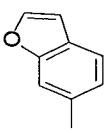
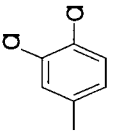
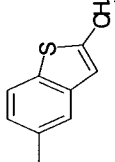
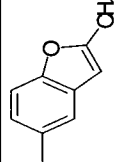
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
50		6-Cl	5-Me	H	(-)	Alfa D=-91°, c=0,16% en HCl 3N
51		6-Cl	5-Me	H	(+)	Alfa D=+104°, c=0,16% en HCl 3N
52		6-Cl	5-Cl	H	(+)	Pf=231°C Alfa D=+12,4°, c=0,5% en MeOH
53		6-CF3	H	4-Cl	(+)	Alfa D=+88°, c=20% en MeOH
54		6-Cl	H	4-Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 363
55		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+96°, c=0,15% en MeOH

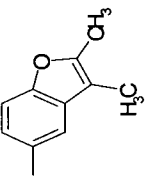
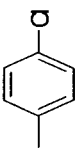
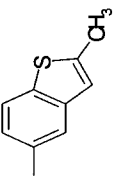
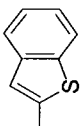
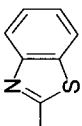
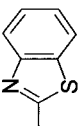
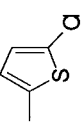
138.

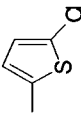
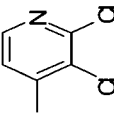
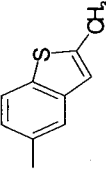
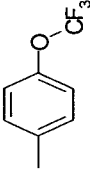
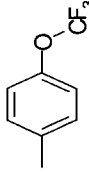
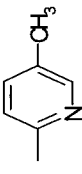
Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
54		6-Cl	H	4Cl	(+)	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,25
55		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 361
56		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+89°, c=0,10% en MeOH
57		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+79°, c=0,10% en MeOH
58		6-OMe	H	4CF3	(+)	Alfa D=+62°, c=0,50% en MeOH
59		6-Cl	5-F	4Cl	rac	Ciclohexano 7/AcOEt 1, Rf=0,4

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
60		6-Cl	H	4Cl	rac	Ciclohexano 7/AcOEt 1, Rf=0,4
61		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+62° , c=0,50% en MeOH
62		6-Br	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 320
63		6- 	H	H	(-)	Alfa D=-32° , c=0,17% en MeOH
64		6-Cl	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 310
65		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 377

140

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
66		6-Br	H	H	rac	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,4
67		6-Br	H	H	(+)	Hexano 6/AcOEt 4, Rf=0,4
68		6-Cl	H	4Cl	(+)	Hexano 1/AcOEt 1, Rf=0,5
69		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 359
70		6-Cl	H	4Cl	rac	(M+H) ⁺ = 363
71		6-Cl	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 313

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
72		6-Cl	H	4Cl	(+)	(M+H) ⁺ = 361
73		5-Br	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 337
74		6-Br	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 356
75		6-Cl	H	4Cl	(+)	Diclorometano 7/ AcOEt 3, Rf=0,85
76		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+81°, c=0,11 en MeOH
77		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-82°, c=0,10 en MeOH
78		6-Cl	H	4Cl	(+)	Alfa D=+154°, c=0,25 en MeOH

Preparación	Ar	R2	R3	R4	isómero	Análisis
79		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-216°, c=0,25 en MeOH
80		6-Cl	H	4Cl	(-)	Alfa D=-116°, c=0,10 en MeOH
81		6-Cl	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 327
82		6-Cl	H	H	(+)	(M-NH ₃) ⁺ = 326
83		6-Br	H	H	(+)	(M+H) ⁺ = 385
84		6-Cl	H	H	rac	(M+H) ⁺ = 274

Ejemplo 1 :**(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida**

5 (i) 2-Cloro-N-[5,6-dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-acetamida :

En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 1,3 g del producto obtenido en la Preparación 5, 47 ml de tolueno, 0,32 ml de piridina y 0,31 ml de cloruro de cloroacetilo. Se deja reaccionar a 110°C durante 4 horas, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 900 mg de sólido beige, que se purifica en columna por cromatografía flash mediante la mezcla ciclohexano 8/ acetato de etilo 2 para obtener 400 mg del producto esperado.

CCM: Hex. 1/ AcOEt 1, R_f=0,5

15 (ii) (+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida:

En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 0,4 g del producto de la etapa anterior, 0,11 ml de N-metilpiperacina (d 0,903), 0,14 g de carbonato de potasio, 0,07 g de yoduro de sodio en 8 ml de DMF. Se deja reaccionar a 60°C durante 4 horas, se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 240 mg de aceite que se recogen con éter etílico para obtener 140 mg de sólido blanco. Las aguas de filtración se purifican por cromatografía flash mediante el eluyente acetato de etilo 9 / metanol 1 y acetato de etilo 7 / metanol 3, para aislar 40 mg de sólido blanco.

P.f. = 207,1-207,6°C ; [α_D]= +141°, c=0,25 %p MeOH ; ¹H RMN δ (ppm, dmso-d₆): 2,37 (sb, 3H), 2,50 – 2,74 (m, **), 2,94 - 3,16 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,70 (s, 1H). LCMS: (M+H)⁺ = m/z 467 uma

Ejemplo 2:**(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida**

1) Bajo flujo de nitrógeno, se añaden en 4,4 ml de diclorometano anhidro
5 enfriado en un baño de hielo, 172,84 mg de PCl_5 y después se añaden
lentamente 142,13 mg del ácido de la Preparación 2. Se deja reaccionar la
mezcla de reacción a 0°C durante 10 minutos y después a temperatura ambiente
durante 3 horas.

2) Por otra parte, se suspenden bajo flujo de nitrógeno 100 mg del producto
10 de la preparación 8 en 4,4 ml de diclorometano y se añaden 0,1 ml de piridina. Se
enfria en un baño de hielo. Se añade gota a gota la disolución preparada en 1) y
se agita a temperatura ambiente durante una hora.

Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La
fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre
15 Na_2SO_4 , se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 145 mg de sólido naranja,
que se purifica en columna por cromatografía flash mediante el eluyente acetato
de etilo 1 / metanol 1 para obtener 85 mg de producto recogido con isopropiléter
para obtener 75 mg de producto sólido blanco/rosado.

P.f. = $158-162^\circ\text{C}$; $[\alpha_D] = +194^\circ$, $c=0,125$ %p en MeOH, ; RMN ^1H : δ (ppm,
20 dmso- d_6): 0,97 (t, $J=7,1\text{Hz}$, 3H), 1,07 – 1,23 (m, 2H), 1,47 – 1,67 (m, 3H), 1,71 –
1,85 (m, 2H), 2,07 – 2,22 (m, 2H), 2,27 (q, $J=7,1\text{Hz}$, 2H), 2,78 (m, 2H), 6,90 (sb,
1H), 7,18 (sb, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 9,15 (s, 1H), 10,74 (sb, 1H); LCMS:
($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = m/z 514 uma

Ejemplo 3 :**25 N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacina-1-il)-acetamida**

Operando como se describe en el ejemplo 2 pero utilizando el compuesto
de la Preparación 4 en lugar del compuesto de la Preparación 2 y el compuesto
de la Preparación 7 en lugar del compuesto de la Preparación 5 se obtiene el
30 compuesto del título.

