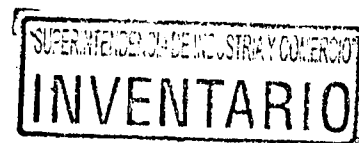




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-10102

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-HETEROAPI-CAFEONAMIDAS TRICICLICAS, SU
PREPARACION Y SU APLICACION EN LA TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFT-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

LIZ 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. 10-010102- -00000-0000 Fecha: 2010-02-01 16:08:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 159	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ 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 <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Laurent DUBOIS c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 3. André MALANDA c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia 2. Yannick EVANNO c/o Sanofi-Aventis, Patent Department, 174 avenue de France, 75013 Paris, Francia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/FR2008/001141</u> Fecha: <u>31 de julio de 2008</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2009/050348 A1</u> Fecha: <u>23 de abril de 2009</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICÍCLICAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 471/004</u> <u>A61P 29/00, 31/12</u> <u>A61K 31/437</u> <u>A61P 25/00, 1/04</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>FR</u>	(32) Fecha <u>2 de agosto de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>07/05677</u>

9

Comprobante de pago No.: 09-96,110
10- 251
10- 5,674

Fecha: 21 de diciembre de 2009
5 de enero de 2010
25 de enero de 2010

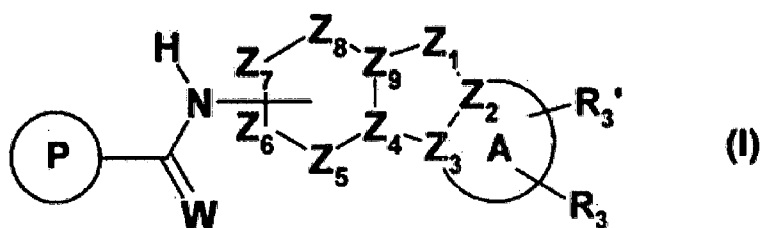
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 9 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por 234.000.00.
- ☒ 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: Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/050348 A1

Descripción:

Páginas 56 en el idioma original

Páginas 55 en español

Reivindicaciones: Número (s) 19

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 4a N° 72-35
BOGOTÁ, D. C. COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, 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

14275
7604

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

F-75013 Paris, 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 párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nros (nuestras) 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 suplente, 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, confiere (confirimos) 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, ejercen 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, enseñanzas, 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 trademark, 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, granting of licenses, the action for nullity, the protection of industrial secrets, and in general the civil, criminal and administrative suits related to these rights, actions and processes that we may institute or that may be instituted by me (us) or of which we may be the parties.



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

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

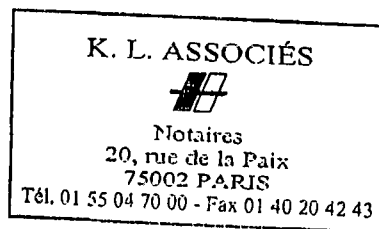
Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____
Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

COPIE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)
1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par le Notaire
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de la Cour
ATTESTE
5. - à Paris le 21 JUIN 2005
6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
7. - Sous le 21.06.2005
8. - Sceau le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

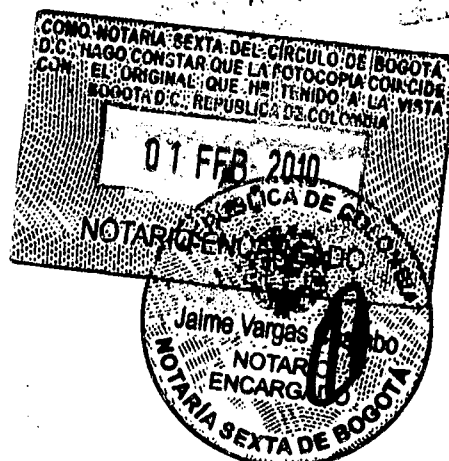
(signature – cachet)



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

Attesté
5. à 6. le
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet : 10. Signature :



(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par *M^{re} K. K. K.*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Not. F. L. D. E.*

ATTES TE

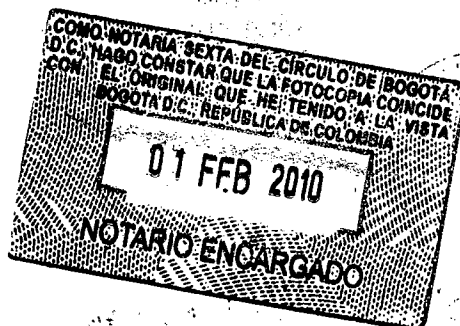
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel

8. - Sous N° *81.203*

9. - Sceau

Le. *[Signature]*



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 Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha 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 es habilitado para otorgar el presente poder.

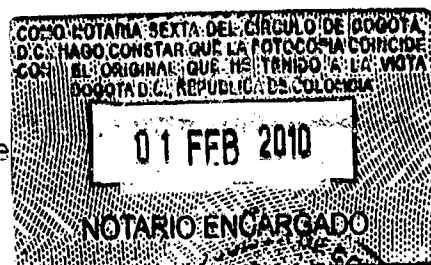
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOL. 1448 DEL 171 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECIBI EL 11 DE
6 DE SEP. 2005
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)

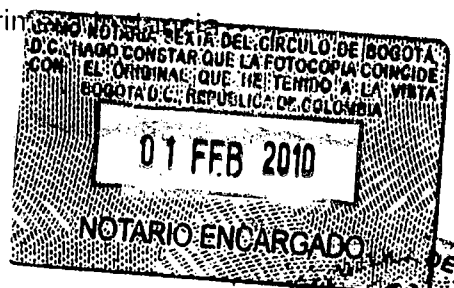
- 1. País: República Francesa
El presente Documento Público
- 2. Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
- 4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

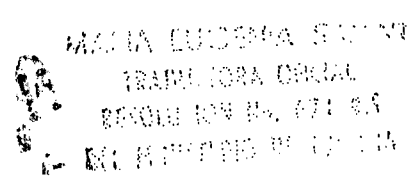
- 5. En París
- 6. El 21 de junio de 2005
- 7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
- 8. Bajo el Número 81903
- 9. Sello/Estampilla:

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



[Signature]
TRADUCTORA OFICIAL
REGISTRO DEL
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (A)

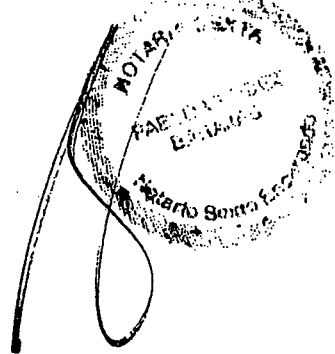
ES LO QUE ME TENGO A LA VISTA

12 JUL 2005

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

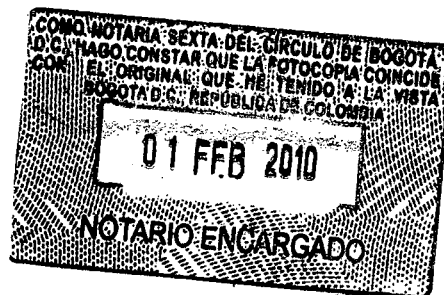
ucos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Jaime Vargas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS



(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
23 avril 2009 (23.04.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/050348 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) C07D 471/14 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) C07D 233/02 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01) C07D 211/56 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUBOIS,
Laurent [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/001141

(22) Date de dépôt international : 31 juillet 2008 (31.07.2008)

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

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

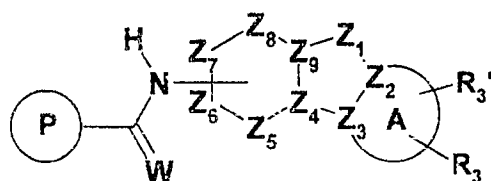
(30) Données relatives à la priorité :
07/05677 2 août 2007 (02.08.2007) FR

(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, BF, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: TRICYCLIC N-HETEROARYL-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEU-
TIC USE OF SAME

(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-HÉTÉROARYL-CARBOXYAMIDES TRICYCLIQUES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLI-
CATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to tricyclic
N-heteroaryl-carboxamide derivatives having
formula (I) wherein: A represents, together with
the Z₂-Z₃ bond of the bicycle to which it is bound,
a C₄-C₇-cycloalkyl group, a monocyclic heteroaryl
or a monocyclic heterocycle with 4 to 7 members
comprising between one and three heteroatoms
selected from among O, S or N, including atoms Z₂
and Z₃; Z₁, Z₅, Z₆, Z₇ and Z₈ represent, independently
of each other, a nitrogen atom, a carbon atom or a

C-P₂ group; Z₂, Z₃, Z₄ and Z₉ represent, independently of each other, a nitrogen atom or a carbon atom and Z₁, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ and Z₉ together form a bicyclic heteroaryl linked to the nitrogen atom of the amide or thioamide having formula (I) by positions Z₅, Z₆, Z₇ or Z₈ when said positions correspond to a carbon atom, at least one of Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ and Z₉ corresponding to a nitrogen atom; W represents an oxygen or sulphur atom; and P represents an indolyl, pyrrolo[2,3-c]pyridinyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[3,2-b]pyridinyl or pyrrolo[3,2-c]pyridinyl group, said group being substituted. The invention also relates to a method for preparing same and to the therapeutic use thereof.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de N-hétéroaryl-carboxamides tricycliques, de formule générale (I) dans laquelle A représente, avec la liaison Z₂-Z₃ du bicyclic auquel il est fusionné, un groupe C₄-C₇-cycloalkyle, un hétéroaryle monocyclique ou un hétérocycle monocyclique de 4 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris les atomes Z₂ et Z₃; Z₁, Z₅, Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe C-P₂; Z₂, Z₃, Z₄ et Z₉ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un atome de carbone et Z₁, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ et Z₉ forment ensemble un hétéroaryle bicyclique lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) par les positions Z₅, Z₆, Z₇ ou Z₈ quand ces positions correspondent à un atome de carbone, l'un au moins des Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ et Z₉ correspondant à un atome d'azote; W représente un atome d'oxygène ou de soufre; P représente un groupe indolyle, pyrrolo[2,3-c]pyridinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-b]pyridinyle ou pyrrolo[3,2-c]pyridinyle, ce groupe étant substitué. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2009/050348 A1



EC, FI, GE, GD, GE, GH, GM, GT, HI, HP, HU, ID, IL, II, IE, IF, IE, EG, IM, II, IF, IP, IZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MH, MW, MZ, MY, MZ, NA, NG, II, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, PQ, PS, PU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ZW), eurasien (AM, AZ, BY, EG, IZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, PQ, SE, SI, SL, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tous il est de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,

Dérivés de *N*-hétéroaryl-carboxamides tricycliques, leur préparation et leur application en thérapeutique.

Les documents WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144 et
5 WO2007/010138 décrivent des dérivés de *N*-hétéroaryl-carboxamides bicycliques, présentant une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

Il existe toujours un besoin de trouver de nouveaux antagonistes pour les récepteurs de type TRPV1.

10 La présente invention répond à ce besoin en fournissant des dérivés de *N*-hétéroaryl-carboxamides tricycliques qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

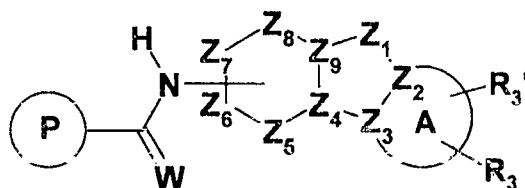
Un premier objet de l'invention concerne les composés répondant à la formule
15 générale (I) ci-après.

Un autre objet de l'invention concerne des procédés de préparation des composés de formule générale (I).

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation des composés de formule générale (I) notamment dans des médicaments ou dans des compositions pharmaceutiques.

20

Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I) :



(I)

dans laquelle :

25

A représente, avec la liaison Z_2-Z_3 du bicyclic auquel il est fusionné, un groupe C_4-C_7 -cycloalkyle, un hétéroaryle monocyclique ou un hétérocycle monocyclique de 4 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N, y compris les atomes Z_2 et Z_3 ;

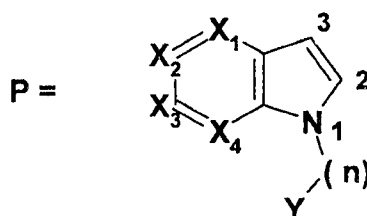
30

Z_1 , Z_5 , Z_3 , Z_7 et Z_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe $C-R_2$;

Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_9 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un atome de carbone et Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 et Z_9 forment ensemble un hétérocycle bicyclique lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) par les positions Z_5 , Z_6 , Z_7 ou Z_8 quand ces positions correspondent à un atome de carbone, l'un au moins des Z_4 , Z_3 , Z_6 , Z_7 , Z_8 et Z_9 correspondant à un atome d'azote ;

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

P représente un groupe indolyle, pyrrolo[2,3-*c*]pyridinyle, pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle, pyrrolo[3,2-*b*]pyridinyle ou pyrrolo[3,2-*c*]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C-R_1$; quand l'un des X_1 , X_2 , X_3 ou X_4 représente un atome d'azote, alors les trois autres représentent un groupe $C-R_1$;

R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_3 -fluoroalkyle, aryloxy- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryloxy- C_1-C_6 -alkyle, aryl- C_1-C_3 -alkylénoxy- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylénoxy- C_1-C_6 -alkyle, arylthio- C_1-C_6 -alkyle, hétéroarylthio- C_1-C_6 -alkyle, aryl- C_1-C_3 -alkylène-thio- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylène-thio- C_1-C_6 -alkyle,

C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_4R_5$, nitro, NR_4R_5 , C_1-C_6 -thioalkyle, C_3-C_7 -cycloalkylthio, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène-thio, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)-C_3-C_7$ -cycloalkyle, $-S(O)-C_1-C_3$ -alkylène- C_3-C_7 -cycloalkyle, C_1-C_6 -alkyle- $S(O)_2-$, C_1-C_6 -fluoroalkyle- $S(O)_2-$, C_3-C_7 -cycloalkyl- $S(O)_2-$, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène- $S(O)_2-$, $SO_2NR_4R_5$, SF_5 ,

$NR_6C(O)P_7$, $NR_6SO_2P_8$, $C(O)NR_4R_5$, $OC(O)NR_4R_5$, aryle, hétéroaryle, aryl- C_1-C_6 -alkylène, hétéroaryl- C_1-C_6 -alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio,

les groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R_9 , identiques ou différents l'un de l'autre ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

5

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, hydroxy, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène-O-, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, cyano, 10 $C(O)NR_4R_5$, nitro, NR_4R_5 , C_1-C_3 -thioalkyle, thiol, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, $SO_2NR_4R_5$, $NR_6C(O)R_7$, $NP_6SO_2R_8$, $C(O)NR_4R_5$, $OC(O)NR_4R_5$, aryle- C_1-C_3 -alkylène ou aryle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylène ou hétéroaryle, les groupes aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis 15 parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, thiol, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, hydroxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy ; 20

R_3 et R_3' représentent les substituants de A à l'exclusion des substituants des atomes Z_2 et Z_3 ;

25 R_3 et R_3' , représentent, indépendamment l'un de l'autre, lorsqu'ils sont portés par un atome de carbone, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, hydroxyle, thiol, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, aryle- $C(O)-O-$, C_1-C_6 -alkyle- $C(O)-O-$, C_3-C_7 -cycloalkyl- $C(O)-O-$, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène- $C(O)-O$, C_1-C_6 -fluoroalkyle- $C(O)-O-$, oxo, thio, NR_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou 30 plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, nitro ou 35 cyano ;

ou bien R₃ et R₃' forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupe C₃-C₇-cycloalk-1,1-diyle ;
ou

R₃ et R₃', représentant indépendamment l'un de l'autre, lorsqu'ils sont portés
5 par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-
cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-
alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-,
C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)-, C₃-
C₇-cycloalkyl-S(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-
10 S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-
alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-O-
C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-
C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant
éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome
15 d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène,
C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-
alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

R₄ et R₅, représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène
20 ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-
C₁-C₃-alkylène ou aryle, ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les
porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine,
pipérazine, homopipérazine, le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un
groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₃-
25 alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-,
C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-
alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-,
C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, hydroxy, C₁-C₆-alkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-
cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy,
30 hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;

R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène,
un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-
C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou
35 plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle,

C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe C(O) qui les portent ;

R₈ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

ou R₈ et R₈ forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe S(O)₂ qui les portent ;

R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène.

Dans les composés de formule générale (I) :

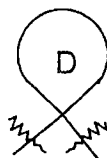
- le ou les atomes de soufre de l'hétérocycle A peuvent être sous forme oxydée (S(O) ou S(O)₂) ;
- le ou les atomes d'azote peuvent éventuellement être sous forme oxydée (N-oxyde).

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

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

Ces sels 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.

- 5 Les composés de formule (I) peuvent également exister sous forme d'hydrates ou de solvates, à savoir sous forme d'associations ou de combinaisons avec une ou plusieurs molécules d'eau ou avec un solvant. De tels hydrates et solvates font également partie de l'invention.
- 10 Dans le cadre de la présente invention, on entend par :
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
 - C_1-C_z : une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7 ; par exemple C_1-C_3 est une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
 - 15 - un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc ;
 - un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
 - 20 - un cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique, saturé ou partiellement insaturé. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
 - 25 - un cycloalk-1,1-diyle : un groupe du type

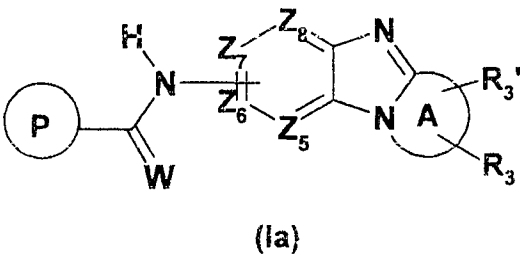


dans lequel D représente un groupe cycloalkyle ;

- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- 30 - un alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;

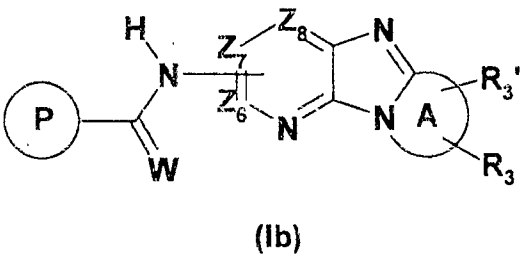
- un thioalkyle ou alkyle-thio : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
 - un aryle : un groupe aromatique mono- ou bicyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupe aryle, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle ;
 - un hétérocycle : un groupe monocyclique saturé ou partiellement insaturé, de 4 à 8 chaînons, comprenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.
- A titre d'exemples d'hétérocycle, on peut citer les groupes azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, dihydrooxazolyle, dihydrothiazolyle, dihydroimidazolyle, dihydropyrrolyle ou tétrahydropyridinyle, tétrahydro[1,2]oxazine tétrahydro[1,3]oxazine, tétrahydro[1,4]oxazine, [1,3]oxazépine ou [1,4]oxazépine.
- un hétéroaryle : un groupe mono- ou bicyclique aromatique de 5 à 12 chaînons contenant de 1 à 5 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.
- A titre d'exemples d'hétéroaryle monocyclique, on peut citer les groupes imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, furanyle, thiophényle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, triazinyle.
- A titre d'exemples d'hétéroaryle bicyclique, on peut citer les groupes indolyle, isoindolyle, benzofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiazolyle, pyrrolo[2,3-c]pyridinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-c]pyridinyle, pyrrolo[1,2-a]pyridinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, cinnolinyne, quinazolinyle, quinoxalinyle, pyrrolo[1,2-a]imidazolyle, imidazo[1,2-a]pyridinyle, imidazo[1,2-a]pyridazinyle, imidazo[1,2-c]pyrimidinyle, imidazo[1,2-a]pyrimidinyle, imidazo[1,2-a]pyrazinyle, imidazo[4,5-b]pyrazinyle, imidazo[4,5-b]pyridinyle, imidazo[4,5-c]pyridinyle, pyrazolo[2,3-a]pyridinyle, pyrazolo[2,3-a]pyrimidinyle, pyrazolo[2,3-a]pyrazinyle.
- « oxo » signifie « =O » ;
 - « thio » signifie « =S ».

Parmi les composés de formule générale (I), un premier groupe de composés est constitué par les composés qui répondent à la formule générale (Ia) :



5 A, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, P, W, R₃ et R₃' étant tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I), un second groupe de composés est constitué par les composés qui répondent à la formule générale (Ib) :



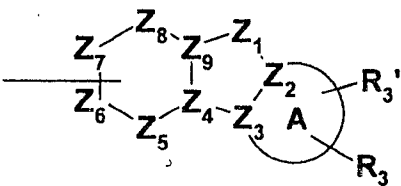
10

Z₅, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone ou un groupe C-R₂ ; l'un des Z₆, Z₇ ou Z₈ correspond à un atome de carbone et est lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (Ib) ;

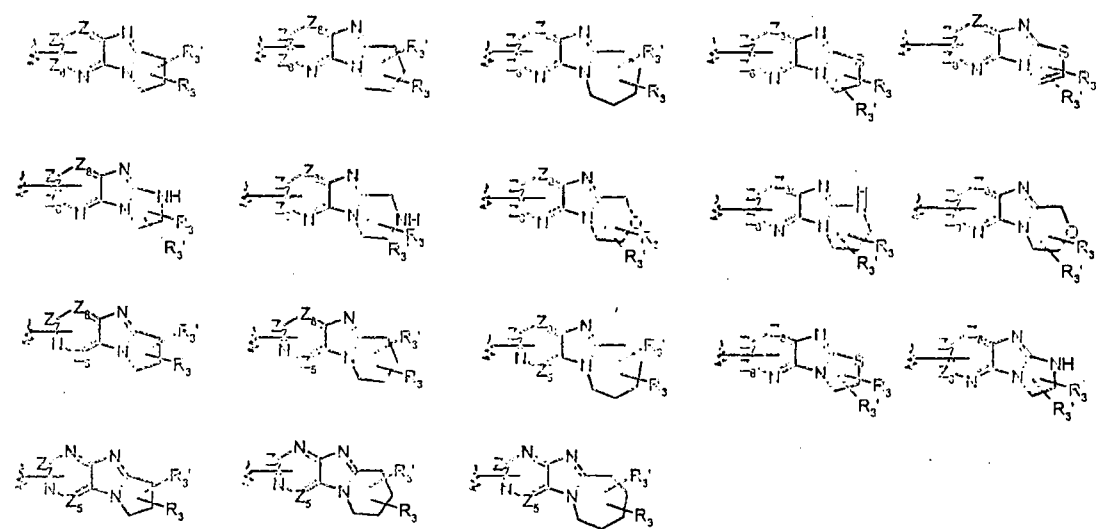
A, P, W, R₂, R₃ et R₃' étant tels que définis dans la formule générale (I).

15

Parmi les composés de formule générale (I), un troisième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels le groupe



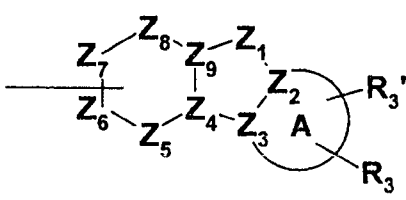
20 est choisi parmi :



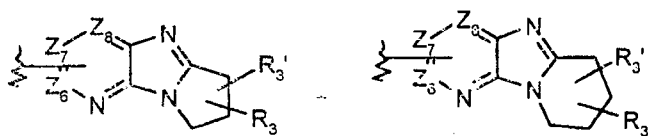
Z₅, Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ou un groupe C-R₂ ;
R₂, R₃ et R₃' étant tels que définis dans la formule générale (I).

- 5
- Parmi les composés de formule générale (I), un quatrième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels
- 10
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- R₃ et R₃' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alkyle-C(O)-O-, NR₄R₅, NR₆C(O)R₇ ou aryle ;
- R₄ et R₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ;
- R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
- 15
- groupe C₁-C₆-alkyle.

Parmi les composés de formule générale (I), un cinquième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels le groupe



est choisi parmi :



Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ou un groupe C-R₂ :

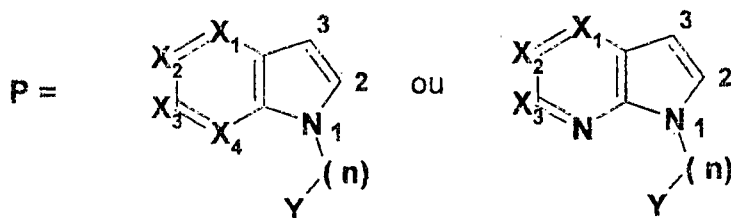
R_2 représente un atome d'hydrogène :

- 5 R_3 et R_3' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, hydroxyle, C_1 - C_6 -alkyle- $C(O)-O-$, NR_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$ ou aryle ;
 R_4 et R_5 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ;
- 10 R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle.

Parmi les composés de formule générale (I), un sixième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels W représente un atome d'oxygène.

Parmi les composés de formule générale (I), un septième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels

20 P représente un groupe indolyle ou pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle tel que représenté ci-dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :



X_1, X_2, X_3, X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C-R₁;

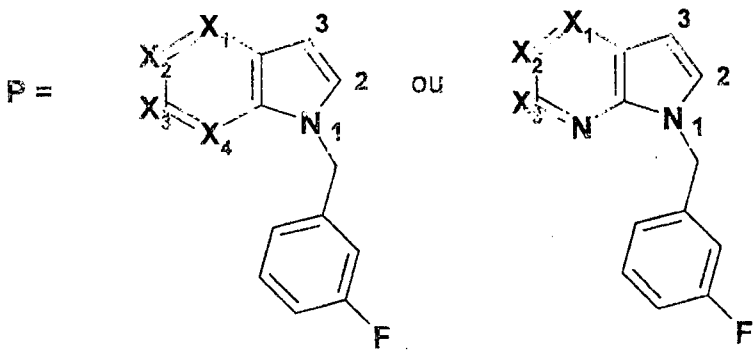
R_1 , Y et n étant tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I), un huitième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels

R₁ est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C₁-C₃-alkyle, C₁-C₃-fluoroalkyle, C₁-C₃-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂.

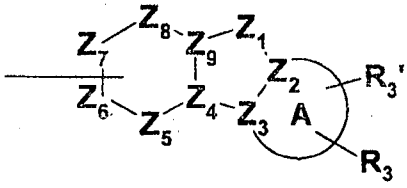
Parmi les composés de formule générale (I), un neuvième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels n est égal à 1.

- 5 Parmi les composés de formule générale (I), un dixième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels Y représente un aryle, plus particulièrement un phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, plus particulièrement de fluor.
- 10 Parmi les composés de formule générale (I), un onzième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels P représente un groupe indolye ou pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :

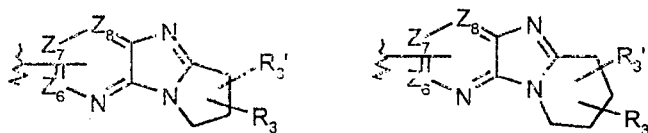


- 15 X_1, X_2, X_3, X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C- R_1 ;
 R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-.

- 20 Parmi les composés de formule générale (I), un douzième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) pour lesquels le groupe



est choisi parmi :



Z_6 , Z_7 et Z_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) ou un groupe $C-R_2$;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

- 5 R_3 et R_3' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, hydroxyle, C_1-C_6 -alkyle- $C(O)-O-$, NR_4R_5 , $NR_5C(O)R_7$ ou aryle ;

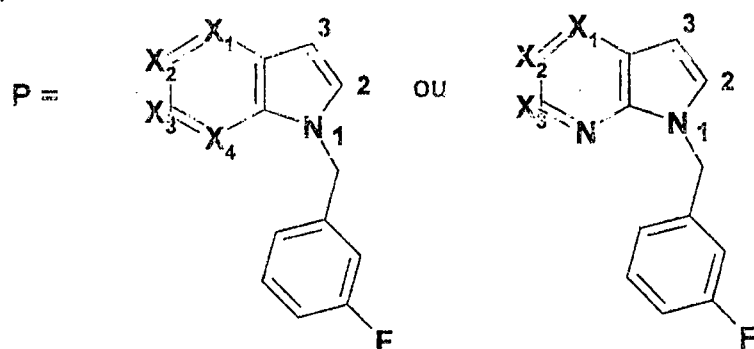
R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ;

- 10 R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle.

W représente un atome d'oxygène ;

P représente un groupe indolyloxy ou pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide

- 15 de formule (I) :



X_1 , X_2 , X_3 , X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_4$;

R_4 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -thioalkyle, C_1-C_6 -alkyle- $S(O)_2-$.

20

Parmi les composés de formule générale (I), un treizième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) dans laquelle à la fois P et/ou W et/ou Z_1 et/ou Z_2 et/ou Z_3 et/ou Z_4 et/ou Z_5 et/ou Z_6 et/ou Z_7 et/ou Z_8 et/ou A et/ou R_3 et/ou R_3' sont tels que définis dans les groupes définis ci-dessus.

25

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

- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(3-acétoxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 • *N*-(2,3-dihydro-3-hydroxy-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-3-oxo-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1,2,3,4-tétrahydropyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 • (1,2-dihydro-4*H*-oxazino[1,4][4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1,2,3,4-tétrahydro-2-méthyl-pyrazino[4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 • (3,4-dihydro-2-oxo-1*H*-pyrazino[4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1,2-dihydro-3-oxo-4*H*-pyrimido[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1,2-dihydro-4-oxo-3*H*-pyrazino[4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 • *N*-(2,3-dihydro-3-diméthylamino-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-3-phényl-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 • *N*-(2,3-dihydro-1-phényl-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1-(pyridin-3-yl)-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-2-hydroxy-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]pyrazin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*c*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]pyrazolo[2,3-*a*]pyridin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]pyrazolo[2,3-*a*]pyrimidin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-cyclopenta[4,5]pyrazolo[2,3-*a*]pyrazin-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-7-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-4-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-éthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-isopropyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-isopropyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-terbutyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-terbutyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-4,7-diméthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-méthylsulfonyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-méthylthio-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-[(4-pyridyl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(4-pyridyl)méthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 25 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 30 • *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]pyridin-6-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide

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

- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 ◦ *N*-(6-Acétoxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(3-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-4-fluoro-1-(3-
10 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-7-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 ◦ *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-4-chloro-1-(3-
20 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 ◦ *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-4-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-méthyl-1-(3-
30 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-éthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-isopropyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-*tert*butyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 • *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-3-*tert*butyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-4,7-diméthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-méthylsulfonyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 • *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-méthylthio-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- 15 • *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- *N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 • *N*-(6,7,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-*a*:5,4-*b'*]dipyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (-)-*N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 • *N*-(6-Phényl-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(6,6-Diméthyl-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (-)-*N*-(6-Diméthylamino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 • *N*-(6-amino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- *N*-(6-Acétylamino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- (-)-*N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- (+)-*N*-(6-Fluoro-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5. • *N*-(6-Amino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

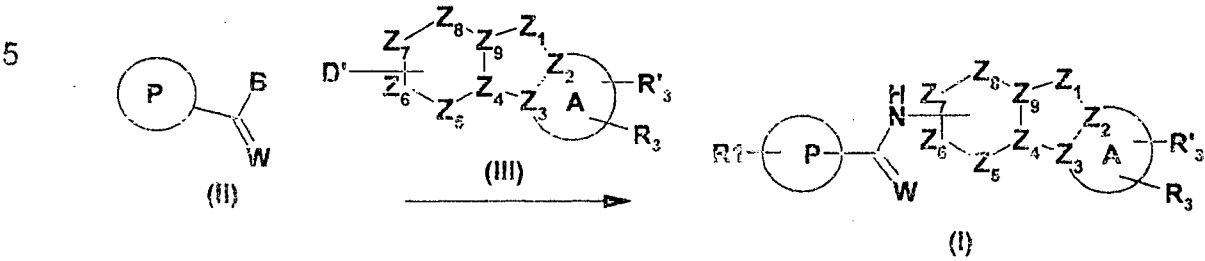
On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels 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, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

On entend par groupe protecteur, dans ce qui suit, un groupe pouvant être momentanément incorporé à une structure chimique dans le but d'inactiver temporairement une partie de la molécule lors d'une réaction et qui peut être facilement être enlevé à une étape ultérieure de la synthèse. Des exemples de groupes protecteurs ainsi que des références concernant leurs propriétés sont donnés dans T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3rd Edition, Wiley Interscience 1999.