P.f. =248-251°C, ;LCMS: (M+H)⁺ = m/z 467 uma ; RMN ¹H: δ (ppm, dmso-d6): 2,16 (s, 3H), 2,24 – 2,42 (m, 4H), 2,43 – 2,57 (m, **), 2,98 - 3,12 (m, 2H), 6,92 (d, J= 1,8Hz, 1H), 7,18 (d, J= 1,8Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,70 (s, 1H), 10,78 (s, 1H)

5 **Ejemplo 4 :**

N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida

Operando como se describe en el ejemplo 1 pero utilizando el producto de la Preparación 28 en lugar del producto de la Preparación 5 y N-etilpiperacina en lugar de N-metilpiperacina se obtiene el compuesto del título.

P.f. = 260-262°C; LCMS: (M+H)⁺ = m/z 506 uma; RMN ¹H: δ (ppm, dmso-d6): 0,98 (t, J= 7,3Hz, 3H), 2,23 – 2,42 (m, 6H), 2,42 – 2,61 (m, **), 2,87 – 3,17 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,59 (sb, 1H), 7,91 (sb, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,12 (sb, 1H).

15 **Ejemplo 5:**

(+) N-[1-Benzoil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

En un matraz equipado con un agitador magnético y bajo flujo de nitrógeno, se cargan 0,14 g del compuesto del ejemplo 1 en 9 ml de DMF. A 0°C, se añaden 0,01 g de NaH al 60%. Después, se vierte gota a gota PhCOCl y se deja agitar a temperatura ambiente durante 2h. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. Se obtienen 120 mg de aceite, que se purifica en columna por cromatografía flash mediante el eluyente acetato de etilo 95 / metanol 5, para aislar 20 mg de sólido blanco.

P.f. =92-94°C; ¹H RMN: δ (ppm, dmso-d6): 2,16 (s, 3H), 2,24 – 2,40 (m, 4H), 2,40 – 2,50 (m, **), 2,94 – 3,16 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,58 – 7,66 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 9,14 (s, 1H); LCMS: (M+H)⁺ = m/z 571 uma

Ejemplo 6 :**3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida**

En un matraz equipado con un agitador magnético, se cargan 0,16 g del
5 producto obtenido en el ejemplo 4, 0,47 g de potasa y 7 ml de tBu-OH. Se deja
reaccionar a 50°C durante 5 horas. Se filtra sobre celite y se lava con THF. Se
evapora el filtrado en vacío que se recoge con acetato de etilo y que se lava con
agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora en vacío. Se
aíslan 100 mg de un aceite que se purifica por cromatografía flash con el eluyente
10 acetato de etilo 8/ metanol 2. Se aíslan 10 mg de sólido blanco.

¹H RMN: δ (ppm, dmso-d₆): 0,99 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,25 – 2,42 (m, 6H), 2,42 –
2,62 (m, **), 2,92 – 3,16 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,55 (sb, 1H), 7,64
(sb, 1H), 7,84 (sb, 1H), 8,24 (sb, 1H), 8,75 (s, 1H), 10,95 (sb, 1H) ; LCMS: (M+H)⁺
= m/z 571 uma

Ejemplo 7**N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida**

Operando como se describe en el ejemplo 1, pero utilizando el producto de
la Preparación 9 en lugar del producto de la Preparación 5, se obtiene el
20 compuesto del título.

P.f. = 217-219°C ; RMN ¹H: δ (ppm, dmso-d₆): 2,26 – 2,35 (m, 6H), 2,44 –
2,64 (m, **), 2,89 – 3,15 (m, 5H), 7,19 (s, 1H), 7,25 – 7,33 (m, 3H), 7,46 (m, 2H),
8,71 (sb, 1H). LCMS: (M+H)⁺ = m/z 461 uma

Ejemplo 8**(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida**

Operando como se describe en el ejemplo 2, pero utilizando el producto de
la Preparación 10 en lugar del producto de la Preparación 2, se obtiene el
compuesto del título.

P.f. = 155-156°C ; RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1,03 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,31 – 2,65 (m, **), 2,80 – 3,05 (m, 4H), 5,46 (sb, 1H), 6,91 (d, J= 1,7Hz, 1H), 7,20 (d, J= 1,7Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 9,3 (s, 1H), 10,8 (s, 1H).

LCMS: (M+H) $^+$ = m/z 459uma

5 La tabla 2 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención. En esta tabla :

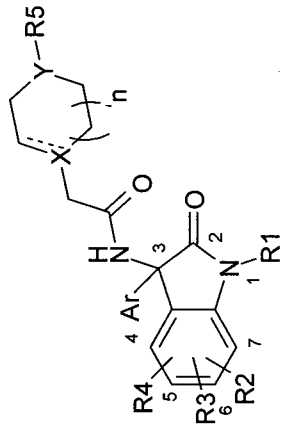
- en la columna « estereoisómero », « rac » representa una mezcla racémica y (+) o (-) representa uno de los dos estereoisómeros,

10 - en la columna « sal », « - » representa un compuesto en forma de base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de hidrocloreuro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base),

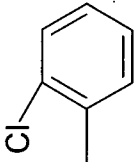
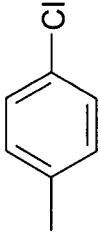
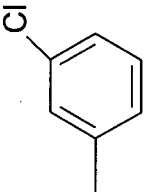
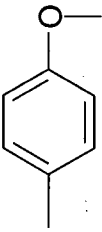
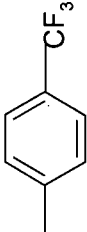
- Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu e i-Bu representan respectivamente los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo e isobutilo, y

- Ph y Bn representan respectivamente los grupos fenilo y bencilo.

TABLA 2

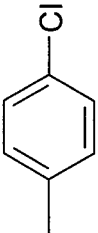
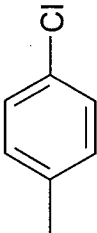
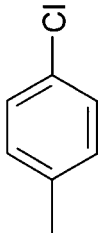
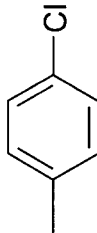
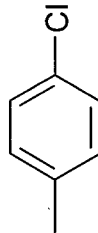
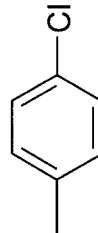


N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
1	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	167- 168°C
2	-CH<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	158- 162°C
3	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256- 258°C

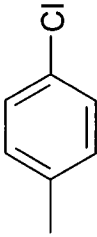
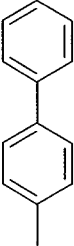
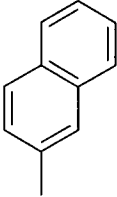
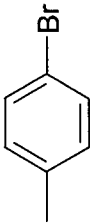
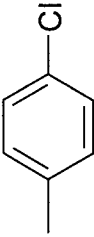
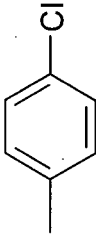
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
4	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	2	-	rac	130°C
5	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z= 447
6	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	m/z = 447
7	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	263°C
8		>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et				

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
9	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	144 °C
10	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(+)	152- 153°C
11	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	(-)	185°C
12	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	256°C
13	-N<	>N-		H	H	5-Me	4-Cl	Me	1	-	rac	282- 284°C

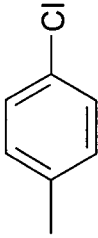
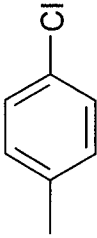
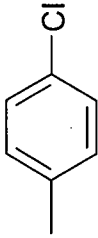
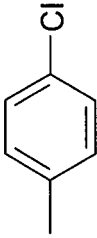
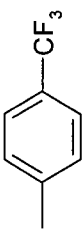
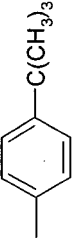
154

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
14	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	229- 232°C
15	-N<	>N-		H	6-Me	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267- 269°C
16	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	rac	223- 224°C
17	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	rac	214- 216°C
18	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(-)	188- 190°C
19	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	4-Cl	Me	1	-	rac	276- 278°C

152

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
20	-N<	>N-		H	6-I	H	4- CF ₃	Me	1	-	rac	231- 232°C
21	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	181- 182°C
22	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	237- 238°C
23	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	291- 294°C
24	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293- 294°C
25	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	227- 229°C

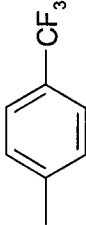
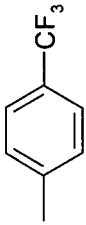
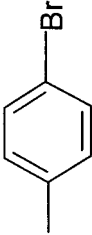
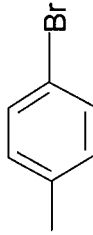
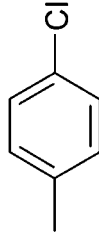
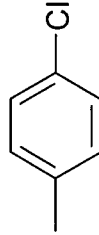
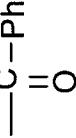
153

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
26	-N<	>CH-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	261- 262°C
27	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	rac	248- 251°C
28	-N<	>N-		H	7-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	260- 261°C
29	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	2	-	rac	189- 190°C
30	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	267- 269°C
31	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	207- 209°C

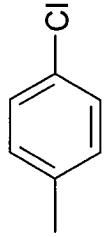
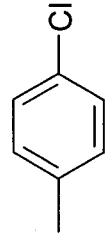
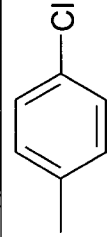
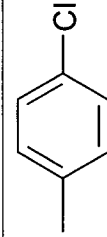
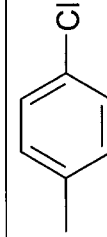
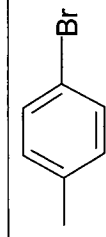
154

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
32	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Me	H	Et	1	-	(+)	158- 159°C
33	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	160- 163°C
34	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	282- 284°C
35	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	274- 275°C
36	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Me	1	-	(+)	157- 158°C
37	-N<	>N-		H	6-Cl	H	4-Cl	Et	1	-	(+)	155 °C

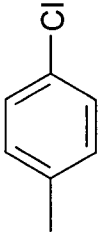
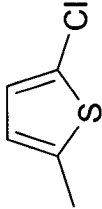
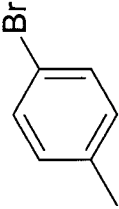
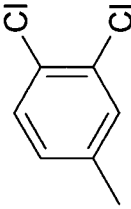
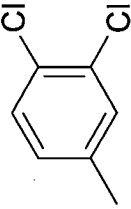
155

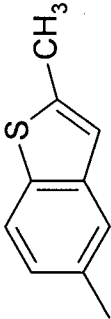
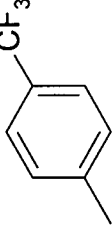
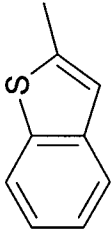
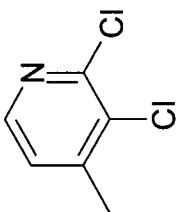
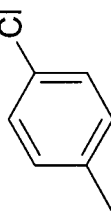
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
38	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	255- 256°C
39	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	CH(Me) ₂	1	-	(+)	221°C
40	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	292- 294°C
41	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	(+)	198- 201°C
42	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	2	-	(+)	214- 216°C
43	-N<	>N-			6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	(+)	92- 94°C

156,

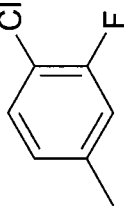
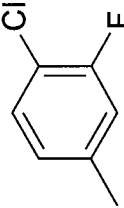
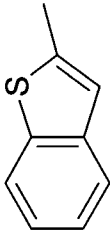
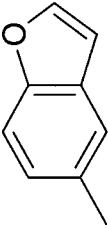
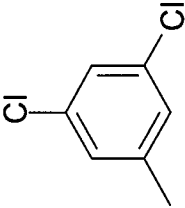
N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
44	-N<	>N-		—C—Ph $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	198°C
45	-N<	>N-		—C—CH_3 $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	225°C
46	-N<	>N-		-Me	6-Cl	5-Me	H	Me	1	-	rac	217- 219°C
47	-N<	>N-		—C—CH_3 $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	93- 94°C
48	-N<	>N-		—C—Ph $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Et	1	-	rac	194- 195°C
49	-N<	>N-		—C—CH_3 $\parallel$ O	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	223- 224°C

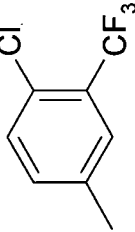
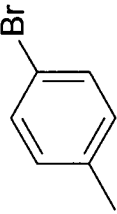
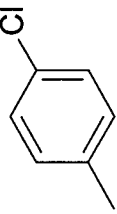
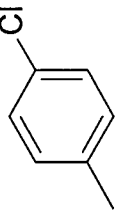
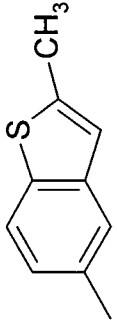
PST.

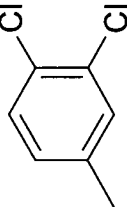
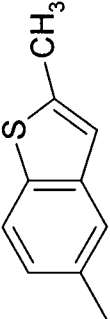
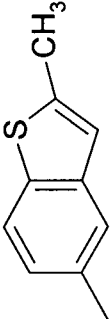
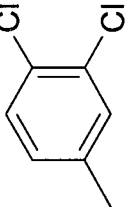
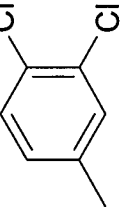
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
50	-N<	>N-		H	6-Cl	5-Cl	H	Me	1	-	rac	293- 294°C
51	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
52	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-CF3	H	Et	1	-	(+)	
53	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
54	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
55	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
56	-CH<	>N-		$\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}\text{—CH}_3$	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	162- 163°C
57	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
58	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	177°C
59	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac	293°C

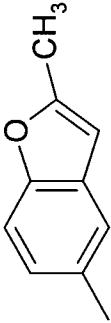
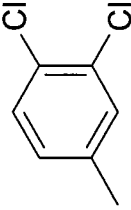
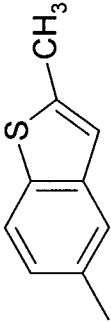
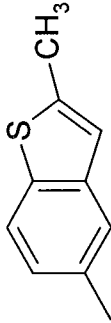
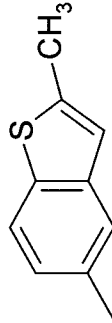
JS9

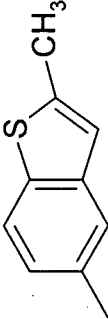
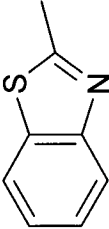
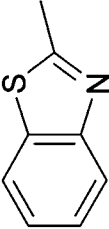
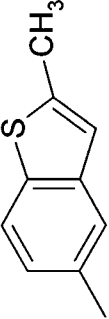
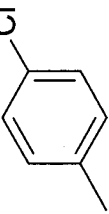
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
60	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
61	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
62	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
63	-CH<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
64	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	