Conformément à l'invention, on peut préparer les composés de formule générale

(I) selon le procédé illustré par le schéma général 1 qui suit :

Schéma 1



15 Les composés (I) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle B représente un groupe C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, aryle-C₁-C₃-alkylénoxy, et W et P sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un composé de formule générale (III), dans laquelle D' représente un groupe amidure et A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ et R₃' sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus, au reflux d'un solvant tel que le toluène. L'amidure d'aluminium du composé de formule générale (III) peut être préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les amines de formule générale (III) dans laquelle D' représente un groupe NH₂.

25 En partant de composés de formule générale (II), dans laquelle B représente un groupe hydroxyle, W représente un atome d'oxygène, et P est tel que défini dans la formule générale (I), la fonction acide carboxylique peut préalablement être transformée en halogénure d'acide tel qu'un chlorure d'acide par action, par exemple, du chlorure de thionyle, au reflux d'un solvant tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane. Le composé de formule générale (I) peut alors obtenu par réaction des composés de formule générale (II), dans laquelle B représente un atome de chlore, W représente un atome d'oxygène, et P est tel que défini dans la formule générale (I), avec le composé de formule générale (III), dans laquelle A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ et R₃' sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D' représente un groupe NH₂, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou le carbonate de sodium.

30 Alternativement, les composés de formule générale (II), dans laquelle B représente un groupe hydroxyle, W représente un atome d'oxygène, et P est tel que défini dans la formule générale (I), peuvent être couplés avec les composés de formule générale (III), dans laquelle A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ et R₃' sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D' représente un groupe NH₂, en présence d'un agent de couplage tel qu'un dialkylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de ((benzotriazol-1-

yl)oxy][tris(pyrrolidino)]phosphonium, le diéthylcyanophosphonate ou tout autre agent de couplage connu de l'homme du métier, en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide.

- 5 En partant de composés de formule générale (II), dans laquelle B représente un groupe NH_2 , W représente un atome d'oxygène, et P est tel que défini dans la formule générale (I), le composé de formule générale (I) peut être obtenu par réaction avec le composé de formule générale (III), dans laquelle A, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 , R_3 et R_3' sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et D' correspond à un
- 10 groupe partant tel que défini ci-dessus, tel qu'un atome de brome ou un groupe triflate, par exemple selon une méthode analogue à celle décrite dans *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (31), 7727, ou selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier, en présence d'un sel de cuivre en quantité catalytique, en présence d'une quantité catalytique d'un ligand du cuivre, tel qu'une diamine, le tout en
- 15 présence d'une base comme le carbonate de potassium, dans un solvant tel que le dioxane.

- Dans le schéma 1, les composés de formule générale (II) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce, décrits
- 20 dans la littérature ou préparés par analogie à des procédés décrits dans la littérature (D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186 ; T.M. Williams *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (9), 1291 ; JP2001151771A2 ; WO2006024776 ; WO2007010138 par exemple).

- Les composés de formule générale (II) ou (I), C-substitués sur un groupe aryle ou
- 25 hétéroaryle par un groupe alkyle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium ou le fer, réalisée sur les composés de formules générales (II) ou (I) correspondants, substitués par un atome d'halogène, tel qu'un chlore, en présence par exemple d'un halogénure d'alkylmagnésium ou d'un halogénure d'alkylzinc, selon les méthodes décrites dans la littérature (A. Furstner et al *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(46), 13856 ; G. Quéguiner et al *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 2892) par exemple, ou connues de l'homme du métier.
- 30

- Les composés de formule générale (II) ou (I), C-substitués sur un groupe aryle ou hétéroaryle par un groupe cyano, aryle ou hétéroaryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, réalisée sur les
- 35 composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués, par exemple, par

un atome de brome, en présence de cyanure de triméthylsilyle, d'acide arylboronique ou d'acide hétéroarylboronique, ou par toute autre méthode décrite dans la littérature ou connue de l'homme du métier.

5 Les composés de formule générale (II) ou (I), dans laquelle P est N-substitué par un substituant R_1 correspondant à un groupe aryle ou hétéroaryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le cuivre, réalisée sur les amines de formule générale (II) ou (I) correspondantes, en présence d'un halogénure d'aryle ou d'hétéroaryle, selon la méthode de Buchwald (S.L. Buchwald et al *J Am Chem Soc* **2002**, 124, 11684), ou par toute autre méthode décrite dans la littérature ou connue de l'homme du métier.

10 Les composés de formule générale (I) ou (II) C-substitués sur un groupe aryle ou hétéroaryle par un groupe NR_4R_5 , NR_6COR_7 ou $NR_6SO_2R_8$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants, substitués, par exemple, par un atome de brome, par réaction de couplage respectivement avec une amine, un amide ou une sulfonamide en présence d'une base, d'une phosphine et d'un catalyseur à base de palladium, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

15 Les composés de formule générale (I) ou (II) substitués par un groupe $C(O)NR_4R_5$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants substitués par un groupe cyano, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

20 Les composés de formule générale (I) ou (II) substitués par un groupe -S(O)-alkyle ou -S(O)₂-alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués par un groupe thioalkyle, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

25 Les composés de formule générale (II) ou (I), substitués par un groupe NR_4R_5 , NR_6COR_7 ou $NR_6SO_2R_8$, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (II) ou (I) correspondants, substitués par un groupe nitro, par exemple par réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

30 Les composés de formule générale (II) ou (I), substitués par un groupe $SO_2NR_4R_5$ peuvent être obtenus par une méthode analogue à celle décrite dans *Pharmazie* **1990**, 45, 346, ou selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ou (II) dans laquelle W représente un atome de soufre peuvent, par exemple, être obtenus par réaction des composés de formule générale (I) ou (II) correspondants dans lesquels W représente un atome d'oxygène, avec un réactif tel que le réactif de Lawesson.

- 5 Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_3 et/ou R_3' représente, indépendamment l'un de l'autre, un atome de fluor peuvent, par exemple, être obtenus par réaction des composés de formule générale (I) correspondants dans laquelle R_3 et/ou R_3' représente, indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydroxy, par réaction avec un réactif tel que le trifluorure de diéthylaminosoufre ou selon toutes autres méthodes connues de l'homme de l'art.

- 10 Les composés de formule générale (I) dans laquelle R_3 et/ou R_3' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alcoxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy ou C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylénoxy, peuvent, par exemple, être obtenus par réaction des composés de formule générale (I) correspondants dans laquelle R_3 et/ou R_3' représente, indépendamment l'un de l'autre, un groupe hydroxy, par réaction avec un réactif tel qu'un halogénure d'alkyle ou un sulfate d'alkyle en présence d'une base telle qu'une solution aqueuse de soude ou du carbonate de potassium ou selon toutes autres méthodes connues de l'homme de l'art.

- 15 A chaque étape de la synthèse, on peut protéger divers groupes ou atomes, par exemple un groupe alcool ou amine ou un atome d'azote, selon toutes méthodes connues de l'homme de l'art. On peut ensuite déprotéger les dits-groupes ou atomes pour conduire au composé de formule générale (I), (II) ou (III) selon toutes méthodes connues de l'homme de l'art.

- 20 Par exemple, les composés de formule générale (I) pour lesquelles R_3 correspond à un groupe protecteur porté par un atome d'azote, tel qu'un groupe éthoxycarbonyle, tertbutyloxycarbonyle ou un groupe benzyloxycarbonyle, peuvent être déprotégés, selon des méthodes chimiques connues de l'homme de l'art, pour conduire à des composés de formule générale (I) où R_3 est un atome d'hydrogène.

- 25 Les composés de formule générale (I) pour lesquelles R_3 correspond à un groupe hydroxy peuvent être transformés, selon des méthodes chimiques connues de l'homme de l'art, pour conduire à des composés de formule générale (I) où R_3 correspond à un groupe aryle-C(O)-O-, C_1 - C_6 -alkyle-C(O)-O-, C_3 - C_7 -cycloalkyl-C(O)-O-, C_3 - C_7 -cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkylène-C(O)-O ou C_1 - C_6 -fluoroalkyle-C(O)-O-.

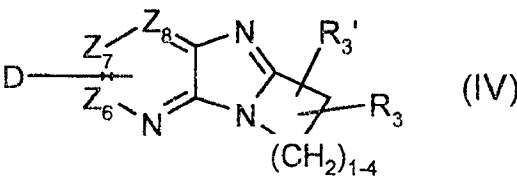
- 30 De même les composés de formule générale (I) pour lesquelles R_3 correspond à un groupe NH_2 peuvent être transformés, selon des méthodes chimiques connues de

l'homme de l'art, pour conduire à des composés de formule générale (I) où R₃ correspond à un groupe NR₆C(O)R₇ avec R₆ et R₇ tels que définis dans la formule générale de (I).

- 5 Les composés de formule générale (I), pour lesquelles R₃ correspond à un groupe hydroxy porté par un carbone asymétrique de configuration déterminé, peuvent être transformés en composés de formule générale (I), pour lesquelles R₃ correspond à un groupe hydroxy porté par un carbone asymétrique de configuration inversé, par une séquence réactionnelle en deux étapes connue de l'homme de l'art. Dans un premier temps, le groupe hydroxy peut être transformé en groupe ester par réaction avec un
- 10 acide carboxylique tel que l'acide benzoïque ou l'acide acétique, en présence d'un réactif, tel que l'azodicarboxylate d'éthyle, et d'une phosphine telle que la triphénylphosphine, le tout en solution dans un solvant tel que le tétrahydrofurane. Dans un second temps, le groupe ester ainsi obtenu, peut être hydrolysé, par exemple en présence d'une solution aqueuse de soude, pour conduire aux composés de
- 15 formule générale (I), pour lesquelles R₃ correspond à un groupe hydroxy porté par un carbone asymétrique de configuration inversé.

Les composés de formule générale (III) sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

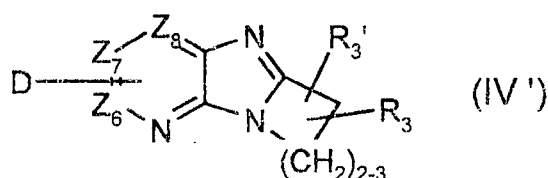
- 20 Parmi les composés de formule générale (III), l'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule générale (IV)



dans laquelle

- 25 Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone ou un groupe C-R₂; l'un des Z₆, Z₇ et Z₈ correspond à un atome de carbone et porte le groupe D ;
- D représente un atome d'halogène ou un groupe NH₂ ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- 30 R₃ et R_{3'}, représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₃-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, thiol, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-

- cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, aryle-C(O)-O-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-O-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-O-, oxo, thio, NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- ou bien R₃ et R₃' forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupe C₃-C₇-cycloalk-1,1-diyle.
- 10 R₄ et R₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle, ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un
- 15 groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, hydroxy, C₁-C₆-alkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;
- 20 R₆ et R₇ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe C(O) qui les portent.
- 30 Parmi les composés de formule générale (IV), un groupe de composés est constitué par les composés qui répondent à la formule générale (IV') :



dans laquelle

- Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone ou un groupe C-R₂ ; l'un des Z₆, Z₇ et Z₈ correspond à un atome de carbone et porte le groupe D ;
- D représente un atome d'halogène ou un groupe NH₂ ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- R₃ et R₃' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alkyle-C(O)-C-, NR₄R₅ ou aryle ;
- R₄ et R₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle.

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

Les composés de formule (IV) 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.

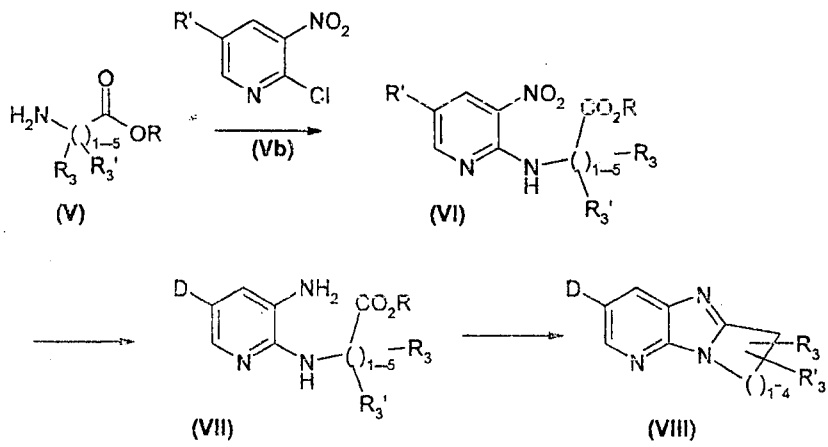
- Le schéma 2 illustre la préparation des composés de formule générale (VIII), c'est-à-dire les composés de formule générale (IV), dans laquelle le groupe D est lié au groupe Z₇ qui représente un atome de carbone, et Z₆ et Z₈ représentent un groupe CH. Les composés de formule générale (VIII) peuvent être obtenus, par exemple, par action d'un aminoester de formule générale (V), dans laquelle la chaîne alkyle est éventuellement substituée par R₃ et /ou R₃' tels que définis dans la formule générale (IV) et R représente un groupe C₁-C₆-alkyle, phényle ou benzyle, avec un réactif de formule générale (Vb), dans laquelle R' représente un atome d'halogène, par exemple un atome de brome, ou un groupe nitro, pour conduire à un produit substitué de formule générale (VI).
- Lorsque le groupe R' représente un groupe nitro, la réduction des groupes nitro du composé de formule générale (VI) en groupes amino, par exemple en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, sous atmosphère d'hydrogène, en

suspension dans un solvant tel que l'éthanol, ou selon toutes méthodes de réduction connues de l'homme du métier, permet d'accéder au produit de formule générale (VII) dans laquelle D représente un groupe amino.

Lorsque le groupe R' représente un atome d'halogène, par exemple un atome de brome, la réduction du groupe nitro du composé de formule générale (VI) en groupes amino peut être réalisée dans des conditions plus chimiosélectives comme, par exemple, en présence de poudre de fer et d'une solution aqueuse acide telle qu'une solution de chlorure d'ammonium ou selon toutes autres méthodes permettant d'accéder au produit de formule générale (VII) dans lequel D représente un atome d'halogène.

Le composé de formule générale (VII) peut finalement être transformé en composé tricyclique de formule générale (VIII) par cyclisation, par exemple au reflux d'une solution acide telle qu'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique.

Schéma 2



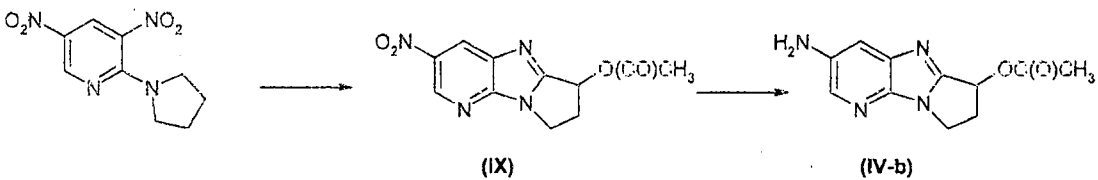
Les composés de formule générale (IV) dans laquelle le groupe D est lié soit au groupe Z₃ soit au groupe Z₈, lorsque respectivement soit le groupe Z₃ soit le groupe Z₈ représente un atome de carbone, peuvent être obtenus par analogie à la méthode décrite dans le schéma 2.

D'autre part, certains composés de formule générale (IV) peuvent également être obtenus, par exemple, par réaction de la 2-(pyrrolidin-1-yl)-3,5-dinitropyridine (*Org. & Biomol. Chem.* **2003**, 1(6), 1004 – 1011) avec un acide de Lewis tel que le chlorure de zinc, en présence d'un réactif tel que l'anhydride acétique (voir schéma 3). Dans ces conditions, le composé tricyclique de formule générale (IX) est isolé. Le groupe nitro du

composé de formule générale (IX) peut ensuite être réduit pour conduire à l'amine de formule générale (IV-b), par exemple en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, sous atmosphère d'hydrogène, en suspension dans un solvant tel que l'éthanol, ou selon toutes méthodes de réduction connues de l'homme du métier.

5

Schéma 3



Dans les schémas 2 et 3, les composés de formule générale (V) et (Vb) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature ou préparés par analogie à des procédés décrits dans la littérature.

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés intermédiaires de formule (IV) selon l'invention.

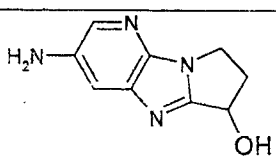
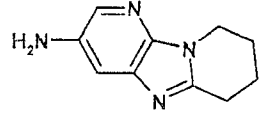
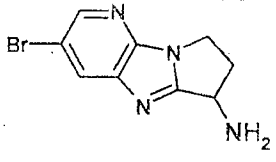
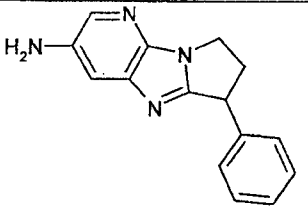
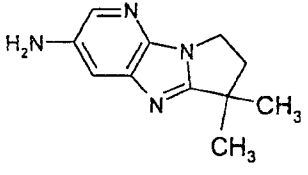
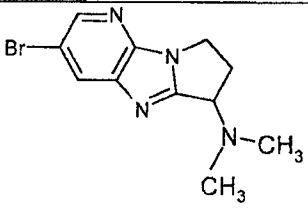
Dans ce tableau :

- dans la colonne « Sel/base », « - » 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)

20

Tableau 1

N°	Structure	Sel / base
IV-a		HCl (2:1)
IV-b		-

N°	Structure	Sel / base
IV-c		-
IV-d		-
IV-e		HCl
IV-f		-
IV-g		-
IV-h		-

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés intermédiaires de formule (IV) conformes à l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau 1. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. ou R.M.N. confirment les structures des composés obtenus. Les préparations des composés comportant un carbone chiral ont été mise en oeuvre à partir des réactifs chiraux commerciaux de formule (V) et le pouvoir rotatoire des composés finaux a été mesuré.

Exemple A (composé IV-a)**Chlorhydrate (2:1) de 7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylamine****5 A.1 4-(3,5-Dinitropyridin-2-yl)aminobutanoate de tert-butyle**

A une suspension de 3 g (14,74 mmoles) de 2-chloro-3,5-dinitropyridine dans le dioxane, on ajoute 2,46 g (17,69 mmoles) du chlorhydrate de 4-aminobutanoate de tert-butyle puis 4,21 mL (22,11 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité à 60°C pendant 3 heures.

10 Après retour à température ambiante, on verse le mélange sur 100 g de glace et on agite vigoureusement jusqu'à fusion complète de la glace. Le précipité jaune formé est recueilli par filtration, rincé plusieurs fois à l'eau puis séché à l'étuve sous pression réduite. On obtient 4,65 g de produit sous la forme d'une poudre jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO-D₆), δ ppm : 8,3 (s, 1H) ; 9,25 (s, 1H) ; 9,95 (s, 1H) ; 3,7 (q, 2H) ;

15 2,3 (t, 2H) ; 1,85 (quint, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

A.2. 4-(3,5-Diaminopyridin-2-yl)aminobutanoate de tert-butyle

Une suspension de 4,2 g (12,87 mmoles) de 4-(3,5-dinitropyridin-2-yl)aminobutanoate de tert-butyle, obtenu dans l'étape précédente, et de 1 g de palladium sur charbon 10% dans 50 mL d'éthanol est agitée vigoureusement à température ambiante pendant 3 heures sous 5 atm d'hydrogène.

Après ce temps, le mélange est filtré sur célite en rinçant à l'éthanol. Le filtrat est ensuite concentré sous pression réduite et permet ainsi d'obtenir le 4-(3,5-diaminopyridin-2-ylamino)butanoate de tert-butyle qui sera utilisé tel quel dans l'étape suivante.

25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 6,9 (s, 1H) ; 6,2 (s, 1H) ; 4,7 (m, 1H) ; 4,5 (m, 2H) ; 3,35 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 2,3 (m, 2H) ; 1,75 (m, 2H) ; 1,4 (s, 9H).

A.3 Chlorhydrate (2:1) de 7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-ylamine

30 Une solution de 3 g (11,26 mmoles) de 4-(3,5-diaminopyridin-2-yl)aminobutanoate de tert-butyle, obtenu à l'étape précédente, dans 100 mL d'acide chlorhydrique 6N est portée à reflux pendant 12 heures.

Après ce temps, le mélange est refroidi à température ambiante puis concentré sous pression réduite. Le résidu gommeux résultant est repris dans 50 mL d'éthanol puis

35 concentré sous pression réduite. On répète 3 fois cette opération jusqu'à l'obtention

d'une poudre que l'on reprend avec 100 mL d'éther diisopropylique bouillant. La suspension est filtrée à chaud et séchée pour donner 2,56 g de produit sous forme de chlorhydrate.

R.M.N. ^1H (DMSO- D_6), δ ppm : 2,25 (s, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 6,2 (s large, NH_2) ; 4,3 (t, 2H) ; 3,3 (t, 2H) ; 2,8 (quint, 2H).

Exemple B (composé IV-b)

Acétate de 3-amino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-yle

- 10 B.1 Acétate de 3-nitro-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-yle
On chauffe six heures à reflux un mélange de 1 g (4,2 mmoles) de 2-(pyrrolidin-1-yl)-3,5-dinitropyridine (*Org. & Biomol. Chem.* **2003**, *1*(6), 1004 – 1011) et de 0,584 g (4,2 mmoles) de chlorure de zinc dans 10 mL d'anhydride acétique. Après ce temps, on additionne 0,584 g (4,2 mmoles) de chlorure de zinc supplémentaire et on maintient
15 l'agitation à reflux durant dix-huit heures. Après ce temps, le mélange est versé sur 100 g de glace puis extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois par 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, une fois avec 20 mL d'eau puis une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis
20 concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de n-heptane. Le produit résultant est recristallisé dans un mélange d'éther diisopropylique et d'isopropanol. On isole ainsi 0,29 g du composé attendu.
R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 9,28 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H) ; 6,27 (m, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ;
25 4,3 (m, 1H) ; 3,13 (m, 1H) ; 2,65 (m, 1H) ; 2,11 (s, 3H).

- B.2 Acétate de 3-amino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-yle
On agite, 3 heures à 20°C et sous 5 atmosphères d'hydrogène, une suspension de 0,25 g (0,95 mmole) d'acétate de 3-nitro-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-
30 b]pyridin-6-yle, obtenue à l'étape précédente et de 0,21 g de Palladium sur charbon à 10% dans 60 mL d'éthanol. Après ce temps, le mélange est filtré sur un tampon de célite puis concentré sous pression réduite. On obtient 0,22 g du produit attendu qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.
R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 7,85 (s, 1H) ; 7,2 (s, 1H) ; 6,1 (m, 1H) ; 5,05 (s, 2H) ;
35 4,2 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 3,1 (m, 1H) ; 2,65 (m, 1H) ; 2,11 (s, 3H).

Exemple C (composé IV-c)

(-)-3-Amino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-ol

C.1 4-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]-2-hydroxybutyrate de méthyle

5 On chauffe quatre heures à 65°C un mélange de 2,8 g (13,43 mmol) de 2-chloro-3,5-dinitropyridine, 2,75 g (16,2 mmol) de chlorhydrate de (S)-4-amino-2-hydroxybutyrate de méthyle et 3,41 g (2,5 mmol) de triéthylamine dans 50 mL de dioxane.

Après ce temps, on concentre sous pression réduite le milieu réactionnel que l'on
10 reprend avec 50 mL d'eau. On extrait le mélange avec deux fois 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 50 mL d'une solution saturée en carbonate de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol.

15 On isole ainsi 2,1 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

MS: [MH]⁺ = 301

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 9,33 (d, 1H) ; 9,3 (d, 1H) ; 9,21 (singulet élargi, 1H) ; 4,42 (m, 1H) ; 4,01 (m, 2H) ; 3,88 (s, 3H) ; 3,21 (d, 1H) ; 2,37 (m, 1H) ; 2,12 (m, 1H).

20

C.2 4-[(3,5-Diaminopyridin-2-yl)amino]-2-hydroxybutyrate de méthyle

On agite vigoureusement, pendant 7 heures à 20°C sous 5 atmosphère d'hydrogène une suspension de 1,9 g (6,33 mmol) de 4-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]-2-hydroxybutyrate de méthyle, obtenu à l'étape précédente et 0,1 g de palladium sur
25 charbon à 10% dans 100 mL de méthanol. Après ce temps, le mélange est filtré sur un tampon de célite puis concentré sous pression réduite. On récupère ainsi 1,45 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

C.3 (-)-3-Amino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-ol

30 On agite quinze heures à reflux une solution de 1,4 g (5,83 mmol) de 4-[(3,5-diaminopyridin-2-yl)amino]-2-hydroxybutyrate de méthyle, obtenu à l'étape précédente, dans 50 mL d'acide chlorhydrique 6N. Après ce temps, le mélange est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 10 mL. Le pH de la solution est ajusté à pH 10 par ajout successifs de carbonate de sodium puis le mélange est concentré sous
35 pression réduite et le solide résultant est trituré avec 100 mL d'une solution à 10% de

méthanol dans le dichlorométhane. Le mélange est filtré et l'opération est répétée trois fois. Les filtrats sont réunis, concentrés sous pression réduite et le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,3 g du produit attendu.

5 PF = 229 – 230 °C

$[\alpha]_D^{20} = -17,43^\circ$, $c = 0,175$ g/100 mL ; DMSO

MS: $[MH]^+ = 191$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 7,77 (s, 1H) ; 7,19 (s, 1H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,08 (m, 1H) ; 4,95 (pic élargi, 2H) ; 4,17 (m, 1H) ; 3,99 (m, 1H) ; 2,91 (m, 1H) ; 2,39 (m, 1H).

10

Exemple D (composé IV-d)

6,7,8,9-Tétrahydroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipyridin-3-amine

D.1 5-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]pentanoate d'éthyle

15 On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.1, à partir de 1,2 g (5,9 mmol) de 2-chloro-3,5-dinitropyridine, de 1,03 g (7,07 mmol) de 5-aminovalérate d'éthyle et de 0,9 g (8,84 mmol) de triéthylamine dans 20 mL de dioxane. On isole ainsi 1,4 g de produit attendu.

PF = 70 – 72°C

20 MS: $[MH]^+ = 313$

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9,18 (m, 2H) ; 8,73 (pic élargi, 1H) ; 4,08 (q, 2H) ; 3,70 (m, 2H) ; 2,32 (m, 2H) ; 1,70 (m, 4H) ; 1,19 (t, 3H).

D.2 5-[(3,5-Diaminopyridin-2-yl)amino]pentanoate d'éthyle

25 On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.2, à partir de 1,35 g (4,32 mmol) du composé préparé à l'étape précédente et 100 mg de palladium sur charbon à 10% en suspension dans 100 mL de méthanol. On isole ainsi 1,1 g du produit attendu, utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

30 D.3 6,7,8,9-Tétrahydroimidazo[1,2-a:5,4-b']dipyridin-3-amine

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.3, à partir de 1,1 g (4,36 mmol) du produit obtenu à l'étape précédente, en solution dans 30 mL d'acide chlorhydrique 6N. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine neutre en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On
35 isole ainsi 60 mg du produit attendu utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

MS: $[MH]^+ = 189$

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,79 (s, 1H) ; 7,20 (s, 1H) ; 4,09 (t, 2H) ; 3,49 (pic élargi, 2H) ; 2,88 (t, 2H) ; 1,99 (m, 4H)

5 **Exemple E (composé IV-e)**

Chlorhydrate de 3-Bromo-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-amine

10 E.1 4-[(5-Bromo-3-nitropyridin-2-yl)amino]-2-tert-butoxycarbonylamino-butanoate de tert-butyle.

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.1, à partir de 2 g (8,42 mmoles) de 5-bromo-2-chloro-3-nitropyridine, 3,14 g (10,11 mmoles) de chlorhydrate de (S)-4-amino-2-tert-butoxycarbonylamino-butanoate de tert-butyle et 2,31 g (16,85 mmoles) de triéthylamine dans 30 mL de dioxane. On chauffe cette fois le mélange
15 durant 12 heures. On isole ainsi 3,71 g du produit attendu utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

MS: $[MH]^+ = 475$

R.M.N. ^1H ($DMSO-d_6$), δ (ppm): 8,59 (s, 2H) ; 8,52 (m, 1H) ; 7,18 (d, 1H) ; 3,91 (m, 1H) ; 3,68 (m, 2H) ; 1,94 (m, 2H) 1,4 (s, 18H).

20

E.2 4-[(3-amino-5-bromo-pyridin-2-yl)amino]-2-tert-butoxycarbonylamino-butanoate de tert-butyle

On chauffe à reflux deux heures une suspension de 3,5 g de 4-[(5-Bromo-3-nitropyridin-2-yl)amino]-2-tert-butoxycarbonylamino-butanoate de tert-butyle, 1,23 g (22
25 mmoles) de poudre de fer et 20 g (0,373 mole) de chlorure d'ammonium dans 40 mL d'un mélange 1:1 d'éthanol et de tétrahydrofurane. Après ce temps, le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de célite que l'on rince avec 100 mL d'éthanol. On concentre le filtrat sous pression réduite puis on reprend avec 20 mL d'eau. Le mélange est alors extrait avec trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases
30 organiques sont rassemblées, lavées avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On récupère une huile qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole le ainsi 2,93 g du produit attendu sous la forme d'un solide, utilisé tel quel dans la suite de la
35 synthèse.

MS: $[MH]^+ = 445$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 7,39 (s, 1H) ; 7,21 (d, 1H) ; 6,81 (s, 1H) ; 5,70 (pic élargi, 1H) ; 5,07 (pic élargi, 2H) ; 3,91 (m, 1H) ; 3,32 (m, 2H) ; 1,98 (m, 1H) ; 1,81 (m, 1H) ; 1,4 (s, 18H).