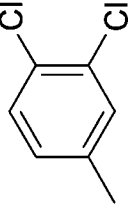
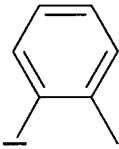
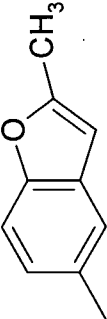
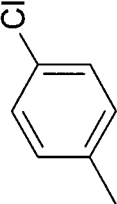
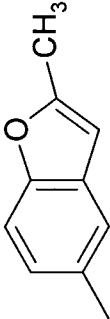
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
65	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(+)	
66	-N<	>N-		H	4- CF3	6-OMe	H	Et	1	-	(+)	
67	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	
68	-CH<	>N-		-Me	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
69	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	180- 182°C

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
70	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	5-F	Et	1	-	(+)	148- 150°C
71	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	163- 165°C
72	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	rac.	154- 156°C
73	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H		1	-	(+)	
74	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	115- 116°C

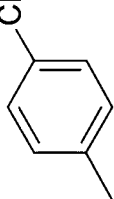
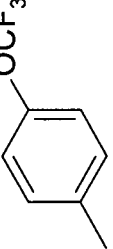
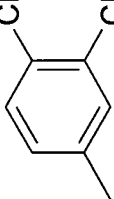
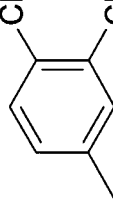
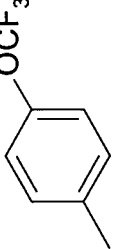
P62

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
75	>N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	140- 142°C
76	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	HCl	(-)	218- 220°C
77	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	
78	-CH<	>N-		i-Pr	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	
79	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	

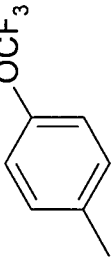
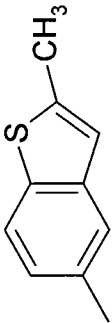
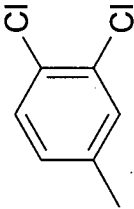
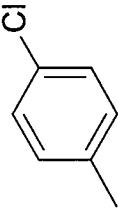
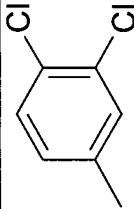
Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
80	-CH<	>N-		Et	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	
81	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	147- 148°C
82	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(-)	
83	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	
84	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	-	(+)	

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
85	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalato	(+)	
86	-N<	>N-		---C---CH_3 $\parallel$ O	5-Me	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	(+)	
87	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	1	Oxalato	(+)	
88	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	-	(+)	186- 187°C
89	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	

102

Nº Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
90	-N<	>N-		H	H	6- 	H	Et	1	-	(+)	
91	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	135- 137°C
92	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	197 °C
93	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Me	1	-	(+)	176°C
94	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	161°C

166.

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
95	>N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z =497
96	>N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Me	2	Oxalato	rac	205°C
97	>N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	190°C
98	>N<	>N-		H	H	5-Br	H	Et	1	-	(+)	123°C
99	>N<	>N-		H	H	6-Br	H	Me	1	Oxalato	(+)	188°C

N° Ej.		Y	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	N	sal	Isómero	Alfa D, LCMS o P.F.
100	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	195°C
101	-N<	>N-		H	4-Cl	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	(+)	167°C
102	-N<	>N-		H	H	6-Br	H	Et	1	Oxalato	(+)	189°C
103	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	-	(+)	m/z =483
104	-N<	>N-		H	H	6-Cl	H	Et	1	Oxalato	rac	m/z =428

Ejemplo 53:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0,86-1,15 (m; 3H); 2,52-2,78 (m; **); 3,02-3,19 (m; *); 6,93 (d; J= 1,5 Hz; 1H); 7,06 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,21 (d; J= 1,5 Hz; 1H); 7,56 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,67 (d; J= 8 Hz; 1H); 8,96 (bs; 1H); 10,88 (s; 1H).

5 **Ejemplo 61:**

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1,08-1,37 (m; 3H); 2,55-3,50 (m; ** ; *); 6,94 (d; J= 2 Hz; 1H); 6,98 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,21 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,33 (dd; Ja= 10 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,63 (m; 1H); 8,99 (s; 1H); 9,83 (bs; 1H) ; 10,88 (s; 1H).

Ejemplo 65:

- 10 RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 1,14-1,28 (m; 3H); 2,55-2,80 (m; 2H); 2,80-3,74 (m; *); 6,96 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,24 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,36 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,75 (d; J= 8 Hz; 1H); 7,84 (d; J= 2 Hz; 1H); 9,27 (s; 1H); 9,90 (bs; 1H) ; 10,96 (s; 1H).

Ejemplo 72:

- 15 RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0,96-1,14 (m; 6H); 1,14-1,46 (m; 4H); 1,49-1,63 (m; 1H); 1,63-1,83 (m; 2 H); 2,16 (dd; Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1H); 2,23 (dd; Ja= 13 Hz ; Jb= 7 Hz; 1 H); 2,55 (s; 3H); 2,81-3,12 (m; 2H); 3,65 (m $\rightarrow$ q; J= 7 Hz; 2H); 7,08-7,19 (m; 2H); 7,22 (d; J= 1,8 Hz; 1H); 7,30 (d; J= 1,8 Hz ; 1H); 7,57 (d; J= 2Hz; 1H); 7,86 (d; J= 9 Hz; 1H); 9,16 (s; 1H).

20 **Ejemplo 75:**

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0,98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2,29 (m $\rightarrow$ q; J= 7 Hz; 2H); 2,33-2,41 (m; 4H); 2,44 (s; 3H); 2,52-2,63 (m; **); 3,01 (d; J= 15 Hz; 1H); 3,07 (d; J= 15Hz; 1H); 6,61 (s; 1H); 6,91 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,11 (dd; Ja= 8 Hz; Jb= 2 Hz; 1H); 7,18 (d; J= 2 Hz ; 1H); 7,37 (d; J= 2 Hz; 1H); 7,52 (d; J= 8 Hz; 1H); 8,60 (s; 1H); 10,69 (bs ; 1H).

Ejemplo 79:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0,98 (t; J= 7 Hz; 3H); 2,30 (m $\rightarrow$ q; J= 7 Hz; 2 H); 2,33-2,58 (m; **); 3,02 (d; J= 15 Hz; 1H); 3,08 (d; J= 15Hz; 1 H); 6,92 (d; J= 1,6 Hz; 1H); 7,20 (d; J= 1,6 Hz; 1H); 7,33-7,41 (m; 2H); 7,41-7,47 (m; 2H); 8,78 (bs;

1H); 10,79 (bs ; 1H).

Ejemplo 91:

RMN ^1H : δ (ppm, dmso-d6): 0,99 (t; J= 7 Hz; 3H); 1,07 (t; J= 7 Hz; 3H); 1,12-1,29 (m; 2H); 1,47-1,57 (m; 1H); 1,57-1,72 (m; 2H); 1,81-1,98 (m; 2H); 2,12 (dd; Ja= 13 Hz; Jb= 7 Hz; 1 H); 2,22 (dd; Ja= 13 Hz; Jb= 7 Hz; 1H); 2,26-2,40 (m; 2 H); 2,55 (s ; 3H); 2,76-2,91 (m; 2H); 3,64 (m $\rightarrow$ q; J= 7Hz; 2H); 7,07-7,18 (m; 2H); 7,22 (bs; 1H); 7,29 (bs; 1H); 7,57 (bs; 1H); 7,83 (d; J= 9 Hz; 1H); 9,13 (bs; 1H).