5

E.3. Chlorhydrate de (+)-3-Bromo-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-amine (IV-e)

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.3, à partir de 2,75 g (5,56 mmol) de 4-(3-amino-5-bromo-pyridin-2-ylamino)-2-tert-butoxycarbonylamino-butanoate de tert-butyle et de 40 mL d'acide chlorhydrique 6N. Après refroidissement à 20°C, le mélange réactionnel est successivement concentré sous pression réduite, repris avec 50 mL d'éthanol et concentré sous pression réduite pour obtenir un solide que l'on triture avec de l'éther isopropylique chaud. On récupère, par filtration, 1,31 g d'une poudre que l'on utilise telle quelle dans la suite de la synthèse.

15

MS: $[MH]^+ = 253$

$[\alpha]_D^{20} = +23,81^\circ$, $c = 0,113$ g/100 mL ; MeOH

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 9,11 (pic élargi, 2H) ; 8,49 (s, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 4,96 (m, 1H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,23 (m, 1H) ; 3,12 (m, 1H) ; 2,73 (m, 1H).

20

(+)-3-Bromo-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-amine (IV-e)

L'amine (IV-a) sous forme de base a été obtenue de façon classique, à partir d'une solution du chlorhydrate dans l'eau, en ajustant le pH par ajouts successifs d'une solution aqueuse d'ammoniaque, puis par extraction avec une solution d'acétate d'éthyle et concentration sous pression réduite.

25

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,4 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 2,9 (m, 1H) ; 2,3 (m, 1H) ; 2,2 (pic élargi, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +0,568^\circ$, $c = 1,004$ g/100 mL ; MeOH

Exemple F (composé IV-f)

30

6-Phényl-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-amine

F.1 Chlorhydrate de 4-amino-2-phényl-butyrat de méthyle

35

Un mélange de 1 g (4,64 mmol) de chlorhydrate d'acide 4-amino-2-phényl-butyrique et de 0,67 mL (5,1 mmol) de chlorure de triméthylsilyle dans 50 mL de méthanol est chauffé 2 heures à reflux. Le mélange est ensuite agité 12 heures à 20°C puis

concentré sous pression réduite, trituré dans 50 mL d'éther éthylique puis filtré. On recueille ainsi 0,9 g du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

MS: $[MH]^+ = 194$

5 F.2 4-(3,5-Dinitropyridin-2-ylamino)-2-phényl-butyrate de méthyle

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.1, à partir de 0,8 g (3,92 mmol) de 2-chloro-3,5-dinitropyridine et de 1 g (4,32 mmol) de 4-amino-2-phényl-butyrate de méthyle. On isole 1,1 g de produit attendu.

10 R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9,29 (m, 2H) ; 8,79 (pic élargi, 1H) ; 7,38 (m, 5H) ; 3,8 (m, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 2,6 (sext., 1H) ; 2,31 (sext., 1H).

F.3 4-(3,5-Diaminopyridin-2-ylamino)-2-phényl-butyrate de méthyle

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.2, à partir de 1,1 g (3,05 mmol) de 4-(3,5-dinitropyridin-2-ylamino)-2-phényl-butyrate de méthyle. On prépare ainsi 0,9 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

MS: $[MH]^+ = 301$

F.4 6-Phényl-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-amine (IV-f)

20 On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.3, à partir de 0,9 g (3,3 mmol) de 4-(3,5-Diaminopyridin-2-ylamino)-2-phényl-butyrate de méthyle. On isole ainsi 0,88 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

MS: $[MH]^+ = 251$

25 R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 7,78 (d, 1H) ; 7,2 (m, 6H) ; 4,43 (m, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,11 (m, 1H) ; 3,5 (pic élargi, 2H) ; 3,09 (m, 1H) ; 2,62 (m, 1H).

Exemple G (composé IV-g)

6,6-Diméthyl-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-amine (IV-g)

30 G.1 Chlorhydrate de 4-amino-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape F.1, à partir de 1 g (5,97 mmol) d'acide 4-amino-2,2'-diméthylbutyrique. On obtient ainsi 1,04 g de produit attendu.

35 R.M.N. ^1H ($DMSO-d_6$), δ (ppm): 8,03 (pic élargi, 2H) ; 3,67 (s, 3H) ; 2,71 (m, 2H) ; 1,8 (m, 2H) ; 1,15 (s, 6H).

G.2 4-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C-1, à partir de 0.9 g (4,42 mmols) de 2-chloro-3,5-dinitropyridine et 0,96 g (5,31 mmols) de chlorhydrate de 4-amino-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle, préparé à l'étape précédente. Après 5 heures d'agitation à 70°C, le mélange réactionnel refroidi est versé sur 100 mL d'eau glacée. La solution résultante est extraite trois fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g du composé attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 9,33 (d, 1H) ; 9,29 (d, 1H) ; 8,82 (pic élargi, 1H) ; 3,87 (m, 2H) ; 3,78 (s, 3H) ; 2,08 (m, 2H) ; 1,35 (s, 6H).

G.3 4-[(3,5-Diaminopyridin-2-yl)amino]-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C2, à partir de 1,05 g (3,36 mmols) de 4-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle obtenu à l'étape précédente. On isole ainsi 1 g du produit attendu.

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 6,78 (d, 1H) ; 6,31 (d, 1H) ; 5,5-4,2 (pic élargi, 5H) ; 3,61 (s, 3H) ; 3,15 (m, 2H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,19 (s, 6H).

G.4 6,6-Diméthyl-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-amine (IV-g)

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape C.3, à partir de 1 g (3,96 mmols) de 4-[(3,5-Diaminopyridin-2-yl)amino]-2,2'-diméthylbutyrate de méthyle obtenu à l'étape précédente. On isole 0,400 g de produit attendu.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 8,04 (d, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 4,11 (m, 1H) ; 2,48 (m, 2H) ; 1,41 (s, 6H).

MS: $[\text{MH}]^+ = 203$

30 Exemple H (composé IV-h)**H,N-Diméthyl-3-Bromo-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-amine (IV-h)**

Une solution de 0,5 g (1,5 mmole) de composé IV-e sous forme de chlorhydrate dans 10 mL de méthanol est éluée sur une cartouche échangeuse d'ions. On isole, après concentration sous pression réduite de la solution éluée, 0,37 g de 3-Bromo-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-6-amine que l'on reprend dans 10 mL.

d'acétonitrile. On ajoute ensuite 0,52 mL (6,91 mmoles) d'une solution aqueuse de formaldéhyde à 37%. Le mélange réactionnel est agité 20 minutes puis on ajoute 0,183 g (2,77 mmoles) de cyanoborohydrure de sodium. Après 20 minutes d'agitation supplémentaire, on additionne 0,5 mL d'acide acétique glacial et on agite à 20°C pendant trois heures. La solution est ensuite diluée avec 30 mL d'un mélange de dichlorométhane et de méthanol. La phase organique est séparée, lavée trois fois avec 20 mL de soude 1M, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 0,292 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

10 MS: $[MH]^+ = 281$
 $[\alpha]_D^{20} = \text{non déterminé}$

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 du tableau 2. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) et / ou les spectres I.R. ou R.M.N. confirment les structures des composés obtenus. Le pouvoir rotatoire ou la pureté énantiomérique associée à un temps de rétention des composés finaux comportant un carbone chiral ont été mesurés.

Exemple 1 (Composé N°1)

N-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

25 1.1 Acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique

On ajoute une solution aqueuse de soude, préparée à partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastille de soude dans 50 mL d'eau, à une solution de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (WO2006/024776) dans 241 mL d'éthanol. Le mélange est chauffé durant deux heures puis concentré sous pression réduite. Le solide résultant est repris dans 200 mL d'eau. La solution est lavée avec deux fois 100 mL d'éther éthylique, acidifiée par ajouts successifs de petites quantités d'acide chlorhydrique concentré puis extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est finalement lavée deux fois avec 100 mL d'eau, une fois avec 30 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient, après séchage à 50°C sous pression

réduite, 6,4 g du produit attendu sous la forme d'un solide qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

1.2 *N*-(7,8-Dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°1)

On agite durant 15 minutes à 20°C une solution de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 1.1, de 0,33 g (1,74 mmole) de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,23 g (1,74 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 10 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 0,516 g (2,09 mmoles) du composé IV-a ainsi que 0,29 mL (2,09 mmoles) de triéthylamine. Le mélange réactionnel est ensuite agité 12 heures à 20°C puis concentré sous pression réduite, versé sur 50 mL d'eau et extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois par 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, une fois avec 20 mL d'eau puis une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,31 g du composé attendu.

Point de fusion: 227 – 229 °C

MS: [MH]⁺ = 444

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,6 (s, 1H) ; 8,63 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,48 (s, 1H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,18 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 5,91 (s, 2H) ; 4,15 (t, 2H) ; 3 (t, 2H) ; 2,68 (m, 2H).

Exemple 2 (Composé N°2)

N-(6-Acétoxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On agite durant 15 minutes à 20°C une solution de 0,25 g (0,87 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 1.1, de 0,166 g (0,87 mmole) de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,117 g (0,87 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 3 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 0,245 g (1,04 mmole) de 6-acétoxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-amine (composé IV-b), solubilisé dans 3 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est ensuite agité 16 heures à 20°C puis concentré sous pression réduite, versé sur 50 mL d'eau et extrait trois fois avec 50 mL

d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois par 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, une fois avec 20 mL d'eau puis une fois avec 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le produit ainsi purifié est finalement trituré dans l'éther diisopropylique chaud et on recueille par filtration à chaud 0,27 g du produit attendu.

Point de fusion: 139 - 141 °C

10 MS: $[MH]^+ = 502$

F.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 10,69 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H) ; 8,44 (s, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 6,18 (m, 1H) ; 5,91 (s, 2H) ; 4,33 (m, 1H) ; 4,22 (t, 1H) ; 3,17 (m, 1H) ; 2,6 (m, 1H) ; 2,1 (s, 3H).

15 Exemple 3 (Composé N°3)

N-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On agite deux heures à 20°C une suspension de 0,2 g (0,4 mmole) de composé n°2, préparé dans l'exemple n°2, et de 0,225 g (1,6 mmole) de carbonate de césium dans 5 mL de méthanol. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, versé sur 50 mL d'eau et extrait trois fois avec 20 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies puis lavées une fois avec 20 mL d'eau puis une fois avec 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol puis recristallisé avec un mélange d'éthanol et d'eau. On isole ainsi 110 mg du produit attendu.

Point de fusion: 288 - 290 °C

MS: $[MH]^+ = 460$

30 F.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,62 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,48 (s, 1H) ; 7,34 (m, 1H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,06 (m, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 5,99 (d, 1H) ; 5,91 (s, 2H) ; 5,17 (m, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,45 (m, 1H).

Exemple 4 (Composé N°26)

N-(5-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape 1.2, à partir de 0,4 g (1,18 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006072736), de 0,29 g (1,54 mmole) de composé (IV-c), de 0,25 g (1,3 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide et de 0,18 g (1,3 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 12 mL de diméthylformamide. On obtient ainsi 460 mg du produit attendu.

10 PF = 267 – 268 °C

MS: [MH]⁺ = 510

Pureté énantiomérique = 94% ; Temps de rétention = 14,5 mn

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,79 (s, 1H) ; 8,61 (s, 1H) ; 8,41 (s, 1H) ; 8,24 (s, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,61 (m, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,09 (m, 1H) ; 6,96 (d, 2H) ; 6 (s, 2H) ; 5,18 (m, 1H) ; 4,29 (m, 1H) ; 4,12 (m, 1H) ; 2,97 (m, 1H) ; 2,43 (m, 1H).

Exemple 5 (Composé N°27)

N-(6,7,8,9-tétrahydro-imidazo[1,2-*a*:5,4-*b'*]dipyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

20 On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape 1.2, à partir de 0,06 g (0,18 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006072736), de 0,05 g (0,27 mmole) de composé (IV-d), de 0,038 g (0,2 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide et de 0,027 g (0,2 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 2 mL de diméthylformamide. On obtient ainsi 70 mg du produit attendu.

25 PF = 262 – 263 °C

MS: [MH]⁺ = 508

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,75 (s, 1H) ; 8,56 (d, 1H) ; 8,30 (d, 1H) ; 8,22 (s, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,59 (dtd, 1H) ; 7,34 (q, 1H) ; 7,07 (td, 1H) ; 6,94 (d, 2H) ; 5,99 (s, 2H) ; 4,15 (m, 2H) ; 3,01 (m, 2H) ; 2,09 (m, 2H) ; 1,95 (m, 2H).

Exemple 6 (Composé N°30)

N-(6-Phényl-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On agite 30 minutes à 20°C un mélange de 50 mg (0,15 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006072736), de 44,5 mg (0,18 mmole) de composé (IV-f) et de 29 mg (0,18 mmole) de diéthylcyanophosphonate en solution dans 6 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite 22,5 mg (0,22 mmole) de triéthylamine puis on agite le mélange 12 heures à 20°C. Après ce temps, le mélange est concentré sous pression réduite, repris dans 50 mL d'eau puis extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 20 mL d'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite.

Le produit résultant est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 75 mg du produit attendu.

PF = 129 – 130 °C

MS: [MH]⁺ = 570

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,75 (s, 1H) ; 8,62 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,4 (m, 5H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,08 (m, 1H) ; 6,98 (d, 2H) ; 5,98 (s, 2H) ; 4,68 (m, 1H) ; 4,41 (m, 1H) ; 4,22 (m, 1H) ; 3,2 (m, 1H) ; 2,68 (m, 1H).

Exemple 7 (Composé N°31)

N-(6,6-Diméthyl-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède de façon similaire à l'exemple 6 à partir de 0,2 g (0,59 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006072736) et de 0,17 g (0,71 mmole) de composé (IV-h). On isole ainsi 25 mg du produit attendu.

PF = 212 – 213 °C

MS: [MH]⁺ = 522

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,7 (s, 1H) ; 8,58 (d, 1H) ; 8,29 (d, 1H) ; 8,22 (s, 1H) ; 7,33 (d, 1H) ; 7,63 (s, 1H) ; 7,59 (m, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,07 (m, 1H) ; 6,96 (m, 2H) ; 5,96 (s, 2H) ; 4,2 (m, 2H) ; 3,2 (m, 1H) ; 2,49 (m, 1H) ; 1,29 (s, 6H).

Exemple 8 (Composé N°32)

N-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- 5 3.1 Pyridine-2-carboxylate de 3-[[[1-(3-fluorobenzyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino]-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yle
- A un mélange, agité à -20°C sous atmosphère inerte, de 0,12 g (0,24 mole) de (-)-*N*-(6-hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°26), de 0,116 g (0,94 mole)
- 10 d'acide picolinique et de 0,247 g (0,94 mole) de triphénylphosphine dans 5 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutées goutte à goutte 0,19 g (0,94 mmole) d'azodicarboxylate de diisopropyle. Après 16 heures d'agitation à 20°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, puis repris dans 20 mL de dichlorométhane et 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée,
- 15 lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane, d'acétone et de méthanol.
- On récupère ainsi 0,1 g de produit attendu.
- MS: [MH]⁺ = 615
- 20 R.M.N. 1H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,8 (s, 1H) ; 8,75 (m, 1H) ; 8,7 (m, 1H) ; 8,48 (m, 1H) ; 8,25 (s, 1H) ; 8,15 (dd, 1H) ; 8,05 (m, 1H) ; 7,82 (dd, 1H) ; 7,7 (ddd, 1H) ; 7,65 (s, 1H) ; 7,6 (dd, 1H) ; 7,35 (ddd, 1H) ; 7,08 (ddd, 1H) ; 6,95 (m, 2H) ; 6,5 (dd, 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 3,3 (m, 1H) ; 2,8 (m, 1H).

- 25 3.2 *N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°32)
- A une solution de 0,065 g (0,07 mmole) de pyridine-2-carboxylate de 3-[[[1-(3-fluorobenzyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indol-2-yl]carbonyl]amino]-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-6-yle préparé à l'exemple 3.1 dans 10 mL de chloroforme est ajoutée 0,022 g (0,7 mmole) de méthanol et 0,0127 g (0,07 mmole)
- 30 d'acétate de cuivre. Après sept heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec 10 mL de dichlorométhane et 10 mL d'ammoniaque aqueux en agitant. La phase organique est séparée, lavée avec 10 mL d'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est ensuite

purifié par chromatographie successive sur colonne de silice puis sur colonne d'alumine neutre. On isole ainsi 0,012 g du produit attendu.

MS: [MH]⁺ : 510

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,6 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ;
 5 7,65 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,0 (pic élargi, 2H+
 1H) ; 5,15 (m, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,4 (m, 1H).

Pureté énantiomérique = 92% ; Temps de rétention = 8,7 mn

Exemple 9 (Composé N°33)

10 (-)-N-(6-Diméthylamino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

9.1 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

A une suspension, agitée à 20°C, de 8 g (23,72 mmol) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxylique (WO2006072736), dans 150 mL de toluène
 15 sec, sont ajoutés 17,3 mL (237,2 mmol) de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à reflux puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris par 25 mL de dichlorométhane et on verse cette solution, goutte à goutte, sur une solution de 9,32 mL d'ammoniaque à 30% dans l'eau. Le
 20 mélange réactionnel est agité 14 heures à 20°C. Après ce temps, on recueille, par filtration, un solide que l'on triture dans 50 mL de pentane. On recueille après filtration et séchage sous pression réduite 5,87 g de produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO-D₆), δ ppm : 8,28 (pic élargi, 1H) ; 8,13 (s, 1H) ; 7,77 (d, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6 (s, 2H).

25

9.2 (-)-N-(6-Diméthylamino-7,8-dihydro-6H-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide (Composé N°33)

On introduit successivement, sous atmosphère inerte dans un tube à pression, 0,4 g (1,19 mmol) de 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide, préparé
 30 à l'exemple 9.1, 0,068 g (0,36 mmol) d'iodure de cuivre, 0,36 g (1,31 mmol) de composé IV-h 0,328 g (2,38 mmol) de carbonate de potassium et de 0,044 g (0,39 mmol) de trans-1,2-diaminocyclohexane dans 10 mL de dioxane. Le tube est fermé puis agité à 130°C durant 12 heures. Après ce temps, le mélange est repris dans 60 mL d'un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et d'eau. La phase aqueuse est séparée puis
 35 lavée trois fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies,

lavées deux fois avec 20 mL d'eau, puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 87 mg du produit attendu.

5 PF = 203-205°C

MS: $[MH]^+ = 537$

$[\alpha]_D^{20} = -0,86^\circ$; $c = 0,558$ g/100 mL (méthanol)

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9,19 (pic élargi, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,32 (m, 2H) ; 7,16 (s, 1H) ; 7,08 (m, 1H) ; 6,78 (m, 2H) ; 6,64 (m, 1H) ; 5,72 (s, 2H) ; 4,05 (m, 2H) ; 3,91 (m, 1H) ; 2,74-2,4 (m, 2H) ; 2,21 (s, 6H).

Exemple 10 (Composé N°34)

N-(6-amino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

15

10.1 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

A une suspension, agitée à 20°C, de 2 g (6,96 mmol) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique préparé selon le protocole décrit à l'étape 1.1, dans 80 mL de toluène sec, sont ajoutés 5,08 mL (69,82 mmol) de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est agité 2 heures à reflux puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris par 10 mL de dichlorométhane et on verse cette solution, goutte à goutte, sur une solution de 9,12 mL (69,82 mmol) d'ammoniaque à 30% dans l'eau. Le mélange réactionnel est agité 14 heures à 20°C. Après ce temps, on recueille, par filtration, un solide que l'on triture dans 50 mL d'éther diisopropylique. On recueille après filtration et séchage sous pression réduite 0,58 g de produit attendu.

25

R.M.N. ^1H ($DMFO-D_6$), δ ppm : 8,11 (pic élargi, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,09 (m, 2H) ; 6,89 (m, 2H) ; 5,91 (s, 2H).

30 10.2 *N*-(6-amino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé N°34)

On procède de façon similaire à l'exemple 9.2 à partir de 0,5 g (1,75 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide décrit à l'étape précédente et de 0,659 g (1,92 mmol) de composé IV-a. On isole ainsi 208 mg du produit attendu.

35 PF = 218-220°C

MS: $[MH]^+ = 459$

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 10,61 (s, 1H) ; 8,6 (s, 1H) ; 8,4 (m, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,45 (m, 1H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,0 (m, 1H) ; 2,9 (m, 1H) ; 2,3 (m, 1H).

5

Exemple 11 (Composé N°35)

N-(6-acétylamino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

10 A une solution, agitée à 40°C, de 0,05 g (0,11 mmole) de composé n°34, préparé à l'étape 10.2, dans 10 mL de dichlorométhane, est ajoutée une solution de 0,013 g (0,13 mmole) d'anhydride acétique dans 5 mL de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 40°C puis est concentré sous pression réduite. Le produit résultant est repris par 10 mL d'éther isopropylique, porter à ébullition puis filtré à chaud et séché sous pression réduite. On obtient ainsi 53 mg du produit attendu

15 PF = 282-283°C

MS: $[MH]^+ = 501$

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm) : 10,61 (s, 1H) ; 8,6 (m, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 5,4 (q, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 2,95 (m, 1H) ; 2,4 (m, 1H) ; 1,9 (s, 3H).

20

Exemple 12 (Composé N°36)

(-)-*N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

25 12.1 5-Trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique, est introduit 0,3 g (1,3 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique (*Angew Chem Int Ed* **2004**, 43(34), 4526-4528) et 50 mL d'éthanol. A cette solution, on ajoute 0,5 mL d'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 12 heures. La solution refroidie est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris au dichlorométhane (100 mL), on lave la phase organique successivement avec une solution aqueuse de soude normale (30 mL), avec de l'eau (20 mL) puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. On isole 0,29 g (1,12 mmole) du produit attendu sous forme d'une poudre jaune.

30

35

P.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 12,95 (s, NH) ; 8,8 (d, 1H) ; 8,6 (d, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 4,4 (q, 2H) ; 1,35 (t, 3H).

5 12.2 5-Trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 0,3 g (1,16 mmole) de produit obtenu à l'étape 12.1, dans 20 mL de tétrahydrofurane sec, maintenue sous atmosphère inerte, sont ajoutés successivement sous agitation, 0,23 g (1,74 mmole) d'alcool 3-fluorobenzyle puis 0,46 g (1,74 mmole) de triphénylphosphine. On ajoute ensuite, goutte à goutte, 0,31 g (1,74 mmole) d'azodicarboxylate de diéthyle. Le mélange réactionnel est alors agité pendant 20 h à 10 température ambiante puis concentré sous pression réduite. On purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole 0,24 g (0,92 mmole) du produit attendu.

15 P.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 8,9 (d, 1H) ; 9,7 (d, 1H) ; 7,5 (s, 1H) ; 7,4-6,95 (m, 2H) ; 6,85 (m, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 4,3 (q, 2H) ; 1,3 (t, 3H).

12.3 Acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique

Une solution de 3,15 g (8,6 mmoles) de 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle obtenu à l'étape 12.2 dans 100 mL 20 d'éthanol et de 26 mL de soude 2N est agitée quatre heures à reflux. Après ce temps, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris dans 40 mL d'eau. Le milieu est acidifié à pH 3 par ajouts successifs d'acide chlorhydrique 1N. Le 25 précipité est recueilli par filtration, lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 2,9 g du produit attendu, sous la forme d'une poudre blanche, qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

P.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 13,5 (pic élargi, 1H) ; 8,81 (d, 1H) ; 8,63 (d, 1H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,1-6,8 (m, 3H) ; 5,94 (s, 2H).

20 12.4 (-)-*N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (Composé N°36)

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape 1.2, à partir de 0,3 g (0,89 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2- 35 carboxylique, préparé à l'étape 12.3, de 0,25 g (1,33 mmoles) du composé IV-c, de

0,19 g (0,98 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,13 g (0,98 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 10 mL de diméthylformamide. On obtient ainsi 0,350 g de produit attendu.

PF : 279-280°C

5 MS : [MH]⁺ : 511

$[\alpha]_D^{20}$: -3,367 ; c = 0,398 g/100 mL (DMSO)

RMN¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 8,8 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,1 (m, 3H) ; 6,0 (pic élargi, 2H+ 1H) ; 5,2 (m, 1H) ; 4,25 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 3,0 (m, 1H) ; 2,4 (m, 1H).

10

Exemple 13 (Composé N°28)

(-)-*N*-(6-Hydroxy-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède de façon analogue à la méthode décrite à l'étape 1.2, à partir de 0,3 g (0,99 mmole) d'acide 6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006072736), de 0,25 g (1,33 mmole) du composé IV-c, de 0,19 g (0,98 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,13 g (0,98 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 10 mL de diméthylformamide. On obtient 0,30 g de produit attendu.

20 PF = 269-271°C

MS: [MH]⁺ = 510

$[\alpha]_D^{20}$ = -2,614° ; c = 0,306 g/100 mL ; DMSO

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 8,6 (d, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,1 (m, 2H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,1 (m, 3H) ; 6,9 (pic élargi, 2H+ 1H) ; 6,0 (s, 2H) ; 5,2 (m, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 4,1 (m, 1H) ; 2,9 (m, 1H) ; 2,4 (m, 1H).

25

Selon une méthode analogue aux méthodes décrites dans les exemples ci-dessus, on peut préparer les composés n°37 et 38.

Exemple 14 (Composé N°37)

(+)-*N*-(6-Fluoro-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

$[\alpha]_D^{20}$ = +33,10° ; c = 0,113 g/100 mL ; MeOH

30

60

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 10,2 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 3 (d, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 6,25 - 6,1 (m, 1H) ; 6 (s, 2H) ; 4,4 (m, 1H) ; 4,3 (m, 1H) ; 3,15 (m, 1H) ; 2,8 (m, 1H).

5 **Exemple 15 (Composé N°38)**

N-(6-Amino-7,8-dihydro-6*H*-pyrrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

$[\alpha]_D^{20}$: non déterminé

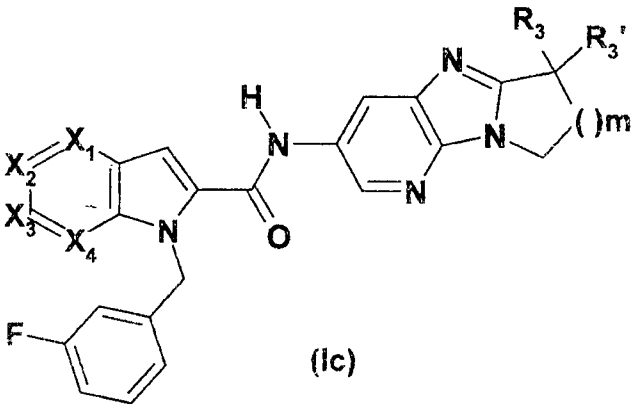
10 R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 9,1 (s, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 7,8 (s, 1H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,15 (m, 1H) ; 6,7 (m, 4H) ; 5,8 (s, 2H) ; 4,4 (t, 1H) ; 4,2 (m, 1H) ; 3,95 (m, 1H) ; 2,9 (m, 1H) ; 2,3 (m, 1H) ; 2,0 (pic élargi, 2H).

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

Dans ce tableau :

- la colonne « Configuration » indique, quand il y a lieu, la valeur du pouvoir rotatoire du composé en degré, mesuré à la température de 20°C, ainsi que le solvant employé et la concentration en g/100 mL de l'échantillon ; ou bien la pureté énantiomérique mesurée par chromatographie phase chirale. « (+ / -) » indique que le composé est un mélange racémique.
- 20 - la colonne « PF (°C) » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ;
- les composés sont sous forme de base libre ;
- 25 - « Ac » correspond à un groupe acétyle ; « OH » correspond à un groupe hydroxy ; « Ph » correspond à un groupe phényle.

Tableau 2



N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ₃	R' ₃	m	Configuration [α] _D ²⁰ (°); g/100mL; solvant	PF (°C)
1	CH, C-F, CH, CH	H	H	1	-	227 - 229
2	CH, C-F, CH, CH	OAc	H	1	(+ / -)	139 - 141
3	CH, C-F, CH, CH	OH	H	1	(+ / -)	288 - 290
4	C-F, CH, CH, CH	H	H	1	-	265 - 266
5	CH, CH, CH, C-F	H	H	1	-	237 - 239
6	CH, CH, C-F, CH	H	H	1	-	235 - 236
7	CH, CH, C-CF ₃ , CH	H	H	1	-	261 - 262
8	CH, C-CF ₃ , CH, CH	H	H	1	-	223 - 225
9	C-Cl, CH, CH, CH	H	H	1	-	302 - 303
10	CH, CH, C-Cl, CH	H	H	1	-	252 - 253
11	CH, C-Cl, CH, CH	H	H	1	-	263 - 264
12	CH, CH, CH, CH	H	H	1	-	243 - 244
13	C-CH ₃ , CH, CH, CH	H	H	1	-	303 - 304
14	CH, CH, C-CH ₃ , CH	H	H	1	-	182 - 183
15	CH, C-CH ₃ , CH, CH	H	H	1	-	237 - 239
16	CH, CH, C-CH ₂ CH ₃ , CH	H	H	1	-	224 - 226
17	CH, CH, C-CH(CH ₃) ₂ , CH	H	H	1	-	275 - 278
18	CH, C-C(CH ₃) ₃ , CH, CH	H	H	1	-	234 - 236
19	CH, CH, C-C(CH ₃) ₃ , CH	H	H	1	-	244 - 245
20	C-CH ₃ , CH, CH, C-CH ₃	H	H	1	-	286 - 288
21	CH, C-SO ₂ -CH ₃ , CH, CH	H	H	1	-	275 - 277

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ₁	R ₂	m	Configuration [α] _D ²⁰ (°); g/100mL; solvant	PF (°C)
22	CH, CH, C-SCH ₃ , CH	H	H	1	-	222 - 223
23	CH, CH, C-CF ₃ , N	H	H	1	-	272 - 273
24	CH, C-CF ₃ , CH, N	H	H	1	-	247 - 249
25	CH, C-F, CH, N	H	H	1	-	242 - 243
26	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	Pureté énantiomérique = 94% ; Tr = 14,5 mn *	267 - 268
27	CH, C-CF ₃ , CH, CH	H	H	2	-	262 - 263
28	CH, CH, C-CF ₃ , CH	OH	H	1	-2,614°, c = 0,306 ; DMSO	269 - 271
29	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	(+ / -)	254 - 255
30	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Ph	H	1	(+ / -)	129 - 130
31	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Me	Me	1	-	212 - 213
32	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	Pureté énantiomérique = 92% , Tr = 8,7 mn *	510 *
33	CH, C-CF ₃ , CH, CH	N(CH ₃) ₂	H	1	-0,86, c = 0,558 ; Méthanol	203 - 205
34	CH, C-F, CH, CH	NH ₂	H	1	(+ / -)	218 - 220
35	CH, C-F, CH, CH	NHAc	H	1	(+ / -)	282 - 283
36	CH, C-CF ₃ , CH, N	OH	H	1	-3,367 ; c = 0,398 DMSO	279 - 280
37	CH, CH, C-CF ₃ , CH	F	H	1	+33,10°, c = 0,113 ; MeOH	512 **
38	CH, C-CF ₃ , CH, CH	NH ₂	H	1	non déterminé	509 **

** Valeur [MH]⁺ mesurée par spectrométrie de masse

* Les temps de rétention (Tr) ont été mesurés par HPLC chirale sur une colonne Chiralpak AD-H (250*4,6 mm ; 3,5 µM), en utilisant une solution d'éthanol et de Diéthylamine 1000 / 1 comme éluant , à température ambiante, avec un débit de 0,8 mL/mn , détection à 220 nm, en injectant 10 µL d'une solution dans l'éthanol.

Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

Ces composés présentent une activité antagoniste ou agoniste vis-à-vis des récepteurs TRPV1 (ou VR1).

Test d'inhibition du courant induit par la capsaïcine sur les DRG de rat

- 5 - Culture primaire de cellules de ganglions de racine dorsale (DRG) de rat :

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1.

- Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de ratons de 1 jour. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 µg/mL gentamicine et 50 ng/mL de NGF, puis déposées sur des lamelles de verre recouvertes de laminine ($0,25 \times 10^6$ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂ et 95% d'air. De la cytosine β-D-arabinoside (1 µM) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie :

- Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont placées sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X. Les chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 mL/min) à l'aide d'un distributeur de solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique, constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

- L'application d'une solution de capsaïcine 300 nM provoque sur les cellules de DRG (voltage fixé à -70 mV) un courant cationique entrant. Afin de minimiser la désensibilisation des récepteurs, l'intervalle d'une minute minimum entre deux

applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la
réponse capsaïcine seule), les composés de l'invention à tester sont appliqués seuls à
une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 1 nM) pendant une durée de
4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests « capsaïcine + composé » sont
5 réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en
pourcentage d'inhibition de la réponse capsaïcine contrôle.
Dans le cas des composés antagonistes VR1, les pourcentages d'inhibition de la
réponse capsaïcine (1µM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les
plus actifs de l'invention testés à des concentrations de 0,1 à 10 nM. Ce sont donc des
10 antagonistes efficaces des récepteurs de type TRPV1. Le tableau 3 donne un exemple
de pourcentage d'inhibition obtenu avec les composés de l'invention.

Tableau 3

15

N° composé	% inhibition en patch DRG
1	69 % (10 nM)

Douleur induite par l'administration intraplantaire de capsaïcine chez la souris.

20

L'injection intraplantaire de capsaïcine chez la souris produit rapidement un
comportement nociceptif de courte durée, qui se traduit par des léchages, des
mordillements et un fléchissement de la patte administrée. Ces réponses nociceptives
sont probablement liées à activation des récepteurs TRPV1 locaux par la capsaïcine.

Méthodologie :

25

La (E)-capsaïcine est initialement diluée à 3 mg/ml dans du DMSO, puis diluée à
nouveau pour son utilisation finale à 1,5 µg / 20µl dans du sérum physiologique.
L'administration de solvant n'a aucun effet sur le comportement de la souris. La
capsaïcine est injectée dans une des pattes arrière de l'animal, au niveau de la face
supérieure.

30

Les composés à tester sont administrés par voie orale 120 minutes avant l'injection de
capsaïcine. Deux heures après l'administration des composés, les souris sont placées
dans un bûcher en verre. Le comportement nociceptif des animaux est alors
immédiatement évalué par l'expérimentateur et la durée des manifestations

65

comportementales induites par la capsaïcine est chronométrée pendant une période de 2 minutes (léchages et mordilllements, fléchissement total ou partiel de la patte injectée).

5 Pour chaque composé, est déterminée une inhibition correspondant à la moyenne des réponses nociceptives induites par la capsaïcine, en réponse à une dose de produit étudié (exprimée en mg/kg) administrée par voie orale sur un échantillon d'un nombre déterminée de souris (n).

Le tableau 4 donne un exemple de pourcentage d'inhibition obtenu avec les composés de l'invention.

10

Tableau 4

N° composé	Dose	n	% inhibition des réponses nociceptives induites par la capsaïcine
29	30 mg/kg	10	63 % (+/- 11%)

15 Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

Les composés de l'invention peuvent être utiles pour prévenir ou traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

20

Ainsi, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent au moins un composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate dudit composé.

25 Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention et/ou le traitement de la douleur et de l'inflammation, de la douleur chronique, neuropathique (traumatique, diabétique, métabolique, infectieuse, toxique, induite par un traitement anticancéreux ou iatrogène), (ostéo-) arthritique, rhumatismale, des fibromyalgies, de la douleur du dos, de la douleur liée au cancer, de la névralgie faciale, des céphalées, de la migraine, de la douleur dentaire, de la
30 brûlure, du coup de soleil, de la morsure ou de la piqûre, de la névralgie post-herpétique, de la douleur musculaire, de la compression nerveuse (centrale et/ou

périphérique), des traumatismes de la moelle et/ou du cerveau, de l'ischémie (de la moelle et/ou du cerveau), de la neurodégénérescence, des accidents vasculaires hémorragiques (de la moelle et/ou du cerveau), de la douleur post-accident.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter

5 les désordres métaboliques tels que le diabète et l'obésité.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter les désordres urologiques tels que l'hyperactivité de la vessie, l'hyperreflexie vésicale, l'instabilité vésicale, l'incontinence, la miction d'urgence, l'incontinence urinaire, la cystite, la colique néphrétique, l'hypersensibilité pelvienne et la douleur pelvienne.

10 Les composés de l'invention peuvent être utiles pour prévenir et/ou traiter les désordres gynécologiques comme la vulvodynie, les douleurs liées aux salpingites, aux dysménorrhées.

On peut également utiliser ces produits pour prévenir et/ou traiter les désordres gastro-intestinaux tels que le désordre du réflexe gastro-œsophagique, l'ulcère de l'estomac,

15 l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle, la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'œsophagite, la colique hépatique.

De même, les produits de la présente invention peuvent être utiles dans la prévention et/ou le traitement des désordres respiratoires tels que l'asthme, la toux, la maladie pulmonaire obstructive chronique (COPD), la bronchoconstriction et les désordres

20 inflammatoires.

Ces produits peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, la zona.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour traiter la dépression.

Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés pour traiter les maladies du

25 système nerveux central telles que la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, et la maladie de Huntington.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé selon

30 l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvate dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

67

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

- 5 Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale. Ces compositions peuvent être administrées sous forme unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques. Elles sont destinées à être administrées aux animaux et
- 10 aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies citées 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

15 et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraculaire, intranasale, 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,

20 pommades ou lotions.

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
25	Mannitol	223,75 mg
	Croscaramellose sodique	6,0 mg
	Amidon de maïs	15,0 mg
	Hydroxypropyl-méthylcellulose	2,25 mg
	Stéarate de magnésium	3,0 mg

30

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,001 à 30 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

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

35 appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

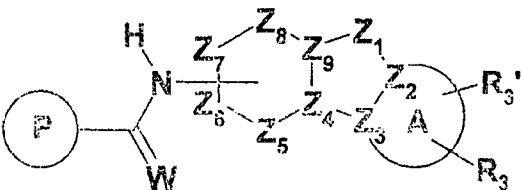
habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

- 5 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués, telles que mentionnées précédemment.

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

REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



(I)

dans laquelle :

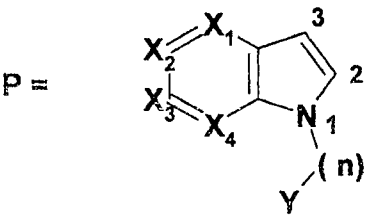
A. représente, avec la liaison Z₂-Z₃ du bicyclic auquel il est fusionné, un groupe C₄-C₇-cycloalkyle, un hétéroaryle monocyclique ou un hétérocycle monocyclique de 4 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N, y compris les atomes Z₂ et Z₃ ;

Z₁, Z₅, Z₆, Z₇ et Z₈ représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote, un atome de carbone ou un groupe C-R₂ ;

Z₂, Z₃, Z₄ et Z₉ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un atome de carbone et Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ et Z₉ forment ensemble un hétéroaryle bicyclique lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I) par les positions Z₆, Z₃, Z₇ ou Z₉ quand ces positions correspondent à un atome de carbone, l'un au moins des Z₁, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ et Z₉ correspondant à un atome d'azote ;

W représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

P représente un groupe indolylo, pyrrolo[2,3-c]pyridinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-b]pyridinyle ou pyrrolo[3,2-c]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :



X₁, X₂, X₃, X₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C-R₁ ; quand l'un des X₁, X₂, X₃ ou X₄ représente un atome d'azote, alors les trois autres représentent un groupe C-R₁ ;

- R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, aryloxy- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryloxy- C_1-C_6 -alkyle, aryl- C_1-C_3 -alkylénoxy- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylénoxy- C_1-C_6 -alkyle, arylthio- C_1-C_6 -alkyle, hétéroarylthio- C_1-C_6 -alkyle, aryl- C_1-C_3 -alkylène-thio- C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylène-thio- C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_4R_5$, nitro, NR_4R_5 , C_1-C_6 -thioalkyle, C_3-C_7 -cycloalkylthio, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène-thio, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)-C_3-C_7$ -cycloalkyle, $-S(O)-C_1-C_3$ -alkylène- C_3-C_7 -cycloalkyle, C_1-C_6 -alkyle- $S(O)_2$, C_1-C_6 -fluoroalkyle- $S(O)_2$, C_3-C_7 -cycloalkyl- $S(O)_2$, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène- $S(O)_2$, $SO_2NR_4R_5$, SF_5 , $NR_6C(O)R_7$, $NR_6SO_2R_8$, $C(O)NR_4R_5$, $OC(O)NR_4R_5$, aryle, hétéroaryle, aryl- C_1-C_3 -alkylène, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio, les groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R_9 , identiques ou différents l'un de l'autre ;
- n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
- Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, hydroxy, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène-O-, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_4R_5$, nitro, NR_4R_5 , C_1-C_6 -thioalkyle, thiol, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, $SO_2NR_4R_5$, $NR_6C(O)R_7$, $NR_6SO_2R_8$, $C(O)NR_4R_5$, $OC(O)NR_4R_5$, aryle- C_1-C_3 -alkylène ou aryle, hétéroaryl- C_1-C_3 -alkylène ou hétéroaryle, les groupes aryle et hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- R_2 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_3-C_7 -cycloalkyloxy, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylénoxy, thiol, $-S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, hydroxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy ;
- R_3 et R_3' représentent les substituants de A à l'exclusion des substituants des atomes Z_2 et Z_3 ;
- R_3 et R_3' , représentant, indépendamment l'un de l'autre, lorsqu'ils sont portés par un atome de carbone, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyl- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle,

- hydroxyle, thiol, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, aryle-C(O)-O-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-O, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-O-, oxo, thio, NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- 5 ou bien R₃ et R₃' forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupe C₃-C₇-cycloalk-1,1-diyle ;
- 10 ou
- R₃ et R₃', représentent indépendamment l'un de l'autre, lorsqu'ils sont portés par un atome d'azote, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- 25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₃-alkylène ou aryle, ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, hydroxy, C₁-C₆-alkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-
- 30
- 35

cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₃-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;

- 5 R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- 10 ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe C(O) qui les portent ;

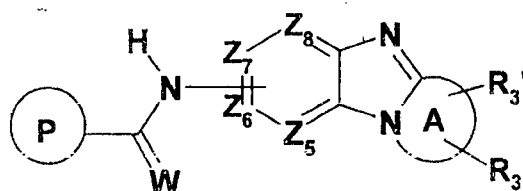
- R₈ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle,
- 15 C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- ou R₈ et R₉ forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe S(O)₂ qui les portent ;

- R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, NF₄R₉, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène ;

le ou les atomes de soufre de l'hétérocycle A pouvant être sous forme oxydée (S(O) ou S(O)₂) ;

- 25 le ou les atomes d'azote pouvant éventuellement être sous forme oxydée (N-oxyde) à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvato.

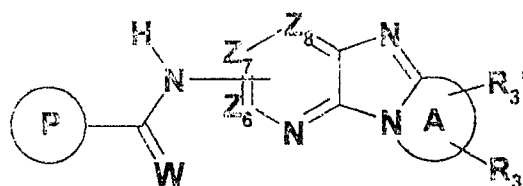
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (Ia) :



(Ia)

5 A, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, P, W, R₃ et R₃' étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (Ib) :



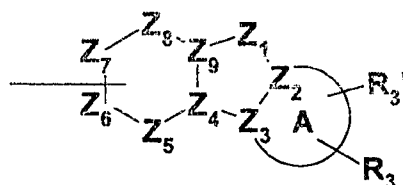
(Ib)

Z₅, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone ou un groupe C-R₂ ; l'un des Z₅, Z₇ ou Z₈ correspond à un atome de carbone et est lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (Ib) ;

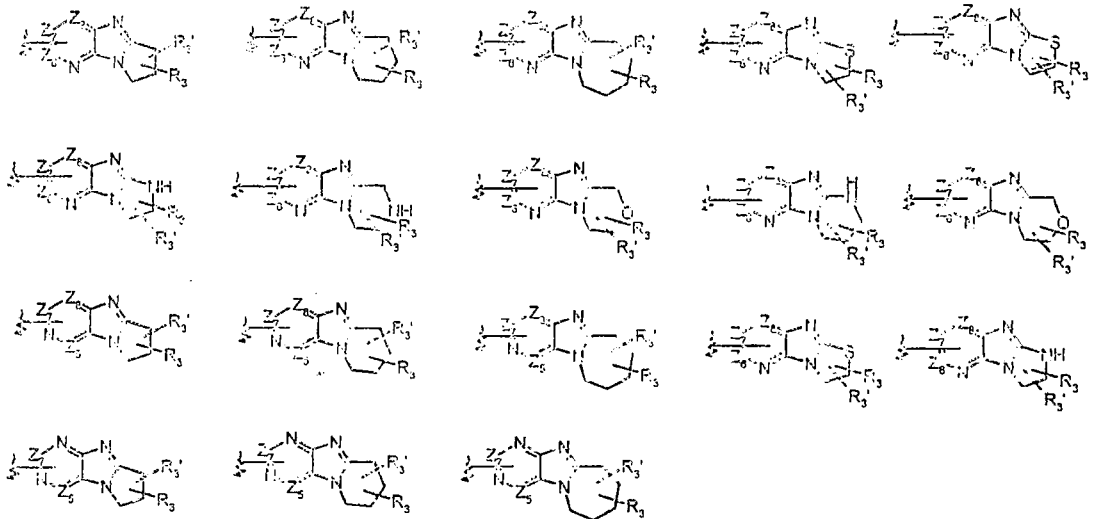
15 A, P, W, R₂, R₃ et R₃' étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

4. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le groupe

20



est choisi parmi :



Z_5 , Z_6 , Z_7 et Z_8 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I), ou un groupe $C-R_2$;

R_2 , R_3 et R_3' étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

5

5. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R_2 représente un atome d'hydrogène ;

R_3 et R_3' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, hydroxyle, C_1-C_6 -alkyle- $C(O)-O-$, NF_2R_5 , $NR_6C(O)R_7$ ou aryle ;

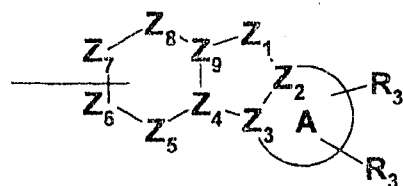
10

R_4 et R_5 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ;

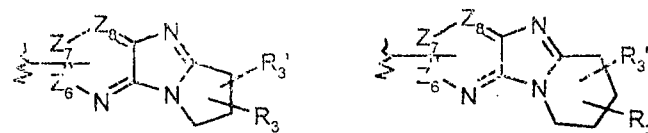
R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle.

15

6. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le groupe



est choisi parmi :

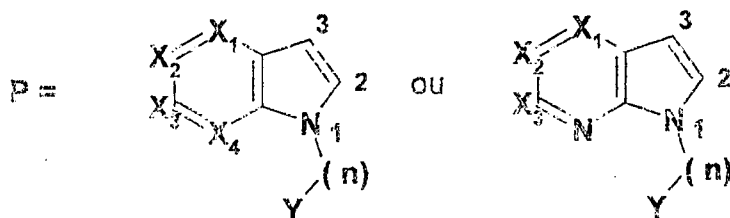


20

- Z_3 , Z_7 et Z_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I), ou un groupe $C-R_2$;
 R_2 représente un atome d'hydrogène ;
 R_3 et R_3' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, hydroxyle, C_1-C_6 -alkyle- $C(O)-O-$, NP_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$ ou aryle ;
 P_4 et P_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ;
 P_6 et P_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
10 groupe C_1-C_6 -alkyle.

7. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que W représente un atome d'oxygène.

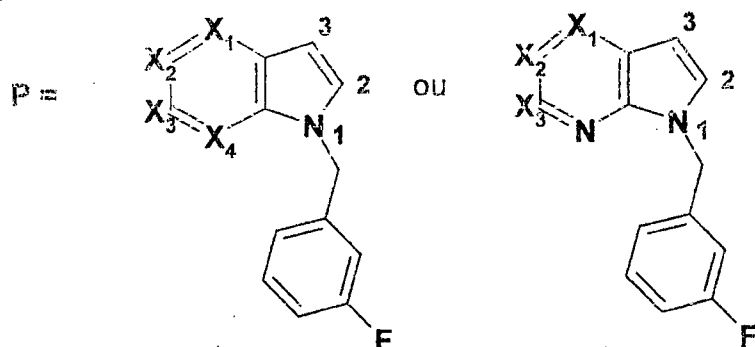
- 15 3. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que P représente un groupe indolyle ou pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :



- 20 X_1, X_2, X_3, X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_1$;
 R_1 , Y et n étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.
8. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1-C_6 -alkyle,
25 C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -thioalkyle, C_1-C_6 -alkyle- $S(O)_2-$.
10. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que n est égal à 1.
- 30 11. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que Y représente un aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

12. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que

P représente un groupe indolyle ou pyrrole[2,2-b]pyridinyle tel que représenté ci-dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :

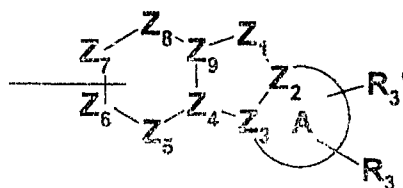


X_1, X_2, X_3, X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_1$;

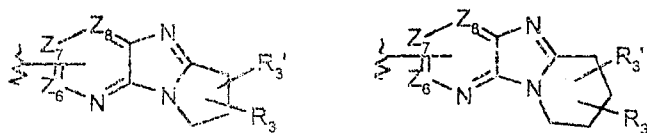
R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1 - C_6 -allyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -thioalkyle, C_1 - C_6 -alkyle- $S(O)_2$.

13. Composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que

le groupe



est choisi parmi :



Z_6, Z_7 et Z_8 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone lié à l'atome d'azote de l'amide ou du thioamide de formule (I), ou un groupe $C-R_2$;

R_2 représente un atome d'hydrogène ;

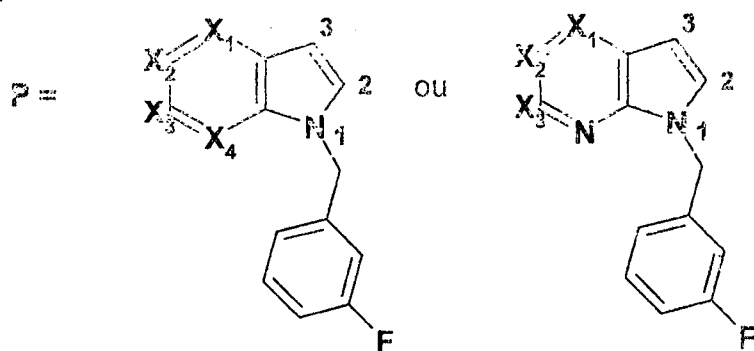
R_3 et R_3' sont portés par un atome de carbone et représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, hydroxyle, C_1 - C_6 -allyle- $C(O)-O-$, NR_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$ ou aryle ;

R_4 et R_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ;

R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle.

5 W représente un atome d'oxygène ;

P représente un groupe indolyloxy ou pyrrolo[2,3-*b*]pyridinyle tel que représenté ci dessous, lié en position C-2 au carbonyle de l'amide ou au thiocarbonyle du thioamide de formule (I) :

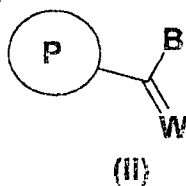


10 X_1, X_2, X_3, X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C-R_1$;

R_1 est choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -thioalkyle, C_1 - C_6 -alkyle- $S(O)_2$.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications

15 1 à 13, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (II) :

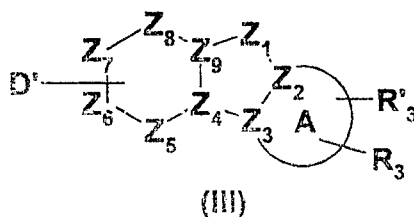


25

dans laquelle P et W sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

avec un composé de formule générale (III),

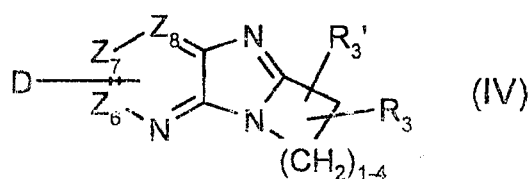
30



dans laquelle A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ et R₃' sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1,

- quand B représente un groupe C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, aryle-C₁-C₃-alkylénoxy, avec un amidure du composé de formule générale (III), au reflux d'un solvant, l'amidure d'aluminium du composé de formule générale (III) étant préparé par action préalable du triméthylaluminium sur le composé de formule générale (III), dans laquelle D' représente un groupe NH₂ ;
- quand B représente un groupe hydroxyle et W représente un atome d'oxygène, soit par transformation de la fonction acide carboxylique en halogénure d'acide puis par réaction du composé de formule générale (II), dans laquelle B représente un atome de chlore et W représente un atome d'oxygène, avec le composé de formule générale (III), dans laquelle D' représente un groupe NH₂, en présence d'une base ;
- soit par couplage du composé de formule générale (II) avec les composés de formule générale (III), dans laquelle D' représente un groupe NH₂, en présence d'un agent de couplage et d'une base dans un solvant ;
- quand B représente un groupe NH₂ et W représente un atome d'oxygène, par réaction du composé de formule générale (II) avec le composé de formule générale (III), dans laquelle D' correspond à un groupe partant, en présence d'un sel de cuivre en quantité catalytique, en présence d'une quantité catalytique d'un ligand du cuivre, le tout en présence d'une base dans un solvant.

15. Composé de formule (IV)



dans laquelle

- Z₆, Z₇ et Z₈ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome de carbone ou un groupe C-R₂ ; l'un des Z₆, Z₇ et Z₈ correspond à un atome de carbone et porte le groupe D ;
- D représente un atome d'halogène ou un groupe NH₂ ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- R₃ et R₃' représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-allyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, thiol, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-

- cycloalkyl-C₁-C₆-alkylénoxy, aryle-C(O)-O-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-O-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-O-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-O-, oxo, thio, NR₄R₅, NF₆C(O)R₇, hétéroaryle ou aryle ; les groupes hétéroaryle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- ou bien R₃ et R₃' forment ensemble, avec l'atome de carbone qui les porte, un groupe C₃-C₇-cycloalk-1,1-diyle.
- 10 R₄ et R₅, représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle, ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un
- 15 groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, hydroxy, C₁-C₆-alkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;
- 20 R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ; le groupe aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;
- ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote et le groupe C(O) qui les portent.
- 30
16. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).
- 35

17. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

5

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

- 10 19. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une des revendications 1 à 13 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres métaboliques, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastro-intestinaux, les désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le
- 15 zona, la dépression, les maladies du système nerveux central.

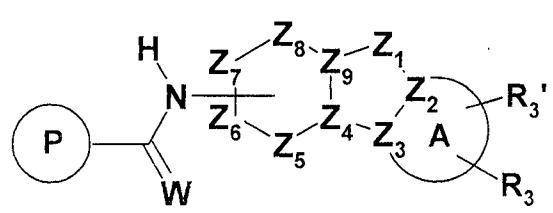
Derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicas, su preparación y su aplicación en la terapéutica.

Las patentes internacionales WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144 y
5 WO2007/010138 describen derivados de N-heteroaril-carboxamidas bicíclicas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores del tipo TRPV1 (o VR1).
Todavía existe la necesidad de encontrar nuevos antagonistas para los receptores de tipo TRPV1.
10 La presente invención responde a esta necesidad proporcionando derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicas que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

Un primer objeto de la invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula
15 general (I) descrita a continuación.
Otro objeto de la invención se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I).
Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de compuestos de la fórmula general (I) especialmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

20

Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I) :



(I)

en la que :

25

A representa, con el enlace Z₂-Z₃ del bicyclo al que está unido, un grupo cicloalquilo C₄-C₇, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluidos los átomos Z₂ y Z₃ ;

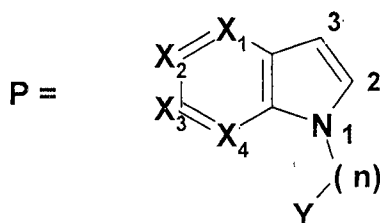
30

Z_1, Z_5, Z_6, Z_7 y Z_8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno, un átomo de carbono o un grupo $C-R_2$;

Z_2, Z_3, Z_4 y Z_9 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono y $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 forman juntos un heteroarilo bicyclico unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (I) por las posiciones Z_5, Z_6, Z_7 o Z_8 cuando estas posiciones corresponden a un átomo de carbono, correspondiendo uno al menos de Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8 y Z_9 a un átomo de nitrógeno;

10 W representa un átomo de oxígeno o de azufre;

P representa un grupo: indolilo, pirrolo[2.3-c]piridinilo, pirrolo[2.3-b]piridinilo, pirrolo[3.2-b]piridinilo o pirrolo[3.2-c]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :



15

X_1, X_2, X_3, X_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C-R_1$; cuando uno de X_1, X_2, X_3 o X_4 representa un átomo de nitrógeno, entonces los otros tres representan un grupo $C-R_1$;

20

R_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]- alquilen C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , ariloxi- alquilo C_1-C_6 , heteroariloxi- alquilo C_1-C_6 , aril-[alquilen C_1-C_3]oxi-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-[alquilen C_1-C_3]oxi-alquilo C_1-C_6 , ariltio-alquilo C_1-C_6 , heteroariltio-alquilo C_1-C_6 , aril-[alquilen C_1-C_3]-tio-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-[alquilen C_1-C_3]-tio-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , ciano, $C(O)NP_4P_5$, nitro, NP_4P_5 , tioalquilo C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]tio, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-tio, $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -cicloalquilo C_3-C_7 ,

25

$-S(O)$ -[alquilen C_1-C_3]-cicloalquilo C_3-C_7 , [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2$ -, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2$ -, [cicloalquil C_3-C_7] $S(O)_2$ -, [cicloalquil C_3-C_7][alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2$ -, $SO_2NP_4P_5$, SF_6 ,

30

$NP_6C(O)P_7$, $NP_3SO_2P_8$, $C(O)NP_4P_5$, $OC(O)NP_4P_5$, arilo, heteroarilo, aril-alquilen C_1-C_6 , heteroaril-alquilen C_1-C_6 , ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando los grupos

heteroarilo o arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes R_9 , idénticos o diferentes entre sí ;

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

5

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-O-, fluoroalcoxi C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_4R_5$,
 10 nitró, NP_4R_5 , tioalquilo C_1-C_6 , tiol, $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , SO_2/NP_4R_5 , $NP_6C(O)P_7$, $NP_6SO_2P_8$, $C(O)NP_4R_5$, $OC(O)NP_4R_5$, aril-alquileno C_1-C_5 o arilo, heteroaril-alquileno C_1-C_5 o heteroarilo, estando los grupos arilo y heteroarilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 ,
 15 alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitró o ciano ;

R_2 representa, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, tiol, $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 ,
 20 $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , hidroxil, fluoroalcoxi C_1-C_6 ;

R_3 y R_3' representan los sustituyentes de A con exclusión de los sustituyentes de los átomos Z_2 y Z_3 ;

25

R_3 y R_3' , representan, independientemente uno de otro, cuando los soporta un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxil, tiol, alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, aril- $C(O)-O-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-O-$, fluoro[alquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$ oxi, tio, NP_4R_5 , $NP_6C(O)P_7$, heteroarilo o arilo ; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitró o ciano

30

o bien R_3 y R_3' forman juntos, con el átomo de carbono que los soporta, un grupo [cicloalquil C_3-C_7]-1,1-diilo ;

o

R_3 y R_3' , representan independientemente uno de otro, cuando son soportados por un átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquilenó C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , aril- $C(O)-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-$, aril- $S(O)-$, [alquil C_1-C_6]- $S(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $S(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)-$, aril- $S(O)_2-$, [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2-$, [alquil C_1-C_6]- $O-C(O)-$, aril-[alquil C_1-C_3]- $O-C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $O-C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $O-C(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $O-C(O)-$, aril- $O-C(O)-$, heteroaril- $O-C(O)-$, heteroarilo o arilo ; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquilenó C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano;

R_4 y R_5 , representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquilenó C_1-C_3 , aril-alquilenó C_1-C_5 o arilo o R_4 y R_5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un grupo: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando el grupo NR_4R_5 eventualmente sustituido por un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquilenó C_1-C_3 , aril-alquilenó C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, aril- $S(O)_2-$, [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2-$, aril- $C(O)-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-$, hidroxil, [alquil C_1-C_6]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalquilo C_1-C_6 , ariloxi-alquilenó C_1-C_6 , ariloxi, heteroariloxi-alquilenó C_1-C_6 , heteroariloxi ;

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquilenó C_1-C_3 , aril-[alquilenó C_1-C_6] o arilo ; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo

C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano

o P₆ y P₇ forman juntos una lactama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo C(O) que los soporta;

5

P₈ representa un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, aril-[alquileo C₁-C₆] o arilo; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano

10

o P₆ y P₈ forman juntos una sultama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo S(O)₂ que los soporta;

15

P₉ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NP₄P₆, P₄P₅N-alquileo C₁-C₃.

20

En los compuestos de fórmula general (I):

- el o los átomos de azufre del heterociclo A pueden estar en forma oxidada (S(O) o S(O)₂);
- el o los átomos de nitrógeno pueden estar eventualmente en forma oxidada (N-óxido).

25

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

30

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

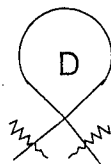
Estas sales pueden prepararse con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o aislamiento de los compuestos de fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir igualmente en forma de hidratos o de solvatos, es decir, en forma de asociaciones o de combinaciones con una o varias moléculas de agua o con un disolvente. Tales hidratos y solvatos forman parte igualmente de la invención.

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

- átomo de halógeno : flúor, cloro, bromo o yodo ;
- C_1-C_z : una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, donde t y z pueden tomar los valores de 1 a 7; por ejemplo C_1-C_3 es una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo: grupo alifático saturado, lineal o ramificado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tero-tiobutilo, pentilo, etc;
- alquilenol: grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquilenol C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno;
- cicloalquilo: grupo alquilo cíclico, saturado o parcialmente insaturado. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc ;
- un cicloalqu-1,1-diilo: un grupo del tipo



- en el que D representa un grupo cicloalquilo;
- fluoroalquilo: grupo alquilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;
- alcoxi: radical -O-alquilo donde el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente ;
- fluoroalcoxi: grupo alcoxi en el que uno o varios átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un átomo de flúor ;
- tioalquilo o alquil-tio : radical -S-alquilo donde el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- arilo: grupo aromático mono o bicíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo arilo, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;

- heterociclo: grupo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 4 a 8 eslabones, que comprende de 1 a 5 heteroátomos elegidos entre O, S o N.

Como ejemplos de heterociclos, se pueden citar los grupos: azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, homopiperazino, dihidrooxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo o, tetrahidropiridinilo, tetrahidro[1.2]oxazina tetrahidro[1.3]oxazina, tetrahidro[1.4]oxazina, [1.3]oxazepina o [1.4]oxazepina.

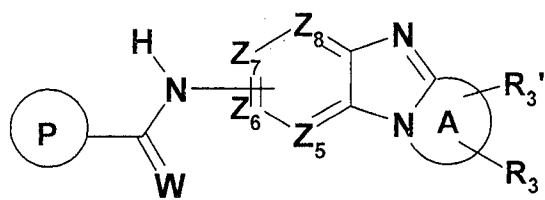
- heteroarilo : grupo mono o bicíclico aromático de 5 a 12 eslabones que contiene de 1 a 5 heteroátomos elegidos entre O, S o N.

- 10 Como ejemplos de heteroarilo monocíclico, se pueden citar los grupos: imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo;

Como ejemplos de heteroarilo bicíclico, se pueden citar los grupos: indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoaxazolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotiazolilo, pirrolo[2.3-*c*]piridinilo, pirrolo[2.3-*b*]piridinilo, pirrolo[3.2-*b*]piridinilo, pirrolo[3.2-*c*]piridinilo, pirrolo[1.2-*a*]piridinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pirrolo[1.2-*a*]imidazolilo, imidazo[1.2-*a*]piridinilo, imidazo[1.2-*a*]piridazinilo, imidazo[1.2-*c*]pirimidinilo, imidazo[1.2-*a*]pirimidinilo, imidazo[1.2-*a*]pirazinilo, imidazo[4.5-*b*]pirazinilo, imidazo[4.5-*b*]piridinilo, imidazo[4.5-*c*]piridinilo, pirazolo[2.3-*a*]piridinilo, pirazolo[2.3-*a*]pirimidinilo, pirazolo[2.3-*a*]pirazinilo.

- 20
- « oxo » significa « =O »;
 - « tio » significa « =S ».

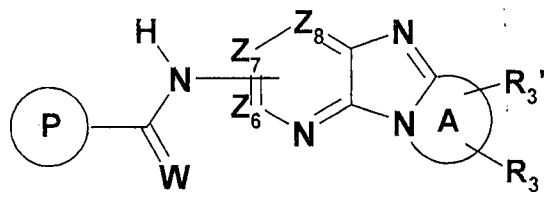
Entre los compuestos de fórmula general (I), un primer grupo de compuestos está constituido por los compuestos que responden a la fórmula general (Ia) :



(Ia)

siendo A, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, P, W, R₃ y R₃' tal como se define en la fórmula general (I).

- 30 Entre los compuestos de fórmula general (I), un segundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos que responden a la fórmula general (Ib) :

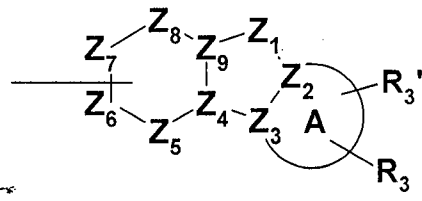


(Ib)

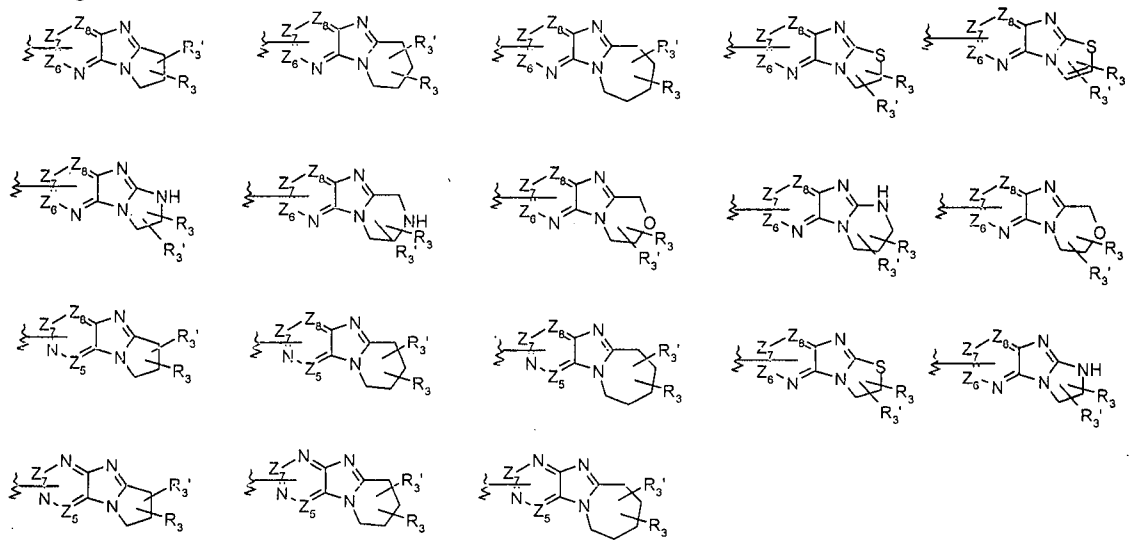
5 Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono o un grupo C-P₂; uno de Z₆, Z₇ o Z₈ corresponde a un átomo de carbono y está unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (Ib); siendo A, P, W, P₂, P₃ y P₃' tal como se define en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los que el grupo

10



se elige entre:



15 Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo C-P₂; siendo P₂, P₃ y P₃' tal como se define en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I), un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

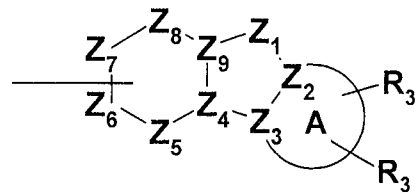
R_3 y R_3' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, [alquil C_1-C_6]-C(O)-O-, NR_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$ o arilo ;

R_4 y R_5 , representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 .

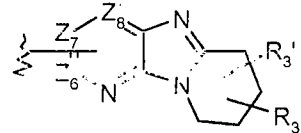
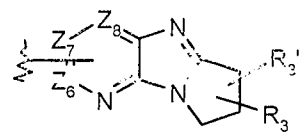
10

Entre los compuestos de fórmula general (I), un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales el grupo



15

se elige entre:



Z_6 , Z_7 y Z_8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo $C-R_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

20

R_3 y R_3' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, [alquil C_1-C_6]-C(O)-O-, NR_4R_5 , $NR_6C(O)R_7$ o arilo ;

R_4 y R_5 , representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 .

25

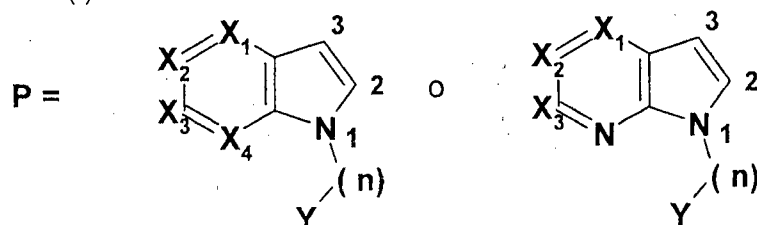
Entre los compuestos de fórmula general (I), un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales W representa un átomo de oxígeno.

30

Entre los compuestos de fórmula general (I), un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales

P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-*b*]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :

5



X_1, X_2, X_3, X_4 representan, independientemente uno de otro, un grupo C- R_1 ;
siendo R_1 y n tal como se define en la fórmula general (I).

10 Entre los compuestos de fórmula general (I), un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales

R_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-.

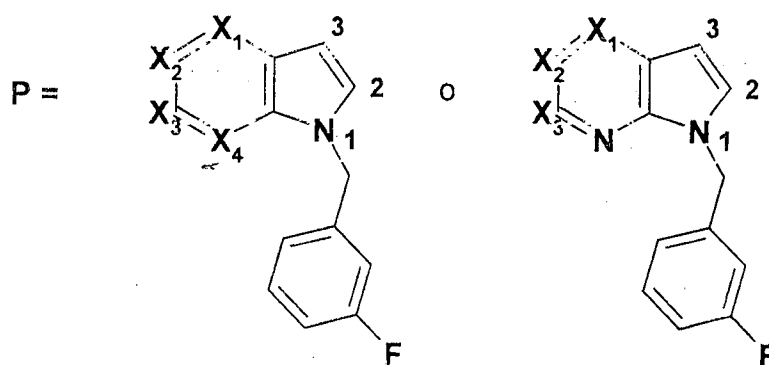
15 Entre los compuestos de fórmula general (I), un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales n es igual a 1.

Entre los compuestos de fórmula general (I), un décimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales Y representa un arilo, más en particular un fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, más en particular de flúor.

20

Entre los compuestos de fórmula general (I), un undécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales

25 P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-*b*]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :

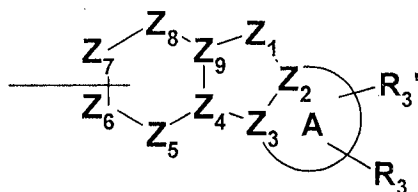


X_1, X_2, X_3, X_4 representan, independientemente uno de otro, un grupo $C-P_1$;

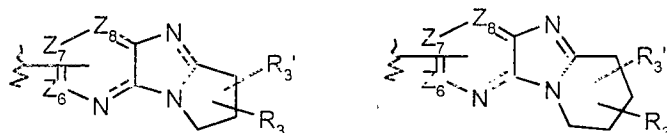
P_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2$ -.

5

Entre los compuestos de fórmula general (I), un duodécimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) para los cuales el grupo



10 se elige entre:



Z_6, Z_7 y Z_8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo $C-R_2$;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

15 R_3 y R_3' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$, HP_4P_5 , $HP_6C(O)P_7$ o arilo;

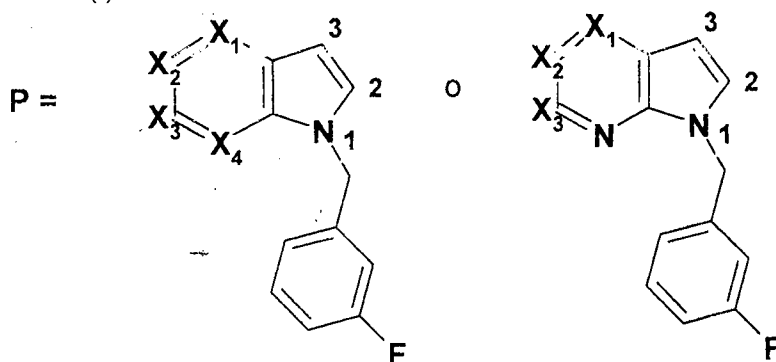
P_4 y P_5 , representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 .

20

W representa un átomo de oxígeno;

P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-*b*]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :



5 X_1, X_2, X_3, X_4 representan, independientemente uno de otro, un grupo C- R_1 ;

R_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I), un trigésimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I) en la que a la vez P y/o W y/o Z₁ y/o Z₂ y/o Z₃ y/o Z₄ y/o Z₅ y/o Z₆ y/o Z₇ y/o Z₈ y/o Z₉ y/o A y/o P₃ y/o P₃' son tal como se define en los grupos definidos anteriormente.

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

- 1*H*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1'.2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(3-acetoxi-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1'.2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 • *N*-(2,3-dihidro-3-hidroxi-1*H*-pirrolo[1'.2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-3-oxo-1*H*-pirrolo[1'.2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- (1,2,3,4-tetrahidropirido[1'.2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • (1,2-dihidro-4*H*-oxazino[1,4][4'.3':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- (1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-pirazino[4'.3':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- (3,4-dihidro-2-oxo-1*H*-pirazino[4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- (1,2-dihidro-3-oxo-4*H*-pirimido[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 • (1,2-dihidro-4-oxo-3*H*-pirazino[4',3':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-3-dimetilamino-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-3-fenil-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 • *N*-(2,3-dihidro-1-fenil-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1-(piridin-3-il)-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 • *N*-(2,3-dihidro-2-idroxi-1-metil-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]pirazin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*c*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-*b*]piridazin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]imidazo[1,2-*a*]pirimidin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]pirazolo[2,3-*a*]piridin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]pirazolo[2,3-*a*]pirimidin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-ciclopenta[4,5]pirazolo[2,3-*a*]pirazin-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-4-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-7-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-4-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-4-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-etil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-isopropil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-isopropil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-tercibutil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-tercibutil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-4,7-dimetil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-metilsulfonil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-metiltio-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-trifluorometil-1-[(4-piridil)metil]-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- 10 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- 15 • *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1',2':1,2]imidazo[5,4-*b*]piridin-6-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-carboxamida

- 20 Entre los compuestos de fórmula general (I) objeto de la invención, se pueden citar especialmente los compuestos siguientes:
- *N*-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(6-Acetoxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • *N*-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-4-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 • *N*-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-7-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-4-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-4-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-etil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-isopropil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-tercetil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-tercetil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-4,7-dimetil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-metilsulfonil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 • *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-metiltio-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2.3-*b*]piridin-2-carboxamida

- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- *N*-(7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- 5 • *N*-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(6,7,8,9-tetrahidro-imidazo[1.2-*a*:5.4-*b*]dipiridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- (-)-*N*-(6-Hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 • *N*-(6-Fenil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(6,6-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 • (-)-*N*-(6-Dimetilamino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(6-amino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- *N*-(6-acetilamino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 • (-)-*N*-(6-Hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida
- (+)-*N*-(6-fluoro-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 • *N*-(6-amino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

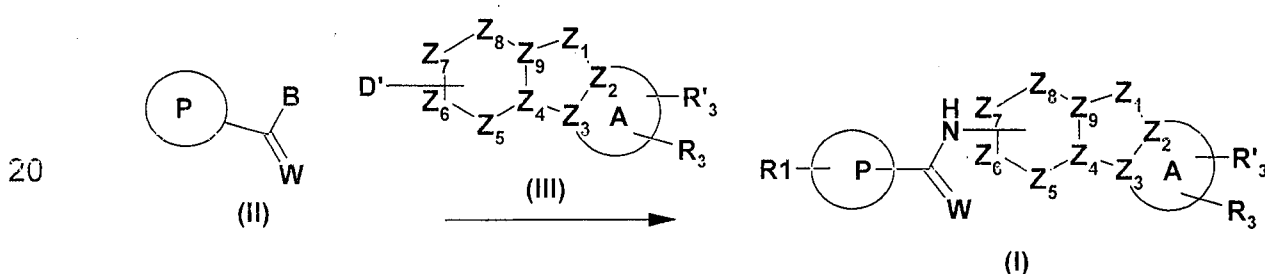
Se entienda por grupo saliente, en el texto que sigue, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con salida de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxi activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos salientes así como

referencias para su preparación en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, 2.001.

Se entiende por grupo protector, en lo que sigue, un grupo que puede ser incorporado momentáneamente a una estructura química con el fin de inactivar temporalmente una parte de la molécula durante una reacción y que puede ser eliminado fácilmente en una etapa posterior de la síntesis. Se dan ejemplos de grupos protectores así como referencias relacionadas con sus propiedades en T. W. Greene, P. G. M. Wutz, 3ª Edición, Wiley Interscience 1.999.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar según el procedimiento ilustrado en el siguiente esquema general 1:

Esquema 1



25 Los compuestos (I) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (II) en la que B representa un grupo alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, aril-[alquilen C₁-C₃]oxi y W y P son tal como se define en la fórmula general (I), con un compuesto de fórmula general (III), en la que D' representa un grupo amiduro y A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ y R₃' son tal como se definió en la fórmula general (I) anteriormente, al reflujo de un disolvente tal como tolueno. Se puede preparar el amiduro de aluminio del compuesto de fórmula general (III) por la acción previa del trimetilaluminio en las aminas de fórmula general (III) en la que D' representa un grupo NH₂.

35 Partiendo de compuestos de fórmula general (II), en la que B representa un grupo hidroxilo, W representa un átomo de oxígeno y P es tal como se define en la fórmula general (I), se puede transformar previamente la función ácido carboxílico en halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido, por ejemplo, por acción del cloruro de tionilo, a reflujo de un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano. Se puede obtener entonces el compuesto de fórmula general (I) por reacción de los compuestos de fórmula general (II), en la que B representa un átomo de cloro, W representa un átomo de

40

oxígeno y P es tal como se define en la fórmula general (I), con el compuesto de fórmula general (III), en la que A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, P₃ y P₃' son tal como se define en la fórmula general (I) anterior y D' representa un grupo NH₂, en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato de sodio.

- 5 Alternativamente, los compuestos de fórmula general (II), en la que B representa un grupo hidroxilo, W representa un átomo de oxígeno y P es como se define en la fórmula general (I), se pueden acoplar con los compuestos de fórmula general (III), en la que A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, P₃ y P₃' son tal como se define en la fórmula general (I) anterior y D' representa un grupo NH₂, en presencia de un agente de acoplamiento tal como: dialquilcarbodiimida, hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxil][tris(pirrolidino)]fosfonio, cianofosfonato de dietilo u otro agente de acoplamiento conocido por el experto en la materia, en presencia de una base como trietilamina, en un disolvente tal como por ejemplo dimetilformamida.
- 10
- 15 Partiendo de compuestos de fórmula general (II), en la que B representa un grupo NH₂, W representa un átomo de oxígeno y P es como se define en la fórmula general (I), el compuesto de fórmula general (I) se puede obtener por reacción con el compuesto de fórmula general (III), en la que A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, P₃ y P₃' son tal como se define en la fórmula general (I) anterior y D' corresponde a un grupo saliente tal como se definió anteriormente, tal que un átomo de bromo o un grupo triflato, por ejemplo según un método análogo al descrito en *J. Am. Chem. Soc.* **2.001**, 123 (31), 7.727 o según los métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia, en presencia de una sal de cobre en cantidad catalítica, en presencia de una cantidad catalítica de un ligando de cobre, tal como una diamina, todo en presencia de una base como carbonato de potasio, en un disolvente tal como dioxano.
- 20
- 25

En el esquema 1, los compuestos de la fórmula general (II) y los otros reactivos, cuando no está descrito su modo de preparación, están comercialmente disponibles, están descritos en la bibliografía o se preparan por analogía con los procedimientos descritos en la bibliografía (D. Finittel *Synthesis* **1.985**, 2, 186; T. M. Williams *J. Med. Chem.* **1.993**, 36 (9), 1.291; la patente japonesa JP2001151771A2; la patente internacional WO2006024776; la patente internacional WO2007010133 por ejemplo).

Los compuestos de fórmula general (II) o (I), sustituidos en el C de un grupo arilo o heteroarilo por un grupo alquilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento,

35

catalizada por un metal tal como paladio o hierro, realizada en los compuestos de las fórmulas generales (II) o (I) correspondientes, sustituidos por un átomo de halógeno, tal como un cloro, en presencia, por ejemplo, de un halogenuro de alquilmagnesio o un halogenuro de alquilo, según los métodos descritos en la bibliografía (A. Furstner et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2.002**, 124(46), 13.856; G. Quéguiner et al., *J. Org. Chem.* **1.998**, 63(9), 2.892) por ejemplo o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (II) o (I), sustituidos en el C de un grupo arilo o heteroarilo por un grupo ciano, arilo o heteroarilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio, llevada a cabo en los compuestos de la fórmula general (II) o (I) correspondientes, sustituidos, por ejemplo, por un átomo de bromo, en presencia de cianuro de trimetilsililo, ácido arilborónico o ácido heteroarilborónico o por otro método descrito en la bibliografía o conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (II) o (I), en las que P está sustituido en el N por un sustituyente P_1 correspondiente a un grupo arilo o heteroarilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como cobre, llevada a cabo en las aminas de fórmula general (II) o (I) correspondientes, en presencia de un halogenuro de arilo o heteroarilo, según el método de Buchwald (S. L. Buchwald et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2.002**, 124, 11.684) o por cualquier otro método descrito en la bibliografía o conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (I) o (II) sustituidos en el C de un grupo arilo o heteroarilo por un grupo NP_4P_5 , NP_6OOP_7 o $NP_6SO_2P_8$, se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general (I) o (II) correspondientes, sustituidos, por ejemplo, por un átomo de bromo, por reacción de acoplamiento respectivamente con una amina, una amida o una sulfonamida en presencia de una base, una fosfina y un catalizador basado en paladio, según los métodos descritos en la bibliografía o conocido por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (I) o (II) sustituidos por un grupo $C(O)NP_4P_5$, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general (I) o (II) correspondientes, sustituidos por un grupo ciano, según métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (I) o (II) sustituidos por un grupo $-S(O)$ -alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de fórmula general (II) o (I) correspondientes, sustituidos por un grupo tioalquilo, según métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (II) o (I), sustituidos por un grupo NP_4P_5 , NP_6COP_7 o $\text{NP}_6\text{SO}_2\text{P}_8$, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmula general (II) o (I) correspondientes, sustituidos por un grupo nitro, por ejemplo por reducción, después acilación o sulfonilación, según los métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (II) o (I), sustituidos por un grupo $\text{SO}_2\text{NP}_4\text{P}_5$ se pueden obtener por un método análogo al descrito en *Pharmazie* **1.990**, 45, 346 o según métodos descritos en la bibliografía o conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (I) o (II) en la que Y representa un átomo de azufre, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) o (II) en las que W representa un átomo de oxígeno, con un reactivo tal como el reactivo de Lawesson.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que P_3 y/o P_3' representan, independientemente uno del otro, un átomo de flúor, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula general (I) correspondientes en la que P_3 y/o P_3' representan, independientemente uno de otro, un grupo hidroxilo, por reacción con un reactivo tal como trifluoruro de dietilaminoazufre o según otros métodos conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de fórmula general (I) en la que P_3 y/o P_3' representan, independientemente uno de otro, un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, [cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$]oxi o [cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_7$]-[alquilen $\text{C}_1\text{-C}_3$]oxi, se pueden obtener por ejemplo, por reacción de los compuestos de fórmula general (I), correspondientes, en la que P_3 y/o P_3' representan, independientemente uno de otro, un grupo hidroxilo, por reacción con un reactivo tal como un halogenuro de alquilo o un sulfato de alquilo en presencia de una base tal como una disolución acuosa de sosa o de carbonato de potasio o según otros métodos conocidos por el experto en la materia.

En cada etapa de la síntesis, se pueden proteger diversos grupos o átomos, por ejemplo un grupo alcohol o amina o un átomo de nitrógeno según otros métodos conocidos por el experto en la materia. Se pueden desproteger a continuación dichos grupos o átomos para conducir al compuesto de fórmula general (I), (II) o (III), según todos los métodos conocidos por el experto en la materia.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula general (I) para los que P_3 corresponde a un grupo protector soportado por un átomo de nitrógeno, tal como un grupo etoxycarbonilo, tertbutiloxycarbonilo o un grupo benziloxycarbonilo, se pueden desproteger según métodos

químicos conocidos por el experto en la materia, para conducir a los compuestos de fórmula general (I) o R_3 es un átomo de hidrógeno.

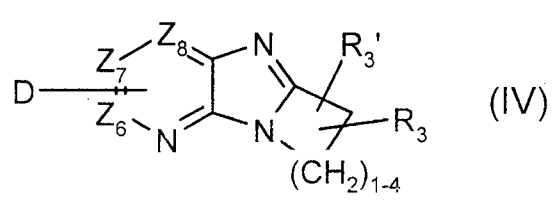
Los compuestos de fórmula general (I) para los que P_3 corresponde a un grupo hidroxí se pueden transformar, según los métodos químicos conocidos por el experto en la materia, para conducir a los compuestos de fórmula general (I) o R_3 corresponde a un grupo aril-
5 $C(O)-O-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-O$ o [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$.

Igualmente los compuestos de fórmula general (I) para los que P_3 corresponde a un grupo NH_2 se pueden transformar, según los métodos químicos conocidos por el experto en la materia, para conducir a los compuestos de fórmula general (I) o P_3 corresponde a un grupo $NR_6C(O)P_7$ con P_6 y P_7 tal como se define en la fórmula general de (I).

Los compuestos de fórmula general (I), para los que P_3 corresponde a un grupo hidroxí soportado por un carbono asimétrico de configuración determinada, se pueden transformar en compuestos de fórmula general (I), para los que P_3 corresponda a un grupo hidroxí soportado por un carbono asimétrico de configuración invertida, por una
15 secuencia de reacción en dos etapas conocidas por el experto en la materia. En un primer momento, se puede transformar el grupo hidroxí en grupo éster por reacción con un ácido carboxílico tal como ácido benzoico o ácido acético, en presencia de un reactivo, tal como azodicarboxilato de etilo y una fosfina tal como trietilfosfina, todo en disolución
20 en un disolvente tal como tetrahidrofurano. En segundo lugar, se puede hidrolizar el grupo éster así obtenido, por ejemplo en presencia de una disolución acuosa de sosa, para conducir a los compuestos de fórmula general (I), para los que P_3 corresponde a un grupo hidroxí soportado por un carbono asimétrico de configuración invertida.

25 Los compuestos de fórmula general (III) son útiles como compuestos intermedios de síntesis de compuestos de fórmula (I).

Entre los compuestos de fórmula general (III), la invención según otro de sus aspectos, tiene por objeto igualmente los compuestos de fórmula general (IV)



en la que:

Z_6 , Z_7 y Z_8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono o un grupo $C-P_2$; uno de Z_6 , Z_7 y Z_8 corresponde a un átomo de carbono y soporta el grupo D; D representa un átomo de halógeno o un grupo NH_2 ; R_2 representa un átomo de hidrógeno;

- 5 R_3 y R_3' , representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, tiol, alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, aril- $C(O)-O-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)O-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)O-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)O-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)O-$, oxo, tio, NR_4R_6 , $NP_6C(O)P_7$, heteroarilo o arilo; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano
- 10
- 15 o bien R_3 y R_3' forman juntos, con el átomo de carbono que los soporta, un grupo [cicloalquil C_3-C_7]-1,1-diilo.

R_4 y P_5 , representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-alquileno C_1-C_5 o arilo o R_4 y P_5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un

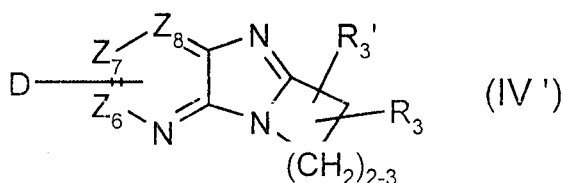
- 20 grupo: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando el grupo NP_4P_6 eventualmente sustituido por un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-alquileno C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, aril- $S(O)_2-$, [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2-$, aril- $C(O)-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-$, hidroxil, [alquil C_1-C_6]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalquilo C_1-C_6 , ariloxi-alquileno C_1-C_6 , ariloxi, heteroariloxi-alquileno C_1-C_6 , heteroariloxi;
- 25

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo:

- 30 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-[alquileno C_1-C_6] o arilo; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano

o P₆ y P₇ forman juntos una lactama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo C(O) que los soporta;

5 Entre los compuestos de fórmula general (IV), un grupo de compuestos está constituido por los compuestos que responden a la fórmula general (IV') :



en la que:

- Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono o un grupo C-P₂; uno de Z₆, Z₇ y Z₈ corresponde a un átomo de carbono y soporta el grupo D ;
- 10 D representa un átomo de halógeno o un grupo NH₂ ;
- R₂ representa un átomo de hidrógeno;
- R₃ y R₃', representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, [alquil C₁-C₆]-C(O)-O-, NR₄R₅ o arilo ;
- R₄ y R₅, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un
- 15 grupo alquilo C₁-C₆.

Los compuestos de fórmula (IV) pueden constar de uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir, por tanto, en la forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros, diastereoisómeros, así como sus mezclas,

20 incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

El esquema 2 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula general (VIII), es decir los compuestos de fórmula general (IV), en la que el grupo D está unido al grupo Z₇ que

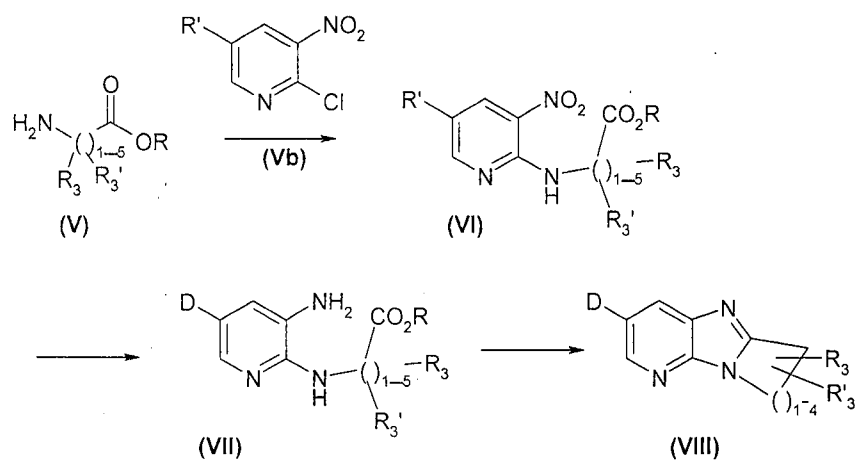
25 representa un átomo de carbono y Z₆ y Z₈ representan un grupo CH.

Se pueden obtener los compuestos de fórmula general (VIII), por ejemplo, por acción de un aminoéster de fórmula general (V), en la que la cadena alquímica está eventualmente sustituida por R₃ y /o R₃' tal como se define en la fórmula general (IV) y P representa un

30 grupo alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, con un reactivo de fórmula general (Vb), en la que P' representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo o un grupo nitro, para conducir a un producto sustituido de fórmula general (VI).