Los compuestos según la invención han sido objeto de estudios *in vivo*.

Ensayo *in vivo*

10 Ratas macho Crl CD BR (Charles River, Italia) que pesan 150-175 g se pusieron en una cámara a temperatura ($22\pm 1^\circ\text{C}$) y humedad ($55 \pm 10\%$) controladas y un ciclo luz-oscuridad de 12 horas durante al menos 7 días antes de su utilización. El alimento y el agua estaban disponibles *ad libitum*. La alimentación se retiró 18 horas antes del sacrificio de los animales. Las ratas se

15 sacrificaron por dislocación cervical, se retiró el estómago quirúrgicamente, se abrió a lo largo de la curvatura más reducida y se pusieron en una disolución de Krebs (de composición (mM) : NaCl 118, 4; KCl 4,7 ; CaCl_2 2,5 ; NaH_2PO_4 3,7 ; MgSO_4 1,2 ; NaHCO_3 25 ; glucosa 5,6). El cuidado y el sacrificio de los animales se efectuaron según el código ético internacional de Sanofi-Aventis y los

20 principios internacionales que rigen el cuidado y el tratamiento de los animales de laboratorio (Directiva E.E.C. 86/609, DJL358, 1, 12 diciembre 1987). Se cortaron bandas de aproximadamente 1 cm (5 mm de ancho) de fundus gástrico a lo largo del eje longitudinal y se suspendieron en 20 ml de baño lleno con la disolución de Krebs a 37°C y se gasearon con una mezcla gaseosa de 95% O_2 -5% CO_2 . Las

25 bandas se mantuvieron a una carga de reposo de 1 g y después de lavar se añadieron al medio colina (precursor de la acetilcolina) 10 μM y 10 μM de indometacina (inhibidor de prostaglandina sintetasa), para reducir las contracciones fásicas espontáneas (Depoortere et al., *Eur. J. Pharmacol.* 515, 1-3, 160-168, 2003 ; Dass et al., *Neurosciences* 120, 443-453, 2003). Las

30 contracciones isotónicas se estimularon por estimulación con campo eléctrico. Se pusieron dos electrodos de hilo de platino en la superficie y en el fondo del baño

de órganos y la estimulación con campo eléctrico se realizó con un estimulador Power Lab (AD Instruments Pty Ltd. Castle Hill, Australia), acoplado a un propulsor de impulsión multiplex (Ugo Basile, Varese, Italia) (Fukuda et al., *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 1209-1214, 2004). La estimulación supramáxima se aplicó para crear las contracciones máximas (20 Hz, duración de la pulsación : 2 milisegundos ; 5 Voltios ; paso cada 2 minutos, 150 mA). A continuación, la corriente se redujo para obtener una estimulación submáxima (50% de reducción de la respuesta contráctil máxima). Las contracciones se registraron con ordenador con un sistema de registro y de análisis de datos (Power Lab, Chart 5) conectado a transductores isotónicos (Ugo Basile, Varese, Italia) mediante preamplificadores (Octal Bridge Amp). Después de la estabilización, se trazaron curvas cumulativas de concentración-respuesta de la grelina (0,1 nM-1 µM), con y sin incubación (tiempo de contacto : 30 mn) de las moléculas antagonistas. La estimulación con campo eléctrico supramáxima se utilizó para cada banda como referencia (100 %) para clasificar las respuestas por sustancia de ensayo. La concentración agonista que produce 50% del efecto máximo (CE50) se calculó utilizando un modelo logístico con cuatro parámetros según Ratkovsky y Reedy (*Biometrics*, 42, 575-582, 1986), con ajuste por regresión no lineal utilizando el algoritmo de Levenberg-Marquard en el programa informático Everstat. Los valores pKB de los antagonistas se calcularon según la ecuación de Cheng-Prusoff (Kenakin et al., *Competitive Antagonism, Pharmacologic Analysis of Drug-Receptor Interaction*, 3ª edición, 331-373, Filadelfia, Nueva York ; Raven: Lippincott, 1997).

Los compuestos de fórmula (I) presentan una actividad antagonista del receptor de la grelina con CI_{50} que varían de 10^{-6} a 10^{-11} M.

Por ejemplo, los compuestos n° 1 y 2 mostraron una CI_{50} de respectivamente $5 \cdot 10^{-8}$ M y $1 \cdot 10^{-9}$ M

Parece, por lo tanto, que los compuestos según la invención tienen una actividad antagonista del receptor de la grelina.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse, por lo tanto, para la preparación de medicamentos, en particular de medicamentos destinados a

prevenir o tratar cualquier patología en la que está implicado el receptor de la grelina.

Así, según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal de adición de este último
5 a un ácido aceptable farmacéuticamente.

Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse, en el ser humano o en los animales, en el tratamiento o la prevención de diferentes afecciones dependientes de la grelina. Así, los compuestos según la invención pueden utilizarse como agentes anoréxicos, para regular el apetito, la toma de comida y
10 su frecuencia, así como, a largo plazo, el peso, principalmente la ganancia de peso que aparece después de los regímenes dietéticos o terapéuticos. Los compuestos según la invención son, por lo tanto, particularmente útiles para la prevención o el tratamiento de la obesidad, trastornos del apetito, diabetes, sobrecarga ponderal y/o sus efectos.

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una sal aceptable farmacéuticamente, así como al menos un excipiente aceptable
15 20 farmacéuticamente.

Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por el Experto en la técnica.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la
25 administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de fórmula (I) anterior, o su sal, puede administrarse en forma unitaria de administración, mezclado con excipientes farmacéuticos clásicos, a los animales y a los seres humanos para la profilaxis o el tratamiento de los trastornos o enfermedades
30 anteriores.

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas para vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, las formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, las formas de administración rectal y los implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A título de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes :

	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
15	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
	Estearato de magnesio	3,0 mg

Por vía oral, la dosis de principio activo administrada al día puede alcanzar 0,1 a 100 mg/kg, en una o varias tomas. Por vía parenteral, puede alcanzar 0,01 a 10 mg/Kg/día.

Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

Asociaciones posibles

La presente invención se refiere igualmente a las combinaciones de uno o varios compuestos según la invención de fórmula general (I) con uno o varios ingredientes activos.

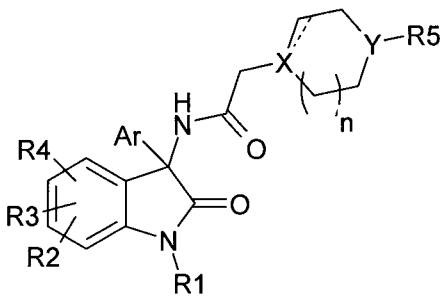
Como ingrediente(s) activo(s) que convienen para dichas combinaciones, se pueden citar principalmente los agentes antiobesidad y antidiabéticos, así como rimonabant, metformina o sulfonilureas.