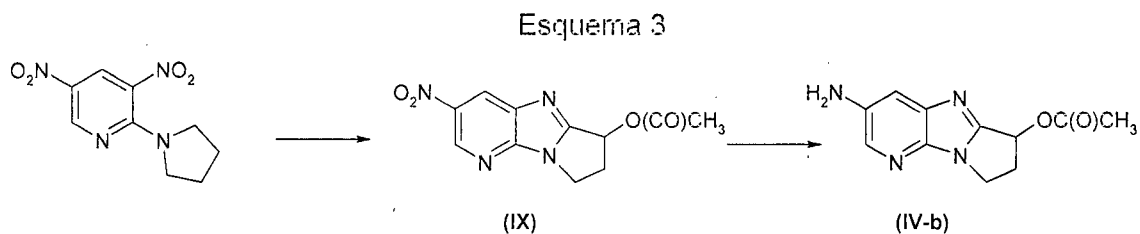
- Cuando el grupo R' representa un grupo nitro, la reducción de los grupos nitro del compuesto de fórmula general (VI) en grupos amino, por ejemplo en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno, en suspensión en un disolvente tal como etanol o según todos los métodos de reducción conocidos por el experto en la materia, permite acceder al producto de fórmula general (VII) en la que D representa un grupo amino.
- Cuando el grupo R' representa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de bromo, la reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula general (VI) en grupos amino se puede realizar en condiciones más quimiosselectivas como, por ejemplo, en presencia de polvo de hierro y de una disolución acuosa ácida tal como una disolución de cloruro de amonio o según los demás métodos que permitan acceder al producto de fórmula general (VII) en el que D represente un átomo de halógeno.
- El compuesto de fórmula general (VII) se puede transformar finalmente en compuesto tricíclico de fórmula general (VIII) por ciclización, por ejemplo a reflujo de una disolución ácida tal como una disolución acuosa de ácido clorhídrico.

Esquema 2



- Los compuestos de fórmula general (IV) en la que el grupo D está unido o al grupo Z₃ o al grupo Z₆, cuando representa respectivamente o el grupo Z₃ o el grupo Z₆ un átomo de carbono, se pueden obtener por analogía con el método descrito en el esquema 2.
- Por otra parte, algunos compuestos de fórmula general (IV) se pueden obtener igualmente, por ejemplo, por reacción de la 2-(pirrolidin-1-il)-3,5-dinitropiridina (*Org. & Biomol. Chem.* **2.003**, 1(6), 1.004 – 1.011) con un ácido de Lewis tal como cloruro de cinc, en presencia de un reactivo tal como anhídrido acético (véase el esquema 3). En

estas condiciones, se aísla el compuesto tricíclico de fórmula general (IX). El grupo nitro del compuesto de fórmula general (IX) puede ser reducido a continuación para conducir a la amina de fórmula general (IV-b), por ejemplo en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, en atmósfera de hidrógeno, en suspensión en un disolvente tal como etanol o según otros métodos de reducción conocidos por los expertos en la materia.



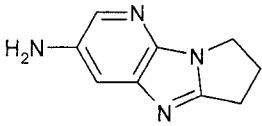
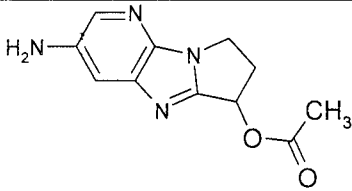
En los esquema 2 y 3, los compuestos de la fórmula general (V) y (Vb) y los otros reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio, descritos en la bibliografía o se preparan por analogía con procedimientos descritos en la bibliografía.

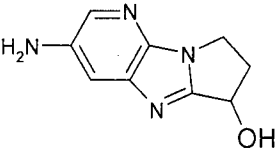
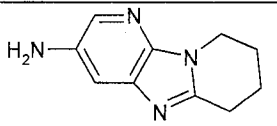
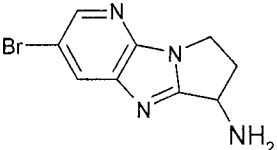
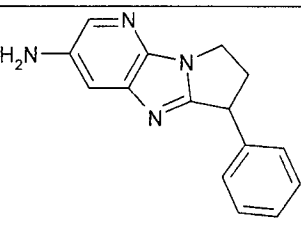
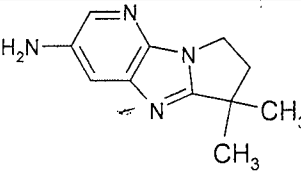
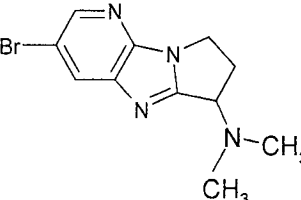
La tabla 1 a continuación ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos intermedios de fórmula (IV) según la invención.

En esta tabla :

- en la columna « Sal/base », « - » 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)

Tabla 1

N°	Estructura	Sal/base
IV-a	 <chem>Nc1cc2nc3ccccc3n2c1</chem>	HCl (2:1)
IV-b	 <chem>CC(=O)Oc1c2nc3cc(ccc3n2c1)N</chem>	-

N°	Estructura	Sal/base
IV-c		-
IV-d		-
IV-e		HCl
IV-f		-
IV-g		-
IV-h		-

5 Los siguientes ejemplos describen la preparación de ciertos compuestos intermedios de fórmula (IV) de acuerdo con la invención. Los números de los compuestos ilustrados reflejan los de la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis de LC-MS (por sus siglas en inglés) (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas), los espectros de IR o PMN, confirman las estructuras de los compuestos obtenidos. Las preparaciones de los compuestos que constan de un carbono quiral se han puesto de manifiesto a partir de reactivos quirales comerciales de fórmula (V) y se ha medido el poder rotatorio de los compuestos finales.

Ejemplo A (compuesto IV-a)
Hidrocloreuro (2 :1) de 7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-3-ilamina

A.1 4-(3,5-Dinitropiridin-2-il)aminobutanoato de tero-butilo

5 A una suspensión de 3 g (14,74 mmoles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina en dioxano se añaden 3,46 g (17,69 mmoles) del hidrocloreuro de 4-aminobutanoato de tero-butilo después 4,21 ml (22,11 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla de reacción, a 60 °C, durante 3 horas.

Después de volver a temperatura ambiente, se vierte la mezcla sobre 100 g de hielo y se
10 agita vigorosamente hasta la fusión completa del hielo. El precipitado amarillo formado se recoge por filtración, se enjuaga varias veces con agua después se seca en estufa a presión reducida. Se obtienen 4,65 g de producto en forma de un polvo amarillo.

P.M.N. ¹H (DMSO-D₆), δppm: 8,3 (s, 1H); 9,25 (s, 1H); 8,95 (s, 1H); 3,7 (s, 2H); 2,3 (t, 2H); 1,85 (quint., 2H). 1,4 (s, 9H).

15

A.2. 4-(3,5-Diaminopiridin-2-il)aminobutanoato de tero-butilo

Una suspensión de 4,2 g (12,87 mmoles) de 4-(3,5-dinitropiridin-2-il)-aminobutanoato de tero-butilo, obtenido en la etapa precedente y 1 g de paladio sobre carbono al 10% en 50 ml de etanol, se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas a 5x10⁵ Pa
20 (5 atm) de hidrógeno.

Después de ese tiempo, se filtró la mezcla sobre celite enjuagando con etanol. Se concentró a continuación el líquido filtrado a presión reducida y se permitió así obtener 4-(3,5-diamino-piridin-2-ilamino)butanoato de tero-butilo, que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.

25 P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 6,9 (s, 1H); 6,2 (s, 1H); 4,7 (m, 1H); 4,5 (m, 2H); 3,35 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 1,75 (m, 2H); 1,4 (s, 9H).

A. 3 Hidrocloreuro (2 :1) de 7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-3-ilamina

30 Se calienta para hacer hervir a reflujo una disolución de 3 g (11,26 mmoles) de 4-(3,5-diaminopiridin-2-il)aminobutanoato de tero-butilo, obtenido en la etapa precedente, en 100 ml de ácido clorhídrico 6 N, durante 12 horas.

Después de ese tiempo, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente después se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo gomoso resultante en 50 ml de etanol
35 después se concentró a presión reducida. Se repitió esta operación 3 veces hasta la

obtención de un polvo que se recogió en 100 ml de éter diisopropílico hirviendo. Se filtró la suspensión en caliente y se secó para dar 2,56 g de producto en forma de hidrocloreuro. R.M.H. ¹H (DMSO-D₆), δppm: 8,25 (s, 1H); 7,7 (s, 1H); 6,2 (s grande, 1H₂) ; 4,3 (t, 2H); 3,3 (t, 2H); 2,8 (quint., 2H).

5

Ejemplo B (compuesto IV-b)
Acetato de 3-amino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ilo

B.1 Acetato de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ilo

10 Se calienta seis horas para hacer hervir a reflujo una mezcla de 1 g (4,2 mmoles) de 2-(pirrolidin-1-il)-3,5-dinitropiridina (*Org. & Biomol. Chem.* **2.003**, 1(6), 1.004 – 1.011) y 0,584 g (4,2 mmoles) de cloruro de cinc en 10 ml de anhídrido acético. Después de ese tiempo, se adicionan 0,584 g (4,2 mmoles) de cloruro de cinc suplementarios y se mantiene la agitación a reflujo durante dieciocho horas. Después de ese tiempo, se vierte
15 la mezcla sobre 100 g de hielo después se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, después se lavan dos veces en 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una vez con 20 ml de agua, después una vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. El producto obtenido se
20 purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y n-heptano. Se recristaliza el producto resultante en una mezcla de éter diisopropílico e isopropanol. Se aíslan así 0,29 g del compuesto esperado.

R.M.H. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 9,23 (s, 1H); 8,91 (s, 1H); 6,27 (m, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,11 (s, 3H).

25

B.2 Acetato de 3-amino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ilo

Se agita, 3 horas, a 20°C y en 5x10⁵ Pa (5 atm) de hidrógeno, una suspensión de 0,25 g (0,95 mmoles) de acetato de 3-nitro-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ilo, obtenido en la etapa precedente y 0,21 g de Paladio sobre carbono al 10% en 60 ml de etanol. Después de este tiempo, se filtra la mezcla sobre un lecho de celite, después
30 se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,22 g del producto esperado que se utilizará tal cual en la continuación de la síntesis.

R.M.H. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 7,85 (s, 1H); 7,2 (s, 1H); 6,1 (m, 1H); 5,05 (s, 2H); 4,2 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 3,1 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,11 (s, 3H).

35

Ejemplo C (compuesto IV-c)

(-)-3-Amino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ol

C.1 4-[(3,5-Dinitropiridin-2-il)amino]-2-hidroxitirato de metilo

5 Se calienta a 65 °C durante cuatro horas una mezcla de 2,8 g (13,48 mmoles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina 2,75 g (16,2 mmoles) de hidrocloreuro de (S)-4-amino-2-hidroxitirato de metilo y 3,41 g (2,5 mmoles) de trietilamina en 50 ml de dioxano:

Después de ese tiempo, se concentra a presión reducida el medio de reacción que se recoge con 50 ml de agua. Se extrae la mezcla dos veces con 50 ml de diclorometano.

10 Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con 50 ml de una disolución saturada de carbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio después se concentra a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 2,1 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la siguiente síntesis.

15 MS: [MH]⁺ = 301

R.M.N. 1H (CDCl₃), δ (ppm): 9,33 (d, 1H); 9,3 (d, 1H); 9,21 (singlete ensanchado, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,01 (m, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,21 (d, 1H); 2,37 (m, 1H); 1,12 (m, 1H).

C.2 4-[(3,5-Diaminopiridin-2-il)amino]-2-hidroxitirato de metilo

20 Una suspensión de 1,9 g (6,33 mmoles) de 4-[(3,5-Dinitropiridin-2-il)amino]-2-hidroxitirato de metilo, obtenido en la etapa precedente y 0,1 g de paladio sobre carbono al 10% en 100 ml de metanol, se agita vigorosamente, durante 7 horas a 20 °C bajo 5x10⁵ Pa (5 atm) de hidrógeno. Después de este tiempo, se filtra la mezcla sobre un lecho de celite, después se concentra a presión reducida. Se aíslan así 1,45 g del
25 producto esperado, que se utiliza tal cual en la siguiente síntesis.

C.3 (-)-3-Amino-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-ol

Se agita durante quince horas, a reflujo, una disolución de 1,4 g (5,83 mmoles) de 4-(3,5-diaminopiridin-2-il)-amino]-2-hidroxitirato de metilo, obtenido en la etapa precedente, en
30 50 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después de este tiempo, se concentra la mezcla a presión reducida hasta un volumen de 10 ml. Se ajusta el pH de la disolución a pH 10 por adiciones sucesivas de carbonato de sodio, después se concentra la mezcla a presión reducida y se tritura el sólido resultante con 100 ml de una disolución al 10% de metanol en diclorometano. Se filtra la mezcla y se repite la operación tres veces. Se reúnen los
35 líquidos filtrados, se concentra a presión reducida y se purifica el producto resultante por

cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,3 g del producto esperado.

PF = 229 – 230 °C

$[\alpha]_D^{20} = -17,43^\circ$; $c = 0,175$ g/100 ml ; DMSO

5 MS: $[MH]^+ = 191$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 7,77 (s, 1H); 7,19 (s, 1H); 5,80 (d, 1H); 5,08 (m, 1H); 4,93 (pico ensanchado, 2H); 4,17 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 2,39 (m, 1H).

Ejemplo D (compuesto IV-d)

10 6,7,8,9-Tetrahidroimidazo[1.2-a :5.4-b']dipiridin-3-amina

D.1 5-[(3,5-Dinitropiridin-2-il)amino]pentanoato de etilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.1, a partir de 1,2 g (5,9 mmoles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina, 1,03 g (7,07 mmoles) de 5-aminovalerato de etilo y
15 0,9 g (8,84 mmoles) de trietilamina en 20 ml de dioxano. Se aíslan así 1,4 g del producto esperado.

PF = 70 – 72 °C

MS: $[MH]^+ = 313$

R.M.N. ^1H ($CDCl_3$), δ (ppm): 9,18 (m, 2H); 8,73 (pico ensanchado, 1H); 4,08 (c, 2H); 3,70
20 (m, 2H); 2,32 (m, 2H); 1,70 (m, 4H); 1,19 (t, 3H).

D.2 5-[(3,5-Diaminopiridin-2-il)amino]pentanoato de etilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.2, a partir de 1,35 g (4,32 mmoles) del compuesto preparado en la etapa precedente y 100 mg de paladio sobre carbono al 10% en suspensión en 100 ml de metanol. Se aíslan así 1,1 g del
25 producto esperado, utilizado tal como está en la continuación de la síntesis.

D.3 6,7,8,9-Tetrahidroimidazo[1.2-a :5.4-b']dipiridin-3-amina

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.3, a partir de 1,1 g (4,36 mmoles) del producto obtenido en la etapa precedente, en disolución en 30 ml de ácido clorhídrico 6 N. Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre columna de
30 alúmina neutra eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 60 mg del producto esperado utilizado tal como está en la continuación de la síntesis.

MS: $[MH]^+ = 189$

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7,79 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 4,09 (t, 2H); 3,49 (pico ensanchado, 2H); 2,88 (t, 2H); 1,99 (m, 4H)

Ejemplo E (compuesto IV-e)

5 Hidrocloruro de 3-bromo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-amina

E.1 4-[(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)amino]-2-terc-butoxicarbonilamino-butanoato de terc-butilo

10 Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.1, a partir de 2 g (8,42 mmoles) de 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina, 3,14 g (10,11 mmoles) de (S)-4-amino-2-terc-butoxicarbonilaminobutanoato de terc-butilo y 2,31 g (16,85 mmoles) de trietilamina en 30 ml de dioxano. Se calienta esta vez la mezcla durante 12 horas. Se aíslan así 5,71 g del producto esperado, utilizado tal como está en la continuación de la síntesis.

15 MS: [MH]⁺ = 475

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,59 (s, 2H); 8,52 (m, 1H); 7,18 (d, 1H); 3,91 (m, 1H); 3,68 (m, 2H); 1,94 (m, 2H); 1,4 (s, 18H).

E.2 4-[(3-amino-5-bromo-piridin-2-il)amino]-2-terc-butoxicarbonilamino-butanoato de terc-butilo

20 Se calienta para hacer hervir a reflujo durante dos horas una suspensión de 3,5 g de 4-[(5-Bromo-3-nitro-piridin-2-il)amino]-2-terc-butoxicarbonilamino-butanoato de terc-butilo, 1,23 g (22 mmoles) de polvo de hierro y 20 g (0,373 moles) de cloruro de amonio en 40 ml de una mezcla de etanol y tetrahidrofurano 1:1. Después de ese tiempo, se filtra la
25 mezcla de reacción sobre un lecho de celite que se enjuaga con 100 ml de etanol. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, a continuación se recoge con 20 ml de agua. Se extrae entonces la mezcla, tres veces, con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 ml de una solución acuosa saturada de cloruro
30 sódico, se secan sobre sulfato sódico, después se concentran a presión reducida. Se recupera un aceite que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 2,93 g del compuesto esperado, en forma de un sólido que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

MS: [MH]⁺ = 445

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 7,39 (s, 1H); 7,21 (d, 1H); 6,81 (s, 1H); 5,70 (pico ensanchado, 1H); 5,07 (pico ensanchado, 2H); 3,91 (m, 1H); 3,32 (m, 2H); 1,98 (m, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,4 (s, 18H).

5 **E.3** Hidrocloruro de (+)-3-bromo-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-6-amina (IV-e)

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.3, a partir de 2,75 g (5,56 mmol) de 4-(3-amino-5-bromo-piridin-2-ilamino)-2-terc-butoxicarbonilbutanoato de terc-butilo y 40 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después de enfriamiento a 20°C, se concentra sucesivamente la mezcla de reacción a presión reducida, se recoge en 50 ml de etanol y se concentra a presión reducida para obtener un sólido que se tritura con éter isopropílico caliente. Se recuperan por filtración, 1,31 g de un polvo que se utiliza tal cual en el transcurso de la síntesis.

MS: $[\text{MH}]^+ = 253$

15 $[\alpha]_D^{20} = +23,81^\circ$, $c = 0,113 \text{ g/100 mL}$; MeOH

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 9,11 (pico ensanchado, 2H); 8,49 (s, 1H); 8,43 (s, 1H); 4,96 (m, 1H); 4,4 (m, 1H); 4,23 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 2,73 (m, 1H).

(+)-3-Bromo-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-6-amina (IV-e)

20 La amina (IV-e) en forma de base se ha obtenido de forma clásica, a partir de una disolución de hidrocloruro en agua, ajustando el pH por adiciones sucesivas de una disolución acuosa de amoníaco, a continuación por extracción con una disolución de acetato de etilo y concentración a presión reducida.

25 R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 8,4 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 4,4 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,2 (pico ensanchado, 2H).

$[\alpha]_D^{20} = +0,568^\circ$, $c = 1,004 \text{ g/100 mL}$; MeOH

Ejemplo F (compuesto IV-f)

6-Fenil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-amina

30

F.1 Hidrocloruro de 4-amino-2-fenil-butirato de metilo

Una mezcla de 1 g (4,64 mmol) de hidrocloruro de ácido 4-amino-2-fenil-butírico y 0,67 ml (5,1 mmol) de cloruro de trimetilsililo en 50 ml de metanol, se calienta para hervir a reflujo durante 2 horas. La mezcla se agita a continuación durante 12 horas a 20°C,

después se concentra a presión reducida, se tritura en 50 ml de éter etílico, después se filtra. Se recogen así 0,9 g del producto esperado, en la forma de un sólido blanco.
MS: [MH]⁺ = 194

5 **F.2** 4-(3,5-Dinitropiridin-2-ilamino)-2-fenil-butirato de metilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.1, a partir de 0,8 g (3,93 mmoles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina y 1 g (4,32 mmoles) de 4-amino-2-fenil-butirato de metilo. Se aíslan 1,1 g del producto esperado.

10 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 9,29 (m, 2H); 8,79 (pico ensanchado, 1H); 7,38 (m, 5H); 3,8 (m, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,6 (sext., 1H); 2,31 (sext., 1H).

F.3 4-(3,5-Diaminopiridin-2-ilamino)-2-fenil-butirato de metilo

15 Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.2, a partir de 1,1 g (3,05 mmoles) de 4-(3,5-dinitropiridin-2-ilamino)-2-fenil-butirato de metilo. Se preparan así 0,9 g del producto esperado que se utiliza tal cual en el transcurso de la síntesis.

MS: [MH]⁺ = 301

F.4 6-Fenil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-amina (IV-f)

20 Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.3, a partir de 0,9 g (3,3 mmoles) de 4-(3,5-Diaminopiridin-2-ilamino)-2-fenil-butirato de metilo. Se aíslan así 0,88 g del producto esperado que se utiliza tal cual en la siguiente síntesis.

MS: [MH]⁺ = 251

25 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 7,78 (d, 1H); 7,2 (m, 6H); 4,43 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,5 (pico ensanchado, 2H); 3,09 (m, 1H); 2,62 (m, 1H).

Ejemplo G (compuesto IV-g)

6,6-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-amina (IV-g)

30 **G.1** Hidrocloruro de 4-amino-2,2'-dimetilbutirato de metilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa F.1, a partir de 1 g (5,97 mmoles) de ácido 4-amino-2,2'-dimetilbutírico. Se obtienen así 1,04 g del producto esperado.

35 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,03 (pico ensanchado, 2H); 3,67 (s, 3H); 2,71 (m, 2H); 1,8 (m, 2H); 1,15 (s, 6H).

G.2 4-[(3,5-Dinitropiridin-2-il)amino]-2,2'-dimetilbutirato de metilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C-1, a partir de 0,9 g (4,42 mmoles) de 2-cloro-3,5-dinitropiridina y 0,96 g (5,31 mmoles) de hidrocloreuro de 4-amino-2,2'-dimetilbutirato de metilo, preparado en la etapa precedente. Después de 5 horas de agitación a 70°C, se enfría la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de agua helada.

5 Se extrae tres veces la disolución resultante con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 ml de agua, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. Se obtienen así 1,5 g del producto esperado, que se utiliza tal cual a lo largo de la síntesis.

P.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 9,33 (d, 1H); 9,29 (d, 1H); 8,82 (pico ensanchado, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,08 (m, 2H); 1,35 (s, 6H).

10

G.3 4-[(3,5-Diaminopiridin-2-il)amino]-2,2'-dimetilbutirato de metilo

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C2, a partir de 1,05 g (3,36 mmoles) de 4-[(3,5-Dinitropiridin-2-il)amino]-2,2'-dimetilbutirato de metilo obtenido en la etapa precedente. Se aísla así 1 g del producto esperado.

15 P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 6,79 (d, 1H); 6,31 (d, 1H); 5,5-4,2 (pico ensanchado, 5H); 3,61 (s, 3H); 3,15 (m, 2H); 1,82 (m, 2H); 1,19 (s, 6H).

G.4 6,6-Dimetil-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-3-amina (IV-g)

20 Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa C.3, a partir de 1 g (3,96 mmoles) de 4-(3,5-Diaminopiridin-2-il)amino]-2,2'-dimetilbutirato de metilo obtenido en la etapa precedente. Se aíslan 0,400 g del producto esperado.

P.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,04 (d, 1H); 7,47 (d, 1H); 4,11 (m, 1H); 2,48 (m, 2H); 1,41 (s, 6H).

25 MS: [MH]⁺ = 203

Ejemplo H (compuesto IV-h)

N,N-Dimetil-3-Bromo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-amina (IV-h)

30 Se eluye una disolución de 0,5 g (1,5 mmoles) de compuesto IV-e en forma de hidrocloreuro en 10 ml de metanol en un cartucho de intercambio iónico. Se aíslan, después de concentración a presión reducida de la disolución eluida, 0,37 g de 3-Bromo-7,8-dihidro-6H-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-6-amina, que se recogen en 10 ml de acetonitrilo. Se añaden a continuación 0,52 ml (6,91 mmoles) de una disolución acuosa de formaldehído al 37%. Se agita la mezcla de reacción 20 minutos, después se añaden 0,183 g (2,77 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. Después de 20 minutos de

35

agitación suplementarios, se adicionan 0,5 ml de ácido acético glacial y se agita a 20°C durante tres horas. La disolución se diluye a continuación con 30 ml de una mezcla de diclorometano y metanol. La fase orgánica se separa, se lava tres veces con 20 ml de sosa 1 M, se seca sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. Se obtienen así 0,292 g del producto esperado, que se utiliza tal cual a lo largo de la síntesis.

MS: $[MH]^+ = 281$

$[\alpha]_D^{20} = \text{no determinado}$

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ilustrados reflejan los de la tabla 2. Los microanálisis elementales, los análisis de LC-MS (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas) y/o los espectros de IR o PMN, confirman las estructuras de los compuestos obtenidos. Se han medido el poder rotatorio o la pureza enantiomérica asociada a un tiempo de retención de los compuestos finales que contienen un carbono quiral.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 1)

N-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

1.1 Ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se añade una disolución acuosa de sosa, preparada a partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastilla de sosa en 50 ml de agua, a una disolución de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (patente internacional WO2006/024776) en 241 ml de etanol. La mezcla se calienta durante 2 horas, después se concentra a presión reducida. El sólido resultante se recoge en 200 ml de agua. La disolución se lava dos veces con 100 ml de éter etílico, se acidifica por adiciones sucesivas de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico concentrado, después se extrae con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica finalmente se lava dos veces con 100 ml de agua, una vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se obtienen, después de secar a 50°C a presión reducida, 6,4 g del producto esperado en forma de un sólido, que se usará como está en la siguiente etapa.

1.2 *N*-(7,8-Dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n°1)

Se agita durante 15 minutos a 20°C una disolución de 0,5 g (1,74 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico, preparado en la etapa 1.1, de 0,33 g (1,74 mmoles) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0,23 g (1,74 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 10 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación al medio de reacción 0,516 g (2,09 mmoles) del compuesto IV-a así como 0,29 ml (2,09 mmoles) de trietilamina. Se agita la mezcla de reacción a continuación 12 horas a 20°C, después se concentra a presión reducida, se vierte sobre 50 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, después se lavan dos veces en 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una vez con 20 ml de agua, después una vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,31 g del compuesto esperado.

Punto de fusión: 227 – 229°C

MS: [MH]⁺ = 444

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,6 (s, 1H); 8,63 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 7,59 (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,13 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 5,91 (s, 2H); 4,15 (t, 2H); 3 (t, 2H); 2,63 (m, 2H).

Ejemplo 2 (Compuesto N° 2)

N-(6-Acetoxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se agita durante 15 minutos a 20°C una disolución de 0,25 g (0,87 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico, preparado en la etapa 1.1, 0,166 g (0,87 mmoles) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0,117 g (0,87 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 3 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación al medio de reacción 0,245 g (1,04 mmoles) de 6-acetoxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-amina (compuesto IV-b), se solubiliza en 3 ml de dimetilformamida. Se agita la mezcla de reacción a continuación 16 horas, a 20°C, después se concentra a presión reducida, se vierte sobre 50 ml de agua y se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, después se lavan dos veces en 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una vez con 20 ml de agua, después una vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro de sodio, se seca

sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El producto así purificado se tritura finalmente en éter diisopropílico caliente y se recoge por filtración en caliente 0,27 g del producto esperado.

5 Punto de fusión : 139 – 141°C

MS: [MH]⁺ = 502

P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,69 (s, 1H); 8,69 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,61 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 6,18 (m, 1H); 5,91 (s, 2H); 4,33 (m, 1H); 4,22 (t, 1H); 3,17 (m, 1H); 2,6 (m, 1H); 2,1 (s, 3H).

10

Ejemplo 3 (Compuesto N° 3)

N-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

15 Se agita dos horas a 20 °C una suspensión de 0,2 g (0,4 mmoles) del compuesto n° 2 preparado en el ejemplo n° 2 y 0,225 g (1,6 mmoles) de carbonato de cesio en 5 ml de metanol. Después de ese tiempo, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se vierte sobre 50 ml de agua y se extrae tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, después se lavan una vez con 20 ml de agua, después una vez con 50 ml de una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato
20 sódico, después se concentran a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol, después se recristaliza en una mezcla de etanol y agua. Se aíslan así 110 mg del producto esperado.

Punto de fusión: 288 – 290°C

25 MS: [MH]⁺ = 460

P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,62 (s, 1H); 8,42 (s, 1H); 7,61 (m, 2H); 7,48 (s, 1H); 7,34 (m, 1H); 7,19 (m, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 5,99 (d, 1H); 5,91 (s, 2H); 5,17 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,45 (m, 1H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 26)

N-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

30 Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa 1.2, a partir de 0,4 g (1,18 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736), 0,29 g (1,54 mmoles) de compuesto (IV-c), 0,25 g (1,3
35

mmoles) de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0,18 g (1,3 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 12 ml de dimetilformamida. Se obtienen así 460 mg del producto deseado.

PF = 267 – 268 °C

5 MS: [MH]⁺ = 510

Pureza enantiomérica = 94% ; Tiempo de retención = 14,5 min

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,79 (s, 1H); 8,61 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,09 (m, 1H); 6,96 (d, 2H); 6 (s, 2H); 5,18 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 2,43 (m, 1H).

10

Ejemplo 5 (Compuesto N° 27)

N-(6,7,8,9-tetrahidro-imidazo[1,2-*a*:5,4-*b'*]dipiridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa 1.2, a partir de 0,06 g (0,13 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736), 0,05 g (0,27 mmoles) de compuesto (IV-d), 0,038 g (0,2 mmoles) de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0,027 g (0,2 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 2 ml de dimetilformamida. Se obtienen así 70 mg del producto deseado.

20 PF = 262 – 263 °C

MS: [MH]⁺ = 508

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,75 (s, 1H); 8,56 (d, 1H); 8,30 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,59 (ddd, 1H); 7,34 (c, 1H); 7,07 (tdd, 1H); 6,94 (d, 2H); 5,99 (s, 2H); 4,15 (m, 2H); 3,01 (m, 2H); 2,09 (m, 2H); 1,95 (m, 2H).

25

Ejemplo 6 (Compuesto N° 30)

N-(6-Fenil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b'*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se agita 30 minutos a 20°C una mezcla de 50 mg (0,15 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736), 44,5 mg (0,13 mmoles) de compuesto (IV-f) y 29 mg (0,13 mmoles) de cianofosfonato de dietilo en disolución en 6 ml de dimetilformamida. Se añaden a continuación 22,5 mg (0,22 mmoles) de trietilamina, después se agita la mezcla 12 horas a 20°C. Después de ese tiempo, se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, después se recoge en 50 ml de agua, se extrae tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases

35

orgánicas, se lavan con 20 ml de agua, después se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida.
Se purifica a continuación el producto resultante por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 75 mg del producto esperado.
5 PF = 129 – 130 °C
MS: [MH]⁺ = 570
P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,75 (s, 1H); 8,62 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,21 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,61 (d, 1H); 7,4 (m, 5H); 7,32 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,93 (d, 2H);
10 5,98 (s, 2H); 4,68 (m, 1H); 4,41 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 3,2 (m, 1H); 2,63 (m, 1H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 31)
N-(6,6-Dimetil-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
15 Se procede de manera similar a la del ejemplo 6 a partir de 0,2 g (0,59 nmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736) y de 0,17 g (0,71 nmoles) de compuesto (IV-h). Se aíslan así 25 mg del producto esperado.
PF = 212 – 213 °C
20 MS: [MH]⁺ = 522
P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,7 (s, 1H); 8,58 (d, 1H); 8,29 (d, 1H); 8,22 (s, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 7,59 (m, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,07 (m, 1H); 6,96 (m, 2H); 5,96 (s, 2H); 4,2 (m, 2H); 3,2 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 32)
N-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
3.1 Piridin-2-carboxilato de 3-[[[1-(3-fluorobencil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-6-ilo
30 A una mezcla, agitada a -20°C en atmósfera inerte, de 0,12 g (0,24 moles) de (-)-*N*-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°26), 0,116 g (0,94 moles) de ácido picolínico y 0,247 g (0,94 moles) de trietilfosfina en 5 ml de tetrahidrofurano, se añaden
35 gota a gota 0,19 g (0,94 nmoles) de azodicarboxilato de diisopropilo. Después de 16

horas de agitación, a 20°C, se concentra el medio de reacción a presión reducida, después se recoge en 20 ml de diclorometano y 20 ml de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. Se purifica el producto
5 obtenido por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, acetona y metanol.

Se recuperan así 0,1 g del producto esperado.

MS: $[MH]^+ = 615$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 10,8 (s, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,7 (m, 1H); 8,43 (m, 1H);
10 8,25 (s, 1H); 8,15 (dd, 1H); 8,05 (m, 1H); 7,82 (dd, 1H); 7,7 (ddd, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,6
(dd, 1H); 7,35 (ddd, 1H); 7,08 (ddd, 1H); 6,95 (m, 2H); 6,5 (dd, 1H); 6,0 (s, 2H); 4,4 (m,
1H); 4,3 (m, 1H); 3,3 (m, 1H); 2,8 (m, 1H).

8.2 *N*-(6-hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-
15 trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto N°32)

A una disolución de 0,065 g (0,07 mmoles) de piridin-2-carboxilato de 3-[[[1-(3-
fluorobencil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-il]carbonil]amino]-7,8-dihidro-6*H*-
pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-6-ilo preparado en el ejemplo 8.1 en 10 ml de
cloroformo se añaden 0,022 g (0,7 mmoles) de metanol y 0,0127 g (0,07 mmoles) de
20 acetato de cobre. Después de siete horas de agitación a temperatura ambiente, se diluye
la mezcla de reacción con 10 ml de diclorometano y 10 ml de amoníaco acuoso con
agitación. Se separa la fase orgánica, se lava con 10 ml de agua, se seca sobre sulfato
de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica a continuación el producto
resultante por cromatografía sucesiva sobre columna de sílice después sobre columna de
25 alúmina neutra. Se aíslan así 0,012 g del producto esperado.

MS: $[MH]^+ : 510$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 8,6 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 8,2 (s, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,65 (s,
1H); 7,6 (d, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 6,0 (pico ensanchado, 2H+1H);
5,15 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,4 (m, 1H).

30 Pureza enantiomérica = 92% ; Tiempo de retención = 8,7 min

Ejemplo 9 (Compuesto N° 33)

(-)-*N*-(6-Dimetilamino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-*b*]piridin-3-il)-5-
trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

9.1 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

A una suspensión, agitada a 20°C, de 8 g (23,72 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736), en 150 ml de tolueno seco, se añaden 17,3 ml (237,2 mmoles) de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla de reacción 2 horas a reflujo después se concentra a presión reducida. Se recoge el producto resultante en 25 ml de diclorometano y se vierte esta disolución, gota a gota, en una disolución de 9,32 ml de amoníaco al 30% en agua. Se agita la mezcla de reacción 14 horas a 20°C. Después de ese tiempo, se recoge por filtración un sólido que se tritura en 50 ml de pentano. Se recogen después de filtración y secado a presión reducida 5,87 g de producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ ppm: 8,28 (pico ensanchado, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,77 (d, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,41 (s, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,05 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 6 (s, 2H).

9.2 (-)-*N*-(6-Dimetilamino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto II³³)

Se introducen sucesivamente, en atmósfera inerte en un tubo a presión, 0,4 g (1,19 mmoles) de 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida, preparada en el ejemplo 9.1, 0,068 g (0,36 mmoles) de yoduro de cobre, 0,36 g (1,31 mmoles) de compuesto IV-h 0,328 g (2,38 mmoles) de carbonato de potasio y de 0,044 g (0,39 mmoles) de trans-1,2-diaminociclohexano en 10 ml de dioxano. Se cierra el tubo, después se agita a 130°C, durante 12 horas. Después de este tiempo, se recoge la mezcla en 60 ml de una mezcla de acetato de etilo y agua 1:1. Se separa la fase acuosa, se lava después tres veces con 20 ml de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan dos veces con 20 ml de agua, después se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. Se purifica a continuación el producto resultante por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 87 mg del producto esperado.

PF = 203-205°C

MS: [MH]⁺ = 537

[α]_D²⁰ = -0,36°; c = 0,558 g/100ml (Metanol)

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 9,19 (pico ensanchado, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,32 (m, 2H); 7,16 (s, 1H); 7,03 (m, 1H); 6,78 (m, 2H); 6,64 (m, 1H); 5,72 (s, 2H); 4,05 (m, 2H); 3,91 (m, 1H); 2,74-2,4 (m, 2H); 2,21 (s, 6H).

Ejemplo 10 (Compuesto N° 34)

N-(6-amino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

5 **10.1** 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

A una suspensión, agitada a 20°C, de 2 g (6,96 mmol) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico preparado según el protocolo descrito en la etapa 1.1, en 80 ml de tolueno seco, se añaden 5,08 ml (69,62 mmol) de cloruro de tionilo. Se agita la mezcla de reacción 2 horas a reflujo después se concentra a presión reducida. Se
10 recoge el producto resultante en 10 ml de diclorometano y se vierte esta disolución, gota a gota, en una disolución de 9,12 ml (69,62 mmol) de amoníaco al 30% en agua. Se agita la mezcla de reacción 14 horas a 20°C. Después de ese tiempo, se recoge por filtración un sólido que se tritura en 50 ml de éter diisopropílico. Se recogen después de filtración y secado a presión reducida 0,58 g del producto esperado.

15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ ppm: 8,11 (pico ensanchado, 1H); 7,5 (m, 3H); 7,32 (m, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,09 (m, 2H); 6,89 (m, 2H); 5,91 (s, 2H).

10.2 *N*-(6-amino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto N°34)

20 Se procede de manera similar a la del ejemplo 9.2 a partir de 0,5 g (1,75 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida descrita en la etapa precedente y 0,659 g (1,92 mmol) de compuesto IV-e. Se aíslan así 208 mg del producto esperado.

PF = 218-220°C

MS: [MH]⁺ = 459

25 F.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 10,61 (s, 1H); 8,6 (s, 1H); 8,4 (m, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 5,9 (s, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,0 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,3 (m, 1H).

Ejemplo 11 (Compuesto N° 35)

30 *N*-(6-acetilamino-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

A una disolución, agitada a 40°C, de 0,05 g (0,11 mmol) de compuesto n°34, preparada en la etapa 10.2, en 10 ml de diclorometano, se añade una disolución de 0,013 g (0,13 mmol) de anhídrido acético en 5 ml de diclorometano. Se agita la mezcla reacción a
35 40°C, después se concentra a presión reducida. Se recoge el producto resultante en 10

ml de éter isopropílico, se lleva a ebullición después se filtra en caliente y se seca a presión reducida. Se aíslan así 53 mg del producto deseado.

PF = 282-283°C

MS: [MH]⁺ = 501

- 5 P.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 10,61 (s, 1H); 8,6 (m, 2H); 8,4 (s, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,5 (s, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 5,9 (s, 2H); 5,4 (c, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 2,4 (m, 1H); 1,9 (s, 3H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 36)

- 10 (-)-N-(6-Hidroxi-7,8-dihidro-6H-pirroló[2',1':2,3]imidazo[4,5-b]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxamida

12.1 5-Trifluorometil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

- En un matraz de 100 ml, provisto de agitador magnético, se introducen 0,3 g (1,3
15 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxílico (Angew Chem Int Ed **2.004**, 43(34), 4.526-4.528) y 50 ml de etanol. A esta disolución, se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se mantiene la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas. La disolución enfriada se concentra a sequedad a presión reducida. Se recoge el residuo con diclorometano (100 ml), se lava la fase orgánica sucesivamente
20 con una disolución acuosa de sosa normal (30 ml), con agua (20 ml), después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de sodio, después se concentra a presión reducida. Se aíslan 0,29 g (1,12 mmoles) del producto esperado en forma de un polvo amarillo.

- 25 P.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 12,95 (s, 1H); 8,8 (d, 1H); 8,6 (d, 1H); 7,3 (s, 1H); 4,4 (c, 2H); 1,35 (t, 3H).

12.2 5-Trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-carboxilato de etilo

- A una disolución de 0,3 g (1,16 mmoles) del producto obtenido en la etapa 12.1, en 20 ml de tetrahidrofurano seco, mantenida en atmósfera inerte, se añaden sucesivamente con
30 agitación, 0,23 g (1,74 mmoles) de alcohol 3-fluorobencílico, después 0,46 g (1,74 mmoles) de trifenilfosfina. Se añaden a continuación, gota a gota, 0,31 g (1,74 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. La mezcla de reacción se agita entonces durante 20 h, a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. Se purifica el aceite resultante por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de
35 heptano y acetato de etilo. Se aíslan 0,34 g (0,93 mmoles) del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 8,9 (d, 1H); 8,7 (d, 1H); 7,5 (s, 1H); 7,4-6,95 (m, 2H); 6,85 (m, 2H); 5,9 (s, 2H); 4,3 (c, 2H), 1,3 (t, 3H).

12.3 Ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico

5 Se agita cuatro horas a reflujo una disolución de 3,15 g (3,6 mmoles) de 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 12.2 en 100 ml de etanol y 26 ml de sosa 2 N. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, después se recoge en 40 ml de agua. Se acidifica el medio a pH 3 por adiciones sucesivas de ácido clorhídrico 1 N. Se recoge el precipitado por
10 filtración, se lava con agua, después se seca a presión reducida. Se aíslan así 2,9 g del producto esperado, bajo la forma de un polvo blanco, que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 13,5 (pico ensanchado, 1H); 8,81 (d, 1H); 8,63 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,1-6,8 (m, 3H); 5,94 (s, 2H).

15

12.4 (-)-*N*-(6-Hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxamida (Compuesto 11°36)

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa 1.2, a partir de 0,3 g (0,89 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-carboxílico, preparado en la etapa 12.3, 0,25 g (1,33 mmoles) del compuesto IV-c, 0,19 g (0,98 mmoles) de hidrocloreuro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y 0,13 g (0,98 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 10 ml de dimetilformamida. Se obtienen así 0,350 g del producto esperado.

20

PF: 279-280°C

25

MS: [MH]⁺ : 511

[α]_D²⁰ : - 3,367 ; c = 0,398 g/100 ml (DMSO)

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 8,8 (s, 1H) ; 8,7 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,4 (s, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,1 (m, 3H); 6,0 (pico ensanchado, 2H+1H); 5,2 (m, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 3,0 (m, 1H); 2,4 (m, 1H).

30

Ejemplo 13 (Compuesto N° 28)

(-)-*N*-(6-Hidroxi-7,8-dihidro-6*H*-pirrolo[2',1':2,3]imidazo[4,5-*b*]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se procede de manera análoga al método descrito en la etapa 1.2, a partir de 0,3 g (0,89 mmoles) de ácido 6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (patente internacional WO2006072736), 0,25 g (1,33 mmoles) del compuesto IV-c, 0,19 g (0,98

35

mmoles) de clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y 0,13 g (0,98 mmoles) de N-1-hidroxibenzotriazol en 10 ml de dimetilformamida. Se obtienen 0,30 g del producto esperado.

PF = 269-271°C

5 MS: [MH]⁺ = 510
[α]_D²⁰ = -2,614°; c = 0,306 g/100 ml ; DMSO

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 8,6 (d, 1H); 8,4 (d, 1H); 8,1 (m, 2H); 7,6 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,1 (m, 3H); 6,9 (pico ensanchado, 2H+1H); 6,0 (s, 2H); 5,2 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 4,1 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,4 (m, 1H).

10

Según un método análogo a los métodos descritos en los ejemplos anteriormente, se pueden preparar los compuestos n°37 y 38.

Ejemplo 14 (Compuesto N° 37)

15 (+)-N-(6-fluoro-7,8-dihidro-6H-pirolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-3-il)-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

[α]_D²⁰ = +33,10°; c = 0,113 g/100 mL ; MeOH

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 10,8 (s, 1H); 8,7 (s, 1H); 8,5 (s, 1H); 8,1 (s, 1H); 8 (d, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,5 (d, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 6,9 (m, 2H); 6,25 - 6,1 (m, 1H); 6 (s, 2H); 4,4 (m, 1H); 4,3 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 2,8 (m, 1H).

20

Ejemplo 15 (Compuesto N° 38)

25 N-(6-amino-7,8-dihidro-6H-pirolo[2'.1':2.3]imidazo[4.5-b]piridin-3-il)-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida

[α]_D²⁰ : no determinado

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 9,1 (s, 1H); 8,3 (d, 1H); 8,1 (s, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,15 (m, 1H); 6,7 (m, 4H); 5,8 (s, 2H); 4,4 (t, 1H); 4,2 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 2,9 (m, 1H); 2,3 (m, 1H); 2,0 (pico ensanchado, 2H).

30

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

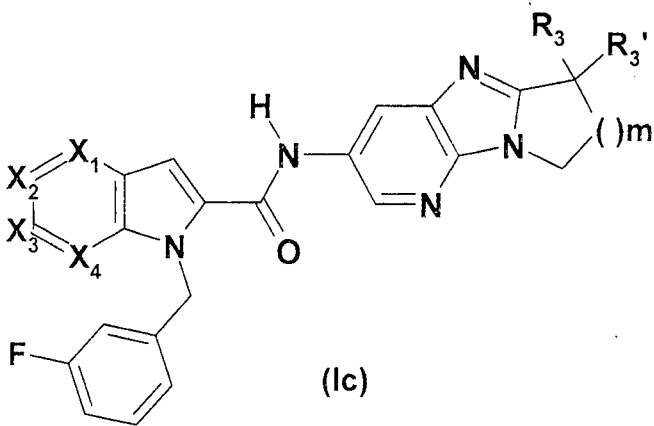
En esta tabla :

35 - la columna « Configuración » indica, cuando sea oportuno, el valor del poder rotatorio del compuesto en grados, medido a la temperatura de 20°C, así como el disolvente

empleado y la concentración en g/100ml de la muestra; o bien la pureza enantiomérica medida por cromatografía fase quiral. « (+ / -) » indica que el compuesto es una mezcla racémica.

- 5 - la columna « PF °C » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) ;
- los compuestos están en forma de base libre,
 - « Ac » corresponde a un grupo acetilo ; « OH » corresponde a un grupo hidroxilo ; « Ph » corresponde a un grupo fenilo.

Tabla 2



Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ₃	R ₃ '	m	Configuración [α] _D ²⁰ (°); g/100ml; disolvente	PF (°C)
1	CH, C-F, CH, CH	H	H	1	-	227 - 229
2	CH, C-F, CH, CH	OAc	H	1	(+ / -)	139 - 141
3	CH, C-F, CH, CH	OH	H	1	(+ / -)	288 - 290
4	C-F, CH, CH, CH	H	H	1	-	265 - 266
5	CH, CH, CH, C-F	H	H	1	-	237 - 239
6	CH, CH, C-F, CH	H	H	1	-	235 - 236
7	CH, CH, C-CF ₃ , CH	H	H	1	-	261 - 262
8	CH, C-CF ₃ , CH, CH	H	H	1	-	223 - 225
9	C-Cl, CH, CH, CH	H	H	1	-	302 - 303
10	CH, CH, C-Cl, CH	H	H	1	-	252 - 253
11	CH, C-Cl, CH, CH	H	H	1	-	263 - 264
12	CH, CH, CH, CH	H	H	1	-	243 - 244
13	C-CH ₃ , CH, CH, CH	H	H	1	-	303 - 304
14	CH, CH, C-CH ₃ , CH	H	H	1	-	182 - 183
15	CH, C-CH ₃ , CH, CH	H	H	1	-	237 - 238
16	CH, CH, C-CH ₂ CH ₃ , CH	H	H	1	-	224 - 226
17	CH, CH, C-CH(CH ₃) ₂ , CH	H	H	1	-	275 - 278
18	CH, C-C(CH ₃) ₃ , CH, CH	H	H	1	-	234 - 236
19	CH, CH, C-C(CH ₃) ₃ , CH	H	H	1	-	244 - 245
20	C-CH ₃ , CH, CH, C-CH ₃	H	H	1	-	286 - 288
21	CH, C-SO ₂ -CH ₃ , CH, CH	H	H	1	-	275 - 277

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ₃	R' ₃	m	Configuración [α] _D ²⁰ (°); g/100ml; disolvente	PF (°C)
22	CH, CH, C-SCH ₃ , CH	H	H	1	-	222 - 223
23	CH, CH, C-CF ₃ , N	H	H	1	-	272 - 273
24	CH, C-CF ₃ , CH, N	H	H	1	-	247 - 249
25	CH, C-F, CH, N	H	H	1	-	242 - 243
26	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	Pureza enantiomérica = 94% ; Tr = 14,5 min	267 - 268
27	CH, C-CF ₃ , CH, CH	H	H	2	-	262 - 263
28	CH, CH, C-CF ₃ , CH	OH	H	1	-2,614°, c = 0,306 ; DMSO	269 - 271
29	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	(+ / -)	254 - 255
30	CH, C-CF ₃ , CH, CH	f	H	1	(+ / -)	129 - 130
31	CH, C-CF ₃ , CH, CH	Me	Me	1	-	212 - 213
32	CH, C-CF ₃ , CH, CH	OH	H	1	Pureza enantiomérica = 92% , Tr = 8,7 min *	510*
33	CH, C-CF ₃ , CH, CH	N(CH ₃) ₂	H	1	-0,86, c = 0,558 ; Metanol	203 - 205
34	CH, C-F, CH, CH	NH ₂	H	1	(+ / -)	218 - 220
35	CH, C-F, CH, CH	NHAc	H	1	(+ / -)	282 - 283
36	CH, C-CF ₃ , CH, N	OH	H	1	- 3,367 ; c = 0,398 DMSO	279 - 280
37	CH, CH, C-CF ₃ , CH	F	H	1	+33,10°, c = 0,113 ; Metanol	512 **
38	CH, C-CF ₃ , CH, CH	NH ₂	H	1	no determinado	509 **

** Valor [MH]⁺ medido por espectrometría de masas

* Los tiempos de retención (Tr) se han medido por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H (250*4,6 mm ; 3,5 μM), utilizando una disolución de etanol y de dietilamina 1000 / 1 como eluyente, a temperatura ambiente, con una caudal de 0,8 mL/min , detección a 220 nM, inyentando 10 μL de una disolución en etanol.

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos in vitro e in vivo que han puesto de manifiesto su interés como sustancias con actividades terapéuticas.

Estos compuestos presentan una actividad antagonista o agonista para los receptores TRPV1 (o VR1).

Ensayo de inhibición de la corriente inducida por la capsaicina sobre los GPD de rata

- 5 - Cultivo primario de células de ganglios de la raíz dorsal (GPD) de rata:

Las neuronas de GPD expresan de forma natural el receptor TRPV1.

- Los cultivos primarios de GPD de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de 1 día. Brevemente, después de disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se vuelven a suspender en un medio de cultivo basal Eagle que contiene suero de ternero fetal al 10%, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, gentamicina 100 µg/ml y NGF 50 ng/ml y después se disponen sobre láminas de vidrio recubiertas de laminina ($0,25 \times 10^6$ células por lámina) que después se ponen en cajas de 12 pozos Corning. Las células se incuban a 37 °C en atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO₂ y 95 % de aire. Se añade β-D-arabinósido de citosina (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de las células no neuronales. Las láminas se transfieren en las cámaras experimentales para los estudios de pinzamiento zonal de membrana tras 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología:

- 20 Las cámaras de medida (volumen 800 µl) que contienen la preparación celular se colocan sobre la platina de un microscopio invertido (Olympus IMT2) equipado con ópticas Hoffman (Contraste de Modulación, Nueva York) y se observan con aumento de 400X. Las cámaras son continuamente perfundidas por gravedad (2,5 ml/min) con ayuda de un distribuidor de soluciones que acepta 8 entradas y cuya salida única, constituida por un tubo de polietileno (abertura 500 µm) está situada a menos de 3 mm de la célula estudiada. Se ha usado la configuración de "célula completa" de la técnica de pinzamiento zonal de membrana. Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MOhms) se acercan a la célula gracias a un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se registraron con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, California), conectado a un PC pilotado por los programas informáticos de Pclamp8 (Axon Instrument). Las señales de corriente se registran sobre papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se adquieren sobre el disco duro del PC.

- La aplicación de una solución de capsaicina 300 nM, provoca sobre las células de DRG (voltaje fijado a -70 mV) una corriente catiónica entrante. Con el fin de minimizar la insensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto mínimo entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un periodo de control (estabilización de la respuesta a la capsaicina sola), los compuestos de la invención que se van a ensayar se aplican solos con una concentración dada (concentración de 10 nM o 1 nM) durante un periodo de 4 a 5 minutos, en el transcurso de cual se realizan varios ensayos de « capsaicina + compuesto » (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresaron en porcentaje de inhibición de la respuesta de capsaicina de control.
- En los caso de los compuestos antagonistas de VR1, los porcentajes de inhibición de la respuesta de la capsaicina (1 µM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención, ensayados con concentraciones de 0,1 a 10 nM. Por lo tanto, son antagonistas eficaces de los receptores de tipo TRPV1. La tabla 3 da un ejemplo de porcentaje de inhibición obtenido con los compuestos de la invención.

Tabla 3

N° de compuesto	% de inhibición en pinzamiento del GRD
1	69 % (10 nM)

Dolor Inducido por la administración intraplantar de capsaicina en ratones

- La inyección intraplantar de capsaicina en ratones produce rápidamente un comportamiento nociceptivo de corta duración, que se traduce en lameduras, mordisqueos y una flexión de la pata administrada. Estas respuestas nociceptivas están unidas probablemente a la activación de los receptores TRPV1 locales por la capsaicina.
- Metodología:
- La (E)-capsaicina se diluye inicialmente a 3 mg/ml en DMSO, después se diluye de nuevo para su utilización final a 1,5 µg / 20 µl en suero fisiológico. La administración de disolvente no tiene ningún efecto en el comportamiento de los ratones. La capsaicina se inyecta en una de las patas traseras del animal, al nivel de la cara superior.
- Los compuestos que se tienen que ensayar se administran por vía oral 120 minutos antes de la inyección de capsaicina. Dos horas después de la administración de los compuestos, los ratones se colocan en un vaso de precipitados de vidrio. El comportamiento nociceptivo de los animales se evalúa entonces inmediatamente por el

experimentador y se cronometra la duración de las manifestaciones comportamentales inducidas por la capsaicina durante un periodo de 2 minutos (lameduras y mordisqueos, flexión total o parcial de la pata inyectada).

Para cada compuesto, se determina una inhibición que corresponda a la media de respuestas nociceptivas inducidas por la capsaicina, en respuesta a una dosis de producto, estudiado (expresada en mg/kg) administrada por vía oral en una mezcla de un número determinado de ratones (n).

La tabla 4 da un ejemplo del porcentaje de inhibición obtenido con los compuestos de la invención.

Tabla 4

Nº compuesto	Dosis	n	% inhibición de respuestas nociceptivas inducidas por la capsaicina
29	30 mg/kg.	10	63 % (+/- 11%)

Los compuestos de la invención se pueden utilizar por tanto para la preparación de medicamentos, principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

Así pues, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato de dicho compuesto.

Estos medicamentos son útiles en el tratamiento terapéutico, en particular en la prevención y/o el tratamiento del dolor y la inflamación, el dolor crónico, neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por tratamiento anticancerígeno o hiatrógeno), (osteo-)artrítico, reumático, fibromialgias, dolor de espalda, dolor ligado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental, quemaduras, golpe de calor, mordedura o picadura, neuralgia postherpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor después de apoplejía.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para prevenir y/o tratar trastornos metabólicos tales como la diabetes.

5 Los compuestos de la invención también se pueden usar para prevenir y/o tratar trastornos urológicos tales como hiperactividad de la vejiga, hiperreflexia vesical, inestabilidad vesical, incontinencia, micción urgente, incontinencia urinaria, cistitis, cólico nefrítico, hipersensibilidad pélvica y dolor pélvico.

Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir y/o tratar trastornos ginecológicos como la vulvodinia, dolores ligados a la salpingitis, a las dismenorreas.

10 También se pueden usar estos productos para prevenir y/o tratar trastornos gastrointestinales tales como el trastorno del reflejo gastroesofágico, úlcera de estómago, úlcera de duodeno, dispepsia funcional, colitis, SII, enfermedad de Crohn, pancreatitis, esofagitis, cólico hepático.

15 De la misma forma, los productos de la presente invención se pueden usar para prevenir y/o tratar trastornos respiratorios tales como el asma, tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), broncoconstricción y trastornos inflamatorios.

Estos productos se pueden utilizar igualmente para prevenir y/o tratar la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para tratar la depresión.

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar así para tratar las enfermedades del sistema nervioso central tales como la esclerosis en placas, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

25 Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o solvato de dicho compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.

30 Dichos excipientes se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que son conocidos por los expertos en la materia.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal. Estas composiciones se pueden administrar en forma

unitaria, mezcladas con excipientes farmacéuticos clásicos. Están dirigidas a la administración a animales y a seres humanos para la profilaxis o tratamiento de los trastornos o enfermedades citados anteriormente.

- 5 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
- 10 implantes. Para la aplicación tópica, se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

A modo de ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto según la invención en forma de comprimido puede comprender los siguientes componentes:

15	Compuesto según la invención	50,0 mg
	Manitol	223,75 mg
	Croscarmelosa sódica	6,0 mg
	Almidón de maíz	15,0 mg
	Hidroxipropil-metilcelulosa	2,25 mg
20	Estearato de magnesio	3,0 mg

Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,001 a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

- 25 Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y 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.

- Los compuestos de la invención se pueden usar también para la preparación de
- 30 medicamentos, principalmente para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1, tales como los mencionados antes.

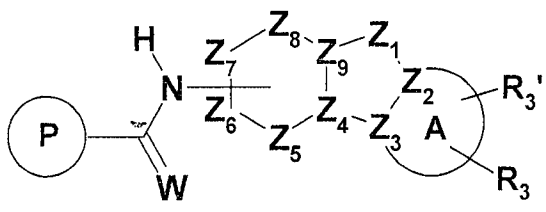
- La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de
- 35 tratamiento de las patologías indicadas antes, que comprende administrar a un paciente

una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidratos o solvatos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)

5



15

(I)

en la que :

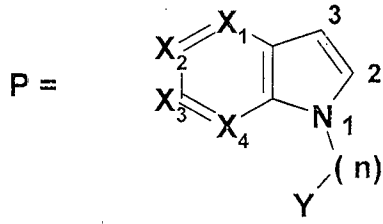
A representa, con el enlace Z₂-Z₃ del biciclo al que está unido, un grupo cicloalquilo C₄-C₇, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluidos los átomos Z₂ y Z₃ ;

Z₁, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno, un átomo de carbono o un grupo C-R₂ ;

Z₂, Z₃, Z₄ y Z₉ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono y Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ forman juntos un heteroarilo bicíclico unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (I) por las posiciones Z₅, Z₆, Z₇ o Z₈ cuando estas posiciones corresponden a un átomo de carbono, correspondiendo uno al menos de Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ a un átomo de nitrógeno;

W representa un átomo de oxígeno o de azufre;

P representa un grupo: indolilo, pirrolo[2.3-c]piridinilo, pirrolo[2.3-b]piridinilo, pirrolo[3.2-b]piridinilo o pirrolo[3.2-c]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :



X₁, X₂, X₃, X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C-R₁ ; cuando uno de X₁, X₂, X₃ o X₄ representa un átomo de nitrógeno, entonces los otros tres representan un grupo C-R₁ ;

R_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , ariloxi- alquilo C_1-C_6 , heteroariloxi- alquilo C_1-C_6 , aril-[alquilen C_1-C_3]oxi-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-[alquilen C_1-C_3]oxi-alquilo C_1-C_6 , ariltio-alquilo C_1-C_6 , heteroariltio-alquilo C_1-C_6 , aril-[alquilen C_1-C_3]-tio-alquilo C_1-C_6 , heteroaril-[alquilen C_1-C_3]-tio-alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , ciano, $C(O)NP_4P_5$, nitro, NP_4P_5 , tioalquilo C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]tio, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-tio, -
5 $S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , - $S(O)$ -cicloalquilo C_3-C_7 ,

- $S(O)$ -[alquilen C_1-C_3]-cicloalquilo C_3-C_7 , [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2$,
10 [cicloalquil C_3-C_7] $S(O)_2$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2$, $SO_2NP_4P_5$, SF_5 , $NP_6C(O)P_7$, $NP_6SO_2P_8$, $C(O)NP_4P_5$, $OC(O)NP_4P_5$, arilo, heteroarilo, aril-alquileno C_1-C_5 , heteroaril-alquileno C_1-C_5 , ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando los grupos heteroarilo o arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes P_9 , idénticos o diferentes entre sí ;

15 n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegido entre un átomo de halógeno, un grupo un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-O-, fluoroalcoxi C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_4R_5$, nitro,
20 NP_4P_5 , tioalquilo C_1-C_6 , tiol, - $S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , - $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NP_4P_5$, $NP_6C(O)P_7$, $NP_6SO_2P_8$, $C(O)NP_4P_5$, $OC(O)NP_4P_5$, aril-alquileno C_1-C_5 o arilo, heteroaril-alquileno C_1-C_5 o heteroarilo, estando los grupos arilo y heteroarilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 ,
25 alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]oxi, tiol, - $S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , -
30 $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , hidroxil, fluoroalcoxi C_1-C_6 ;

P_3 y P_3' representan los sustituyentes de A con exclusión de los sustituyentes de los átomos Z_2 y Z_3 ;

R_3 y R_3' , representan, independientemente uno de otro, cuando los lleva un átomo de carbono, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 ,
35 cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, tiol,

- alcoxi C₁-C₆, [cicloalquilo C₃-C₇]oxi, [cicloalquilo C₃-C₇][alquilen C₁-C₃]oxi, aril-C(O)-O-, [alquil C₁-C₆]-C(O)-O-, [cicloalquil C₃-C₇]-C(O)-O-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-C(O)-O, fluoro[alquil C₁-C₆]-C(O)-O- oco, tio, NP₄F₆, NP₆C(O)R₇, heteroarilo o arilo; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilen C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano
- o bien R₃ y R₃' forman juntos, con el átomo de carbono que los soporta, un grupo [cicloalq C₃-C₇]-1,1-diilo;
- 10 o
- R₃ y R₃', representan independientemente uno de otro, cuando son soportados por un átomo de nitrógeno, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilen C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, aril-C(O)-, [alquil C₁-C₆]-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-C(O)-, [fluoroalquil C₁-C₆]-C(O)-, aril-S(O)-, [alquil C₁-C₆]-S(O)-, [fluoroalquil C₁-C₆]-S(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-S(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-S(O)-, aril-S(O)₂-, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-, [fluoroalquil C₁-C₆]-S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇]-S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-S(O)₂-, [alquil C₁-C₆]-O-C(O)-, aril-[alquil C₁-C₆]-O-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-O-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-O-C(O)-, [fluoroalquil C₁-C₆]-O-C(O)-, aril-O-C(O)-, heteroaril-O-C(O)-, heteroarilo o arilo; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilen C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano;
- 20
- 25 R₄ y R₅, representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilen C₁-C₃, aril-alquilen C₁-C₅ o arilo o R₄ y R₅ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un grupo: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando el grupo NP₄F₆ eventualmente sustituido por un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilen C₁-C₃, aril-alquilen C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aril-S(O)₂-, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-, [fluoroalquil C₁-C₆]-S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇]-S(O)₂-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-S(O)₂-, aril-C(O)-, [alquil C₁-C₆]-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-C(O)-, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-C(O)-, [fluoroalquil C₁-C₆]-C(O)-, hidroxil, [alquil C₁-C₆]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-
- 30

C₃]oxi, fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-alquilenos C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi-alquilenos C₁-C₆, heteroariloxi;

R₆ y R₇ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, aril-[alquilenos C₁-C₆] o arilo; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano

o R₆ y R₇ forman juntos una lactama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo C(O) que los soporta;

R₈ representa un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, aril-[alquilenos C₁-C₆] o arilo; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro o ciano o R₆ y R₈ forman juntos una sulfama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo S(O)₂ que los soporta;

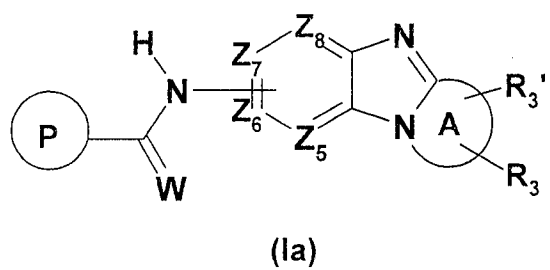
R₉ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NF₄P₆, P₄P₅N-alquilenos C₁-C₃

pudiendo estar el átomo o los átomos de azufre en forma oxidada (S(O) o S(O)₂);

pudiendo estar eventualmente el átomo o los átomos de nitrógeno en forma oxidada (N-óxido).

en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

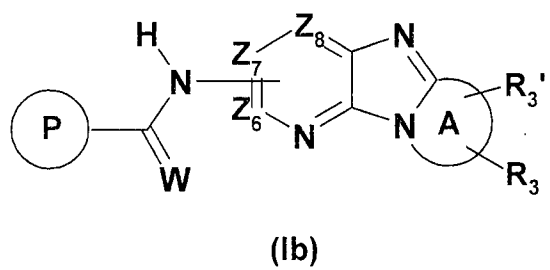
2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por que responde a la fórmula general (Ia):



5 siendo A, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, P, W, R₃ y R₃' tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que responde a la fórmula general (Ib) :

10

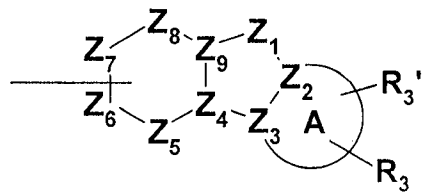


Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono o un grupo C-P₂ ; uno de Z₆, Z₇ o Z₈ corresponde a un átomo de carbono y está unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (Ib) ;

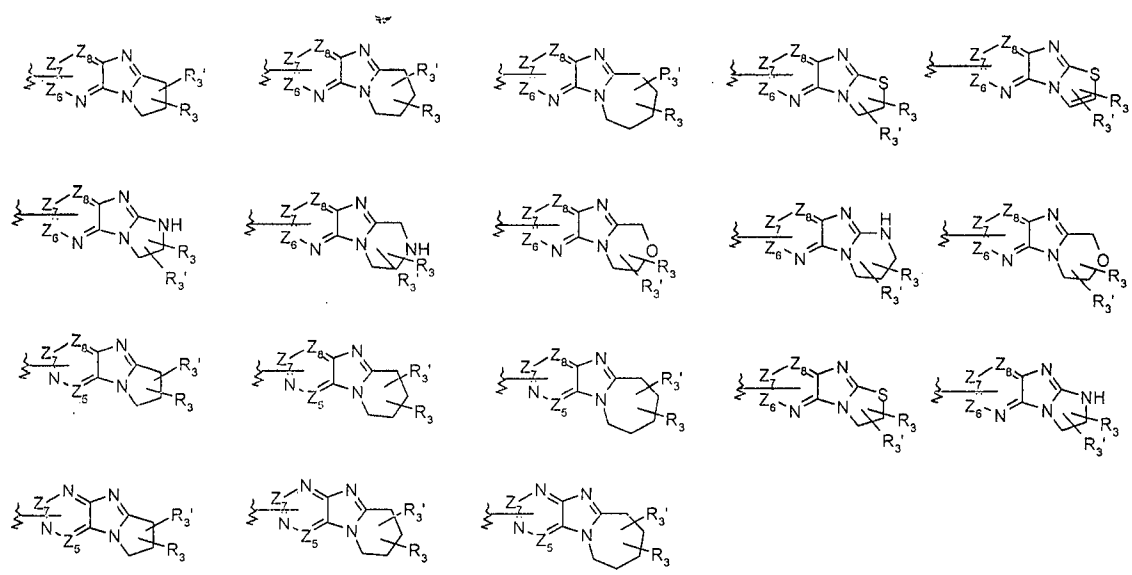
15 siendo A, P, W, P₂, P₃ y P₃' tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

4. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que el grupo

20



se elige entre:



Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo C-R₂ ; siendo R₂, R₃ y R₃' tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

5

5. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R₃ y R₃' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, [alquil C₁-C₆]-C(O)-O-, NP₄P₅, NP₆C(O)P₇ o arilo ;

10

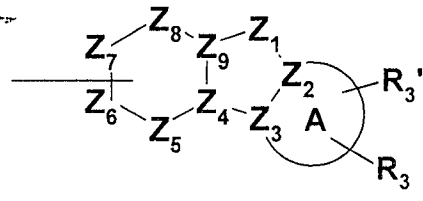
R₄ y R₅, representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ ;

R₆ y R₇ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆.

15

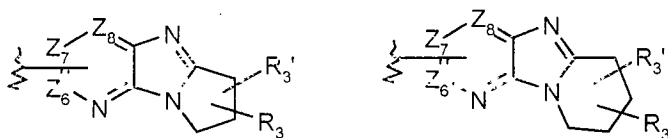
6. Compuesto de fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que

el grupo



20

se elige entre:



Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo C-P₂ ;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

- 5 R₃ y R₃' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, hidroxilo, [alquil C₁-C₆]-C(O)-O-, NF₄P₅, NP₆C(O)F₇ o arilo ;

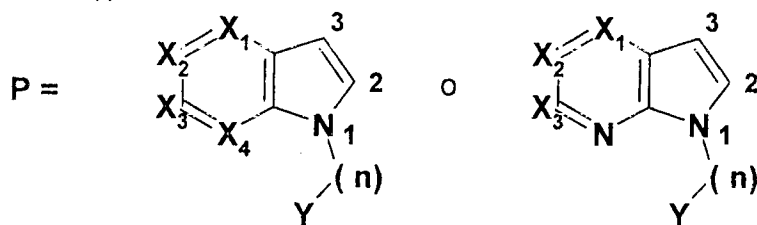
R₄ y R₅, representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ ;

- 10 R₆ y R₇ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆.

7. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que W representa un átomo de oxígeno.

- 15 8. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que

P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-*b*]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :



20

X₁, X₂, X₃, X₄ representan, independientemente uno de otro, un grupo C-P₁ ;

siendo P₁, Y y n tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

- 25 9. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que

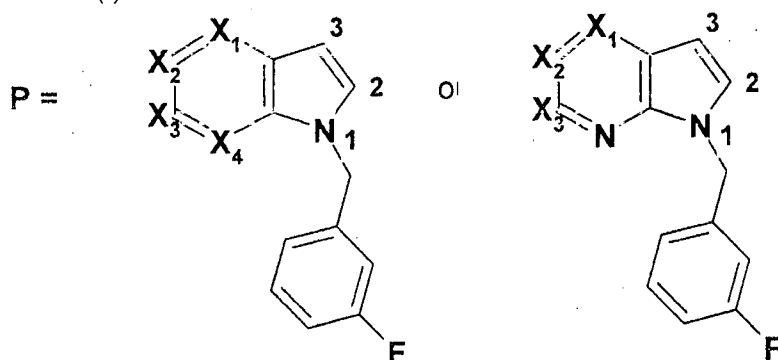
R₁ se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-.

10. Un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que n es igual 1.

11. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que Y representa un anillo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno.

12. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque

10 P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-b]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :

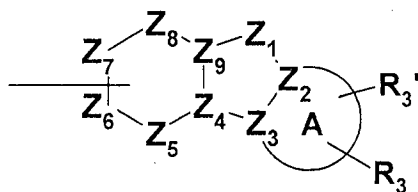


X₁, X₂, X₃, X₄ representan, independientemente uno de otro, un grupo C-R₁ ;

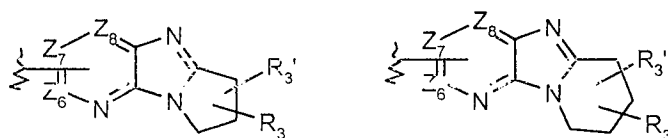
15 R₁ se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂-.

13. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que

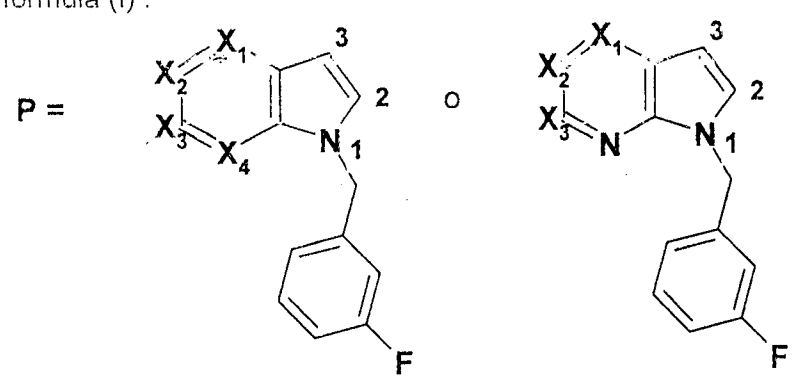
20 el grupo



se elige entre:



- Z_6 , Z_7 y Z_8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno de la amida o de la tioamida de fórmula (I) o un grupo $C-R_2$;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno;
- P_3 y P_3' son soportados por un átomo de carbono y representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, [alquil C_1-C_6]-C(O)-O-, NP_4P_5 , $NP_6C(O)P_7$ o arilo ;
- R_4 y R_5 , representan, uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ;
- R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 .
- 10 W representa un átomo de oxígeno ;
- P representa un grupo indolilo o pirrolo[2.3-b]piridinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :

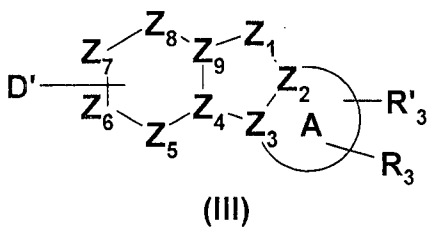


- 15 R_1, R_2, R_3, R_4 representan, independientemente uno de otro, un grupo $C-R_1$;
- R_1 se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , [alquil C_1-C_6]-S(O) $_2$.
14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que se hace reaccionar un
- 20 compuesto de fórmula general (II):



en la que P y W son tal como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula general (III),



10

en la que A, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈, Z₉, R₃ y R₃' son tal como se define en la fórmula general (I) según la reivindicación 1,

15

- cuando B representa un grupo alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, aril-[alquilen C₁-C₃]oxi, con un amiduro del compuesto de fórmula general (III), al reflujo de un disolvente, preparándose el amiduro de aluminio del compuesto de fórmula general (III) por la acción previa del trimetilaluminio sobre el compuesto de fórmula general (III), en la que D' representa un grupo NH₂ ;

20

- cuando B representa un grupo hidroxilo y W representa un átomo de oxígeno, o por la transformación de la función ácido carboxílico en halogenuro de ácido después por reacción del compuesto de fórmula general (II), en la que B representa un átomo de cloro y W representa un átomo de oxígeno, con el compuesto de fórmula general (III), en la que D' representa un grupo NH₂, en presencia de una base ;

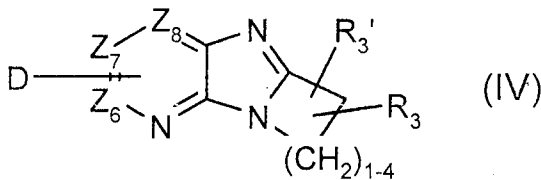
25

o por acoplamiento del compuesto de fórmula general (II) con los compuestos de fórmula general (III), en la que D' representa un grupo NH₂, en presencia de un agente de acoplamiento y una base en un disolvente ;

30

- cuando B representa un grupo NH₂ y W representa un átomo de oxígeno, por reacción del compuesto de fórmula general (II) con el compuesto de fórmula general (III), en la que D' corresponde a un grupo saliente, en presencia de una sal de cobre en cantidad catalítica, en presencia de una cantidad catalítica de un ligando de cobre, todo en presencia de una base en un disolvente.

15. Compuesto de fórmula (IV)



en la que:

35

Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de carbono o un grupo C-R₂ ; uno de Z₆, Z₇ y Z₈ corresponde a un átomo de carbono y soporta el grupo D ; D representa un átomo de halógeno o un grupo NH₂ ;

R_2 representa un átomo de hidrógeno;

R_3 y R_3' , representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, tior, alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, aril- $C(O)-O-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-O-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-O-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-O-$, oxo, tio, NR_4R_5 , $NP_6C(O)P_7$, heteroarilo o arilo; estando los grupos heteroarilo y arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano

o bien R_3 y R_3' forman juntos, con el átomo de carbono que los soporta, un grupo [cicloalquil C_3-C_7]-1,1-diilo.

R_4 y R_5 , representan independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-alquileno C_1-C_5 o arilo o R_4 y R_5 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los soporta, un grupo: azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando el grupo NR_4R_5 eventualmente sustituido por un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-alquileno C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, aril- $S(O)_2-$, [alquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $S(O)_2-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $S(O)_2-$, aril- $C(O)-$, [alquil C_1-C_6]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]- $C(O)-$, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]- $C(O)-$, [fluoroalquil C_1-C_6]- $C(O)-$, hidroxil, [alquil C_1-C_6]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalquilo C_1-C_6 , ariloxi-alquileno C_1-C_6 , ariloxi, heteroariloxi-alquileno C_1-C_6 , heteroariloxi;

R_6 y R_7 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , aril-[alquileno C_1-C_6] o arilo; estando el grupo arilo eventualmente sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre: un átomo de halógeno, un grupo: alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , [cicloalquil C_3-C_7]-alquileno C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , [cicloalquil C_3-C_7]-oxi, [cicloalquil C_3-C_7]-[alquilen C_1-C_3]-oxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro o ciano

o R_6 y R_7 forman juntos una lactama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo $C(O)$ que los soporta;

16. Medicamento, caracterizado por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal de adición de este compuesto con un ácido aceptable desde un punto de vista farmacéutico, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).
- 5
17. Composición farmacéutica, caracterizada por que comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal aceptable desde un punto de vista farmacéutico, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente aceptable desde un punto de vista farmacéutico.
- 10
18. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para preparar un medicamento destinado a prevenir y o tratar patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRP.
- 15
19. Utilización de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, inflamación, trastornos metabólicos, trastornos urológicos, trastornos ginecológicos, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, psoriasis, pruritos, irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, herpes, zona, depresión, enfermedades del
- 20 sistema nervioso central.

25

30

35

Resumen:

La invención se refiere a los derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicas, de fórmula general (I) en la que A representa, con el enlace Z₂-Z₃ del bicyclo al que está
5 unido, un grupo cicloalquilo C₄-C₇, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluidos los átomos Z₂ y Z₃. Z₁, Z₅, Z₆, Z₇ y Z₈ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno, un átomo de carbono o un grupo C-P₂; Z₂, Z₃, Z₄ y Z₉ representan, independientemente uno de otro, un átomo de
10 nitrógeno o un átomo de carbono y Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ forman juntos un heteroarilo bicyclico unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (I) por las posiciones Z₅, Z₆, Z₇ o Z₈ cuando estas posiciones corresponden a un átomo de carbono, correspondiendo uno al menos de Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ a un átomo de nitrógeno; W representa un átomo de oxígeno o de azufre; P representa un grupo indolilo,
15 pirrolo[2.3-*c*]piridinilo, pirrolo[2.3-*b*]piridinilo, pirrolo[3.2-*b*]piridinilo o pirrolo[3.2-*c*]piridinilo, estando este grupo sustituido. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001141

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D471/04 A61P31/437 A61P1/04 A61P3/00 A61P13/00 A61P15/00 A61P17/00 A61P11/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P31/12 A61P31/22				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
P, X	WO 2007/088277 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; EVEN LU) 9 August 2007 (2007-08-09) claims 1-16	1-19		
A	WO 2007/010144 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 25 January 2007 (2007-01-25) cited in the application claims 1-14	1-19		
A	WO 2007/010138 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 25 January 2007 (2007-01-25) cited in the application claims 1-13	1-19		
-/--				
☒ 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 doubt 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 *** 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 *v* 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. *2* document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 19 mars 2009		Date of mailing of the international search report 27/03/2009		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Kyriakakou, Georgia		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2008/001141

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 2005/016922 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; RAMI HARSHAD KANTILAL [GB]; THOMPSON MERVYN [GB]) 24 February 2005 (2005-02-24) claims 1-11	1-19
A	WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; MACDONALD GREGOR JAMES [GB]; MITCHELL DARREN JAS) 26 August 2004 (2004-08-26) claims 1-28	1-19
A	WO 2004/108133 A (VERTEX PHARMA [US]; MAKINGS LEWIS R [US]; GROOTENHUIS PETER [US]; HURL) 16 December 2004 (2004-12-16) claims 1-18	1-19
A	KYLE DONALD J ET AL: "TRPV1 antagonists: a survey of the patent literature". EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 16, no. 7, July 2006 (2006-07), pages 977-996, XP002464449 ISSN: 1354-3776 the whole document	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001141

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007088277 A	09-08-2007	AR 059279 A1 AU 2007211399 A1 CA 2637333 A1 CN 101379041 A EP 1987010 A1 FR 2897061 A1 KR 20080090495 A US 2009042873 A1 UY 30130 A1	19-03-2008 09-08-2007 09-08-2007 04-03-2009 05-11-2008 10-08-2007 08-10-2008 12-02-2009 28-09-2007
WO 2007010144 A	25-01-2007	AR 054857 A1 AU 2006271524 A1 CA 2615751 A1 CN 101228152 A EP 1910335 A1 FR 2988847 A1 JP 2009502767 T KR 20080027864 A US 2008146646 A1 UY 29690 A1	18-07-2007 25-01-2007 25-01-2007 23-07-2008 16-04-2008 26-01-2007 29-01-2009 28-03-2008 19-06-2008 28-02-2007
WO 2007010138 A	25-01-2007	AR 057668 A1 AU 2006271518 A1 CA 2615676 A1 CN 101247808 A EP 1912644 A2 FR 2888848 A1 JP 2009502766 T KR 20080027865 A US 2008125459 A1	12-12-2007 25-01-2007 25-01-2007 20-08-2008 23-04-2008 26-01-2007 29-01-2009 28-03-2008 29-05-2008
WO 2005016922 A	24-02-2005	NONE	
WO 2004072069 A	28-08-2004	EP 1606289 A1 JP 2006517574 T US 2006148855 A1	21-12-2005 27-07-2006 06-07-2006
WO 2004108133 A	16-12-2004	EP 1628661 A2 JP 2006526660 T	01-03-2006 24-11-2006

152

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2008/001141

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D471/04 A61P31/437 A61P1/04 A61P3/00 A61P13/00 A61P15/00 A61P17/00 A61P11/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P31/12 A61P31/22				
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
E. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM-ABS Data				
G. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées		
P, X	WO 2007/089277 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; EVEN LU) 9 août 2007 (2007-08-09) revendications 1-16	1-19		
A	WO 2007/010144 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 25 janvier 2007 (2007-01-25) cité dans la demande revendications 1-14	1-19		
A	WO 2007/010139 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUPOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 25 janvier 2007 (2007-01-25) cité dans la demande revendications 1-13	1-19		
-/-				
☒ 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 (elle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *F* 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 *V* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *W* 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 19 mars 2009		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/03/2009		
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 Kyriakakou, Georgia		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001141

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 2005/016922 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; RAMI HARSHAD KANTILAL [GB]; THOMPSON MERVYN [GB]) 24 février 2005 (2005-02-24) revendications 1-11 -----	1-19
A	WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; MACDONALD GREGOR JAMES [GB]; MITCHELL DARREN JAS) 26 août 2004 (2004-08-26) revendications 1-28 -----	1-19
A	WO 2004/108133 A (VERTEX PHARMA [US]; MAKINGS LEWIS R [US]; GROOTENHUIS PETER [US]; HURL) 16 décembre 2004 (2004-12-16) revendications 1-18 -----	1-19
A	KYLE DONALD J ET AL: "TRPV1 antagonists: a survey of the patent literature" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS; GB, vol. 16, no. 7, juillet 2006 (2006-07), pages 977-996, XP002464449 ISSN: 1354-3776 le document en entier -----	1-6

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

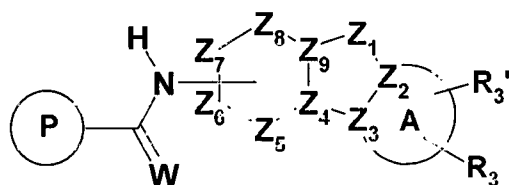
PCT/FR2008/001141

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007088277 A	09-08-2007	AR 059279 A1	19-03-2008
		AU 2007211399 A1	09-08-2007
		CA 2637333 A1	09-08-2007
		CN 101379041 A	04-03-2009
		EP 1987010 A1	05-11-2008
		FR 2897061 A1	10-08-2007
		KR 20080090495 A	08-10-2008
		US 2009042873 A1	12-02-2009
		UY 30130 A1	28-09-2007
WO 2007010144 A	25-01-2007	AR 054857 A1	18-07-2007
		AU 2006271524 A1	25-01-2007
		CA 2615751 A1	25-01-2007
		CN 101228152 A	23-07-2008
		EP 1910335 A1	16-04-2008
		FR 2888847 A1	26-01-2007
		JP 2009502767 T	29-01-2009
		KR 20080027864 A	28-03-2008
		US 2008146646 A1	19-06-2008
WO 2007010138 A	25-01-2007	UY 29690 A1	28-02-2007
		AR 057608 A1	12-12-2007
		AU 2006271518 A1	25-01-2007
		CA 2615676 A1	25-01-2007
		CN 101247908 A	20-08-2008
		EP 1912644 A2	23-04-2008
		FR 2888848 A1	25-01-2007
		JP 2009502766 T	29-01-2009
		KR 20080027865 A	28-03-2008
WO 2005016922 A	24-02-2005	US 2008125459 A1	29-05-2008
		AUCUN	
WO 2004072069 A	26-08-2004	EP 1606289 A1	21-12-2005
		JP 2006517574 T	27-07-2006
		US 2006148355 A1	06-07-2006
WO 2004103133 A	16-12-2004	EP 1628661 A2	01-03-2006
		JP 2006526660 T	24-11-2006

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	C07D 471/004
22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	SANOFI-AVENTIS
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha
	07/05677	02/08/2007
(33) Pais		FR
	(72) Inventor(es)	LAURENT DUBOIS Y OTROS
	(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha:	23/04/2009
Fecha de presentación de la solicitud:	N° publicación:	WO 2009/050348 A1
No. de solicitud PCT/FR2008/001141		
(54) Titulo: DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICÍCLICAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA		

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



(1)

en la que :

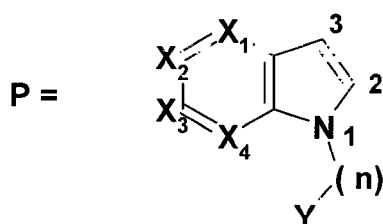
A representa, con el enlace Z_2-Z_3 del bido al que está unido, un grupo cicloalquilo C_3-C_7 , un heteroarilo monocico o un heterociclo monocico de 4 a 7 eslabones que comprende de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluidos los átomos Z_2 y Z_3 ;

Z1, Z5, Z6, Z7 y Z8 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno, un átomo de carbono o un grupo C-R₃;

Z₁, Z₂, Z₄ y Z₉ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono y Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ forman juntos un heteroarillo bicyclico unido al átomo de nitrógeno de la amida o la tioamida de fórmula (I) por las posiciones Z₅, Z₆, Z₇ o Z₈ cuando estas posiciones corresponden a un átomo de carbono, correspondiendo uno al menos de Z₁, Z₅, Z₆, Z₇, Z₈ y Z₉ a un átomo de nitrógeno;

W representa un átomo de oxígeno o de azufre;

P representa un grupo: indolilo, pirrolo[2,3-*c*]pidinilo, pirrolo[2,3-*b*]pidinilo, pirrolo[3,2-*b*]pidinilo o pirrolo[3,2-*c*]pidinilo tal como se representa a continuación, unido en posición C-2 al carbonilo de la amida o al tiocarbonilo de la tioamida de fórmula (I) :



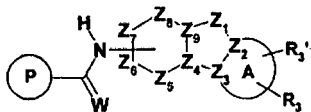
X₁, Y₂, Y₃, Y₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C-R₁; cuando uno de X₁, Y₂, Y₃ o Y₄ representa un átomo de nitrógeno, entonces los otros tres representan un grupo C-R₁;

R¹ se elige entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi- alquilo C₁-C₆, heteroariloxi- alquilo C₁-C₆, aril-[alquilen C₁-C₃]oxi- alquilo C₁-C₆, heteroaril-[alquilen C₁-C₃]oxi- alquilo C₁-C₆, ariltio- alquilo C₁-C₆, heteroariltio- alquilo C₁-C₆, aril-[alquilen C₁-C₃]-tio- alquilo C₁-C₆, heteroaril-[alquilen C₁-C₃]-tio- alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]oxi, fluoroalcoxi C₁-C₆, ciano, C(O)NR₂R₃, nitró, NR₂R₃, tioalquilo C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇]tio, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₃]-tio, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)-cicloalquilo C₃-C₇, -S(O)-[alquilen C₁-C₃]-cicloalquilo C₃-C₇, [alquil C₁-C₆]-S(O)₂, [fluoroalquil C₁-C₆]-S(O)₂, [cicloalquil C₃-C₇]S(O)₂, [cicloalquil C₃-C₇][alquilen C₁-C₃]-S(O)₂, SO₂NR₂R₃, SF₅, NR₂C(O)R₇, NR₂SO₂R₈, C(C)NR₂R₃, OC(O)NR₂R₃, arilo, heteroarilo, aril- alquilenos C₁-C₃, heteroaril- alquilenos C₁-C₃, ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando los grupos heteroarilo o arilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes R₉, idénticos o diferentes entre sí ;

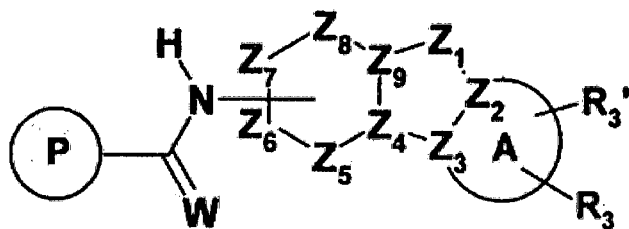
n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido por uno o varios grupos elegido entre un átomo de halógeno, un grupo un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, fluoralquilo C₁-C₆, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇oxi, [cicloalquil C₃-C₇]-[alquilen C₁-C₆]-O-, fluoralcoxi C₁-C₆, ciano, C(O)NF₃Rs, nitró, NF₃Rs, tioalquilo C₁-C₆, tiol, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NF₃Rs, NR₆C(O)F₇, NR₆SO₂F₈, C(O)NF₃Rs, OC(O)NF₃Rs, aril-alquileo C₁-C₅ o arilo, heteroaril-alquileo C₁-C₅ o heteroarilo, estando los grupos arilo y heteroarilo eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquileo C₁-C₃, fluoralquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil C₃-C₇oxi, [cicloalquil C₃-C₇][alquilen C₁-C₃oxi, fluoralcoxi C₁-C₆, nitró o ciano;

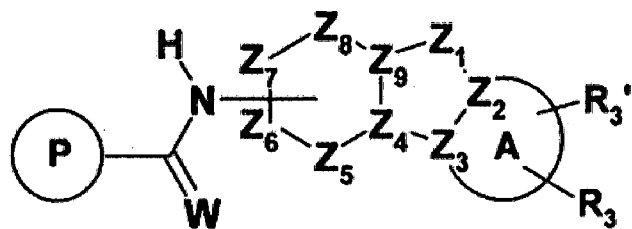
R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, [cicloalquil C₃-C₇]-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, [cicloalquil



(II)



(I)



(I)

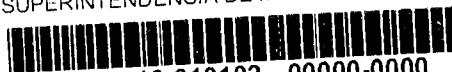
157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76,110
FECHA : DICIEMBRE 21 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010102- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 16:08:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

***** 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	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 45 CAUCIONES	220,000.00
TOTAL :			220,000.00

SON: DOSCIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

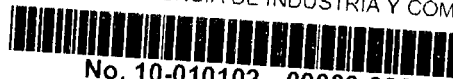
COLO: 14775-841-114-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

VIT : 000170009 2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 251
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010102- -00000-0000

Fecha: 2010-02-01 16:08:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 159

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vº. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754307	005007	05/01/2010	57.600.000.00

***** CANCELACION *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50000 01 07	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	5.000.00
	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00
	TOTAL :	10.000.00

SON: SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO NO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

0010 : 14775 - 041 - 114 - 3

159

VIT : 300176081

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-010102-00000-0000

Fecha: 2010-02-01 16:08:05
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 159

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 5,674
FECHA : ENERO 25 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325815291	25/01/2010	43.937.000.00

***** DONDE PAGO *****

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 ASUNTO No.

COLO : 14775-841-114-3.



PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE ☐

☐

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

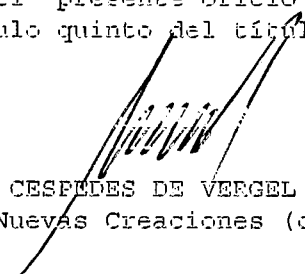
REFERENCIA	Radicación No.	10 10102
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001141
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3941

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. 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 Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha **19 MAR. 2010**
adpall

Al contestar favor indicar 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