5 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas anteriormente que comprende la administración, a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

10 La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere igualmente a un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales aceptables farmacéuticamente, para el tratamiento de las patologías indicadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I) :



(I)

en la que :

— representa un enlace sencillo o doble,

X representa —N< , —CH< o —C= ;

Y representa >N- o >CH- , entendiéndose que al menos uno de X, Y
representa N ;

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alquilo (C1-6), halógenoalquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), arilo;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C1-6), -C(=O)alquilo(C1-6), -C(=O)arilo;

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, CN , OH, un grupo alquilo (C1-6) sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno o un OH ; perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), aminocarbonilo, alquil (C1-6) aminocarbonilo, dialquil (C1-6) aminocarbonilo, arilo, ariloxi ; heteroarilo ; pudiendo estar el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo sustituido opcionalmente con un

átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3) o alcoxi (C1-6) ; entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H y que el grupo arilo, ariloxi o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente con un átomo de halógeno, CN, OH o un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), alcoxi (C1-6);

R5 representa un grupo alquilo (C1-6) o un alqueno (C2-6); y

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido ; con la excepción de 5-cloro-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-[2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamido]indol-2-ona .

2. Compuesto según la reivindicación 1 tal que en la fórmula general (I) : --- representa un enlace sencillo o doble ;

X representa ---CH< , ---N< o ---C= ;

Y representa >N- o >CH- ; entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxi (C1-6), arilo, perhalógenoalquilo (C1-3), alquilo (C1-6);

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo ---C(=O)alquilo (C1-6), ---C(=O)arilo , alquilo (C1-6) ;

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo (C1-6), perhalógenoalquilo (C1-3), CN, arilo, heteroarilo, OH, alcoxi (C1-6), perhalógenoalcoxi (C1-3), aminocarbonilo, alquil (C1-6) aminocarbonilo, dialquil (C1-6) aminocarbonilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ;

R5 representa un grupo alquilo (C1-6) ;

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 tal que en la fórmula general (I) :

5 --- representa un enlace sencillo o doble ;

X representa -N< , -CH< o ---C= ;

Y representa >N- o >CH- ;

entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;

Ar representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios
10 sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos alcoxi (C1-6), alquilo (C1-6), arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{-C(=O)alquilo(C1-6)}$, -C(=O)arilo , alquilo (C1-6) ;

15 R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo alquilo (C1-6) o trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ;

20 R5 representa un grupo alquilo (C1-6) ;

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores tal que en la fórmula general (I) :

25 --- representa un enlace sencillo o doble ;

X representa -N< , -CH< o ---C= ;

Y representa >N- o >CH- ; entendiéndose que al menos uno de X o Y representa N ;

Ar representa un grupo fenilo o naftilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno y los grupos metoxi, metilo, terc-butilo, fenilo, trifluorometilo, trifluorometoxi ;

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)metilo, -C(=O)fenilo, metilo ;

R2, R3, R4, idénticos o diferentes, situados en una cualquiera de las posiciones disponibles del núcleo fenilo, representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, entendiéndose que al menos uno de R2, R3, R4 es diferente de H ;

R5 representa un grupo metilo, etilo ó 2-propilo ;

n representa 1 ó 2 ;

en forma de base o de sal de adición a un ácido.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 tal que en la fórmula general (I) :

Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxi (C1-6), arilo, perhalógenoalquilo (C1-3), alquilo (C1-6).

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores elegido entre los compuestos siguientes :

(+) N-[5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

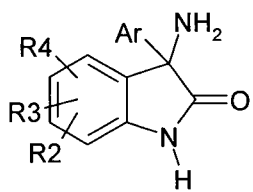
(+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida

N-[4,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida

- N-[4-trifluorometil-6-ciano-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- (+) N-[1-Benzoil-5,6-Dicloro-3-(4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- 5 3-(4-Cloro-fenil)-3-[2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetilamino]-2-oxo-4-trifluorometil-2,3-dihidro-1H-indol-6-carboxamida
- N-[6-Cloro-3-(4-cloro-fenil)-1,5-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-metil-piperacin-1-il)-acetamida
- (+) N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometil-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-10 1,2,3,6-tetrahidro-pirid-4-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-3-(3-fluoro-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- 15 N-[4,6-Dicloro-3-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzo[b]tiofen-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(1-etil-piperidin-4-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-1-etil-3-(2-metil-benzofuran-5-il)-2-oxo-2,3-dihidro-20 -1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- N-[4,6-Dicloro-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-2-(4-etil-piperacin-1-il)-acetamida
- en forma de base o de sal de adición a un ácido.

7. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una
 25 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (V) :

85

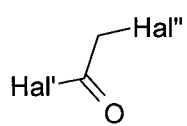


(V)

en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

5 8. Procedimiento según la reivindicación 7 que comprende las etapas que consisten en :

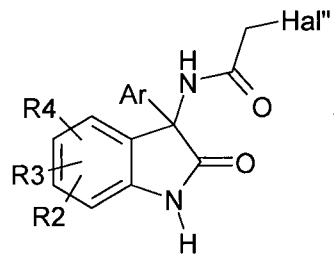
- hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI) :



(VI)

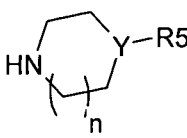
10 en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno ;

- y hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (III) obtenido



(III)

con un compuesto de fórmula general (IV) :



(IV)

15

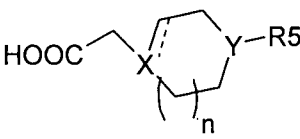
en las que R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n son tales como se han definido en la fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno ;

- seguido opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que X representa -N< y R1 es igual a H, con un compuesto de fórmula (II) :



5 en la que R1, diferente de H se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

9. Procedimiento según la reivindicación 7 que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VIII) :



(VIII)

10

en la que --- , X, Y, R5 y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

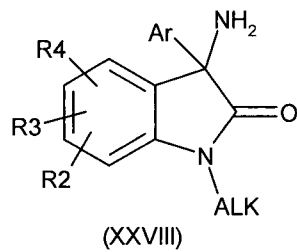
seguido opcionalmente de la etapa que consiste en hacer reaccionar el producto de fórmula (I) obtenido en la que R1 es igual a H, con un compuesto de fórmula

15 (II) :



en la que R1, diferente de H, se define como en la fórmula general (I) y Hal representa un átomo de halógeno.

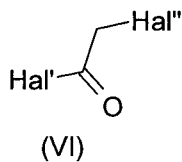
20 10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende una etapa que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (XXVIII) :



en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y ALK representa un grupo alquilo.

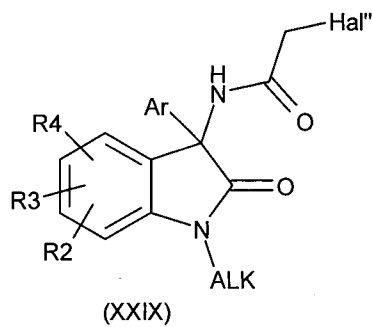
11. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende las etapas que consisten en :

- hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (XXVIII) con un compuesto de fórmula general (VI) :

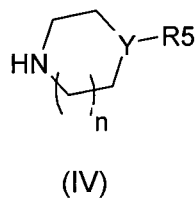


en la que Hal' y Hal'', idénticos o diferentes, representan independientemente un átomo de halógeno ;

- y hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (XXIX) obtenido



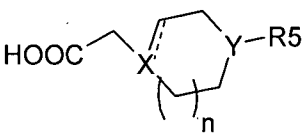
con un compuesto de fórmula general (IV) :



en las que R2, R3, R4, R5, Y, Ar, n son tales como se han definido en la

fórmula general (I), y Hal'' representa un átomo de halógeno.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar dicho compuesto de fórmula general (XXVIII) con un compuesto de fórmula general (VII) :

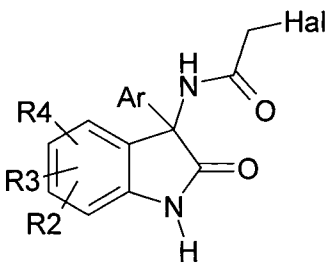


(VII)

en la que --- , X, Y, R5 y n se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 que comprende la etapa posterior que consiste en separar el compuesto de fórmula general (I) deseado.

14. Compuesto de fórmula (III) :



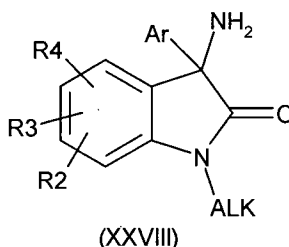
(III)

en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y Hal representa un átomo de halógeno, con la excepción de 5-cloro-3-(2-cloroacetamido)-3-(2-clorofenil)-1,3-dihidroindol-2-ona.

15. Compuesto de fórmula (III) según la reivindicación 14 en la que :

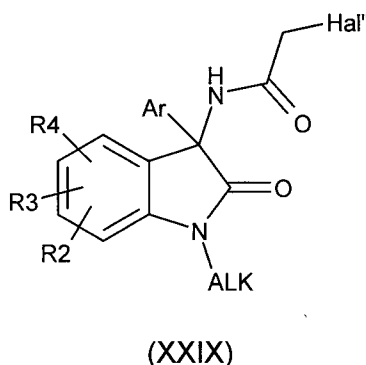
Ar representa un grupo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno, los grupos alcoxí (C1-6), arilo, perhalógenoalquilo (C1-3), alquilo (C1-6).

16. Compuesto de fórmula general (XXVIII) :



en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y ALK representa un grupo alquilo.

5 17. Compuesto de fórmula general (XXIX) :



10 en la que R2, R3, R4, Ar se definen según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, ALK representa un grupo alquilo y Hal'' representa un átomo de halógeno.

18. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal de adición de este compuesto a un ácido aceptable farmacéuticamente.

15 19. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal aceptable farmacéuticamente.

20 20. Utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o al tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos del apetito y sobrecarga ponderal.

21. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la prevención o el tratamiento de la obesidad, diabetes, trastornos del apetito y sobrecarga ponderal.

22. Combinación que comprende uno o varios compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 con uno o varios ingredientes activos.

10

15

20

25

Resumen:

La presente invención tiene por objeto los derivados de indol-2-ona disustituidos en 3, de fórmula general (I) : en la que --- , R1, R2, R3, R4, R5, Ar y n son tales como se han definido en la reivindicación 1, el procedimiento de preparación y la aplicación terapéutica de dichos compuestos.

10

15

20

25

187

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/FR2008/001190															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D209/40 C07D401/12 A61K31/454 A61K31/496 A61P3/00 C07D401/14																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 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, CHEM ABS Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 95/18105 A (SANOFI SA [FR]; WAGNON JEAN [FR]; TONNERRE BERNARD [FR]; MALTA ALAIN D) 6 July 1995 (1995-07-06) page 39, préparation 2 et page 67, préparation 62</td> <td>1,2,4,7, 8,13,14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>page 1, line 31; claim 1 & FR 2 714 378 A 30 June 1995 (1995-06-30) cited in the application</td> <td>20,21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAK) 21 April 2005 (2005-04-21) abstract</td> <td>1,18-22</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	WO 95/18105 A (SANOFI SA [FR]; WAGNON JEAN [FR]; TONNERRE BERNARD [FR]; MALTA ALAIN D) 6 July 1995 (1995-07-06) page 39, préparation 2 et page 67, préparation 62	1,2,4,7, 8,13,14	A	page 1, line 31; claim 1 & FR 2 714 378 A 30 June 1995 (1995-06-30) cited in the application	20,21	A	WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAK) 21 April 2005 (2005-04-21) abstract	1,18-22	----- -/-		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
A	WO 95/18105 A (SANOFI SA [FR]; WAGNON JEAN [FR]; TONNERRE BERNARD [FR]; MALTA ALAIN D) 6 July 1995 (1995-07-06) page 39, préparation 2 et page 67, préparation 62	1,2,4,7, 8,13,14															
A	page 1, line 31; claim 1 & FR 2 714 378 A 30 June 1995 (1995-06-30) cited in the application	20,21															
A	WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAK) 21 April 2005 (2005-04-21) abstract	1,18-22															
----- -/-																	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 3 août 2009		Date of mailing of the international search report 11/08/2009															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rufet, Jacques															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001190

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 03/008407 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; DI MALTA ALAIN [FR]; GARCIA GEORGES [FR]; ROUX) 30 January 2003 (2003-01-30) cited in the application page 102, ligne 22; page 103, ligne 6; revendications -----	1,18-22
A	WO 00/10975 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; UMEZOME TAKASHI [JP]; HU) 2 March 2000 (2000-03-02) page 24, line 15; claims 1-19 -----	1,18-22

189

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001190

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105	A	06-07-1995	AT 213727 T	15-03-2002
			DE 69429984 D1	04-04-2002
			DE 69429984 T2	17-10-2002
			DK 687251 T3	03-06-2002
			EP 0687251 A1	20-12-1995
			ES 2173172 T3	16-10-2002
			FR 2714378 A1	30-06-1995
			JP 3263081 B2	04-03-2002
			JP 8507092 T	30-07-1996
			PT 687251 E	30-08-2002
			US 5594023 A	14-01-1997
FR 2714378	A	30-06-1995	AT 213727 T	15-03-2002
			DE 69429984 D1	04-04-2002
			DE 69429984 T2	17-10-2002
			DK 687251 T3	03-06-2002
			EP 0687251 A1	20-12-1995
			ES 2173172 T3	16-10-2002
			WO 9518105 A1	06-07-1995
			JP 3263081 B2	04-03-2002
			JP 8507092 T	30-07-1996
			PT 687251 E	30-08-2002
			US 5594023 A	14-01-1997
WO 2005035498	A	21-04-2005	NONE	
WO 03008407	A	30-01-2003	AT 294171 T	15-05-2005
			BR 0211284 A	03-08-2004
			CA 2450437 A1	30-01-2003
			CN 1533387 A	29-09-2004
			DE 60203917 D1	02-06-2005
			DE 60203917 T2	16-02-2006
			DK 1419150 T3	29-08-2005
			EP 1419150 A2	19-05-2004
			ES 2240814 T3	16-10-2005
			FR 2827604 A1	24-01-2003
			HK 1061679 A1	22-07-2005
			HR 20040027 A2	30-06-2004
			HU 0401461 A2	28-12-2004
			IS 7079 A	15-12-2003
			JP 4262088 B2	13-05-2009
			JP 2004536131 T	02-12-2004
			MA 27049 A1	20-12-2004
			MX PA04000507 A	23-07-2004
			NZ 530144 A	24-03-2005
			PL 366829 A1	07-02-2005
			PT 1419150 E	31-08-2005
			UA 77181 C2	15-03-2004
			US 2004180878 A1	16-09-2004
			YU 204 A	15-12-2006
			ZA 200309717 A	15-12-2004
WO 0010975	A	02-03-2000	AT 288895 T	15-02-2005
			AU 5301199 A	14-03-2000
			CA 2340701 A1	02-03-2000
			CN 1313853 A	19-09-2001
			DE 69923692 D1	17-03-2005
			DE 69923692 T2	23-03-2006

390

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001190

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0010975	A	EP 1105376 A1	13-06-2001
		ES 2237135 T3	16-07-2005
		JP 2002523400 T	30-07-2002
		US 6576656 B1	10-06-2003

191

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001190

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D209/40 C07D401/12 A61K31/454 A61K31/496 A61P3/00 C07D401/14		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D 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, 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	WO 95/18105 A (SANOFI SA [FR]; WAGNON JEAN [FR]; TONNERRE BERNARD [FR]; MALTA ALAIN D) 6 juillet 1995 (1995-07-06) page 39, préparation 2 et page 67, préparation 62	1,2,4,7, 8,13,14
A	page 1, ligne 31; revendication 1 & FR 2 714 378 A 30 juin 1995 (1995-06-30) cité dans la demande	20,21
A	WO 2005/035498 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; NAGATA RYU [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; TAKASAKI) 21 avril 2005 (2005-04-21) abrégé	1,18-22
----- -/--		
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier. "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 3 août 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11/08/2009
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Rufet, Jacques

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001190

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 03/008407 A (SANOFI SYNTHELABO [FR]; DI MALTA ALAIN [FR]; GARCIA GEORGES [FR]; ROUX) 30 janvier 2003 (2003-01-30) cité dans la demande page 102, ligne 22; page 103, ligne 6; revendications -----	1,18-22
A	WO 00/10975 A (SUMITOMO PHARMA [JP]; TOKUNAGA TERUHISA [JP]; UMEZOME TAKASHI [JP]; HU) 2 mars 2000 (2000-03-02) page 24, ligne 15; revendications 1-19 -----	1,18-22

193

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001190

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518105	A	06-07-1995	AT 213727 T	15-03-2002
			DE 69429984 D1	04-04-2002
			DE 69429984 T2	17-10-2002
			DK 687251 T3	03-06-2002
			EP 0687251 A1	20-12-1995
			ES 2173172 T3	16-10-2002
			FR 2714378 A1	30-06-1995
			JP 3263081 B2	04-03-2002
			JP 8507092 T	30-07-1996
			PT 687251 E	30-08-2002
			US 5594023 A	14-01-1997
FR 2714378	A	30-06-1995	AT 213727 T	15-03-2002
			DE 69429984 D1	04-04-2002
			DE 69429984 T2	17-10-2002
			DK 687251 T3	03-06-2002
			EP 0687251 A1	20-12-1995
			ES 2173172 T3	16-10-2002
			WO 9518105 A1	06-07-1995
			JP 3263081 B2	04-03-2002
			JP 8507092 T	30-07-1996
			PT 687251 E	30-08-2002
			US 5594023 A	14-01-1997
WO 2005035498	A	21-04-2005	AUCUN	
WO 03008407	A	30-01-2003	AT 294171 T	15-05-2005
			BR 0211284 A	03-08-2004
			CA 2450437 A1	30-01-2003
			CN 1533387 A	29-09-2004
			DE 60203917 D1	02-06-2005
			DE 60203917 T2	16-02-2006
			DK 1419150 T3	29-08-2005
			EP 1419150 A2	19-05-2004
			ES 2240814 T3	16-10-2005
			FR 2827604 A1	24-01-2003
			HK 1061679 A1	22-07-2005
			HR 20040027 A2	30-06-2004
			HU 0401461 A2	28-12-2004
			IS 7079 A	15-12-2003
			JP 4262088 B2	13-05-2009
			JP 2004536131 T	02-12-2004
			MA 27049 A1	20-12-2004
			MX PA04000507 A	23-07-2004
			NZ 530144 A	24-03-2005
			PL 366829 A1	07-02-2005
			PT 1419150 E	31-08-2005
			UA 77181 C2	15-03-2004
			US 2004180878 A1	16-09-2004
			YU 204 A	15-12-2006
			ZA 200309717 A	15-12-2004
WO 0010975	A	02-03-2000	AT 288895 T	15-02-2005
			AU 5301199 A	14-03-2000
			CA 2340701 A1	02-03-2000
			CN 1313853 A	19-09-2001
			DE 69923692 D1	17-03-2005
			DE 69923692 T2	23-03-2006

194

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

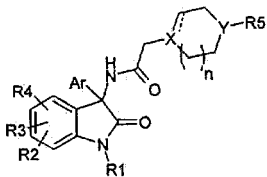
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

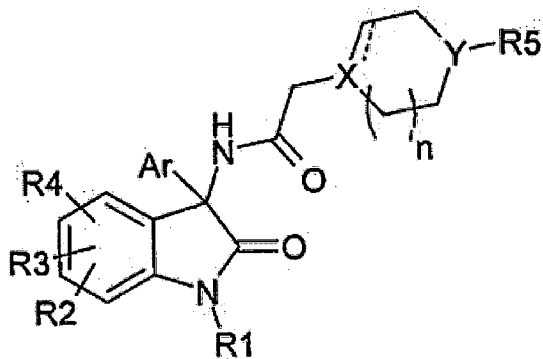
PCT/FR2008/001190

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0010975	A	EP 1105376 A1	13-06-2001
		ES 2237135 T3	16-07-2005
		JP 2002523400 T	30-07-2002
		US 6576656 B1	10-06-2003

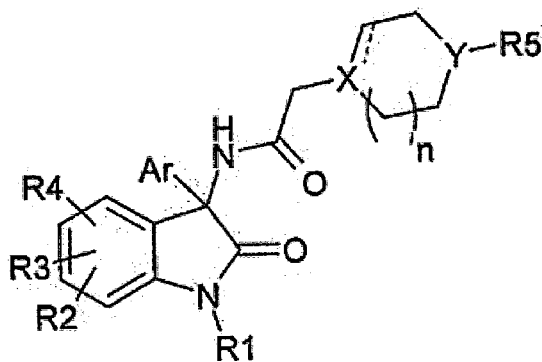
X representa -N<, -CH< o ;
Y representa >N- o >CH- ;
entendiéndose que al menos uno de X, Y representa N ;
Ar representa un grupo arilo sustituido opcionalmente con uno o varios sustituyentes elegidos entre los átomos de halógeno, preferentemente cloro o bromo, y los grupos alcoxi (C1-6), alquilo (C1-6), arilo, trifluorometilo, trifluorometoxi;
R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo -C(=O)alquilo(C1-6), -C(=O)arilo, alquilo (C1-6) ;



(I)



(I)



(I)

197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 96,120
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012804- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:09:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	173644833	21/12/2009	15,460,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	86 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE MODFL	302,000.00
TOTAL :			302,000.00

SON: TRESCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775 - 841-119-2-

198

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 261
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012804-00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:09:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUOTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	305863	05/01/2010	57.686,000.00

***** CONCEPTO *****

CAN	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-07 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	12,000.00
99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	12,000.00
	TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CASA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0020:14775-841-119-2.

199

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 4,260
FECHA : ENERO 18 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-012804- -00000-0000

Fecha: 2010-02-05 17:09:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 199

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325671032	18/01/2010	47.164.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554.000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 14775-841-119-2

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☐ Indicación que se solicita una patente.

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT

☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 12804
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001190
	Fecha inicio fase nacional	16/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	005033

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el nombre del solicitante, por cuanto la publicación internacional difiere del petitorio presentado en fase nacional.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

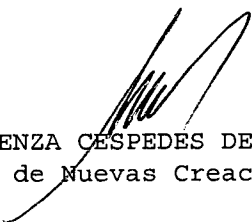
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.:10 12804


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 16 ABR. 2010

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia