

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 84098196 - 00000000 Folios: 129
 Fecha (ADM): 2004-10-01 16:21:31
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: SANOFI-AVENTIS Dirección: 174 avenue de France, F-75013 Paris, Francia Nacionalidad o Domicilio: Paris, Francia. Lugar de Constitución: Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: FROISANT, Jacques; MARABOUT, Benoit; MARGUET, Frank y PUECH, Frédéric. Dirección: Cedex 981, Brevalville, F-41160 Morée; 45bis, rue de Versailles, F-91300 Massy; 17, rue Paul Doumer, F-91370 Verrières Le Boullson y 3, allée d'Auvergne, F-78 170 La Celle Saint Cloud. Nacionalidad o Domicilio: FRANCIA	

⑤ PCT (86)
 Solicitud Internacional No. PCT/FR2003/001027 Fecha: 02-04-2003
 Publicación Internacional No. WO 2003/082874 A3 Fecha: 09-10-2003

⑥ Título (54) "DERIVADOS 3-HETEROARIL-3,5-DIHIDRO-4-OXO-4H-PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-ACETAMIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS EN MEDICAMENTOS"

⑦ Clasificación Internacional (51) G07D 487/04 A61K 1/31A37

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen FR	(32) Fecha 03-04-2002	(31) Número de Solicitud 02/04158
--	---------------------------	--------------------------	--------------------------------------

⑨ Comprobante de Pago No. 04-76.921 **Fecha:** Septiembre 29 de 2004

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04090196 00000000 Folios: 139
Fecha (HH): 2004-10-01 16:21:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2328 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 890174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 76,921
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	28721577	29/09/2004	13,195,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.

SUM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

1

k

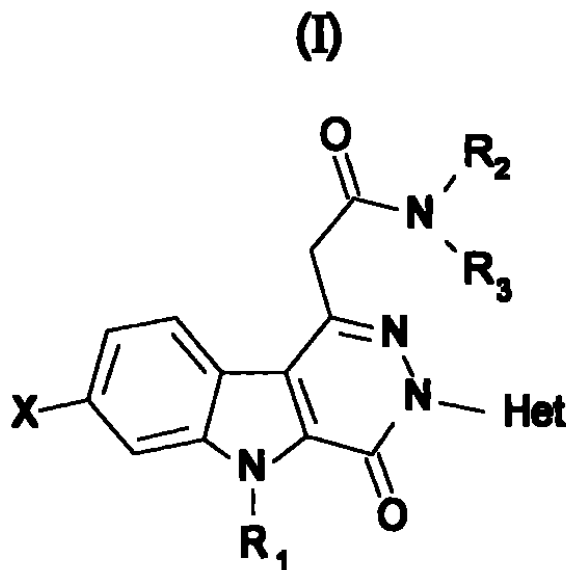
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ 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)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero, mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Anexos Reporte de Búsqueda Interna, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente:

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



3

Expediente No		24098196	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arte Final			

4

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente SSL0065/AB	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/FR 03/01027	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/04/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 03/04/2002
Solicitante SANOFI-SYNTHELABO		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

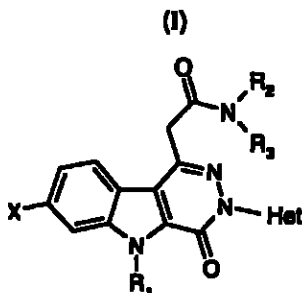
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Cañilla III TEXTO DEL RESUMEN (Continuación del ítem 5 de la primera hoja)

La invención tiene por objeto los compuestos de la fórmula general (I)



en donde

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄); R₂ y R₃ representan cada uno, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o bien R₂ y R₃ forman con el átomo de nitrógeno que los contiene, un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil piperazinilo (C₁-C₄); y Het representa un grupo heteroaromático del tipo de piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, el grupo heteroaromático que puede contener uno o más átomos de halógenos y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄); el estado original de sales de adición de ácidos, solvatos o hidratos; las composiciones farmacéuticas que los contiene, los procedimientos para su preparación y los intermediarios de síntesis.

Los compuestos de la invención son los ligandos afines por los receptores del tipo periférico de las benzodiazepinas.

6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01027

A. CLASIFICACION DE MATERIA CIB 7 C07D487/04 C07D209/18 //(C07D487/04, 241:00,209:00)		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
CIB 7 C07D A61K A61P		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, WPI Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 de Febrero de 1999 (1999-02-11) Página 35, línea 19 – página 36, línea 3; reivindicación 1	1,15
A	WO 00 44384 A (SANOFI SYNTHELABO) 3 de Agosto de 2000 (2000-08-03) citado en la solicitud página 13, línea 27 – página 14, línea 4; reivindicación 1	1,15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 de Abril de 1998 (1998-04-16) Página 41A, línea 12-línea 30; reivindicación 1 -----	1,15
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 8 de Septiembre de 2003		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 24/09/2003
Nombre y dirección de correo de la Autoridad encargada de la Búsqueda Internacional Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsimil No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Alfaro Faus, I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01027

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	9906406	A	11-02-1999	FR	2766823	A1	05-02-1999
				AT	226584	T	15-11-2002
				AU	736600	B2	02-08-2001
				AU	8983298	A	22-02-1999
				BG	104096	A	31-08-2000
				BR	9811582	A	26-09-2000
				CN	1265108	T	30-08-2000
				CZ	20000320	A3	17-05-2000
				DE	69808921	D1	28-11-2002
				DE	69808921	T2	03-07-2003
				DK	1000063	T3	24-02-2003
				EE	200000056	A	16-10-2000
				EP	1000063	A1	17-05-2000
				ES	2186212	T3	01-05-2003
				WO	9906406	A1	11-02-1999
				HU	0002650	A2	29-01-2001
				JP	2001512122	T	21-08-2001
				NO	20000462	A	29-03-2000
				NZ	502361	A	29-06-2001
				PL	338445	A1	06-11-2000
				PT	1000063	T	31-03-2003
				RU	2197490	C2	27-01-2003
				SI	1000063	T1	30-04-2003
				SK	1292000	A3	14-08-2000
				TR	200000278	T2	21-08-2000
				TW	506971	B	21-10-2002
				US	6262045	B1	17-07-2001
				ZA	9806786	A	02-02-1999
WO	0044384	A	03-08-2000	FR	2788696	A1	28-07-2000
				AU	3057900	A	18-08-2000
				BG	105728	A	28-02-2002
				BR	0007718	A	13-11-2001
				CA	2360754	A1	03-08-2000
				CN	1344161	T	10-04-2002
				CZ	20012681	A3	17-10-2001
				EE	200100388	A	16-12-2002
				EP	1148881	A1	31-10-2001
				WO	0044384	A1	03-08-2000
				HU	0201280	A2	28-08-2002
				JP	2002535370	T	22-10-2002
				NO	20013645	A	26-09-2001
				NZ	512981	A	25-10-2002
				PL	349364	A1	15-07-2002
				SK	10502001	A3	07-01-2002
				TR	200102134	T2	21-03-2003
				US	6395729	B1	28-05-2002
WO	9815552	A	16-04-1998	FR	2754262	A1	10-04-1998
				AT	218567	T	15-06-2002
				AU	721102	B2	22-06-2000
				AU	4559497	A	05-05-1998
				BG	63751	B1	29-11-2002
				BG	103301	A	31-05-2000
				BR	9711879	A	24-08-1999
				CN	1233248	A,B	27-10-1999
				CZ	9901193	A3	14-07-1999
				DE	69713124	D1	11-07-2002

Informe sobre miembros de familia de patentes

**Solicitud Internacional No.
PCT/FR 03/01027**

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

M

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

REÇU 1 -

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
LA RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT

Destinataire

SANOFI-SYNTHELABO
A l'att. de Ludwig, Jacques
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
OU DE LA DECLARATION

(règle 44.1 du PCT)

TITRE NON MODIFIÉ

Date d'expédition
(jour/mois/année)

24/09/2003

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL0065/AB⁵

POUR SUITE A DONNER

voir les paragraphes 1 et 4 ci-après

Demande internationale n°
PCT/FR 03/ 01027

Date du dépôt international
(jour/mois/année)

02/04/2003

Déposant

SANOFI-SYNTHELABO

1. ☒ Il est notifié au déposant que le rapport de recherche internationale a été établi et lui est transmis ci-joint.
Dépôt de modifications et d'une déclaration selon l'article 19 :
Le déposant peut, s'il le souhaite, modifier les revendications de la demande internationale (voir la règle 46):

Quand? Le délai dans lequel les modifications doivent être déposées est de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ; pour plus de précisions, voir cependant les notes figurant sur la feuille d'accompagnement.

Où? Directement auprès du Bureau International de l'OMPI
34, chemin des Colombettes
1211 Genève 20, Suisse
n° de télécopieur: (41-22)740.14.35

Pour des instructions plus détaillées, voir les notes sur la feuille d'accompagnement.
2. ☐ Il est notifié au déposant qu'il ne sera pas établi de rapport de recherche internationale et la déclaration à cet effet, prévue à l'article 17.2)a), est transmise ci-joint.
3. ☐ En ce qui concerne la réserve pouvant être formulée, conformément à la règle 40.2, à l'égard du paiement d'une ou de plusieurs taxes additionnelles, il est notifié au déposant que
☐ la réserve ainsi que la décision y relative ont été transmises au Bureau International en même temps que la requête du déposant tendant à ce que le texte de la réserve et celui de la décision en question soient notifiés aux offices désignés.
☐ la réserve n'a encore fait l'objet d'aucune décision; dès qu'une décision aura été prise, le déposant en sera avisé.
4. Mesure(s) consécutive(s) : Il est rappelé au déposant ce qui suit:
Peu après l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, la demande internationale sera publiée par le Bureau International. Si le déposant souhaite éviter ou différer la publication, il doit faire parvenir au Bureau International une déclaration de retrait de la demande internationale, ou de la revendication de priorité, conformément aux règles 90bis.1 et 90bis.3, respectivement, avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale.
Dans un délai de 18 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit présenter la demande d'examen préliminaire international s'il souhaite que l'ouverture de la phase nationale soit reportée à 30 mois à compter de la date de priorité (ou même au-delà dans certains offices).
Dans un délai de 20 mois à compter de la date de priorité, le déposant doit accomplir les démarches prescrites pour l'ouverture de la phase nationale auprès de tous les offices désignés qui n'ont pas été élus dans la demande d'examen préliminaire international ou dans une election ultérieure avant l'expiration d'un délai de 18 mois à compter de la date de priorité ou qui ne pouvaient pas être élus parce qu'ils ne sont pas liés par le chapitre II.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la
recherche internationale



Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

John De Bruijn

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220

Les présentes notes sont destinées à donner les instructions essentielles concernant le dépôt de modifications selon l'article 19. Les notes sont fondées sur les exigences du Traité de coopération en matière de brevets (PCT), du règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT. En cas de divergence entre les présentes notes et ces exigences, ce sont ces dernières qui priment. Pour de plus amples renseignements, on peut aussi consulter le Guide du déposant du PCT, qui est une publication de l'OMPI.

Dans les présentes notes, les termes "article", "règle" et "instruction" renvoient aux dispositions du traité, de son règlement d'exécution et des instructions administratives du PCT, respectivement.

INSTRUCTIONS CONCERNANT LES MODIFICATIONS SELON L'ARTICLE 19

Après réception du rapport de recherche internationale, le déposant a la possibilité de modifier une fois les revendications de la demande internationale. On notera cependant que, comme toutes les parties de la demande internationale (revendications, description et dessins) peuvent être modifiées au cours de la procédure d'examen préliminaire international, il n'est généralement pas nécessaire de déposer de modifications des revendications selon l'article 19 sauf, par exemple, au cas où le déposant souhaite que ces dernières soient publiées aux fins d'une protection provisoire ou à une autre raison de modifier les revendications avant la publication internationale. En outre, il convient de rappeler que l'obtention d'une protection provisoire n'est possible que dans certains Etats.

Quelles parties de la demande internationale peuvent être modifiées?

Selon l'article 19, les revendications exclusivement.

Durant la phase internationale, les revendications peuvent aussi être modifiées (ou modifiées à nouveau) selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international. La description et les dessins ne peuvent être modifiées que selon l'article 34 auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international.

Lors de l'ouverture de la phase nationale, toutes les parties de la demande internationale peuvent être modifiées selon l'article 28 ou, le cas échéant, selon l'article 41.

Quand?

Dans un délai de deux mois à compter de la date de transmission du rapport de recherche internationale ou de 16 mois à compter de la date de priorité, selon l'échéance la plus tardive. Il convient cependant de noter que les modifications seront réputées avoir été reçues en temps voulu si elles parviennent au Bureau international après l'expiration du délai applicable mais avant l'achèvement de la préparation technique de la publication internationale (règle 48.1).

Où ne pas déposer les modifications?

Les modifications ne peuvent être déposées qu'auprès du Bureau international; elles ne peuvent être déposées ni auprès de l'office récepteur ni auprès de l'administration chargée de la recherche internationale (règle 48.2).

Lorsqu'une demande d'examen préliminaire international a été/est déposée, voir plus loin.

Comment?

Soit en supprimant entièrement une ou plusieurs revendications, soit en ajoutant une ou plusieurs revendications nouvelles ou encore en modifiant le texte d'une ou de plusieurs des revendications telles que déposées.

Une feuille de remplacement doit être remise pour chaque feuille des revendications qui, en raison d'une ou de plusieurs modifications, diffère de la feuille initialement déposée.

Toutes les revendications figurant sur une feuille de remplacement doivent être numérotées en chiffres arabes. Si une revendication est supprimée, il n'est pas obligatoire de renuméroter les autres revendications. Chaque fois que des revendications sont renumérotées, elles doivent l'être de façon continue (instruction 205.b)).

Les modifications doivent être effectuées dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Quels documents doivent/pourvent accompagner les modifications?

Lettre (instruction 205.b)):

Les modifications doivent être accompagnées d'une lettre.

La lettre ne sera pas publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées. Elle ne doit pas être confondue avec la "déclaration selon l'article 19.1)" (voir plus loin sous "Déclaration selon l'article 19.1)").

La lettre doit être rédigée en anglais ou en français, au choix du déposant. Cependant, si la langue de la demande internationale est l'anglais, la lettre doit être rédigée en anglais; si la langue de la demande internationale est le français, la lettre doit être rédigée en français.

NOTES RELATIVES AU FORMULAIRE PCT/ISA/220 (suite)

La lettre doit indiquer les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées. Elle doit indiquer en particulier, pour chaque revendication figurant dans la demande internationale (étant entendu que des indications identiques concernant plusieurs revendications peuvent être groupées), si

- i) la revendication n'est pas modifiée;
- ii) la revendication est supprimée;
- iii) la revendication est nouvelle;
- iv) la revendication remplace une ou plusieurs revendications telles que déposées;
- v) la revendication est le résultat de la division d'une revendication telle que déposée.

Les exemples suivants illustrent la manière dont les modifications doivent être expliquées dans la lettre d'accompagnement:

1. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 48 et qu'à la suite d'une modification de certaines revendications il s'élève à 51]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées portant les mêmes numéros; revendications 30, 33 et 36 pas modifiées; nouvelles revendications 49 à 51 ajoutées."
2. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 15 et qu'à la suite d'une modification de toutes les revendications il s'élève à 11]:
"Revendications 1 à 15 remplacées par les revendications modifiées 1 à 11."
3. [Lorsque le nombre des revendications déposées initialement s'élevait à 14 et que les modifications consistent à supprimer certaines revendications et à en ajouter de nouvelles]:
"Revendications 1 à 6 et 14 pas modifiées; revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées." ou
"Revendications 7 à 13 supprimées; nouvelles revendications 15, 16 et 17 ajoutées; toutes les autres revendications pas modifiées."
4. [Lorsque plusieurs sortes de modifications sont faites]:
"Revendications 1-10 pas modifiées; revendications 11 à 13, 16 et 19 supprimées; revendications 14, 15 et 16 remplacées par la revendication modifiée 14; revendication 17 divisée en revendications modifiées 15, 16 et 17; nouvelles revendications 20 et 21 ajoutées."

"Déclaration selon l'article 19.1)" (Règle 48.4)

Les modifications peuvent être accompagnées d'une déclaration expliquant les modifications et précisant l'incidence que ces dernières peuvent avoir sur la description et sur les dessins (qui ne peuvent pas être modifiés selon l'article 19.1)).

La déclaration sera publiée avec la demande internationale et les revendications modifiées.

Elle doit être rédigée dans la langue dans laquelle la demande internationale est publiée.

Elle doit être succincte (ne pas dépasser 500 mots si elle est établie ou traduite en anglais).

Elle ne doit pas être confondue avec la lettre expliquant les différences existant entre les revendications telles que déposées et les revendications telles que modifiées, et ne la remplace pas. Elle doit figurer sur une feuille distincte et doit être munie d'un titre permettant de l'identifier comme telle, constitué de préférence des mots "Déclaration selon l'article 19.1)".

Elle ne doit contenir aucun commentaire dénigrant relatif au rapport de recherche internationale ou à la pertinence des citations que ce dernier contient. Elle ne peut se référer à des citations se rapportant à une revendication donnée et contenues dans le rapport de recherche internationale qu'en relation avec une modification de cette revendication.

Conséquence du fait qu'une demande d'examen préliminaire international ait déjà été présentée

Si, au moment du dépôt de modifications effectuées en vertu de l'article 19, une demande d'examen préliminaire international a déjà été présentée, le déposant doit de préférence, lors du dépôt des modifications auprès du Bureau international, déposer également une copie de ces modifications auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 62.2a), première phrase).

Conséquences au regard de la traduction de la demande internationale lors de l'ouverture de la phase nationale

L'attention du déposant est appelée sur le fait qu'il peut avoir à remettre aux offices désignés ou élus, lors de l'ouverture de la phase nationale, une traduction des revendications telles que modifiées en vertu de l'article 19 au lieu de la traduction des revendications telles que déposées ou en plus de celle-ci.

Pour plus de précisions sur les exigences de chaque office désigné ou élu, voir le volume II du Guide du déposant du PCT.

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SSL0065/AB	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après A DONNER	
Demande internationale n° PCT/FR 03/ 01027	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02/04/2003	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 03/04/2002
Déposant SANOFI-SYNTHELABO		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 6 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remise ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

☐ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☒ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

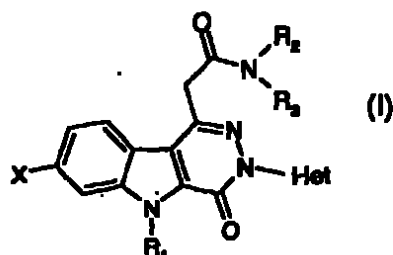
☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

75

Cadre III TEXTE DE L'ABREGÉ (suite du point 5 de la première feuille)

L'invention a pour objet les composés de formule générale (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ; R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, ou bien R_2 et R_3 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, piperidinyle, morpholinyle ou 4- (C_1-C_4) alkylpiperazinyle ; et Het représente un groupe hétéroaromatique de type pyridinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, le groupe hétéroaromatique pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogènes et/ou un ou plusieurs groupes (C_1-C_4) alkyle, (C_1-C_4) alcoyle ; à l'état de bases, de sels d'addition à des acides, de solvates ou d'hydrates ; les compositions pharmaceutiques les contenant, des procédés pour leur préparation et des intermédiaires de synthèse.

Les composés de l'invention sont des ligands affins pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D487/04 C07D209/18 //(C07D487/04,241:00,209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 99 06406 A (SYNTHELABO) 11 février 1999 (1999-02-11) page 35, ligne 19 -page 36, ligne 3; revendication 1	1,15
A	WO 00 44384 A (SANOFI-SYNTHELABO) 3 août 2000 (2000-08-03) cité dans la demande page 13, ligne 27 -page 14, ligne 4; revendication 1	1,15
A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 avril 1998 (1998-04-16) page 41A, ligne 12 - ligne 30; revendication 1	1,15

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 septembre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

24/09/2003

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, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01027

15

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9906406	A	11-02-1999	FR 2766823 A1	05-02-1999
			AT 226584 T	15-11-2002
			AU 736600 B2	02-08-2001
			AU 8983298 A	22-02-1999
			BG 104096 A	31-08-2000
			BR 9811582 A	26-09-2000
			CN 1265108 T	30-08-2000
			CZ 20000320 A3	17-05-2000
			DE 69808921 D1	28-11-2002
			DE 69808921 T2	03-07-2003
			DK 1000063 T3	24-02-2003
			EE 200000056 A	16-10-2000
			EP 1000063 A1	17-05-2000
			ES 2186212 T3	01-05-2003
			WO 9906406 A1	11-02-1999
			HU 0002650 A2	29-01-2001
			JP 2001512122 T	21-08-2001
			NO 20000462 A	29-03-2000
			NZ 502361 A	29-06-2001
			PL 338445 A1	06-11-2000
			PT 1000063 T	31-03-2003
			RU 2197490 C2	27-01-2003
			SI 1000063 T1	30-04-2003
			SK 1292000 A3	14-08-2000
			TR 200000278 T2	21-08-2000
			TW 506971 B	21-10-2002
			US 6262045 B1	17-07-2001
			ZA 9806786 A	02-02-1999
WO 0044384	A	03-08-2000	FR 2788696 A1	28-07-2000
			AU 3057900 A	18-08-2000
			BG 105728 A	28-02-2002
			BR 0007718 A	13-11-2001
			CA 2360754 A1	03-08-2000
			CN 1344161 T	10-04-2002
			CZ 20012681 A3	17-10-2001
			EE 200100388 A	16-12-2002
			EP 1148881 A1	31-10-2001
			WO 0044384 A1	03-08-2000
			HU 0201280 A2	28-08-2002
			JP 2002535370 T	22-10-2002
			NO 20013645 A	26-09-2001
			NZ 512981 A	25-10-2002
			PL 349364 A1	15-07-2002
			SK 10502001 A3	07-01-2002
			TR 200102134 T2	21-03-2003
			US 6395729 B1	28-05-2002
WO 9815552	A	16-04-1998	FR 2754262 A1	10-04-1998
			AT 218567 T	15-06-2002
			AU 721102 B2	22-06-2000
			AU 4559497 A	05-05-1998
			BG 63751 B1	29-11-2002
			BG 103301 A	31-05-2000
			BR 9711879 A	24-08-1999
			CN 1233248 A ,B	27-10-1999
			CZ 9901193 A3	14-07-1999
			DE 69713124 D1	11-07-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/01027

16

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9815552 A		DE 69713124 T2	30-01-2003
		DK 934319 T3	30-09-2002
		EE 9900155 A	15-12-1999
		EP 0934319 A1	11-08-1999
		ES 2178008 T3	16-12-2002
		WO 9815552 A1	16-04-1998
		HU 9904623 A2	28-06-2000
		JP 2001508403 T	26-06-2001
		KR 2000048992 A	25-07-2000
		NO 991624 A	07-06-1999
		NZ 334708 A	27-10-2000
		PL 332643 A1	27-09-1999
		PT 934319 T	31-10-2002
		RU 2180904 C2	27-03-2002
		SI 934319 T1	31-12-2002
		SK 45199 A3	14-02-2000
		TR 9900712 T2	21-06-1999
		TW 461889 B	01-11-2001
		US 6075021 A	13-06-2000
		ZA 9708970 A	20-04-1998

**DOCUMENTOS ANEXOS AL REPORTE DE
BUSQUEDA INTERNACIONAL**

1. WO 99 06406 A
2. WO 00 44384 A
3. WO 98 15552 A



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

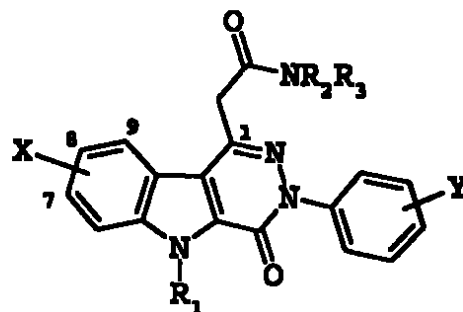
(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 487/04, A61K 31/50 // (C07D 487/04, 237:00, 209:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/06406 (43) Date de publication internationale: 11 février 1999 (11.02.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01667 (22) Date de dépôt international: 28 juillet 1998 (28.07.98) (30) Données relatives à la priorité: 97/09692 30 juillet 1997 (30.07.97) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): EVANNO, Yannick [FR/FR]; 5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). DUBOIS, Laurent [FR/FR]; 123, avenue du Général Leclerc, F-91190 Gif sur Yvette (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). MARGUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370 Verrières le Buisson (FR). FROISSANT, Jacques [FR/FR]; Cldex 981, Brevaillville, F-41160 Morée (FR). BARTSCH, Régine [FR/FR]; 47, rue Boucicaut, F-92260 Fontenay aux Roses (FR). GILLE, Catherine [FR/FR]; 9, place de Bretten, F-91160 Longjumeau (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).	(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: 4-OXO-3,5-DIHYDRO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION IN THERAPY

(54) Titre: DERIVES DE 4-OXO-3,5-DIHYDRO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b] INDOLE-1-ACETAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(57) Abstract

The invention concerns compounds of general formula (I) in which: X represents a hydrogen or halogen atom or a methyl, methoxy or phenylmethoxy group; Y represents a hydrogen atom, one or two halogen atoms or a methyl, hydroxy, methoxy or nitro group; R₁ represents a hydrogen atom or a (C₁-C₄) alkyl group; R₂ and R₃ represent each, independently of each other, a hydrogen atom, a (C₁-C₄) alkyl group or a phenyl-methyl group; or R₂ and R₃ form, together with the nitrogen atom bearing them, an azetidiny, pyrrolidiny, 3-ethoxy-pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny, 4-methylpiperaziny or 1,3-thiazolidiny group. They can be used for treating diseases related to GABAergic transmission disorders.



(I)

(57) Abrégé

Composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy ou phénylméthoxy, Y représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupe méthyle, hydroxy, méthoxy ou nitro, R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle, R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄) alkyle ou un groupe phénylméthyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, 3-éthoxy-pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, 4-méthylpipérazinyle ou 1,3-thiazolidinyle. Ils peuvent être utilisés pour le traitement d'affections liées aux désordres de la transmission GABAergique.

21

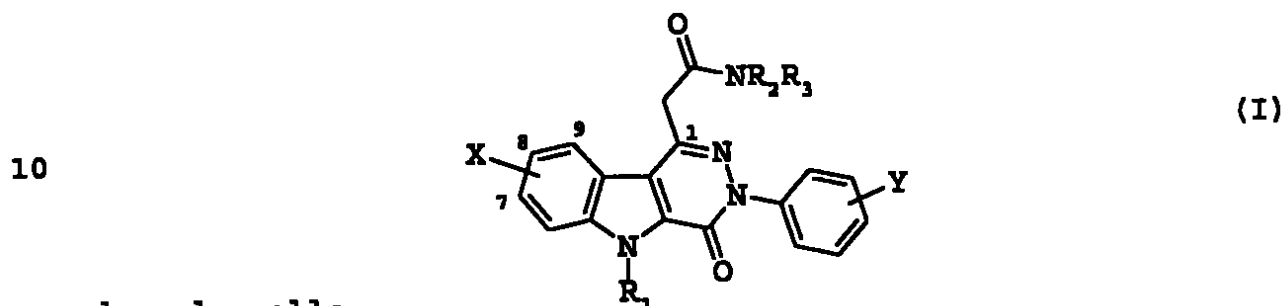
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lithuanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bresil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

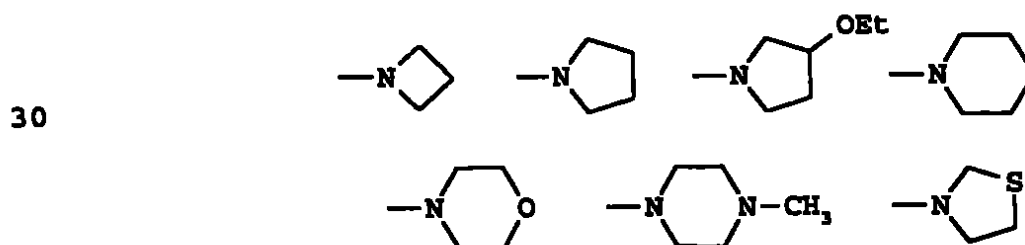
Dérivés de 4-oxo-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 La présente invention a pour objet des composés de formule générale (I)



dans laquelle

- X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe
15 méthyle, méthoxy ou phénylméthoxy,
Y représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupe méthyle, hydroxy, méthoxy ou nitro,
R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle,
20 R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un groupe phénylméthyle,
ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, 3-éthoxypyrrolidinyle,
25 pipéridinyle, morpholinyle, 4-méthylpipérazinyle ou 1,3-thiazolidinyle, dont les formules respectives sont les suivantes :



- 35 Les composés préférés sont ceux dans la formule générale desquels X est en position 8 ou 9 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, Y représente un atome d'hydrogène, R₁ représente un groupe méthyle ou éthyle, R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, R₃ représente un groupe méthyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome

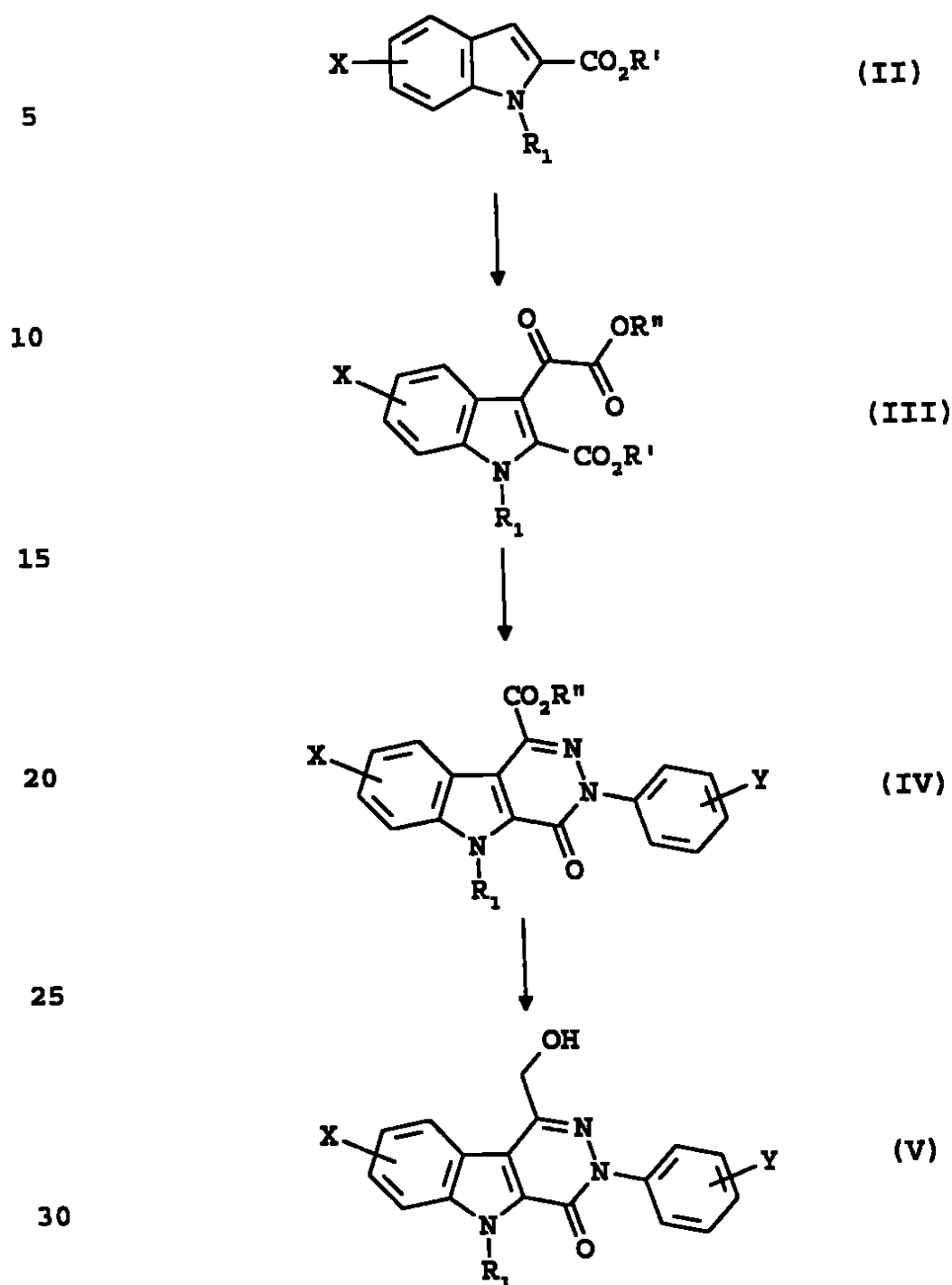
d'azote qui les porte, un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

5

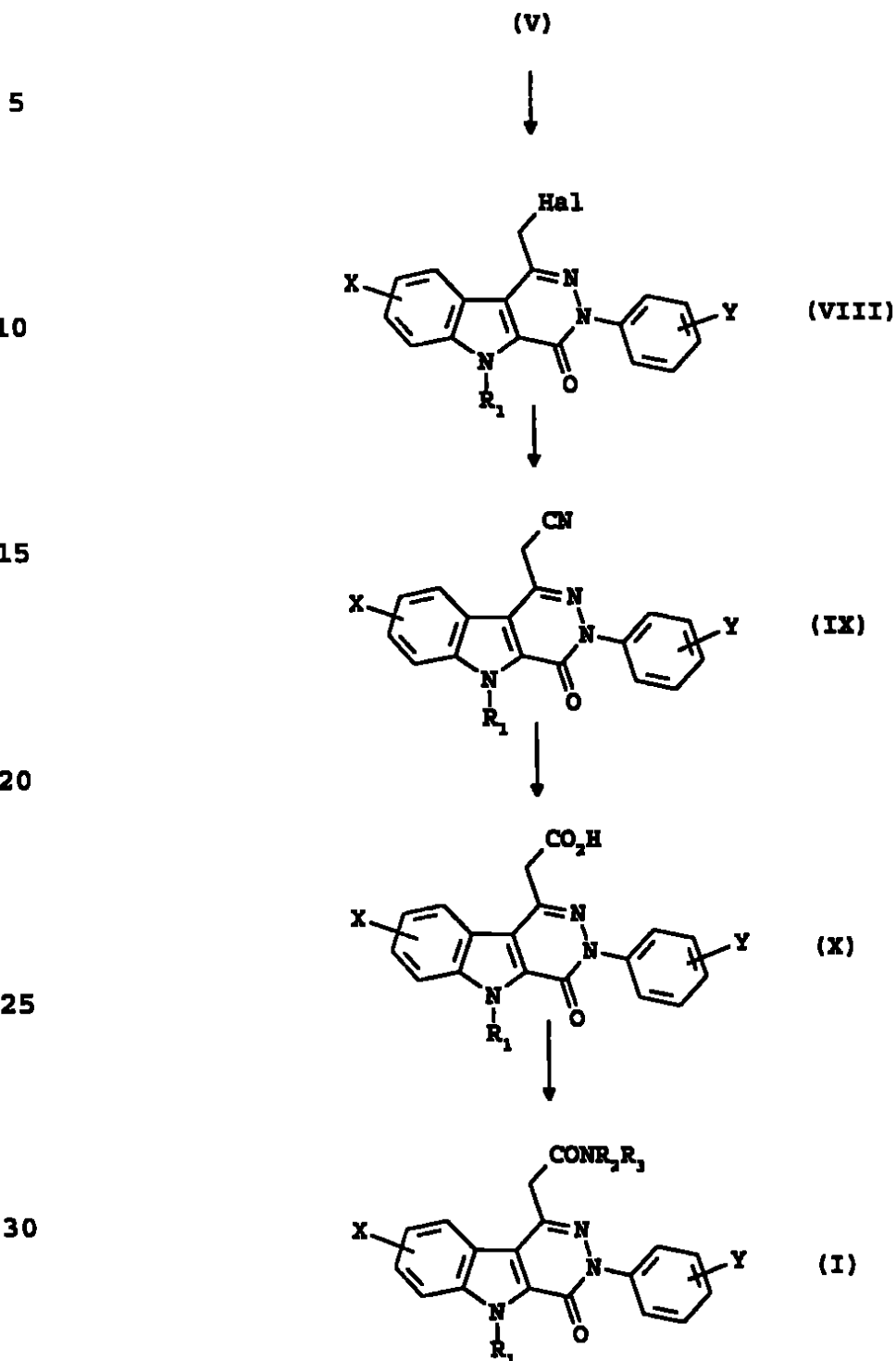
- Selon le schéma 1 on fait réagir un composé de formule générale (II), dans laquelle X et R₁ sont tels que définis ci-dessus et R' représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, avec le chlorure d'oxalyle, dans un solvant aprotique tel que le toluène, entre 50°C et la température de reflux, puis on traite l'intermédiaire réactionnel à température ambiante par un alcool de formule générale R''OH dans laquelle R'' représente un groupe (C₁-C₄)alkyle pour obtenir le diester de formule générale (III), ou bien on fait réagir le composé de formule générale (II) avec un chloroglyoxylate d'alkyle dans un solvant aprotique polaire tel que le dichlorométhane, à température ambiante, en présence d'un acide de Lewis, par exemple le tétrachlorure de titane, pour obtenir le diester de formule générale (III).
- 20 On traite ensuite ce dernier dans l'acide acétique, d'abord à température ambiante puis à la température de reflux, avec une phénylhydrazine éventuellement substituée par un groupe Y tel que défini ci-dessus pour obtenir un ester de formule générale (IV). Lorsque R₁ représente un groupe alkyle on transforme cet ester en alcool correspondant, de formule générale (V), par réduction au moyen d'un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane, en présence d'un alcool, par exemple le méthanol.
- 30 On transforme ensuite cet alcool (V) en composé halogéné de formule générale (VIII) par toute réaction connue de l'homme du métier, soit, par exemple, le traitement par le tétrabromure de carbone, en présence de triphénylphosphine, dans un solvant tel que le dichlorométhane, ou bien par action d'un agent chlorurant tel que le chlorure de méthanesulfonyle, dans un mélange de solvants tels que le tétrahydrofurane et la pyridine.
- 35

Schéma 1



On effectue ensuite une réaction de substitution nucléophile par l'ion cyanure, soit dans un mélange de solvants polaires tels que le diméthylformamide et l'eau, à une température de 20 à 80°C, soit dans un mélange biphasique, tel que l'eau et le dichlorométhane, entre la température ambiante et la température de reflux, en présence d'un agent de transfert de phase, pour obtenir le composé de formule générale (IX).

Schéma 1 (suite)



35 On effectue ensuite une hydrolyse acide, par exemple en utilisant un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique, à la température de reflux, ou bien une hydrolyse basique, par exemple en utilisant la potasse dans un mélange de solvants tels que l'eau et le 2-méthoxyéthanol,

à la température de reflux, pour obtenir le composé de formule générale (X).

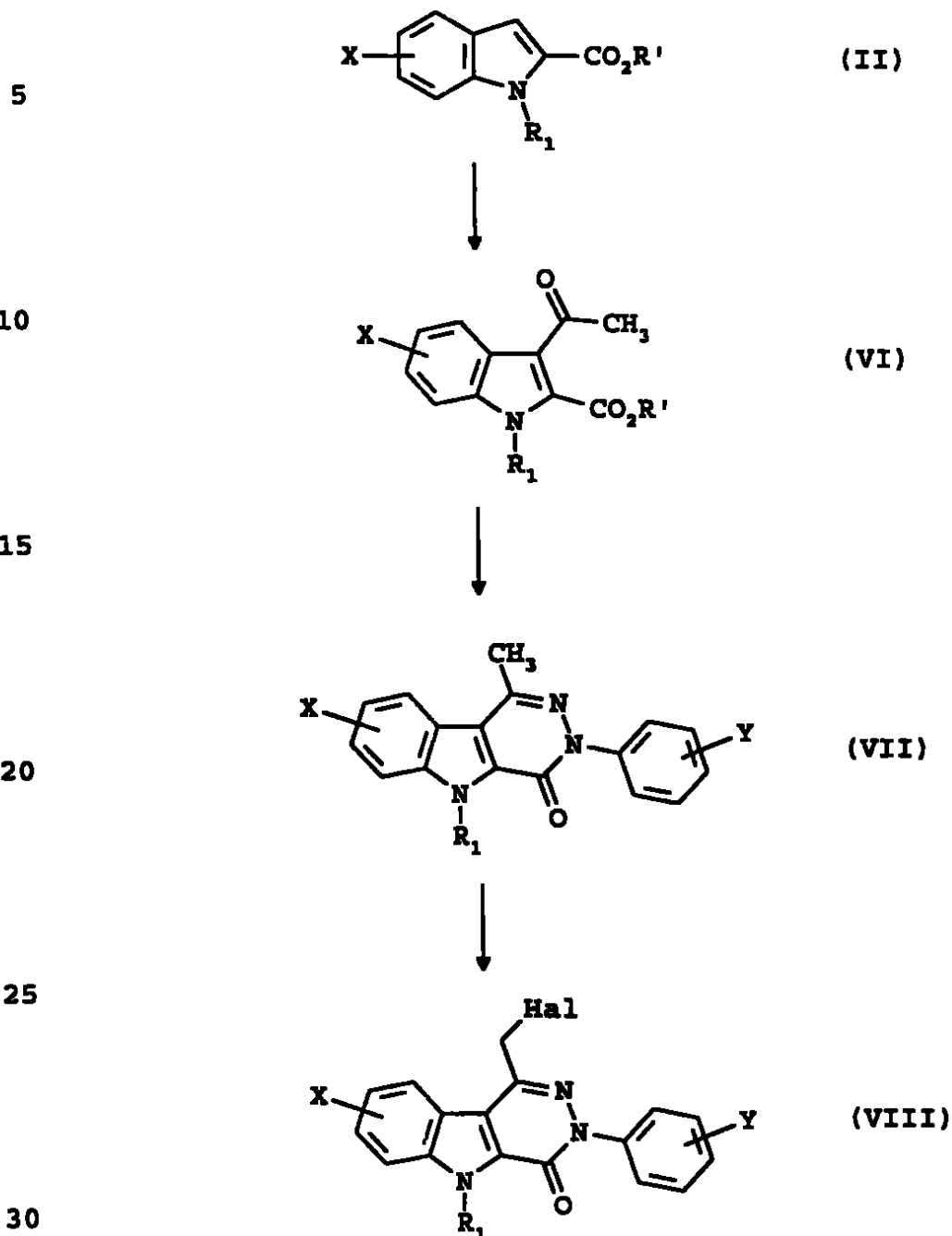
On transforme ensuite cet acide en amide secondaire ou tertiaire de formule générale (I) par action d'une amine de formule générale HNR_2R_3 , dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, en passant par exemple par l'imidazolidine intermédiaire obtenu par action du 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole.

- 10 On peut, si on désire un composé final de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène, transformer un composé de formule générale (IV) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène en un composé de formule générale (IV) dans laquelle R_1 représente un groupe protecteur tel que le groupe méthoxyméthyle, par exemple, par une réaction d'alkylation connue de l'homme du métier. On poursuit les transformations selon le schéma 1 jusqu'à l'obtention du composé de formule générale (IX), puis une hydrolyse acide de ce dernier, qui élimine en même temps le groupe protecteur méthoxyméthyle, aboutit à un composé de formule générale (X) dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène.

Selon le schéma 2, on transforme le composé de formule générale (II), tel que défini ci-dessus, en un composé de formule générale (VI) par toute méthode connue de l'homme du métier, par exemple par une réaction électrophile en milieu acide. On traite ensuite ce dernier dans l'acide acétique, d'abord à température ambiante puis à la température de reflux, avec une phénylhydrazine éventuellement substituée par un groupe Y tel que défini ci-dessus. On obtient un composé de formule générale (VII), qu'on transforme en dérivé halogéné correspondant, de formule générale (VIII), par une réaction de type radicalaire, par exemple en utilisant le N-bromosuccinimide dans un solvant tel que le tétrachlorure de carbone, en présence d'un agent tel que le 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile). On traite ensuite le composé de formule générale (VIII) comme décrit à propos du schéma 1.

6

Schéma 2



On peut, si on le désire, transformer un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène en un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe méthyle par toute réaction de couplage connue de l'homme du métier, par exemple en utilisant le tétraméthylétain en présence d'un complexe palladié.

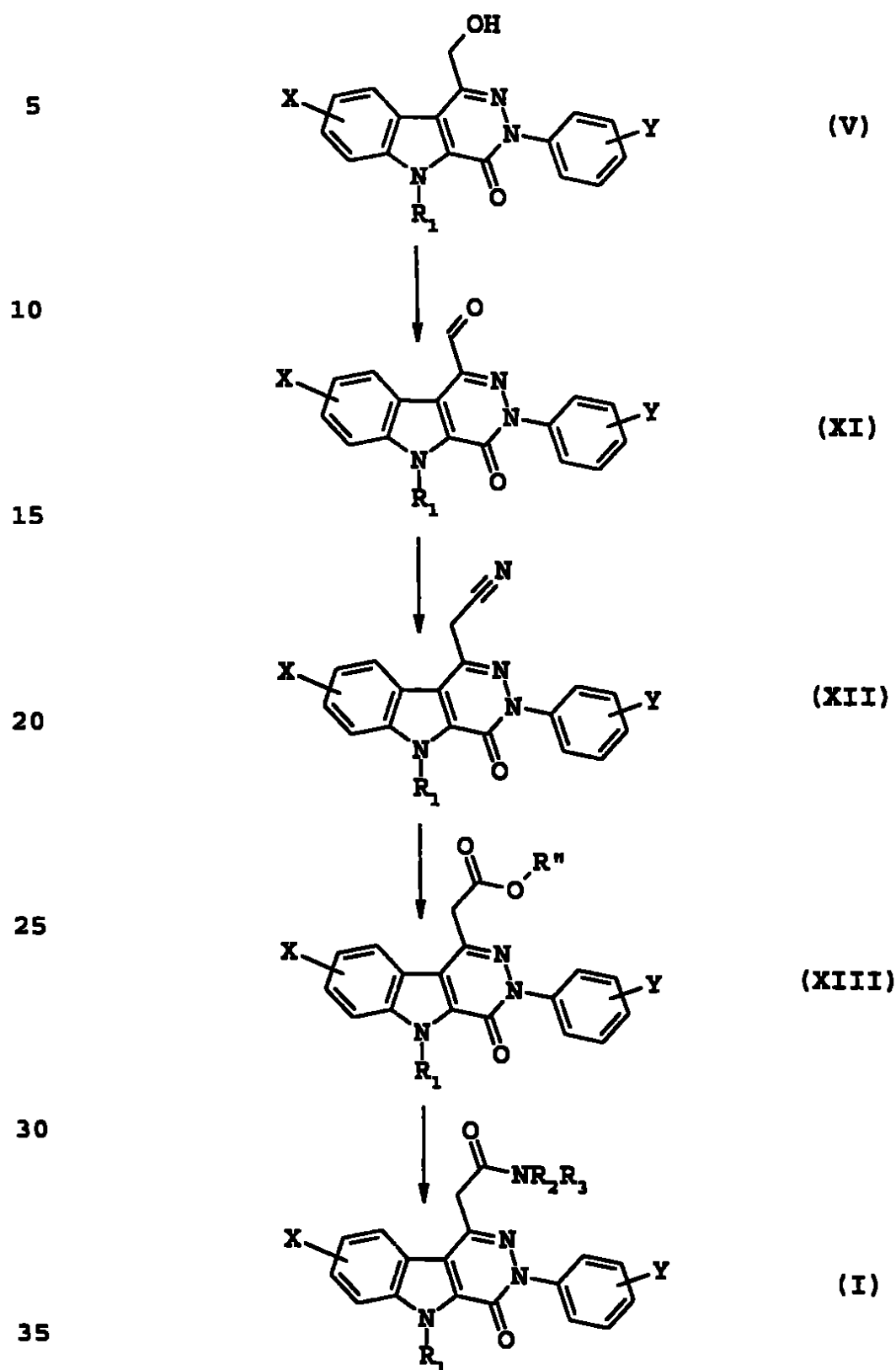
On peut encore, si on le désire, transformer un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome de chlore en un composé de formule générale (I) dans laquelle R représente l'hydrogène, par exemple, par hydrogénation en présence de palladium sur charbon.

De même, on peut transformer un composé de formule générale (I), dans laquelle Y représente un groupe méthoxy, en composé dans la formule duquel Y représente un groupe hydroxy, par toute méthode connue, par exemple par action du tribromure de bore, dans un solvant chloré tel que le dichlorométhane.

Selon le schéma 3, on transforme un composé de formule générale (V), dans laquelle R_1 représente un groupe alkyle et X représente un atome de chlore, en un composé de formule générale (XI) par oxydation de la fonction alcool, par exemple en utilisant du dioxyde de manganèse dans un solvant tel que le dichlorométhane. On transforme ensuite l'aldéhyde (XI) en un nitrile de formule générale (XII), par action de 1-[(isocyanométhyl)sulfonyl]-4-méthylbenzène ("TosMIC") dans un solvant tel que le 1,2-diméthoxyéthane, en présence d'une base comme le 1,1-diméthyléthylate de potassium. On transforme ensuite le nitrile (XII) en un ester de formule générale (XIII), dans laquelle R'' représente un groupe alkyle inférieur, par action d'un acide tel que le chlorure d'hydrogène, dans un solvant alcoolique de formule $R''OH$. Finalement on transforme cet ester (XIII) en amide secondaire ou tertiaire de formule générale (I) par action d'une amine de formule générale HNR_2R_3 , dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, par exemple en présence d'un dérivé trialkylaluminium dans un solvant tel que du toluène.

Les composés de départ de formule générale (II) principalement lorsque R_1 représente l'hydrogène, sont décrits dans la littérature. Si on le désire on peut soumettre un composé dans la formule duquel R_1 représente l'hydrogène à une réaction d'alkylation pour aboutir à un composé dans la formule duquel R_1 représente un groupe alkyle.

Schéma 3



Les exemples qui vont suivre illustrent la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires, et les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

- 5 Les numéros indiqués entre parenthèses dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau 1 donné plus loin.

Dans les noms des composés, le tiret "-" fait partie du mot, et le tiret "_" ne sert que pour la coupure en fin de ligne ;
10 il est à supprimer en l'absence de coupure, et ne doit être remplacé ni par un tiret normal ni par un espace.

Exemple 1 (composé N°9)

5-Ethyl-8-fluoro-N,N-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-
15 pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

1.1. 1-Ethyl-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle.

On agite pendant 2 h à température ambiante une suspension de 3,8 g (95 μ moles) d'hydruure de sodium à 60% (préalablement
20 lavé à l'éther de pétrole) et de 15 g (72,4 μ moles) de 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 100 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 7,5 ml (93,7 μ moles) de iodoéthane en solution dans 20 ml de diméthylformamide. Après 10 h d'agitation à température ambiante, on verse le mélange
25 réactionnel sur de l'eau glacée. On l'extrait par de l'éther diéthylique. On lave la phase organique plusieurs fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. On obtient 17 g (72 μ moles) d'une huile jaune que l'on utilise telle quelle dans l'étape
30 suivante.

1.2. 2-(Ethoxycarbonyl)-1-éthyl-5-fluoro- α -oxo-1H-indole-3-acétate de méthyle.

On chauffe au reflux pendant 6 h une solution de 17 g (72
35 μ moles) de 1-éthyl-5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle et de 7,4 ml (84,5 μ moles) de chlorure d'oxalye dans 500 ml de toluène. On ajoute 5 ml (57 μ moles) de chlorure d'oxalye supplémentaire, on chauffe pendant 1 h à reflux et on laisse revenir à température ambiante. On ajoute 200 ml de méthanol,

on agite pendant 10 min et on évapore les solvants sous pression réduite. On reprend l'huile résultante dans le dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre sous
5 pression réduite. Après recristallisation dans le propan-2-ol on obtient 14 g (43,6 mmoles) de composé sous la forme d'un solide blanc.

1.3. 5-Ethyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-
10 pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate de méthyle.

A une solution de 14 g (43,6 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)-1-éthyl-5-fluoro- α -oxo-1H-indole-3-acétate de méthyle dans 150 ml d'acide acétique on ajoute, à température ambiante, 18,4 ml (187,2 mmoles) de phénylhydrazine, on agite le
15 mélange réactionnel pendant 30 min à température ambiante puis pendant 2 h au reflux.

On refroidit le milieu, on ajoute 100 ml d'eau, on sépare un insoluble par filtration en le lavant sur verre fritté avec un mélange 70/30 d'eau et d'acétone. On isole ainsi 10,5 g
20 (28,6 mmoles) de solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.4. 5-Ethyl-8-fluoro-1-(hydroxyméthyl)-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

25 A une solution de 10 g (27,3 mmoles) de 5-éthyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate de méthyle dans 200 ml de tétrahydrofurane et 5,8 ml de méthanol on ajoute, en plusieurs portions et à température ambiante, 5,1 g (135 mmoles) de borohydrure de
30 sodium et on agite le mélange pendant 4 h au reflux.

On verse le mélange sur une solution glacée d'acide chlorhydrique 0,1 N, on sépare un insoluble par filtration en le lavant à l'eau et à l'éther diéthylique sur verre fritté, puis on le sèche. On isole 7,2 g (21,4 mmoles) de composé
35 sous la forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

24

1.5. 1-(Bromométhyl)-5-éthyl-8-fluoro-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

- A une solution de 7,2 g (21,4 mmoles) de 5-éthyl-8-fluoro-1-(hydroxyméthyl)-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one et de 15,3 g (46,13 mmoles) de tétrabromure de carbone dans 500 ml de dichlorométhane on ajoute, en plusieurs portions, 11,5 g (43,84 mmoles) de triphénylphosphine et on agite la solution pendant 12 h à température ambiante.
- 10 On concentre au 1/3 le mélange sous pression réduite, on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'éther et on le sèche sous pression réduite. On obtient 4 g (10 mmoles) de solide. On ajoute aux eaux-mères 300 ml de dichlorométhane, 8 g (24,1 mmoles) de tétrabromure de carbone et
- 15 5 g (19,06 mmoles) de triphénylphosphine, on agite la solution pendant 12 h à température ambiante, puis on la concentre au 1/3. On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'éther et on le sèche sous pression réduite. On obtient 3,2 g (8 mmoles) de solide supplémentaire.

20

1.6. 5-Ethyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

- On agite vigoureusement pendant 12 h un mélange biphasique de 7,2 g (18 mmoles) de 1-(bromométhyl)-5-éthyl-8-fluoro-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one, de 3,53 g (72 mmoles) de cyanure de sodium et de 0,58 g (1,8 mmole) de bromure de tétrabutylammonium dans 300 ml de dichlorométhane et 150 ml d'eau.
- 25 On sépare la phase organique, on la lave plusieurs fois à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. On isole 5,8 g (16,8 mmoles) de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.7. Acide 5-éthyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

- 35 On chauffe pendant 2 h au reflux une solution de 5,8 g (16,8 mmoles) de 5-éthyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile dans 200 ml d'un mélange 1/1 d'acide chlorhydrique concentré et d'acide

27

acétique glacial.

On refroidit la solution, on ajoute 100 ml d'eau, on recueille l'insoluble par filtration et on le lave abondamment à l'eau et à l'éther sur verre fritté.

- 5 On obtient, après séchage à l'étuve, 5,2 g (15 mmol) d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.8. 5-Ethyl-8-fluoro-N,N-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

- 10 On agite une suspension de 1 g (2,73 mmol) d'acide 5-éthyl-8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique et de 0,7 g (4,3 mmol) de 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole dans 200 ml de tétrahydrofurane pendant 3 h à 50°C.

- 15 On refroidit le mélange réactionnel à 25°C, on ajoute un excès de diméthylamine liquéfiée et on agite le mélange réactionnel pendant 12 h à température ambiante.

On le concentre sous pression réduite, on ajoute 100 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau, on sépare la phase

- 20 organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. L'huile résultante cristallise dans l'éther.

Après filtration et recristallisation dans l'acétate d'éthyle on isole 0,75 g (1,9 mmol) de cristaux blancs.

- 25 Point de fusion : 183-184°C.

Exemple 2 (composé N°25).

1-[2-(8-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

30

2.1. 5-Chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1H-indole-3-acétate de méthyle.

On ajoute 15 ml (170 mmol) de chlorure d'oxalyle à une solution de 31,5 g (133 mmol) de 5-chloro-1-méthyl-1H-

- 35 indole-2-carboxylate d'éthyle dans 100 ml de toluène chauffé à 60°C, et on chauffe à reflux pendant 1 h.

On refroidit la solution, on ajoute 50 ml de méthanol, on concentre sous pression réduite et on reprend le résidu par 100 ml de dichlorométhane, 50 ml d'eau, on ajoute de l'hydro-

génocarbonate de sodium, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de magnésium, on évapore les solvants sous pression réduite, on triture le résidu dans l'éther, on recueille le précipité par filtration et on le sèche sous
5 pression réduite. On obtient 19 g (59 mmoles) de solide.
Point de fusion : 119-120°C.

2.2. 8-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate de méthyle.

10 On chauffe à reflux pendant 2 h une solution de 19 g (59 mmoles) de 5-chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1H-indole-3-acétate de méthyle et 26 g (240 mmoles) de phénylhydrazine dans 250 ml d'acide acétique. On refroidit le
15 mélange, on ajoute 250 ml d'un mélange 1/1 d'eau et d'acétone et on laisse reposer le mélange à 4°C pendant 15 h.
On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et à l'acétone, on le sèche sous pression réduite.
On obtient 17,4 g (47 mmoles) de solide.
Point de fusion : 265-266°C.

20

2.3. 8-Chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On chauffe à reflux pendant 4 h une solution de 17,2 g (47 mmoles) de 8-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate de méthyle, de 8,7 g
25 (230 mmoles) de borohydrure de sodium et de 9,4 ml (230 mmoles) de méthanol dans 300 ml de tétrahydrofurane. On refroidit le mélange, on le verse sur une solution agitée de 100 ml d'acide chlorhydrique 2N et de 100 ml de dichlorométhane. On recueille le précipité par filtration, on le lave
30 à l'eau et au dichlorométhane et on le sèche sous pression réduite. On obtient 15 g (44 mmoles) de solide.
Point de fusion : 278-280°C.

35 2.4. 1-(Bromométhyl)-8-chloro-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On opère comme dans l'exemple 1.5 à partir de 15 g (44 mmoles) de 8-chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one. Après plusieurs

traitement et purification par chromatographie sur gel de silice, on isole 15 g (37 mmols) de solide.

Point de fusion : 253-254°C.

5 2.5. 8-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

On opère comme dans l'exemple 1.6 à partir de 12,5 g (3 mmols) de 1-(bromométhyl)-8-chloro-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one dans un mélange de
10 chloroforme et d'eau. Après purification sur colonne de gel de silice on obtient 10 g (28 mmols) de solide.

Point de fusion : 230°C.

15 2.6. Acide 8-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

On chauffe à 100°C pendant 4 h une solution de 10 g (28 mmols) de 8-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile dans un mélange de 200 ml d'acide chlorhydrique concentré et de 200 ml d'acide
20 acétique. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par 250 ml d'eau et on recueille le précipité par filtration. On le lave à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 10,2 g (27 mmols) de solide.

Point de fusion : 206-208°C.

25

2.7. 1-[2-(8-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

On agite pendant 1 h à 50°C une solution de 1,5 g (4 mmols) d'acide 8-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique et de 1,2 g (7,4 mmols) de 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole dans le tétrahydrofurane.
30 On refroidit le mélange et on ajoute un excès de pyrrolidine. Après 15 h d'agitation on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et à l'éther et on le recristallise dans le propan-2-ol. On obtient 0,65 g (1,5 mmols) de
35 solide.

Point de fusion : 261-262°C.

Exemple 3 (composé N°27).

N,N,5-Triméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acétamide.

5 3.1. Acide 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acétique.

On chauffe à reflux pendant 5 h une solution de 3,3 g (9 mmoles) d'acide 8-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acétique, de 2,8 g (44 mmoles) de formiate d'ammonium et de 1,8 g de palladium sur charbon à 10% dans 500 ml d'éthanol.

On refroidit le mélange réactionnel, on ajoute du dichlorométhane, on élimine le catalyseur par filtration sur terre d'infusoires et on évapore le solvant sous pression réduite.
15 On obtient 3 g (9 mmoles) de composé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.2. *N,N*,5-Triméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acétamide.

20 On agite une suspension de 1 g (3 mmoles) d'acide 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acétique et de 0,7 g (4,3 mmoles) de 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazole dans 200 ml de tétrahydrofurane pendant 2 h à 60°C. On refroidit le mélange réactionnel à 25°C, on ajoute un excès de diméthylamine liquéfiée en solution dans le tétra-
25 hydrofurane et on agite le mélange réactionnel pendant 72 h à température ambiante.

On le concentre sous pression réduite, on ajoute 300 ml d'eau, on recueille le précipité par filtration, on le lave
30 à l'eau et à l'éther et on le recristallise dans le propan-2-ol. On isole 0,75 g (2 mmoles) de solide.
Point de fusion : 214-215°C.

Exemple 4 (composé N°26).

35 1-[2-(5-Méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

On opère comme dans l'exemple 3.2 à partir de 1 g (3 mmoles) d'acide 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridaz.

ino[4,5-b]indole-1-acétique et de la pyrrolidine en excès. On recristallise le produit dans le propan-2-ol. On obtient 0,5 g (1,3 mmoles) de solide.
Point de fusion : 214-215°C.

5

Exemple 5 (composé N°31).

1-[2-(9-Bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

- 10 5.1. 2-Azido-3-(2-bromophényl)prop-2-énoate de méthyle.
On ajoute en 3 h, goutte à goutte, à une température de -10 à -8°C, sous azote et sous agitation mécanique, une solution de 75 ml (624 mmoles) de 2-bromobenzaldéhyde et de 252 g (2,2 moles) d'azidoacétate de méthyle dans 160 ml de méthanol à
15 une solution de 476 ml de méthylate de sodium (30% dans le méthanol) dans 950 ml de méthanol. On maintient l'agitation pendant 2 h à une température en dessous de 5°C. On verse le mélange sur 1,5 kg de glace. On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous pression
20 réduite à l'abri de la lumière. On obtient 116 g (0,41 mole) de solide que l'on utilise rapidement dans l'étape suivante.

- 5.2. 4-Bromo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.
On ajoute, sous agitation mécanique, goutte à goutte en 4 h,
25 une solution de 116 g (0,41 mole) de 2-azido-3-(2-bromo-phényl)prop-2-énoate de méthyle dans 1,5 l de toluène à une solution de 2 l de toluène chauffée à reflux et on maintient le reflux pendant 1 h supplémentaire. On évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu par 2 l de
30 cyclohexane. On recueille le précipité par filtration, on le lave avec du toluène et on le sèche sous pression réduite. On isole 37,85 g (149 mmoles) de produit. On concentre les eaux-mères sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.
35 On isole 12,2 g (48 mmoles) de produit supplémentaire.

5.3. 4-Bromo-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.
On opère comme dans l'exemple 1.1 à partir de 20 g (79 mmoles) de 4-bromo-1H-indole-2-carboxylate de méthyle, de

27

3,8 g d'hydruure de sodium à 60% et de 6 ml d'iodométhane. Après réaction, on évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu par de l'eau. On extrait le mélange par de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique et on évapore le solvant sous pression réduite. On sèche le produit sous pression réduite. On obtient 20,6 g (77 mmoles) de solide.

Point de fusion : 85-86°C.

10 5.4. 3-Acétyl-4-bromo-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.

On ajoute 33 ml d'anhydride trifluoroacétique à une solution de 13,2 ml d'acide acétique, de 1,6 ml d'acide phosphorique et de 170 ml d'acétonitrile, on agite pendant 10 min à température ambiante et on ajoute une solution de 20,6 g (77 mmoles) de 4-bromo-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle dans 120 ml d'acétonitrile. On agite le mélange pendant 4 h à température ambiante, on le verse sur de l'eau et on l'extrait par de l'éther. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'éther et on le sèche sous pression réduite. On obtient 18,8 g (61 mmoles) de produit.

25 On concentre les eaux-mères et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

On isole 3,2 g (10 mmoles) de produit supplémentaire.

Point de fusion : 128°C.

30 5.5. 9-Bromo-1,5-diméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On dissout à chaud 22 g (71 mmoles) de 3-acétyl-4-bromo-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle dans 350 ml d'acide acétique. On ajoute 30 ml (300 mmoles) de phénylhydrazine, on agite pendant 1 h à température ambiante et on chauffe le milieu réactionnel à reflux pendant 5 h, à température ambiante pendant 15 h, puis de nouveau au reflux pendant 7 h. On ajoute 28 ml de phénylhydrazine et on renouvelle le processus. On concentre sous pression réduite, on reprend le

30

résidu par de l'eau, on recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice. On isole 11,1 g (30 mmoles) de produit.

5 Point de fusion : 189-190°C.

5.6. 9-Bromo-1-(bromométhyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On chauffe à reflux pendant 5 h une solution de 10,1 g (27,1
10 mmoles) de 9-bromo-1,5-diméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one, de 6 g (34 mmoles) de N-bromo-succinimide et de 0,46 g (2,8 mmoles) de 2,2'-azobis(2-méthylpropionitrile). On rajoute 3 g de (17 mmoles) de N-bromosuccinimide et 0,23 g (1,4 mmoles) de 2,2'-azobis(2-
15 méthylpropionitrile). On chauffe à reflux pendant 2 h, on abandonne à température ambiante pendant 15 h et on chauffe à nouveau à reflux pendant 5 h. On concentre le mélange sous pression réduite, on reprend le résidu à l'eau et on extrait par de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, on
20 évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice. On isole 5,9 g (13 mmoles) de produit.

25 5.7. 9-Bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

On chauffe à reflux pendant 3 h sous agitation mécanique une solution de 6,4 g (14,3 mmoles) de 9-bromo-1-(bromométhyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one, de 3,6 g (73 mmoles) de cyanure de sodium et de 0,57 g (1
30 mmole) de bromure de tétrabutylammonium dans un mélange de 170 ml de dichlorométhane et de 85 ml d'eau. On décante et on extrait le milieu réactionnel au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5,6 g
35 (14,2 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.8. Acide 9-bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

On chauffe à reflux pendant 6 h une solution de 4,8 g (12,2 mmols) de 9-bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile dans un mélange de 190 ml d'acide acétique et de 50 ml d'acide chlorhydrique concentré. On concentre sous pression réduite, on reprend par un mélange de dichlorométhane et d'eau. On alcalinise par de la soude à 30%, on décante et on extrait par du dichlorométhane. On acidifie la phase aqueuse par de l'acide chlorhydrique concentré en refroidissant par un bain de glace. On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 3,1 g (7,5 mmols) de solide.

5.9. 1-[2-(9-Bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

On opère comme dans l'exemple 3.2 à partir de 3,1 g (7,5 mmols) d'acide 9-bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique, de 1,4 g de 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole et de 0,7 ml de pyrrolidine. Après réaction, on ajoute de l'eau, on recueille le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite. On le recristallise dans le propan-2-ol et on le lave par de l'éther et du pentane. On le sèche sous pression réduite. On obtient 2,3 g (4,9 mmols) de solide.
Point de fusion : 209-210°C.

Exemple 6 (composé N°11).

9-Bromo-5-méthyl-N-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

On opère comme dans l'exemple 3.2 à partir de 0,78 g (1,9 mmols) d'acide 9-bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique. On recristallise le produit dans le propan-2-ol.

On obtient 0,57 g (1,3 mmols) de solide.

Point de fusion : 267-268°C.

Exemple 7 (composé N°38).

1-[2-(5,9-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

- 5 On chauffe à 120°C pendant 18 h dans un tube scellé une solution de 1,2 g (2,6 mmoles) de 1-[2-(9-bromo-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine, de 0,22 g (0,3 mmoles) de chlorure de bis(triphénylphosphine)palladium (II), de 0,41 g (1,55
- 10 mmoles) de triphénylphosphine et de 1,5 ml (10,3 mmoles) de tétraméthylétain dans 15 ml de diméthylformamide. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane et une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. On lave la phase organique par une solution de
- 15 fluorure de potassium à 10%, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice. On recristallise le produit dans le propan-2-ol, on le lave à l'éther et au pentane et on le sèche sous pression
- 20 réduite.
- On obtient 0,82 g (2 mmoles) de solide.
- Point de fusion : 214-215°C.

Exemple 8 (composé N°23).

- 25 1-[2-(5-Méthyl-4-oxo-3-phényl-8-(phénylméthoxy)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]pyrrolidine.

8.1. Acide 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-8-(phénylméthoxy)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

- 30 On chauffe à reflux une solution de 1,15 g (2,7 mmoles) de 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-8-(phénylméthoxy)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile et de 1,54 g (39 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans un mélange de 10 ml d'eau et de 20 ml de 2-méthoxyéthanol. On extrait le milieu
- 35 par du dichlorométhane, on acidifie la phase aqueuse, on l'extrait par de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On isole 0,38 g (0,86 mmole) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.2. 1-[2-(5-Méthyl-4-oxo-3-phényl-8-(phénylméthoxy)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-1-yl)-1-oxoéthyl]-pyrrolidine

On opère comme dans l'exemple 3.2 à partir de 0,38 g (0,86 mmole) d'acide 5-méthyl-4-oxo-3-phényl-8-(phénylméthoxy)-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique. On obtient 0,35 g (0,7 mmole) de solide.
Point de fusion : 203-204°C.

10 Exemple 9 (composé N°17)

N,N,5,8-tétraméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

9.1. 1-(Chlorométhyl)-5,8-diméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On ajoute 50 ml de pyridine à une suspension de 9,5 g (29,7 mmols) de 1-(hydroxyméthyl)-5,8-diméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one dans 600 ml de tétrahydrofurane chauffée à 60°C. On ajoute 4,5 ml (59,4 mmols) de chlorure de méthanesulfonyle et on laisse reposer le mélange pendant 15 h à température ambiante. On ajoute 500 ml de dichlorométhane, on élimine le précipité par filtration, on décante et on lave la phase organique à l'eau. On la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5 g (14,8 mmols) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9.2. 5,8-Diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

On agite pendant 2 h à 50°C une solution de 5 g (14,8 mmols) de 1-(chlorométhyl)-5,8-diméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one, de 2,7 g (55 mmols) de cyanure de sodium et de 0,5 g (3 mmols) d'iodure de sodium dans un mélange de 50 ml de diméthylformamide et de 30 ml d'eau. On laisse reposer à température ambiante et on recueille le précipité par filtration. On le lave à l'eau et au pentane et on le sèche sous pression réduite. On obtient 3 g (9,1 mmols) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9.3. Acide 5,8-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

On opère comme dans l'exemple 1.7 à partir de 3,4 g (10,4 mmol) de 5,8-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile. On obtient 2 g (5,8 mmol) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

9.4. N,N,5,8-Tétraméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

On opère comme dans l'exemple 3.2 à partir de 1 g (2,9 mmol) d'acide 5,8-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique. On recristallise le produit dans le propan-2-ol. On obtient 0,5 g (1,3 mmol) de solide.

Point de fusion : 209-210°C.

Exemple 10 (composé N°43).

8-Fluoro-N,N-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

10.1. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-fluoro- α -oxo-1H-indole-3-acétate d'éthyle.

On agite une solution de 40 ml (313 mmol) de chloroglyoxylate d'éthyle et de 36 ml (313 mmol) de tétrachlorure de titane dans 1 l de dichlorométhane pendant 15 min à température ambiante. On ajoute une solution de 50 g (241 mmol) de 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans le dichlorométhane et on agite pendant 2 h à température ambiante. On verse le mélange sur de l'eau, on décante la phase organique, on la lave par de la soude diluée et on la sèche sur sulfate de sodium. On obtient 31,5 g (102 mmol) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.2. 8-Fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle.

On opère comme dans l'exemple 1.3 à partir de 5 g (16,2 mmol) de 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro- α -oxo-1H-indole-3-acétate d'éthyle et de 9,5 ml de phénylhydrazine dans 150 ml

d'acide acétique. On isole 3,9 g (11 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.3. 8-Fluoro-5-(méthoxyméthyl)-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-
5 4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle.

On ajoute une suspension de 3,9 g (11 mmoles) de 8-fluoro-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle dans 200 ml de diméthylformamide à une suspension de 0,66 g (16 mmoles) d'hydrure de sodium dans
10 100 ml de diméthylformamide. On agite pendant 1,5 h à température ambiante et on ajoute une solution de 1,15 ml (14,3 mmoles) de chlorométhoxyméthane dans 10 ml de tétrahydrofurane. On agite pendant 2 h, on ajoute une solution d'acide chlorhydrique diluée, on recueille le
15 précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite. On isole 4,1 g (10,4 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.4. 8-Fluoro-1-(hydroxyméthyl)-5-(méthoxyméthyl)-3-phényl-
20 3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On opère comme dans l'exemple 1.4 à partir de 4,1 g (10,4 mmoles) de 8-fluoro-5-(méthoxyméthyl)-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle. On isole 3,2 g (9 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel
25 dand l'étape suivante.

10.5. (1-Bromométhyl)-8-fluoro-5-(méthoxyméthyl)-3-phényl-
3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

On ajoute 4,5 g (17,1 mmoles) de triphénylphosphine à une
30 solution de 3,2 g (9 mmoles) de 8-fluoro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthoxyméthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one et de 6,3 g (19 mmoles) de tétrabromométhane dans 200 ml de dichlorométhane. On agite pendant 2 h, on ajoute 50 ml de cyclohexane, on recueille le précipité par
35 filtration et on le sèche sous pression réduite. On isole 2,9 g (7 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.6. 8-Fluoro-5-(méthoxyméthyl)-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

On agite vigoureusement, pendant 12 h, un mélange biphasique de 2,8 g (6,7 mmoles) de 1-(bromométhyl)-8-fluoro-5-(méthoxy-
5 méthyl)-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one, de 1,3 g (26 mmoles) de cyanure de sodium et de 0,23 g (0,7 mmole) de bromure de tétrabutylammonium dans 100 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On sépare la phase organique, on la lave plusieurs fois à l'eau, on la sèche sur
10 sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. On ajoute de l'éther diéthylique, on recueille le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite. On isole 2,1 g (5,8 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15

10.7. Acide 8-fluoro-1-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétique.

On opère comme dans l'exemple 1.7 à partir de 1,2 g (3,3 mmoles) de 8-fluoro-5-méthoxyméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-
20 dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile. On isole après filtration et séchage 1,1 g (3,2 mmoles) de solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.8. 8-Fluoro-N,N-diméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

On agite à 40°C pendant 3 h une suspension de 1,7 g (10,5 mmoles) de 1,1'-carbonylbis-1H-imidazole et de 3 g (8,9 mmoles) d'acide 8-fluoro-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino-
[4,5-b]indole-1-acétique dans 300 ml de tétrahydrofurane. On
30 refroidit à température ambiante, on ajoute 10 ml de diméthylamine liquéfiée et on agite pendant 2 h. Après une nuit de repos, on ajoute 300 ml d'eau, on recueille le précipité par filtration et on le recristallise dans le diméthylformamide. On obtient 0,8 g (2,2 mmoles) de solide.
35 Point de fusion : 289-290°C.

Exemple 11 (composé N°52).

7-Chloro-*N,N*-diéthyl-5-méthyl-4-oxo-3-phenyl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-acetamide.

- 5 11.1. 6-Chloro-1-méthyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle.
On opère comme dans l'exemple 1.1 à partir de 8.0 g (35.8 mmoles) de 6-chloro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, de 1,8 g d'hydruure de sodium à 60% et de 2,8 ml d'iodométhane.
Après réaction, on évapore le solvant sous pression réduite
10 et on reprend le résidu par de l'eau. On extrait le mélange par du dichlorométhane, on sèche la phase organique, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.
- 15 On isole 8,5 g (35,8 mmoles) d'un composé blanc cristallin.
Point de fusion : 75,5-76,5°C.
- 11.2. 6-Chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1*H*-indole-3-acétate d'éthyle.
- 20 A une solution de 4 ml (36 mmoles) de chlorooxoacétate d'éthyle dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4 ml (36,4 mmoles) de chlorure de titane IV. On agite le mélange réactionnel pendant 30 min à température ambiante, puis on ajoute 7,8 g (32,8 mmoles) de 6-chloro-1-méthyl-1*H*-indole-2-
25 carboxylate d'éthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 4 heures à température ambiante.
On refroidit le milieu, on ajoute 200 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On décante la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on la
30 concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.
On isole 9,4 g (27,7 mmoles) de produit.
Point de fusion : 94-95°C.
- 35 11.3. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1-carboxylate d'éthyle.
A une solution de 4,6 g (13,6 mmoles) de 6-chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1*H*-indole-3-acétate d'éthyle dans 120 ml d'acide acétique, on ajoute à température ambiante

4 ml (40,6 mmoles) de phénylhydrazine. On agite le mélange réactionnel pendant 30 min à température ambiante, puis pendant 4 heures au reflux.

On refroidit le milieu, on ajoute 350 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On décante la phase organique, on la lave avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

On isole 4,1 g (10,7 mmoles) de produit.

Point de fusion : 216-218,5°C.

11.4. 7-Chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

A une solution de 4,04 g (10,6 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle dans 150 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,5 g (66,1 mmoles) de borohydrure de sodium. Sous agitation, on ajoute progressivement 2,25 ml de méthanol, puis on chauffe le mélange au reflux durant 5 heures.

On verse le mélange sur une solution glacée d'acide chlorhydrique 1 M, on sépare un insoluble par filtration sur verre fritté, que l'on lave à l'eau et à l'éther diéthylique, puis on le sèche.

On isole 3,3 g (9,7 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 219-220,5°C.

11.5. 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxaldéhyde.

A une solution de 3,3 g (9,7 mmoles) de 7-chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one dans 300 ml de dichlorométhane, on ajoute 5,7 g (65,6 mmoles) de dioxyde de manganèse et on agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à reflux.

On refroidit le milieu, on le filtre sur membrane Téflon[®], on rince le solide avec du dichlorométhane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

On isole 2,88 g (8,53 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante. Point de fusion : 235-236°C.

5 11.6. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

A une solution de 2,14 g (10,96 mmol) de 1-[(isocyanométhyl)sulfonyl]-4-méthylbenzène dans 50 ml de 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute, par petites portions, 1,27 g (10,96 mmoles) de
10 1,1-diméthyléthylate de potassium, on agite le mélange réactionnel pendant 30 min à -60°C, on ajoute 2,88 g (8,53 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxaldéhyde et on agite le mélange réactionnel durant 3 heures 30 min à -60°C. On ajoute
15 9 ml de méthanol et on agite encore le mélange réactionnel 30 min à température ambiante et 1 heure à reflux.

On refroidit le milieu, on le concentre sous pression réduite, on ajoute au résidu de l'eau, 5 ml d'acide acétique et 200 ml de dichlorométhane, on décante la phase organique
20 et on extrait la phase aqueuse avec du dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium, on les filtre, on les concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

25 On isole 1,87 g (5,36 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante. Point de fusion : 305-315°C.

30 11.7. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétate de méthyle.

A une solution de 1,83 g (5,25 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile dans 250ml de méthanol, on ajoute du chlorure d'hydrogène jusqu'à saturation de la solution et on agite le
35 mélange réactionnel pendant 4 heures à reflux.

On refroidit le milieu, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, on ajoute au résidu 25 ml d'eau et 25 ml de méthanol. Après agitation on recueille l'insoluble par filtration, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique,

on le sèche et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice.

On isole 1,00 g (2,62 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc.

5 Point de fusion : 188,5-190°C.

11.8. 7-Chloro-N,N-diéthyl-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

Sous argon, à une solution de 2 ml (4 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 30 ml de toluène on ajoute, à 0°C, 0,41 ml (4 mmoles) de diéthylamine, on agite le mélange réactionnel pendant 20 min à température ambiante, on ajoute 0,095 g (0,25 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétate de méthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 4 h à reflux.

On refroidit le milieu à 4°C, on ajoute 3 ml d'eau et du dichlorométhane, on filtre la solution, et on concentre le filtrat sous pression réduite.

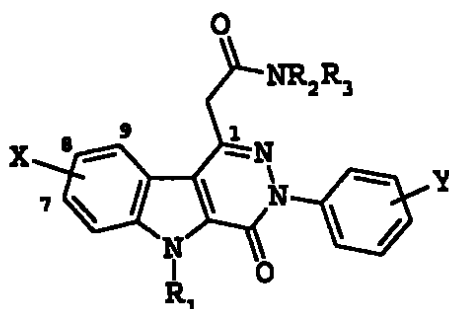
20 On ajoute au résidu de l'eau, de l'acide chlorhydrique 1M et 150 ml de dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

25 Après recristallisation dans de l'éther diéthylique on isole 0,10 g (0,24 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc à l'aspect cotonneux.

Point de fusion : 167-168°C.

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

Tableau



(I)

N°	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	F (°C)
1	8-F	H	Me	NMe ₂	248-249
2	8-F	H	Me	NHMe	303-304
3	8-F	H	Me	NHCH ₂ Ph	298-299
4	8-F	H	Me	pyrrolid	268-269
5	8-F	H	Me	piperid	248-249
6	8-Cl	H	Me	NHMe	314-315
7	8-Cl	H	Me	NMe ₂	250-251
8	8-F	H	Et	NHMe	310-312
9	8-F	H	Et	NMe ₂	183-184
10	8-F	H	Me	NHEt	291-292
11	9-Br	H	Me	NHMe	267-268
12	8-F	H	Me	NHPr	290-291
13	8-F	H	Me	morph	259-260
14	8-F	H	Me	4-Me-piperaz	233-234
15	8-OMe	H	Me	NMe ₂	194-195
16	8-OMe	H	Me	NHMe	258-259
17	8-Me	H	Me	NMe ₂	209-210
18	8-Me	H	Me	NHMe	268-269
19	8-Me	H	Me	pyrrolid	216-217
20	8-F	H	Et	pyrrolid	229-230
21	8-F	H	Me	azetid	236-237
22	8-F	H	Me	thiazolid	246-247
23	8-OCH ₂ Ph	H	Me	pyrrolid	203-204
24	8-F	H	Me	3-EtO-pyrrolid	204-206
25	8-Cl	H	Me	pyrrolid	261-262
26	H	H	Me	pyrrolid	214-215
27	H	H	Me	NMe ₂	214-215
28	H	H	Me	NHMe	262-263

N°	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	F (°C)
29	8-F	H	Me	NEt ₂	179-180
30	8-F	H	Me	NMeEt	231-232
31	9-Br	H	Me	pyrrolid	209-210
32	8-F	H	Et	NMeEt	167-168
33	8-F	H	Et	azetid	186-187
34	8-F	4-Cl	Me	pyrrolid	241-242
35	8-F	4-Cl	Me	NMe ₂	243-244
36	8-F	3-Cl	Me	NHMe	315-316
37	8-F	4-Cl	Me	NHMe	290-291
38	9-Me	H	Me	pyrrolid	214-215
39	8-F	3-Cl	Me	pyrrolid	210-211
40	8-F	2-Cl	Me	pyrrolid	248-249
41	8-F	H	H	pyrrolid	242-243
42	8-F	2-Cl	Me	NMe ₂	226-227
43	8-F	H	H	NMe ₂	289-290
44	9-F	H	Me	NHMe	298-299
45	8-F	H	Et	NH ₂	> 260
46	8-F	H	Pr	NMe ₂	167-168
47	9-F	H	Me	pyrrolid	194-195
48	9-F	H	Me	NMe ₂	186-187
49	8-F	4-OMe	Et	NMe ₂	197-198
50	8-F	4-OH	Et	NMe ₂	270
51	7-Cl	H	Me	NMe ₂	229,5-230
52	7-Cl	H	Me	NEt ₂	167-168
53	7-Cl	H	Me	pyrrolid	260-263
54	7-Cl	H	Me	morph	273,5-274,5
55	7-Cl	3-Me	Me	NMe ₂	204-205,5
56	7-Cl	3-Me	Me	NEt ₂	200,5-201
57	7-Cl	3-Me	Me	pyrrolid	268-269,5
58	7-Cl	3-Cl	Me	NMe ₂	231-232
59	7-Cl	3-Cl	Me	NEt ₂	202,5-203
60	7-Cl	3-Cl	Me	pyrrolid	257-258,5
61	7-Cl	3-Cl	Me	piperid	218-219
62	7-Cl	2-Cl	Me	NMe ₂	253-255
63	7-Cl	2-Cl	Me	NEt ₂	206-208
64	7-Cl	2-Cl	Me	pyrrolid	295-297

54

N°.	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	F (°C)
65.	7-Cl	4-Cl	Me	NMe ₂	235-237
66.	7-Cl	4-Cl	Me	NEt ₂	223,5-224,5
67.	7-Cl	4-Cl	Me	pyrrolid	265-266
68.	7-Cl	3-OMe	Me	NMe ₂	200,5-202,5
69.	7-Cl	3-OMe	Me	NEt ₂	201-202
70.	7-Cl	3-OMe	Me	pyrrolid	240-242
71.	7-Cl	3-NO ₂	Me	NMe ₂	275-277,5
72.	7-Cl	3-NO ₂	Me	NEt ₂	228-228,5
73.	7-Cl	3-NO ₂	Me	pyrrolid	261-263
74.	7-Cl	3-F	Me	NMe ₂	225-226,5
75.	7-Cl	3-F	Me	NEt ₂	171-172
76.	7-Cl	3-F	Me	pyrrolid	270-271,5
77.	7-Cl	3,5-(Cl) ₂	Me	NEt ₂	239-240,5
78.	7-Cl	4-Cl	Me	NMeEt	216,5-217,5

Légende

"Me", "Et", "Pr", "Ph" désignent, respectivement, un groupe méthyle, éthyle, propyle et phényle.

"azetid", "pyrrolid", "piperid", "morph", "piperaz", "thiazolid" désignent, respectivement, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle et 1,3-thiazolidinyle.

32

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs ω_1 du cervelet (benzodiazépiniques de type 1) et ω_2 de la moëlle épinière (benzodiazépiniques de type 2).

L'affinité des composés pour les récepteurs ω_1 du cervelet et
10 ω_2 de la moëlle épinière a été déterminée selon une variante de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de ^3H -flumazenil au lieu de ^3H -diazepam comme radioligand. On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moëlle épinière
15 pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du ^3H -flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mole, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les
20 composés de l'invention à différentes concentrations, dans un volume final de 525 μl . Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous pression réduite sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du ^3H -flumazenil est
25 déterminée en présence de diazepam 1 μM non marqué. On analyse les données selon les méthodes usuelles et on calcule la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe de 50% la liaison du ^3H -flumazenil.
Les CI_{50} des composés de l'invention les plus affins se
30 situent entre 5 et 1000 nM pour les récepteurs ω_1 du cervelet, et entre 20 et 1000 nM pour les récepteurs ω_2 de la moëlle épinière.

Etude de l'activité anxiolytique.

35

Test de conflit de prise de boisson.

L'activité anxiolytique est évaluée chez le rat dans le test de conflit de prise de boisson, selon la méthode décrite par J. R. Vogel, B. Beer et D. E. Clody dans *Psychopharmacologia*

(Berl.), 21, 1-7 (1971).

Après une diète hydrique de 48h, le rat est placé dans une enceinte isolée du bruit et équipée d'une pipette d'eau reliée à un anxiomètre délivrant un léger choc électrique tous les 20 coups de langue. Le nombre de chocs reçus est automatiquement compté pendant 3 minutes, et permet d'évaluer l'activité anxiolytique des composés testés. Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM), dose qui produit une augmentation significative du nombre de chocs reçus, par rapport au nombre observé chez les animaux témoins.

Les DEM des composés les plus actifs se situent, dans cet essai, entre 0,1 et 10 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

15

Test du labyrinthe surélevé en croix.

Le protocole de cet essai est une modification de celui décrit par S. Pellow et S. File dans *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1986) 24 525-529.

20 Après une période d'habituation à la pièce expérimentale de 24 h environ, les rats sont placés individuellement sur la plate-forme centrale, le museau dirigé vers un des bras fermés, et observés pendant 4 min par l'intermédiaire d'une caméra vidéo. On enregistre le temps passé par l'animal dans les bras ouverts, le nombre d'entrées dans les bras fermés et dans les bras ouverts, le nombre de tentatives d'entrée dans les bras ouverts suivies par une réponse d'évitement et l'exploration des rebords dans les bras ouverts. Les résultats sont exprimés pour chaque animal : 1° en pourcentage de passages dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les quatre bras de l'appareil, 2° en pourcentage de temps passé dans les bras ouverts par rapport à la durée totale du test (4 min), 3° en nombre total de tentatives avortées effectuées par l'animal, 4° en nombre total d'explorations.

Les produits à étudier sont administrés par voie intrapéritonéale ou orale à doses croissantes.

Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM) qui produit soit une augmentation significative

(activité dans les bras ouverts) soit une diminution significative (tentatives) par rapport aux performances observées chez les animaux témoins.

Les DEM des composés les plus actifs se situent, dans cet
5 essai, entre 0,1 et 20 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

Etude de l'activité hypnotique.

10 L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocortico-gramme du rat, selon la méthode décrite par H. Depoortere, *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 10, 3, 207-214 (1980) et par
H. Depoortere et M. Decobert, *J. Pharmacol. (Paris)*, 14, 2,
15 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale à doses croissantes. Les composés les plus actifs induisent des tracés de sommeil à des doses allant de 0,1 à 30 mg/kg.

20

Etude de l'activité anticonvulsivante.

Activité vis-à-vis des convulsions cloniques induites chez le rat par injection de pentétrazol.

25 Le protocole de cet essai est une modification de celui décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982). Les produits à tester sont administrés aux animaux par voie intrapéritonéale 30 min avant une injection intraveineuse de
30 20 mg/kg de pentétrazol. Immédiatement après l'injection on note pendant 5 min le nombre d'animaux présentant des convulsions cloniques.

Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et
35 F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.* (1949) 96 99-113) à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 rats.

Les DA₅₀ des composés les plus actifs se situent entre 0,1 et 10 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

Etude de l'activité anticonvulsivante.Activité vis-à-vis des convulsions induites chez la souris par l'isoniazide.

- 5 L'activité intrinsèque des composés est déterminée par le temps de latence d'apparition des convulsions induites par l'administration sous-cutanée d'isoniazide (800 mg/kg) simultanément avec le composé à tester, injecté par voie intrapéritonéale, selon le protocole décrit par G. Perrault,
- 10 E. Morel, D. Sanger et B. Zivkovic dans *Eur. J. Pharmacol.*, 156, 189-196 (1988). Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui produit 50% de l'effet maximal, par rapport aux animaux témoins, déterminée à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.
- 15 Les DA₅₀ des composés les plus actifs se situent, dans cet essai, entre 1 et 20 mg/kg par la voie intrapéritonéale et, selon les composés, l'effet maximal peut aller jusqu'à 400%.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'in-

20 vention montrent que, *in vitro*, ils déplacent le ³H-flumazénil de ses sites de liaison spécifiques ω_1 au niveau du cervelet et ω_2 de la moëlle épinière ; ils présentent une affinité pour les sites ω_1 et ω_2 situés au sein du complexe macromoléculaire GABA_A-sites ω -canal chlorure.

25 *In vivo* ils se comportent comme des agonistes, complets ou partiels, vis-à-vis de ces sous-types de récepteurs. Ils possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes.

Par conséquent ils peuvent être utilisés pour le traitement

30 d'affections liées aux désordres de la transmission GABAergique, tels que l'anxiété, les troubles du sommeil, l'épilepsie, la spasticité, les contractures musculaires, les troubles cognitifs, les troubles du sevrage vis-à-vis de l'alcoolisme, du tabac, des stupéfiants, etc.

35 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que de tous types de syndromes extrapyramidaux.

Enfin, ils peuvent être utilisés dans la prémédication et comme anesthésiques généraux pour l'induction et/ou le main-

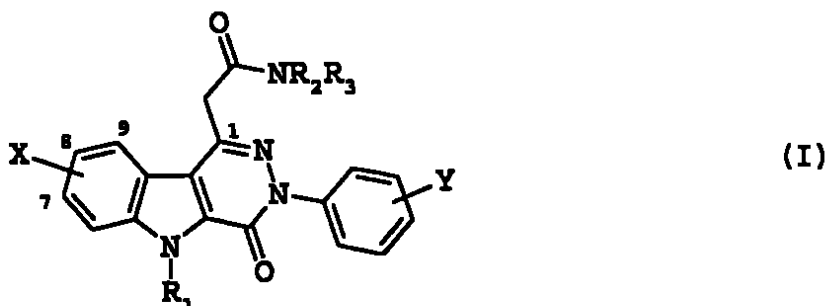
tien de l'anesthésie, ou comme anesthésiques locaux, éventuellement associés à d'autres anesthésiques et/ou des myorelaxants et/ou des analgésiques.

- 5 Ils peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques
- 10 ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10

dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe méthyle, méthoxy ou phénylméthoxy,

Y représente un atome d'hydrogène, un ou deux atomes d'halogène ou un groupe méthyle, hydroxy, méthoxy ou nitro,

15 R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle,

20 R_2 et R_3 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe (C_1-C_4) alkyle ou un groupe phénylméthyle,

ou bien R_2 et R_3 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, 3-éthoxypyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, 4-méthylpipérazinyle ou 1,3-thiazolidinyle.

25

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X est en position 8 ou 9 et représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, Y représente un atome d'hydrogène, R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle, R_2 représente un atome

30 d'hydrogène ou un groupe méthyle, R_3 représente un groupe méthyle, ou bien R_2 et R_3 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle azétidinyle ou pyrrolidinyle.

3. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé

35 selon l'une des revendications 1 et 2.

4. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 et 2, associé à un excipient.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 98/01667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 A61K31/50 //(C07D487/04,237:00,209:00)

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)

IPC 6 C07D A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB 2 290 292 A (MERK SHARP & DOME) 20 December 1995 see page 1, line 3 - line 23; claim 1 ---	1,4
P,A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 April 1998 see page 41, line 12 - page 41, line 35; claim 1 -----	1,4



Further documents are listed in the continuation of box C



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 November 1998

Date of mailing of the international search report

24/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5018 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

Form PCT/ISA210 (secret sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 98/01667

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB 2290292	A	20-12-1995	US	5693640 A	02-12-1997
WO 9815552	A	16-04-1998	FR	2754262 A	10-04-1998
			AU	4559497 A	05-05-1998

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 98/01667

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 C07D487/04 A61K31/50 //(C07D487/04,237:00,209:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultee (systeme de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultee autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relevent des domaines sur lesquels a porte la recherche		
Base de donnees electronique consultee au cours de la recherche internationale (nom de la base de donnees, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Categorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	GB 2 290 292 A (MERK SHARP & DOME) 20 décembre 1995 voir page 1, ligne 3 - ligne 23; revendication 1	1,4
P,A	WO 98 15552 A (SYNTHELABO) 16 avr 11 1998 voir page 41, ligne 12 - page 41, ligne 35; revendication 1	1,4
☐ 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 être 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 "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 13 novembre 1998		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 24/11/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Alfaro Faus, I

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

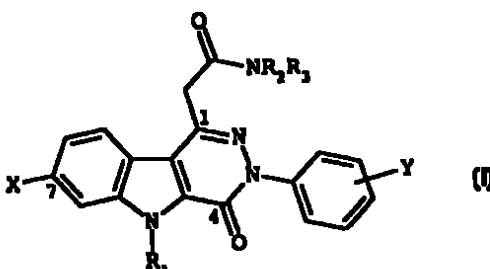
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 98/01667

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
GB 2290292 A	20-12-1995	US 5693640 A	02-12-1997
WO 9815552 A	16-04-1998	FR 2754262 A	10-04-1998
		AU 4559497 A	05-05-1998

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : A61K 31/5025, 31/5377, A61P 43/00, 25/00, 9/00, 13/00, 17/00, 35/00	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/44384 (43) Date de publication internationale: 3 août 2000 (03.08.00)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00135 (22) Date de dépôt international: 21 janvier 2000 (21.01.00) (30) Données relatives à la priorité: 99/00806 26 janvier 1999 (26.01.99) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): FERZAZ, Badia [MA/FR]; 12, rue August Moumié, F-92160 Antony (FR). BENAVIDES, Jésus [ES/FR]; 105, rue Anatole France, F-92290 Chatenay-Malabry (FR). MARGUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370 Verrières le Buisson (FR). FROISSANT, Jacques [FR/FR]; Cidex 981, Brevainville, F-41160 Morée (FR). MARABOUT, Benoît [FR/FR]; 21, rue Marie Curie, F-91380 Chilly Mazarin (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; 5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). JANIAK, Philip [FR/FR]; 33, allée du Pré Gibeaux, F-91160 Gif-sur-Yvette (FR).		(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, 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.
(54) Title: USE OF PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES FOR PREPARING MEDICINES FOR TREATING DISEASES RELATED TO THE DYSFUNCTION OF PERIPHERAL BENZODIAZEPIN RECEPTORS (54) Titre: UTILISATION DE DERIVES DE PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS DESTINES AUX MALADIES LIEES AU DYSFONCTIONNEMENT DES RECEPTEURS DE TYPE PERIPHERIQUE AUX BENZODIAZEPINES		
 (I)		
(57) Abstract The invention concerns the use of a compound of general formula (I) wherein: X represents a halogen atom; Y represents one or several atoms or groups selected among hydrogen, halogens and hydroxy, methyl, methoxy and nitro groups; R₁ represents a C₁-C₄ alkyl group; R₂ and R₃ represent each a hydrogen atom or a C₁-C₄ alkyl group, or R₂ and R₃ together form with the nitrogen atom bearing them, a pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group, for preparing a medicine for preventing or treating diseases and disorders related to the peripheral benzodiazepin receptor. (57) Abrégé Utilisation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène, Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes hydroxy, méthyle, méthoxy et nitro, R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle, R₂ et R₃ représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle, pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des maladies et troubles liés au récepteur benzodiazépinique périphérique.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

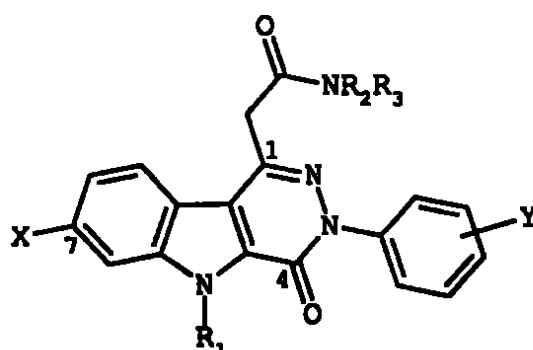
AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	Franco	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SE	Suède
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bразил	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LJ	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Utilisation de dérivés de pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide pour la préparation de médicaments destinés aux maladies liées au dysfonctionnement des récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

5

Dans le cadre de la recherche de composés pouvant favoriser la régénération des axones des cellules nerveuses périphériques après lésion, il a été identifié, parmi les composés de la demande de brevet internationale PCT/FR98/01667, une sous-classe de composés de formule générale (I)

15



(I)

dans laquelle

20 X représente un atome d'halogène,

Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes hydroxy, méthyle, méthoxy et nitro,

R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

25 R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpholinyle.

30

Ces composés possèdent une forte affinité pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines (sites p, ou PBR), et certains induisent, notamment, une diminution de la perte neuronale dans le noyau facial après section du

35 nerf facial. Ils présentent aussi des effets cardio- et rénoprotecteurs.

Un composé particulièrement intéressant pour l'utilisation selon l'invention est, par exemple, le 7-chloro-N,N,5-

44

triméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]-indole-1-acétamide.

Ce dernier peut-être préparé selon le mode opératoire
5 suivant, donné à titre d'exemple.

Exemple (Composé N°1 du tableau qui suit).

1. 6-Chloro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle.
10 On agite pendant 2 h à température ambiante une suspension de 1,8 g (45 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% (préalablement lavé à l'éther de pétrole) et de 8,0 g (35,8 mmoles) de 6-chloro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 80 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute ensuite 2,8 ml (45 mmoles)
15 de iodométhane et on agite le mélange à température ambiante pendant 4 h.
On ajoute 5 ml d'éthanol absolu et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'eau et on extrait le mélange par du dichlorométhane, on sèche la
20 phase organique, on filtre, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.
On isole 8,5 g (35,7 mmoles) d'un composé blanc cristallin. Point de fusion : 75,5-76,5°C.
25
2. 6-Chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1H-indole-3-acétate d'éthyle.
A une solution de 4 ml (36 mmoles) de chlorooxoacétate d'éthyle dans 100 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute 4 ml
30 (36,4 mmoles) de tétrachlorure de titane. On agite le mélange réactionnel pendant 30 min à température ambiante, puis on ajoute 7,8 g (32,8 mmoles) de 6-chloro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 4 h à température ambiante.
35 On refroidit le milieu, on ajoute 200 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On décante la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on concentre le filtrat sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

On isole 9,4 g (29,0 mmoles) de produit.

Point de fusion : 94-95°C.

3. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle.

A une solution de 4,6 g (13,6 mmoles) de 6-chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -oxo-1H-indole-3-acétate d'éthyle dans 120 ml d'acide acétique, on ajoute à température ambiante 4 ml (40,6 mmoles) de phénylhydrazine.

10 On agite le mélange réactionnel pendant 30 min à température ambiante, puis pendant 4 h au reflux.

On refroidit le milieu, on ajoute 350 ml de dichlorométhane et 100 ml d'eau. On décante la phase organique, on la lave avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice.

On isole 4,1 g (10,7 mmoles) de produit.

20 Point de fusion : 216-218,5°C.

4. 7-Chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indol-4-one.

A une solution de 4,04 g (10,6 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxylate d'éthyle dans 150 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 2,5 g (66,1 mmoles) de borohydrure de sodium. Sous agitation, on ajoute progressivement 2,25 ml de méthanol, puis on chauffe le

30 mélange au reflux durant 5 h.

On verse le mélange sur une solution glacée d'acide chlorhydrique 1 M, on isole un insoluble par filtration sur verre fritté, que l'on lave à l'eau et à l'éther diéthylique, puis on le sèche.

35 On isole 3,3 g (9,7 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 219-220,5°C.

45

5. 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carboxaldéhyde.

A une solution de 3,3 g (9,7 mmoles) de 7-chloro-1-(hydroxyméthyl)-5-méthyl-3-phényl-3,5-dihydro-4H-

5 pyridazino[4,5-b]indol-4-one dans 300 ml de dichlorométhane, on ajoute 5,7 g (65,6 mmoles) de dioxyde de manganèse et on agite le mélange réactionnel pendant 24 h à reflux.

On refroidit le milieu, on le filtre sur membrane Téflon[®],
10 on rince le solide avec du dichlorométhane, puis on concentre le filtrat sous pression réduite.

On isole 2,88 g (8,53 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante. Point de fusion : 235-236°C.

15

6. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile.

A une solution de 2,14 g (10,96 mmoles) de 1-[(isocyanométhyl)sulfonyl]-4-méthylbenzène dans 50 ml de

20 1,2-diméthoxyéthane, on ajoute, par petites portions, 1,27 g (10,96 mmoles) de 1,1-diméthyléthylate de potassium, on agite le mélange réactionnel pendant 30 min à -60°C, on ajoute 2,88 g (8,53 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-carbox-
25 aldéhyde et on agite le mélange réactionnel durant 3 h 30 min à -60°C. On ajoute 9 ml de méthanol et on agite encore le mélange réactionnel 30 min à température ambiante et 1 h à reflux.

On refroidit le milieu, on le concentre sous pression
30 réduite, on ajoute au résidu de l'eau, 5 ml d'acide acétique et 200 ml de dichlorométhane, on décante la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec du dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les lave à l'eau, on les sèche sur sulfate de sodium, on les
35 filtre, on les concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur gel de silice. On isole 1,87 g (5,36 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante. Point de fusion : 305-315°C.

7. 7-Chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétate de méthyle.

A une solution de 1,83 g (5,25 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétonitrile dans 250 ml de méthanol, on ajoute du chlorure d'hydrogène jusqu'à saturation de la solution et on agite le mélange réactionnel pendant 4 h à reflux. On refroidit le milieu, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite, on ajoute au résidu 25 ml d'eau et 25 ml de méthanol. Après agitation on recueille l'insoluble par filtration, on le lave à l'eau et à l'éther diéthylique, on le sèche et on le purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice. On isole 1,00 g (2,62 mmoles) de composé sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 188,5-190°C.

8. 7-Chloro-N,N,5-triméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétamide.

Sous argon, à une solution de 0,49 g (6 mmoles) de chlorhydrate de diméthylamine dans 80 ml de toluène, on ajoute, à 0°C, 3 ml (6 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) et on agite le mélange réactionnel pendant 1h 30 min à température ambiante. On ajoute 0,21 g (0,55 mmoles) de 7-chloro-5-méthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino[4,5-b]indole-1-acétate de méthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 6 h à reflux. On refroidit le milieu à 4°C, on ajoute 10 ml d'eau et 100 ml de dichlorométhane, on filtre la solution, et on concentre le filtrat sous pression réduite. On ajoute au résidu de l'eau, de d'acide chlorhydrique 1M et 150 ml de dichlorométhane, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on la concentre sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice. Après recristallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle, on isole 0,2 g (0,51 mmoles) de

composé sous forme d'un solide blanc à l'aspect cotonneux.
Point de fusion : 229,5-230°C.

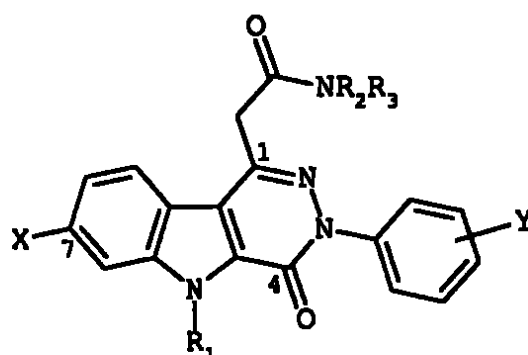
- 5 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés utilisables selon l'invention.

10 Légende du tableau

"Me" et "Et", désignent, respectivement, un groupe méthyle et éthyle.

"pyrrolid", "piperid" et "morph" désignent, respectivement, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle et morpholinyle.

Tableau



(I)

N°	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	F (°C)
1	Cl	H	Me	NMe ₂	229,5-230
2	Cl	H	Me	NEt ₂	167-168
3	Cl	H	Me	pyrrolid	260-263
4	Cl	H	Me	morph	273,5-274,5
5	Cl	3-Me	Me	NMe ₂	204-205,5
6	Cl	3-Me	Me	NEt ₂	200,5-201
7	Cl	3-Me	Me	pyrrolid	268-269,5
8	Cl	3-Cl	Me	NMe ₂	231-232
9	Cl	3-Cl	Me	NEt ₂	202,5-203
10	Cl	3-Cl	Me	pyrrolid	257-258,5
11	Cl	3-Cl	Me	piperid	218-219
12	Cl	2-Cl	Me	NMe ₂	253-255
13	Cl	2-Cl	Me	NEt ₂	206-208
14	Cl	2-Cl	Me	pyrrolid	295-297
15	Cl	4-Cl	Me	NMe ₂	235-237
16	Cl	4-Cl	Me	NEt ₂	223,5-224,5
17	Cl	4-Cl	Me	pyrrolid	265-266
18	Cl	3-OMe	Me	NMe ₂	200,5-202,5
19	Cl	3-OMe	Me	NEt ₂	201-202
20	Cl	3-OMe	Me	pyrrolid	240-242
21	Cl	3-NO ₂	Me	NMe ₂	275-277,5
22	Cl	3-NO ₂	Me	NEt ₂	228-228,5
23	Cl	3-NO ₂	Me	pyrrolid	261-263
24	Cl	3-F	Me	NMe ₂	225-226,5
25	Cl	3-F	Me	NEt ₂	171-172
26	Cl	3-F	Me	pyrrolid	270-271,5
27	Cl	3,5-(Cl) ₂	Me	NEt ₂	239-240,5
28	Cl	4-Cl	Me	NMeEt	216,5-217,5

N°	X	Y	R ₁	NR ₂ R ₃	F (°C)
29	Cl	H	Me	NHMe	305-307
30	Cl	H	Me	NH ₂	292-293
31	Cl	4-OMe	Me	NMe ₂	233-234
32	Cl	4-OMe	Me	NEt ₂	172-174
33	Cl	4-OH	Me	NMe ₂	298-300
34	Cl	4-OH	Me	NEt ₂	271-272

Les protocoles et les résultats des essais qui ont été réalisés sont décrits ci-après.

5 Etude de la liaison [³H]Ro5-4864 aux récepteurs de type -
périphérique aux benzodiazépines.

L'affinité des composés de l'invention pour récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines (site p, ou PBR) a été déterminée.

10

Les récepteurs sites p peuvent être marqués sélectivement dans des membranes de rein de rat incubées en présence de [³H]Ro5-4864. Les composés ont fait l'objet d'une étude *in vitro* quant à leur affinité pour ces récepteurs.

- 15 Les animaux utilisés sont des rats mâles Sprague Dawley (Iffa Credo) de 180 à 300 mg. Après décapitation, on prélève le rein et le tissu est homogénéisé à 4°C au moyen d'un homogénéiseur Polytron™ pendant 2 min à 6/10 de la vitesse maximale dans 35 volumes de tampon phosphate Na₂HPO₄,
20 50 mM à un pH ajusté à 7,5 avec du NaH₂PO₄. L'homogénat membranaire est filtré sur gaze et dilué 10 fois avec du tampon.

- Le [³H]Ro5-4864 (Activité spécifique : 70-90 Ci/mmele ; New England Nuclear), à une concentration de 0,5 nM, est incubé
25 en présence de 100 µl de l'homogénat membranaire dans un volume final de 1 ml de tampon contenant le composé à tester.

- Après une incubation de 3 h à 0°C, on récupère les membranes par filtration sur filtres Whatman GF/B™ qu'on lave
30 avec 2 fois 4,5 ml de tampon d'incubation froid (0°C). On mesure la quantité de radioactivité retenue par le filtre par scintigraphie liquide.

- Pour chaque concentration de composé étudié, on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison du [³H]Ro5-4864,
35 puis la concentration CI₅₀, concentration qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI₅₀ des composés les plus actifs vont de 0,6 nM à 20 nM.

Les composés utilisables selon l'invention sont, en conséquence, des ligands à haute affinité pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

5 Etude de l'activité neurotrophe.

Test de régénération du nerf facial lésé par mesure de la récupération fonctionnelle du réflexe palpébral, selon une modification de la méthode de K. Kujawa et al., *Experimental Neurology* (1989) 105 80-85.

- La lésion du nerf facial par congélation locale entraîne une dégénérescence de la partie distale du nerf facial et une perte de la fonction du clignement de la paupière.
- 15 Les produits à étudier sont administrés par voie intrapéritonéale ou orale 2 fois par jour avec un décalage de 6 à 8 h, tous les jours pendant 10 jours (durée de l'expérience). Le premier traitement est administré 30 min avant la lésion.
- 20 Observation des animaux : la récupération de la fonction des paupières chez les animaux lésés est observée tous les jours, une fois le matin de J0 à J5 et 2 fois (matin et soir avec 6 à 8 h de décalage) de J6 à J10, avant chaque traitement, selon un score théorique allant de 0 jusqu'à
- 25 4.
- Score 0 : oeil ouvert, score 1 : oeil fermé avec un degré inférieur à la moitié de l'oeil ; score 2 : degré de fermeture compris entre 1/2 et 3/4 ; score 3 : degré de fermeture supérieur à 3/4 ; score 4 : oeil complètement
- 30 fermé.
- Les résultats sont exprimés par le rapport des AUC ("area under the curve") du groupe traité et du groupe témoin. Les rapports d'AUC des composés les plus actifs se situent entre 1,12 et 1,20.
- 35 Ces composés augmentent donc de 12 à 20% la récupération du réflexe palpébral après lésion du nerf facial.

Test de survie des motoneurones après section du nerf facial chez le rat âgé de 4 jours.

Après lésion du nerf facial chez le rat immature, les
5 motoneurones du noyau facial subissent une mort neuronale par apoptose. L'évaluation de la survie neuronale est réalisée à l'aide de méthodes histologiques et comptage neuronal.

Des rats immatures de 4 jours sont anesthésiés au
10 pentobarbital (3 mg/kg par voie i.p.). Le nerf facial droit est dégagé et sectionné, à sa sortie du foramen stylomastoïdien. Après le réveil, les rats sont remis avec leur mère et traités, pendant 7 j, par une ou deux administrations quotidiennes, par voie orale ou
15 intrapéritonéale, à des doses allant de 1 à 10 mg/kg. 7 j après la lésion, les animaux sont décapités, et les cerveaux congelés dans l'isopentane à -40°C. Le noyau facial est coupé au cryostat, en sections de 10 µm, dans sa totalité. Les motoneurones sont colorés au crésyl violet et
20 comptés à l'aide du logiciel Histo™ (Biocom™).

Dans ce modèle, les composés les plus actifs augmentent la survie neuronale d'environ 10 à 30%. A titre d'exemple, le composé décrit dans l'Exemple (N°1 du tableau) augmente la survie neuronale de 31% par voie i.p.

25

Les résultats des essais décrits ci-dessus montrent que les composés de formule générale (I) favorisent la régénération nerveuse.

30 Etude des effets cardioprotecteurs.

Les effets cardioprotecteurs ont été étudiés sur le coeur isolé de lapin soumis à une ischémie régionale et à une reperfusion. La taille de l'infarctus ainsi que la
35 récupération de la fonction contractile à la reperfusion ont été mesurées.

Des lapins néo-zélandais (2,3 à 2,5 kg, ESD France) sont anesthésiés par un mélange kétamine-xylasine et héparinés.

Le coeur est prélevé et rapidement perfusé par voie aortique rétrograde à une pression de 75 mmHg avec une solution de type Krebs Henselheit. Un ballonnet est introduit dans le ventricule gauche et une pression télédiastolique de 5 mmHg est imposée. Après une période de stabilisation de 20 min, le composé à étudier (1 mM) ou le véhicule est ajouté dans la solution de perfusion 15 min avant l'ischémie et pendant toute la durée de l'expérience. L'ischémie régionale est créée par ligature totale de l'artère coronaire gauche pendant 30 min, le coeur étant ensuite reperfusé pendant 2 h.

Les paramètres de pression ventriculaire, de fréquence cardiaque et de débit coronaire sont suivis pendant toute l'expérience.

A la fin de la reperfusion, l'artère coronaire est de nouveau occluse et de l'encre de Chine est perfusée afin de délimiter la zone à risque. Des coupes transversales sont alors réalisées et incubées dans une solution de triphényltétrazolium à 1%, afin de mesurer la taille de l'infarctus. La quantification de la zone de nécrose, exprimée en % de la zone à risque, est obtenue grâce à un logiciel d'analyse d'images.

A titre d'exemple, le composé décrit dans l'Exemple (N°1 du tableau) entraîne une réduction significative de la taille de l'infarctus de 47% (témoins : $41,7 \pm 5,3$ vs composé étudié : $22 \pm 3,3$; $p < 0,01$). Les zones à risque d'environ 50% sont comparables dans les deux groupes.

Le composé N°1 diminue la contracture à la reperfusion et restaure significativement la pression ventriculaire gauche (pourcentage de de récupération pré-ischémique de 36% après 2 h de reperfusion chez les témoins contre 65% chez les animaux traités), les dP/dt max et min et le double produit fréquence-pression.

35 Etude des effets rénoprotecteurs.

L'expérience est réalisée sur des rats mâles Sprague-Dawley (Charles River France) de 270 à 330 g. Les animaux sont anesthésiés au pentobarbital (60 mg/kg i.p.), intubés et

47
ventilés artificiellement, leur température est maintenue entre 37 et 38°C.

Un laparotomie de 3 cm est réalisée sur l'animal en décubitus dorsal, les artères rénales droite et gauche sont
5 dégagées et occluses pendant 30 min, puis les reins sont reperfusés sous contrôle visuel et l'incision est refermée. Les taux sériques de créatinine et d'azote uréique sont déterminés à partir d'échantillons de sang prélevés au
niveau du sinus orbitaire, à J0 (avant l'anesthésie), puis
10 à J1, J2, J3, J4, J8 (après l'occlusion-reperfusion). Le composé à étudier, ou son véhicule (Tween 80 à 2%) est administré à la dose de 3 mg/kg par voie i.p. 60 min avant l'occlusion.

A titre d'exemple, le composé N°1 réduit la créatininémie
15 de 56% et l'urémie de 49%, en comparaison du véhicule à J3. Il réduit également la mortalité des animaux : 1/12 contre 4/9 chez les animaux qui ont reçu seulement le véhicule.

Les deux essais qui précèdent montrent, d'une part, que les
20 composés utilisables selon l'invention réduisent la taille de l'infarctus induit par ischémie-reperfusion cardiaque chez le lapin et permet une meilleure récupération de la fonction contractile à la reperfusion, et, d'autre part, qu'ils limitent l'insuffisance rénale aiguë provoquée par
25 un épisode d'ischémie-reperfusion rénale.

Les composés de formule générale (I) peuvent donc être utilisés pour la préparation de médicaments destinés à la prévention et au traitement des neuropathies périphériques
30 de différent types, comme les neuropathies traumatiques ou ischémiques, neuropathies infectieuses, alcooliques, médicamenteuses ou génétiques, ainsi que des affections du motoneurone, telle que les amyotrophies spinales et la sclérose latérale amyotrophique. Ces médicaments trouveront
35 également une application dans le traitement des maladies neurodégénératives du système nerveux central, soit de type aigu comme les accidents vasculaires cérébraux et les traumatismes crâniens et médullaires, soit de type chronique comme les maladies autoimmunes (sclérose en

86

plaques), la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et toute autre maladie dans laquelle l'administration de facteurs neurotrophes est censée avoir un effet thérapeutique.

5

Les composés utilisables selon l'invention peuvent aussi être utilisés dans les traitements de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, de la glomérulonéphrite, de la néphropathie diabétique, de l'ischémie et de l'insuffisance
10 cardiaques, de l'infarctus du myocarde, de l'ischémie des membres inférieurs, du vasospasme coronaire, de l'angine de poitrine, des pathologies associées aux valves cardiaques, des maladies cardiaques inflammatoires, des effets secondaires dus à des médicaments cardiotoxiques ou aux
15 suites d'une chirurgie cardiaque, de l'athérosclérose et de ses complications thrombo-emboliques, de la resténose, des rejets de greffes, des conditions liées à une prolifération ou une migration incorrectes des cellules musculaires lisses.

20

Par ailleurs, des données récentes de la littérature indiquent que le récepteur de type périphérique aux benzodiazépines pourrait jouer un rôle fondamental dans la régulation de la prolifération cellulaire et les processus
25 de cancérisation. D'une manière générale, et par comparaison avec des tissus normaux, une densité accrue de récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est observée dans différents types de tumeurs et cancers.

30 Dans les astrocytomes humains, le niveau d'expression du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines est corrélé avec le degré de malignité de la tumeur, l'index de prolifération et la survie des patients. Dans les tumeurs cérébrales humaines, l'augmentation du nombre de récepteurs
35 de type périphérique aux benzodiazépines est utilisée comme une indication diagnostique en imagerie médicale et comme cible thérapeutique pour des conjugués formés d'un ligand du récepteur de type périphériques aux benzodiazépines et d'une drogue cytostatique. Une densité élevée de récepteurs

de type périphérique aux benzodiazépines est également observée dans les carcinomes ovariens et les cancers du sein. Concernant ces derniers, il a été démontré que le niveau d'expression des récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines est relié au potentiel agressif de la tumeur ; de plus la présence d'un agoniste du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines stimule la croissance d'une lignée de cancer mammaire.

- 10 L'ensemble de ces résultats, qui suggère une fonction délétère du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines dans les processus de cancérisation, constitue une base pertinente pour la recherche de ligands synthétiques spécifiques du récepteur de type périphérique aux benzodiazépines capables d'en bloquer les effets.

Les composés peuvent donc être utilisés pour le traitement des tumeurs et cancers.

- 20 Les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines sont également présents au niveau de la peau et, à ce titre, les composés utilisables selon l'invention peuvent être utilisés pour la prophylaxie ou le traitement des stress cutanés.
- 25 Par stress cutané, on entend les différentes situations qui pourraient provoquer des dommages en particulier au niveau de l'épiderme, quel que soit l'agent qui provoque ce stress. Cet agent peut être interne et/ou externe à l'organisme, comme un agent chimique ou radicalaire, ou bien externe, comme un rayonnement ultraviolet.
- 30 Ainsi les composés utilisables selon l'invention sont destinés à prévenir et à lutter contre les irritations cutanées, les dartres, les érythèmes, les sensations dysesthésiques, les sensations d'échauffement, les prurits de la peau et/ou des muqueuses, le vieillissement et peuvent aussi être utilisés dans les désordres cutanés tels que, par exemple, le psoriasis, les maladies prurigineuses, l'herpès, les photodermatoses, les dermatites atopiques, les dermatites de contact, les lichens, les prurigos, les

prurits, les piqûres d'insectes, dans les fibroses et autres troubles de la maturation des collagènes, dans les désordres immunologiques ou encore dans des affections dermatologiques comme l'eczéma.

5

Ainsi la présente invention a pour objet l'utilisation des composés de formule générale (I) pour la préparation de compositions pharmaceutiques contenant une dose efficace d'au moins un composé de formule générale (I), à l'état de
10 base ou de sel ou de solvat pharmaceutiquement acceptable, et en mélange, le cas échéant, avec des excipients convenables.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent ainsi être destinées à l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, intratrachéale, intranasale, transdermique, rectale, intraoculaire.

20 Les formes unitaires d'administration peuvent être, par exemple, des comprimés, des gélules, des granules, des poudres, des solutions ou suspensions orales ou injectables, des timbres transdermiques ("patch"), des suppositoires. Pour l'administration topique on peut
25 envisager des pommades, lotions et collyres.

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de 0,001 à 20 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

30 Pour préparer des comprimés on ajoute au principe actif, micronisé ou non, un véhicule pharmaceutique qui peut être composé de diluants, comme par exemple le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon, et des adjuvants de formulation comme des liants, (polyvinylpyrrolidone,
35 hydroxypropylméthylcellulose, etc), des agents d'écoulement comme la silice, des lubrifiants comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le tribehénate de glycerol, le stéarylfumarate de sodium. Des agents mouillants ou tensioactifs tels que le laurylsulfate de sodium peuvent

49

aussi être ajoutés.

Les techniques de réalisation peuvent être la compression directe, la granulation sèche, la granulation humide ou la fusion à chaud.

- 5 Les comprimés peuvent être nus, dragéifiés, par exemple par du saccharose, ou enrobés avec divers polymères ou autres matières appropriées. Il peuvent être conçus pour permettre une libération rapide, retardée ou prolongée du principe actif grâce à des matrices polymères ou à des polymères
- 10 spécifiques utilisés dans l'enrobage.

Pour préparer des gélules on mélange le principe actif avec des véhicules pharmaceutiques secs (simple mélange, granulation sèche ou humide, ou fusion à chaud), liquides

15 ou semi-solides.

Les gélules peuvent être dures ou molles, pelliculées ou non, de manière à avoir une activité rapide, prolongée ou retardée (par exemple pour une forme entérique).

- 20 Une composition sous forme de sirop ou d'elixir ou pour l'administration sous forme de gouttes peut contenir le principe actif conjointement à un édulcorant, de préférence acalorique, du méthylparaben ou du propylparaben comme antiseptique, un agent de sapidité et un colorant.

25 Les poudres et granules dispersibles dans de l'eau peuvent contenir le principe actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents dispersants comme la polyvinylpyrrolidone, de mêmes qu'avec

30 des édulcorants et des agents correcteurs de goût.

Pour l'administration rectale, on recourt à des suppositoires préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des

35 polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles injectables contenant des agents de

512

dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- 5 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs, ou bien avec une matrice polymère ou avec une cyclodextrine (timbres transdermiques, formes à libération prolongée).

10

- Les compositions topiques selon l'invention comprennent un milieu compatible avec la peau. Elles peuvent se présenter notamment sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, de gels, d'émulsions eau-dans-huile ou
15 huile-dans-eau ayant l'aspect d'une crème ou d'un gel, de microémulsions, d'aérosols, ou encore sous forme de dispersions vésiculaires contenant des lipides ioniques et/ou non ioniques. Ces formes galéniques sont préparées selon les méthodes usuelles des domaines considérés.

20

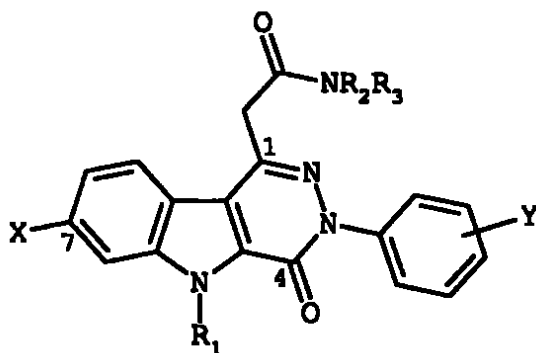
Enfin, les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent contenir, à côté d'un composé de formule générale (I), d'autres principes actifs qui peuvent être utiles dans le traitement des troubles et maladies indiqués ci-dessus.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule générale (I)

5

10



(I)

dans laquelle

X représente un atome d'halogène,

15 Y représente un ou plusieurs atomes ou groupes choisis
parmi l'hydrogène, les halogènes et les groupes hydroxy,
méthyle, méthoxy et nitro,

R₁ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle,

20 R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de
l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle,
ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les
porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle ou morpho-
linyle,

25 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention
et au traitement des maladies et troubles liés au
dysfonctionnement des récepteurs de type périphérique aux
benzodiazépines.

30 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce
que le composé de formule générale (I) est le 7-chloro-
N,N,5-triméthyl-4-oxo-3-phényl-3,5-dihydro-4H-pyridazino-
[4,5-b]indole-1-acétamide.

35 3. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2,
caractérisée en ce que la maladie ou trouble est une
maladie dégénérative du système nerveux central ou
périphérique.

4. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2,

caractérisée en ce que la maladie ou trouble est une
maladie ou trouble cardiaque.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2,
5 caractérisée en ce que la maladie ou trouble est une
néphropathie.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2,
caractérisée en ce que la maladie ou trouble est un stress
10 cutané.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 et 2,
caractérisée en ce que la maladie ou trouble est une tumeur
ou un cancer.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.
PCT/FR 00/00135

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/5025 A61K31/5377 A61P43/00 A61P25/00 A61P9/00
A61P13/00 A61P17/00 A61P35/00

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)

IPC 7 A61K

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)

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 99 06406 A (FROISSANT JACQUES ;MARGUET FRANK (FR); BARTSCH REGINE (FR); DUBOIS) 11 February 1999 (1999-02-11) cited in the application abstract; examples page 29 -page 31 page 32, line 1 -page 36, line 12; claims	1-3
A	WO 98 15552 A (GEORGE PASCAL ;EVANNO YANNICK (FR); SEVRIN MIREILLE (FR); SYNTHELA) 16 April 1998 (1998-04-16) the whole document	1-7
A	GB 2 290 292 A (MERCK SHARP & DOHME) 20 December 1995 (1995-12-20) the whole document	1-7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 May 2000

Date of mailing of the international search report

25/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. and Application No
PCT/FR 00/00135

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ALI, M. I. ET AL: "Reactions with 1-alkylindole-2-carboxy-3-acetic acid anhydrides" INDIAN J. CHEM., SECT. B (1977), 15(1), 64-6, XP002118938 the whole document	1-7
A	DE 31 21 137 A (HOECHST AG) 16 December 1982 (1982-12-16) the whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR00/00135

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet INFORMATION FOLLOW-UP PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box I.2

Claim 1 of the present application concerns the treatment of a disease which is not clearly defined. The use of the phrase "diseases or disorders related to the dysfunction of the peripheral benzodiazepine receptors" is considered, in the present context, as leading to a lack of clarity as defined by PCT Article 6. The resulting lack of clarity is such that it is not possible to carry out any significant search. Consequently, the search was limited to diseases explicitly and clearly defined in Claims 3-7, with due consideration to the general idea underlying the invention.

Claims which have been the subject of a complete search: 3-7

Claims which have been the subject of an incomplete search: 1-2

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, concerning inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1 (e)). The applicant is warned that the guideline adopted by the EPO acting in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with a preliminary examination of a subject matter unless a search has been carried out thereon. This position will remain unchanged, notwithstanding that the claims have or have not been modified, either after receiving the search report, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906406 A	11-02-1999	FR 2766823 A AU 8983298 A NO 20000462 A ZA 9806786 A	05-02-1999 22-02-1999 29-03-2000 02-02-1999
WO 9815552 A	16-04-1998	FR 2754262 A AU 4559497 A CN 1233248 A CZ 9901193 A EP 0934319 A NO 991624 A PL 332643 A	10-04-1998 05-05-1998 27-10-1999 14-07-1999 11-08-1999 07-06-1999 27-09-1999
GB 2290292 A	20-12-1995	US 5693640 A	02-12-1997
DE 3121137 A	16-12-1982	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No
PCT/FR 00/00135

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/5025 A61K31/5377 A61P43/00 A61P25/00 A61P9/00
A61P13/00 A61P17/00 A61P35/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

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 réalisable, termes de recherche utilisés)

C. 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 99 06406 A (FROISSANT JACQUES ;MARGUET FRANK (FR); BARTSCH REGINE (FR); DUBOIS) 11 février 1999 (1999-02-11) cité dans la demande abrégé; exemples page 29 -page 31 page 32, ligne 1 -page 36, ligne 12; revendications	1-3
A	WO 98 15552 A (GEORGE PASCAL ;EVANNO YANNICK (FR); SEVRIN MIREILLE (FR); SYNTHELA) 16 avril 1998 (1998-04-16) le document en entier	1-7
A	GB 2 290 292 A (MERCK SHARP & DOHME) 20 décembre 1995 (1995-12-20) le document en entier	1-7
	-/-	

☒ 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" documents définissant l'état général de la technique, non considérés comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'inven tion revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'inven tion 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

16 mai 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/05/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5618 Patentaan 2
NL - 8260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apr NL
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

Formulaire PCT/ISA/190 (éditions toutes) (juillet 1999)

54

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Doc. e internationale No

PCT/FR 00/00135

C(autre) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ALI, M. I. ET AL: "Reactions with 1-alkylindole-2-carboxy-3-acetic acid anhydrides" INDIAN J. CHEM., SECT. B (1977), 15(1), 64-6, XP002118938 le document en entier	1-7
A	DE 31 21 137 A (HOECHST AG) 16 décembre 1982 (1982-12-16) le document en entier	1-7

\$7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR 00/00135

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°
se rapportant à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n° –
se rapportant à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
Voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n°
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y présentent ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a collecté le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la première feuille (1)) (Juillet 1998)

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCTISA/ 210

Suite du cadre I.2

La revendication 1 présente a trait au traitement d'une maladie qui n'est pas clairement définie. L'utilisation de l'expression "maladies et troubles liés au dysfonctionnement des recepteurs de type périphérique aux benzodiazepines" est considérée , dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Le manque de clarté qui en découle est tel q'une recherche significative complète est impossible. Par conséquent, la recherche a été limitée au traitement des maladies explicitement et clairement définies dans les revendications 3-7, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose l'invention.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche complète: 3-7
 Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète: 1-2

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don : internationale No

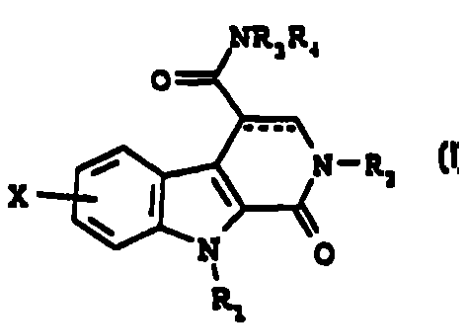
PCT/FR 00/00135

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 9906406	A	11-02-1999	FR 2766823	A	05-02-1999
			AU 8983298	A	22-02-1999
			NO 20000462	A	29-03-2000
			ZA 9806786	A	02-02-1999
WO 9815552	A	16-04-1998	FR 2754262	A	10-04-1998
			AU 4559497	A	05-05-1998
			CN 1233248	A	27-10-1999
			CZ 9901193	A	14-07-1999
			EP 0934319	A	11-08-1999
			NO 991624	A	07-06-1999
			PL 332643	A	27-09-1999
GB 2290292	A	20-12-1995	US 5693640	A	02-12-1997
DE 3121137	A	16-12-1982	AUCUN		

Formulaire PCT/ISA210 (membres familles de brevets) (juillet 1999)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 471/04, A61K 31/435 // (C07D 471/04, 221:00, 209:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/15552 (43) Date de publication internationale: 16 avril 1998 (16.04.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/01750 (22) Date de dépôt international: 3 octobre 1997 (03.10.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/12229 8 octobre 1996 (08.10.96) FR (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): SYNTHELABO [FR/FR]; 22, avenue Galilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): EVANNO, Yannick [FR/FR]; 5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). SEVRIN, Mireille [BE/FR]; 73, rue Raymond Losserand, F-75014 Paris (FR). MALOIZEL, Christian [FR/FR]; 21, rue du Plateau, F-92190 Meudon (FR). LEGALLOUDEC, Odette [FR/FR]; 26, rue Saint Germain, F-91150 Morigny (FR). GEORGE, Pascal [BE/FR]; 19, rue des Quatre Vents, F-78730 Saint Arnoult en Yvelines (FR). (74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Synthelabo, 22, avenue Gallilée, F-92350 Le Plessis Robinson (FR).		(81) États désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: 1H-PYRIDO[3,4-b]INDOLE-4-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION AND APPLICATION THEREOF IN THERAPEUTICS (54) Titre: DERIVES DE 1H-PYRIDO[3,4-b]INDOLE-4-CARBOXAMIDE, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE (57) Abstract The invention concerns compounds of general formula (I) in which X represents hydrogen or an halogen or an alkyl, alkoxy, trifluoromethyl or phenylmethoxy group, R₁ represents hydrogen or an alkyl, cyclopropyl or phenylmethyl group, R₂ represents either an alkyl group optionally substituted, or a phenylalkyl group optionally substituted, or a cyclohexylmethyl group, or a thienylmethyl group, or a pyridinylmethyl group, or a phenyl group optionally substituted, or a pyridinyl group, or a 5-methyl-1,2-oxazolyl group, or a 5-methyl-1,3,4-thiadiazolyl group, or a naphthalenyl group, R₃ and R₄ each represent hydrogen or an alkyl, 2-methoxyethyl, hydroxyalkyl, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, or phenylalkyl group, or form together, with the nitrogen atom which carries them, either a pyrrolidinyl group optionally substituted or a piperidinyl group, or a morpholinyl group, or a 4-methylpiperazinyl group, or an azetidyl group, or a thiazolidinyl group, and the bond between the carbon atoms in positions 3 and 4 is simple or double. The invention is applicable in therapeutics.  (57) Abrégé Composés de formule générale (I), dans laquelle X représente l'hydrogène ou un halogène ou un groupe alkyle, alcoxy, trifluorométhyle ou phénylméthoxy, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle, cyclopropyle ou phénylméthyle, R₂ représente soit un groupe alkyle éventuellement substitué, soit un groupe phénylalkyle éventuellement substitué, soit un groupe cyclohexylméthyle, soit un groupe thiénylméthyle, soit un groupe pyridinylméthyle, soit un groupe phényle éventuellement substitué, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe 5-méthyl-1,2-oxazolyne, soit un groupe 5-méthyl-1,3,4-thiadiazolyne, soit un groupe naphthalényle, R₃ et R₄ représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle, 2-méthoxyéthyle, hydroxyalkyle, carboxyalkyle, alkoxyalkyle ou phénylalkyle, ou bien forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, soit un groupe pyrrolidinyle éventuellement substitué, soit un groupe pipéridinyle, soit un groupe morpholinyle, soit un groupe 4-méthylpipérazinyle, soit un groupe azétidinyle, soit un groupe thiazolidinyle, et la liaison entre les atomes de carbone en position 3 et 4 est simple ou double.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

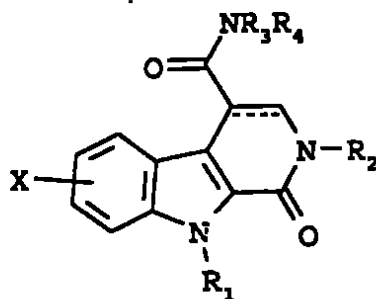
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bразил	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	VU	Vanuatu
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Dérivés de 1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention a pour objet des dérivés de
5 1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide, leur préparation et leur application en thérapeutique.

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



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alcoxy, trifluorométhyle ou phénylméthoxy,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)-alkyle, cyclopropylméthyle ou phénylméthyle,

R₂ représente soit un groupe (C₁-C₃)alkyle éventuellement substitué par un groupe méthoxy, soit un groupe phényl-(C₁-C₃)alkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle

par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe cyclohexylméthyle, soit un groupe thiénylméthyle, soit un groupe pyridinylméthyle, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe 5-méthyl-1,2-oxazolyle, soit un groupe 5-méthyl-1,3,4-thiadiazolyle, soit un groupe naphthalényle,

R₃ et R₄, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe

2-méthoxyéthyle, un groupe hydroxy(C₂-C₄)alkyle, un groupe carboxy(C₁-C₃)alkyle, un groupe (C₁-C₃)alcoxycarbonyl(C₁-C₃)-alkyle ou un groupe phényl(C₁-C₃)alkyle, ou bien forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, soit un groupe pyrrolidinyle éventuellement substitué par un groupe

hydr xy, éthoxy, méthoxycarbonyl ou méthoxyméthyle, soit un groupe pipéridinyle, soit un groupe morpholinyle, soit un groupe 4-méthylpipérazinyle, soit un groupe azétidinyle,

soit un groupe thiazolidinyle, et la liaison entre les atomes de carbone en positions 3 et 4 est simple ou double.

- 5 Selon la nature de cette liaison, un composé selon l'invention peut éventuellement exister sous forme d'isomère optique pur ou d'un mélange de tels isomères.

Les composés préférés sont ceux dans la formule générale
10 desquels X est en position 6 et représente un atome de fluor, R_1 représente un groupe méthyle, R_2 représente un groupe phényle, R_3 représente un groupe méthyle et R_4 représente un groupe éthyle ou bien R_3 et R_4 forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidinyle.

15

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par des procédés illustrés par les schémas qui suivent.

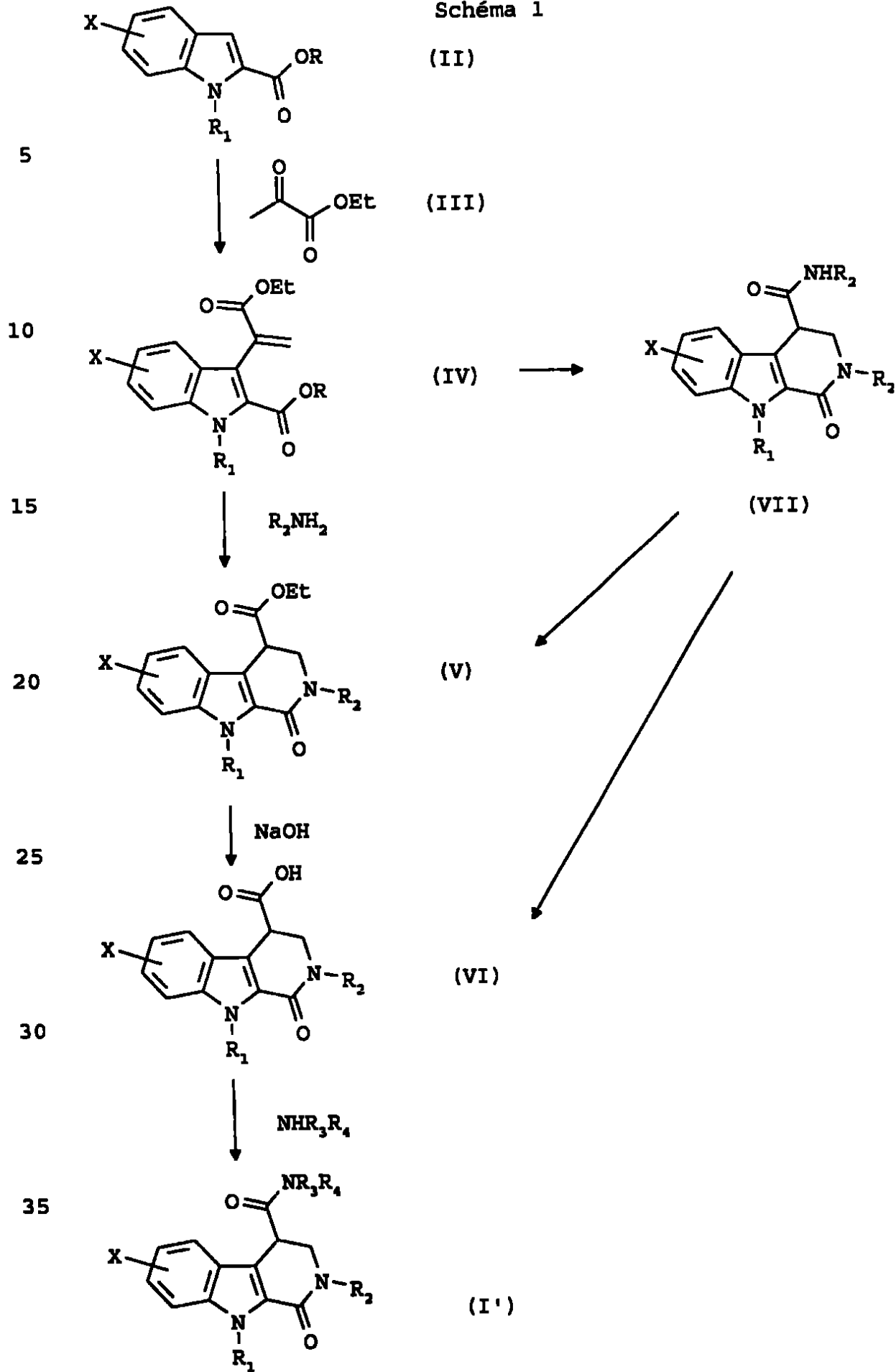
Selon le schéma 1, le composé de départ répond à la formule
20 générale (II), dans laquelle X est tel que défini ci-dessus et R_1 est tel que défini ci-dessus ; lorsque R_1 représente l'hydrogène, on peut, si on le désire, effectuer une alkylation pour aboutir à un composé de formule générale (II) dans laquelle R_1 représente un groupe (C_1-C_3) alkyle.

25 On fait donc réagir le composé de formule générale (II) avec le pyruvate d'éthyle de formule (III), en milieu acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique gazeux dans l'éthanol, ou en présence d'acide sulfurique ou d'éthérate de trifluorure de bore dans l'acide acétique, entre la
30 température ambiante et la température du reflux, pour obtenir le diester de formule générale (IV).

On traite ensuite ce dernier dans l'éthanol à la température du reflux avec une amine de formule générale R_2NH_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus. On obtient un
35 ester de formule générale (V), qu'on transforme en l'acide correspondant, de formule générale (VI) par hydrolyse en milieu basique.

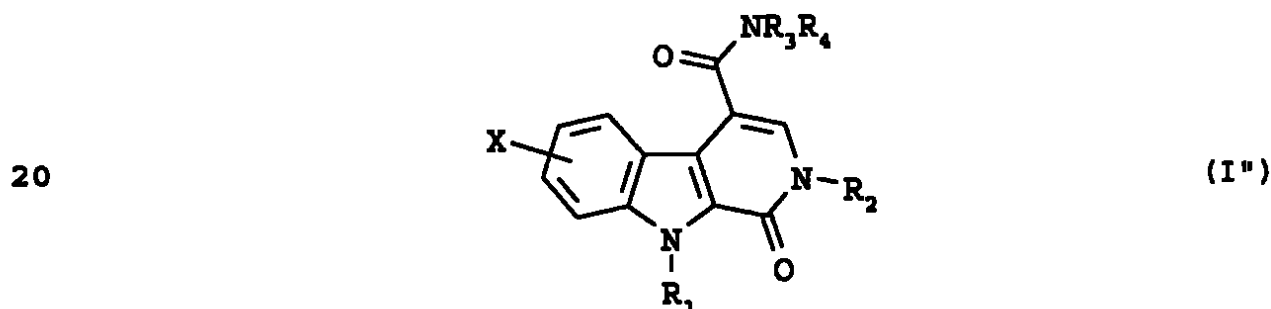
On transforme ensuite cet acide en amide primaire, secondaire ou tertiaire de formule générale (I') par action d'une

Schéma 1



amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, soit en passant par l'imidazolidine obtenu par action du *N,N'*-carbonyldiimidazole, soit en passant par le chlorure d'acide.

- 5 Dans le composé de formule générale (I') ainsi obtenu, la liaison entre les positions 3 et 4 est une liaison simple. Si l'on désire préparer un composé dans lequel cette liaison est une liaison double, on soumet un composé de formule générale (I') à une oxydation au moyen de 2,3-dichloro-
 10 5,6-dicyanocyclohexa-2,5-diène-1,4-dione ou de 3,4,5,6-tétrachlorocyclohexa-3,5-diène-1,2-dione dans un solvant tel que le toluène ou le dichlorométhane, entre la température ambiante et la température de reflux, pour obtenir le composé correspondant, dans la structure duquel la liaison
 15 entre les atomes de carbone en positions 3 et 4 est double, et répondant, respectivement, à la formule générale (I") :



- Enfin, et s'il y a lieu, on peut préparer les énantiomères à
 25 partir des racémates selon toutes méthodes connues ; ainsi, par exemple, on peut faire réagir un acide de formule générale (VI) avec une amine chirale optiquement pure telle que l' α -méthylbenzylamine, séparer les diastéréoisomères par cristallisation fractionnée, pour parvenir à un acide opti-
 30 quement pur, puis aux esters et amides qui en dérivent.

- Dans le cas d'un acide de formule générale (VI) optiquement pur, la réaction de couplage non racémisante peut être réalisée par toute méthode connue, par exemple avec utilisation
 35 d'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrrolidin-1-yl)phosphonium.

Dans le cas où R_2 est un noyau aromatique, on peut, si on le désire, effectuer la transformation du diester (IV) en amide

59

(VII) en chauffant le milieu réactionnel à une température de 100 à 200°C, dans un solvant inerte ou sans solvant, par exemple à reflux de l'amine correspondante de formule générale R_2NH_2 . On peut ensuite transformer le composé de formule générale (VII) soit en ester de formule générale (V), dans l'éthanol à reflux, en milieu acide, par exemple en présence d'acide chlorhydrique concentré, soit en acide de formule générale (VI) par hydrolyse en milieu basique.

- 10 Les composés de départ de formule générale (II), principalement avec $R_1=H$, sont décrits dans la littérature ; le pyruvate de formule (III) est disponible dans le commerce.

Selon le schéma 2 le composé de départ répond à la formule générale (VIII) dans laquelle X est tel que défini ci-dessus. On fait réagir ce composé avec l'acide 2-cétoglutarique puis on le traite dans un milieu alcoolique acide, par exemple dans l'éthanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux, à la température de reflux pour obtenir le diester de formule générale (IX) dans laquelle R représente un groupe (C_1-C_3) alkyle. On effectue ensuite, si on le désire, une réaction d'alkylation de ce composé pour obtenir le composé de formule générale (X) dans laquelle R_1 représente un groupe (C_1-C_3) alkyle, puis on transforme ce dernier, dans un solvant protique, par exemple le N,N-diméthylformamide, en présence de diméthylacétaldiméthylformamide, à la température de reflux, pour obtenir le composé de formule (XI). Si on le désire, on peut transformer directement le composé de formule générale (IX) en composé de formule générale (XI) dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle dans les conditions précédemment décrites.

On traite ensuite le composé de formule générale (XI) par une amine de formule générale H_2NR_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant protique, par exemple le N,N-diméthylformamide, en présence éventuellement d'un acide, par exemple l'acide 4-méthylbenzènesulfonique, à la température de reflux, pour obtenir l'ester de formule générale (V'). On transforme ce dernier en acide correspondant de formule générale (VI') par hydrolyse en milieu basique.

12

Enfin on transforme cet acide en amide primaire, secondaire ou tertiaire de formule générale (I'') soit en passant par l'imidazolidine obtenu par action du *N,N'*-carbonyldimidazole, soit en passant par le chlorure d'acide.

5

Schéma 2

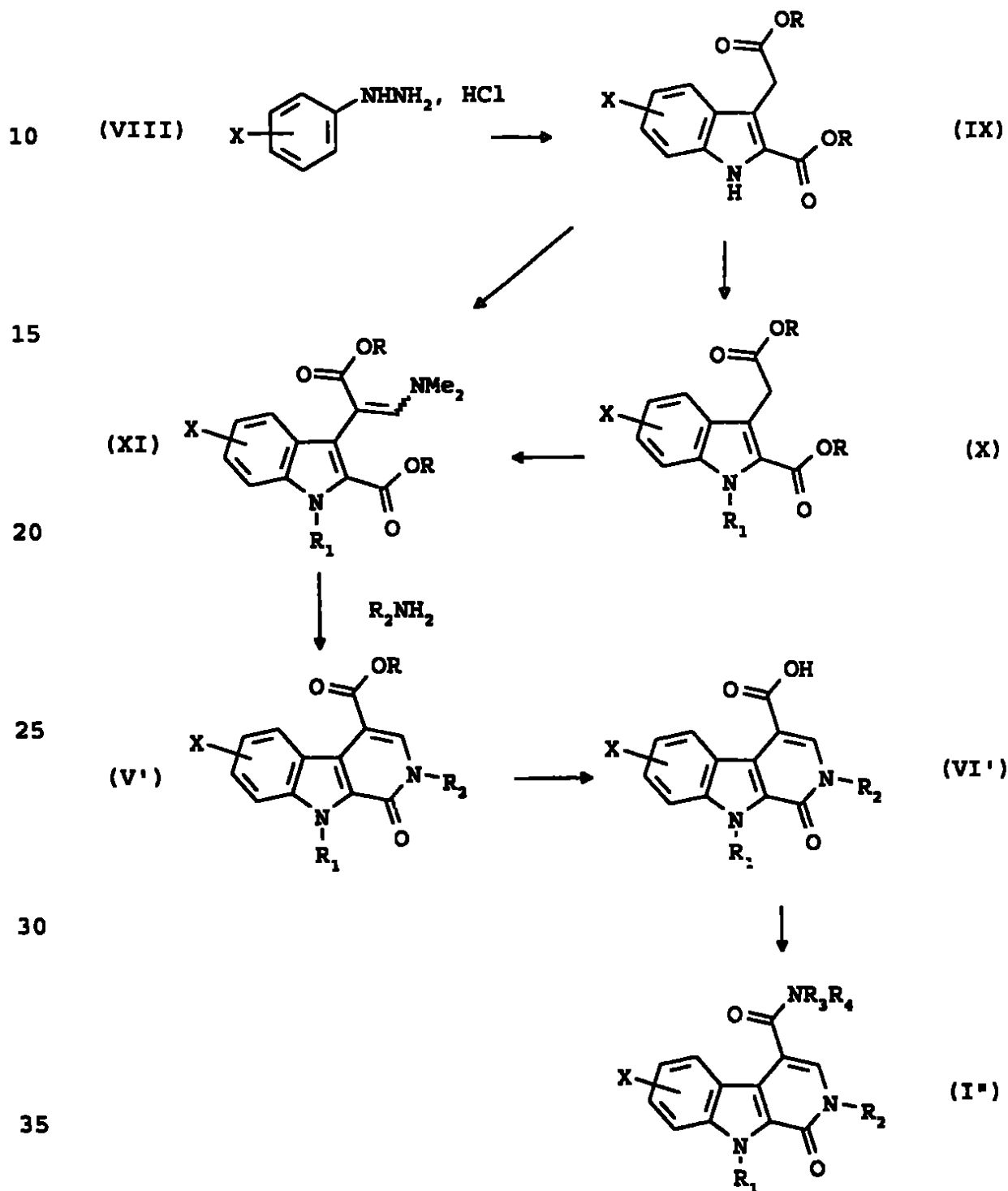
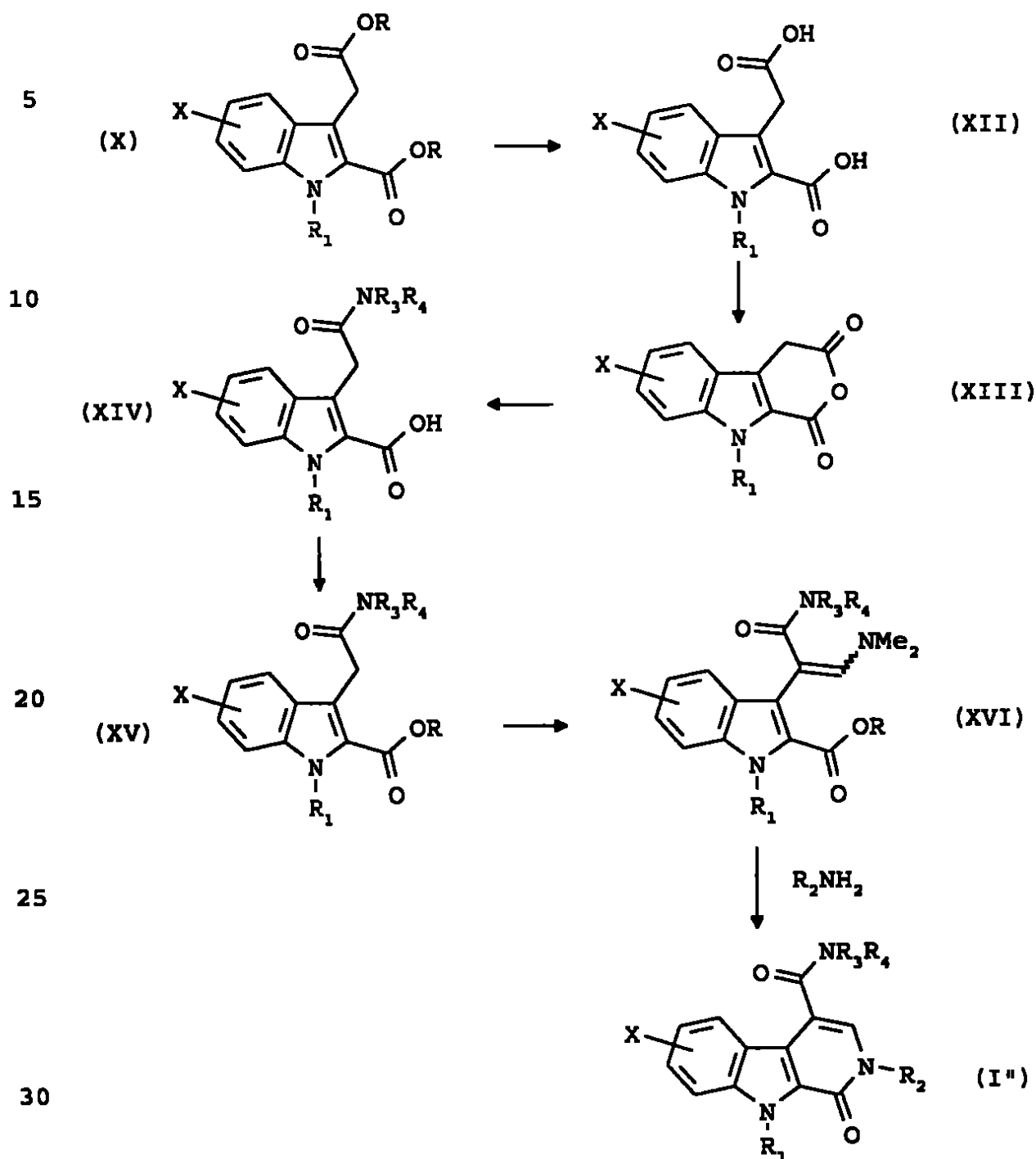


Schéma 3



Les composés de départ de formule générale (VIII) sont disponibles dans le commerce. Certains composés de formules générales (IX) et (X) sont décrits dans la littérature.

Selon le schéma 3 on part du diester de formule générale (X), décrit à propos du procédé du schéma 2. On hydrolyse ce diester en milieu acide pour obtenir le diacide de formule

générale (XII), que l'on transforme en anhydride, par exemple en utilisant le chlorure d'acétyle à la température de reflux, pour obtenir le composé de formule générale (XIII). On transforme ce dernier par action d'une amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis ci-dessus, dans un solvant chloré, par exemple le dichlorométhane, pour obtenir le composé de formule générale (XIV), que l'on transforme en ester de formule générale (XV), puis on traite ce dernier dans un solvant protique, par exemple le *N,N*-diméthylformamide, en présence de diméthylacétaldiméthylformamide à la température de reflux, pour obtenir le composé de formule générale (XVI), et finalement on fait réagir ce dernier avec une amine de formule générale R_2NH_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus, dans un solvant protique, par exemple le *N,N*-diméthylformamide, en présence éventuellement d'un acide, par exemple l'acide 4-méthylbenzènesulfonique à la température de reflux pour obtenir le composé de formule générale (I").

Enfin, si on le désire, on peut transformer un amide secondaire de formule générale (I"), dans laquelle R_3 ou R_4 représente l'hydrogène, en amide tertiaire par une réaction d'alkylation connue de l'homme du métier, au moyen d'un agent d'alkylation, par exemple un halogénure d'alkyle.

De même, on peut transformer un composé de formule générale (I') ou (I"), dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène en un composé dans la formule duquel R_1 représente un groupe alkyle par une réaction d'alkylation de type connu.

Des composés de structures chimiques analogues à celle des composés de l'invention sont décrits dans CA 83(13) 114712c, CA 94(9) 64698g et CA 96(9) 68779y.

Certains composés de formules générales (XII), (XIII), (XIV) et (XV) sont décrits dans la littérature.

Un composé de formule générale (I) dans laquelle R_3 et/ou R_4 représentent un groupe hydroxy(C_2 - C_4)alkyle peut être obtenu par réaction de l'acide correspondant de formule générale (VI) ou (VI') avec un alcool protégé par un groupe protecteur classique, suivie d'une déprotection.

Un composé de formule générale (I) dans laquelle R_3 et/ou R_4

61

représentent un groupe carboxy(C₂-C₄)alkyle peut être obtenu par hydrolyse d'un ester correspondant. Un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe phénylméthoxy peut être obtenu en deux étapes, connues de l'homme du métier, à partir d'un composé de formule générale (I) dans laquelle X représente un groupe méthoxy.

Les exemples suivants illustrent en détail la préparation de quelques composés selon l'invention. Les microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN confirment les structures des composés obtenus.

Les numéros des composés indiqués entre parenthèses dans les titres correspondent à ceux du tableau donné plus loin.

15 Exemple 1 (Composé N°20)

(±)-6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

1.1. 5-Fluoro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle.

20 1.1.1. 5-Fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle.

On ajoute, tout en refroidissant le mélange, 150 g (0,92 mole) de chlorhydrate de 4-fluorophénylhydrazine à une solution préalablement préparée de 23 g (1 mole) de sodium dans 1,5 l de méthanol, et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min.

On le concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane et on sépare le chlorure de sodium par filtration. On évapore le solvant sous pression réduite, on dissout le résidu dans 830 ml d'éthanol contenant 4,4 ml d'acide acétique et 102 ml (0,91 mole) de pyruvate d'éthyle, et on chauffe au reflux pendant 2h.

On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'acétate d'éthyle, on lave la solution à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 181,6 g (0,83 mole) d'hydrazone.

On déshydrate 214 g (1,12 mole) d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique monohydraté en solution dans 2,5 l de toluène en chauffant le milieu réactionnel pendant 2h au reflux dans un

64

appareil de Dean-Stark. On ajoute, à froid, 181,6 g (0,83 mole) de l'hydrazone obtenue précédemment et on chauffe au reflux pendant 3h.

On refroidit le mélange, on ajoute de l'acétate d'éthyle et
5 de l'eau, on sépare la phase organique, on la sèche et on évapore le solvant sous pression réduite. On recristallise le résidu dans du propan-2-ol et on purifie les eaux-mères par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 144 g (0,7 mole) de
10 produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.1.2. 5-Fluoro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle.

On lave 11,7 g (0,39 mole) d'hydruure de sodium en suspension à 80% dans de l'huile avec de l'éther de pétrole puis on
15 ajoute une solution de 62,1 g (0,3 mole) de 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 600 ml de diméthylformamide. On agite pendant 2h à température ambiante, puis on ajoute 24,3 ml (0,39 mole) d'iodure de méthyle en solution dans 50 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant
20 20h à température ambiante puis on le verse sur de l'eau glacée. On extrait le milieu réactionnel à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on obtient 62,5 g (0,28 mole) de produit solide
25 que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

1.2. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle.

On agite à température ambiante pendant 1h30 une solution de
30 10,5 g (48 mmoles) de 5-fluoro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, 18 g (155 mmoles) de pyruvate d'éthyle et 7,8 ml d'acide sulfurique concentré dans 100 ml d'acide acétique. On concentre le mélange sous pression réduite, on l'hydrolyse avec de l'eau glacée, on ajoute de l'ammoniaque
35 jusqu'à pH alcalin et on extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le résidu dans un mélange de pentane et d'éther diéthylique. On obtient 13 g (42 mmoles) de solide.

Point de fusion : 86-88°C.

- 1.3. (±)-6-Fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate
5 d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 8h une solution de 7 g (23 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle et 15 ml (140 mmoles) de benzylamine dans 200 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous
10 pression réduite et on reprend le résidu par du dichlorométhane et de l'acide chlorhydrique 1N. On lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le
15 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 7 g (18 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

- 1.4. Acide (±)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
20 2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique.

On hydrolyse 6 g (16 mmoles) de (±)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle par 2,5 g de soude dans un mélange
25 d'eau et d'éthanol, on concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et de l'acide acétique, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 4 g (11 mmoles) de solide que
30 l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 264-265°C.

- 1.5. (±)-6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
35 2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

On chauffe à 40°C pendant 2h une solution de 4 g (11 mmoles) d'acide (±)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et 2,2 g (13 mmoles) de 1,1'-carbonyldiimidazole dans 200 ml de

62

65

tétrahydrofurane. On refroidit le milieu réactionnel et on ajoute de la diméthylamine liquéfiée en large excès et on laisse agiter pendant quelques heures.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le
5 résidu par du dichlorométhane et de l'eau, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de
10 méthanol. On recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,2 g (3 mmoles) de produit.

Point de fusion : 185-186°C.

Exemple 2 (Composé N°59)

15 6-Fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

On agite pendant 1h une solution de 2 g (5 mmoles) de (±)-6-fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétra-
20 hydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide et de 1,6 g (7 mmoles) de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone dans 250 ml de dichlorométhane. On lave la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie
25 sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On cristallise le produit dans l'éther diéthylique. On obtient 1 g (2,6 mmoles) de produit.

Point de fusion : 192-193°C.

30

Exemple 3 (Composé N°36)

6-Chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

35 3.1. 5-Chloro-1-méthyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle. On opère comme dans l'exemple 1.1.2 à partir de 8,95 g (40 mmoles) de 5-chloro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, 1,6 g (52 mmoles) d'hydrure de sodium en suspension à 80% dans l'huile et 11,35 g (80 mmoles) d'iodure de méthyle. On

obtient 9,5 g (40 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.2. 5-Chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 4h une solution saturée en acide chlorhydrique et contenant 9,5 g (40 mmoles) de 5-chloro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle et 8,8 ml (80 mmoles) de pyruvate d'éthyle. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu à l'acétate d'éthyle que l'on lave jusqu'à neutralité, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du dichlorométhane. On obtient 9,6 g (32 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.3. ($\pm$)-6-Chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-9-méthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 3h une solution de 9,5 g (31 mmoles) de 5-chloro-2-(éthoxycarbonyl)-1-méthyl- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle et 8,1 g (93 mmoles) de 2-méthoxyéthylamine dans 20 ml d'éthanol. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle que l'on lave à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On obtient 9,7 g (27 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.4. Acide ($\pm$)-6-chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-9-méthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique.

On hydrolyse 9,6 g (26 mmoles) de ($\pm$)-6-chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-9-méthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle par une solution de 3,1 g (80 moles) de soude dans 260 ml d'éthanol et 50 ml d'eau. On concentre le milieu réactionnel, on le reprend par de l'eau, on lave la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle et on

63

86

acidifie jusqu'à pH=1 par de l'acide chlorhydrique concentré. On extrait à l'acétate d'éthyle. On lave à l'eau la phase organique et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on obtient 8,3 g
5 (26 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

3.5. (±)-6-Chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.
10

On opère comme dans l'exemple 1.5 à partir de 8,3 g (26 mmoles) d'acide (±)-6-chloro-2-(2-méthoxyéthyl)-9-méthyl-1-oxo-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et de diméthylamine. On isole 8,6 g de produit que l'on
15 recristallise dans le propan-2-ol. On obtient 6,9 g (19 mmoles) de produit.

Point de fusion : 217-219°C.

Exemple 4 (Composé N°77)

20 (+)-6-fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

4.1. Acide (+)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxy-
25 lique.

On agite une solution de 20,5 g (58 mmoles) d'acide (±)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et de 7,5 ml (58 mmoles) de (R)-(+)-α-méthylbenzylamine dans 1000 ml de
30 méthanol. On concentre le mélange sous pression réduite, on reprend le résidu avec 50 ml d'acétate d'éthyle et 400 ml d'éther diéthylique, on sépare le précipité par filtration et on le recristallise trois fois dans le propan-2-ol.
On isole 7,3 g (15 mmoles) de sel diastéréoisomère que l'on
35 redissout dans 100 ml de méthanol, on ajoute 16 ml d'acide chlorhydrique 1N et 200 ml d'eau, on sépare le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite et à température ambiante. On obtient 5,1 g (15 mmoles) d'acide dextrogyre.

Point de fusion : 264-269°C.

$[\alpha]_D^{20} = +41,6^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH) ee > 99% (HPLC).

- 4.2. (+)-6-fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
5 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carbox-
amide.

On refroidit à -30°C une solution de 0,5 g (1,3 mmole)
d'acide (+)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylique,
10 0,11 g (1,3 mmole) de chlorhydrate de diméthylamine préala-
blement séché sous pression réduite et 0,68 g (13 mmoles)
d'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yloxy)tris(pyrroli-
dino)phosphonium dans 10 ml de dichlorométhane préalablement
passé sur colonne d'alumine, et on ajoute, goutte à goutte,
15 0,68 ml (3,9 mmoles) de *N,N*-di(1-méthyléthyl)éthylamine en
solution dans 5 ml de dichlorométhane. On agite le mélange
pendant 6h entre -30°C et -20°C, on l'hydrolyse avec 10 ml de
solution aqueuse à 5% d'hydrogénosulfate de potassium, on
extraît le mélange au dichlorométhane, on lave et sèche la
20 phase organique, on évapore le solvant sous pression ré-
duite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne
de gel de silice en éluant avec un mélange de dichloro-
méthane et d'acétate d'éthyle et on recristallise le produit
obtenu dans le propan-2-ol. On obtient 0,37 g (1 mmole)
25 d'amide dextrogyre.

Point de fusion : 199-202°C.

$[\alpha]_D^{20} = +6,3^\circ$ (c = 1 ; CHCl₃) ee > 94% (HPLC).

30 Exemple 5 (Composé N°76)

(-)-6-Fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-2,3,4,9-
tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

- 5.1. Acide (-)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
35 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxy-
lique.

On évapore le solvant sous pression réduite des différentes
eaux-mères de recristallisation de sel diastéréoisomère de
l'exemple 4.1, on ajoute de l'eau et de l'acide chlorhy-

drique concentré, on sépare le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite et à température ambiante. On obtient 13,6 g (38 mmoles) d'acide lévogyre impur auxquels on ajoute 250 ml de méthanol et 4,97 ml (38 mmoles) de
5 (S)-(-)- α -méthylbenzylamine.

On agite le mélange, on le concentre sous pression réduite, on recueille le précipité par filtration, on le recristallise trois fois dans le propan-2-ol. On obtient 7 g (15 mmoles) de sel diastéréoisomère que l'on redissout dans le
10 minimum de méthanol, on ajoute 15 ml d'acide chlorhydrique 1N et on double le volume de la solution avec de l'eau. On sépare le précipité par filtration, on le lave à l'eau, on l'essore et on le sèche à température ambiante et sous pression réduite. On obtient 5 g (14 mmoles) d'acide lévo-
15 gyre.

Point de fusion : 264-269°C.

$[\alpha]_D^{20} = -42,2^\circ$ (c = 0,5 ; CH₃OH) ee > 99% (HPLC).

5.2. (-)-6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
20 2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

En procédant comme décrit dans l'exemple 4.2, et à partir de l'acide (-)-6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-(phénylméthyl)-
2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et
25 de diméthylamine, on obtient, après recristallisation finale dans l'acétate d'éthyle, 0,3 g (0,8 mmole) d'amide lévogyre. Point de fusion : 204-205°C.

$[\alpha]_D^{20} = -7,5^\circ$ (c = 1 ; CHCl₃) ee > 98% (HPLC).

30 Exemple 6 (Composé N°101)

6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-
1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

6.1. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-fluoro- α -méthylène-1H-indole-3-
35 acétate d'éthyle.

On agite une solution de 37,2 g (180 mmoles) de 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, 25,8 g (222 mmoles) de pyruvate d'éthyle et 31 ml d'acide sulfurique concentré dans 400 ml d'acide acétique pendant 20 h.

On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave avec une solution d'ammoniaque diluée puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 37,1 g (122 mmoles) de produit solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 6.2. Acide 6-fluoro-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique.

On chauffe au reflux un mélange de 25 g (82 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle et 31,8 g (342 mmoles) d'aniline pendant 17h.

15 On ajoute une solution d'acide chlorhydrique diluée et de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 30 g de résidu qu'on hydrolyse par une solution de 43 ml de soude à 30% dans 400 ml d'éthanol au reflux, pendant 1h.

20 On concentre le mélange sous pression réduite, on ajoute de l'eau, on lave le mélange avec de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane, on acidifie la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique concentré, on recueille le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite.

25 On obtient 18,5 g (57 mmoles) de composé solide qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 6.3. 6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

On chauffe au reflux pendant 1h 5 g (15 mmoles) d'acide 6-fluoro-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique dans 40 ml de chlorure de thionyle.

35 On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu avec du dichlorométhane, on ajoute un large excès de diméthylamine liquéfiée, on agite le mélange pendant quelques heures, on ajoute de l'eau, on sépare le précipité par filtration et on le sèche sous pression réduite.

On obtient 3,4 g (9 mmoles) de composé.

63

On en dissout 2,5 g dans 50 ml de diméthylsulfoxyde, on ajoute 0,6 g de potasse en poudre et 1,2 ml de iodométhane, et on agite le mélange pendant 5h à 50°C puis pendant 20h à température ambiante.

- 5 On ajoute de l'acide chlorhydrique dilué, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

On obtient 2,2 g d'un mélange contenant le 6-fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide et le 6-fluoro-*N,N*,9-triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

- 15 On agite ce mélange avec 1 g de 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pendant 20h, on le lave avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on sépare la phase organique, on la sèche sur sulfate de sodium, on évapore le solvant sous pression réduite, on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle et on recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle.

On obtient 0,5 g (1,5 mmole) de composé.

Point de fusion : 195-197°C.

25

Exemple 7 (Composé N°97)

N,N,9-Triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

- 30 7.1. 2-(Ethoxycarbonyl)- α -méthylène-1*H*-indole-3-acétate d'éthyle

- On porte à 60°C environ pendant 3h une solution d'éthanol saturée en acide chlorhydrique gazeux contenant 39,1 g (207 mmol) de 1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle et 45,3 ml (410 mmol) de pyruvate d'éthyle. On concentre sous pression réduite et on reprend le résidu à l'éther diéthylique. On lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu dans le cyclohexane. On obtient

45,4 g (158 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5 7.2. 1-Oxo-N,2-diphényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

On chauffe à reflux pendant 13h un mélange de 32 g (111 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)- α -méthylène-1H-indole-3-acétate d'éthyle et de 47,5 g (511 mmoles) d'aniline. On ajoute du dichlorométhane et on lave la phase organique par 10 de l'acide chlorhydrique 1N. On la sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant le solvant sous pression réduite. On obtient 38,8 g de produit impur que l'on utilise tel quel dans dans l'étape suivante.

15 7.3. 1-Oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle.

On chauffe à reflux une solution de 38,8 g de 1-oxo-N,2-diphényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide impur dans un mélange d'éthanol, d'eau et d'acide 20 chlorhydrique à 37% pendant 8h.

On neutralise le milieu réactionnel par de la soude concentrée et on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie 25 sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 22,6 g (68 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

30 7.4. Acide 1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique.

On hydrolyse 22,6 g (68 mmoles) de 1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate d'éthyle par 200 ml de soude 1N dans 500 ml de méthanol. On acidifie le 35 milieu réactionnel par de l'acide chlorhydrique 1N et on filtre le précipité. On le sèche sous pression réduite. On obtient 18,1 g (59 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans dans l'étape suivante.

66

69

7.5. *N,N*-Diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

On chauffe à reflux pendant 4h une solution de 10 g (33 mmoles) d'acide 1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylique dans 30ml de chlorure de thionyle. On évapore le solvant sous pression réduite, on reprend le résidu par du dichlorométhane et on ajoute de la diméthylamine liquéfiée en large excès. On agite plusieurs heures et on évapore le solvant sous pression réduite. On ajoute de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On filtre le précipité et on le sèche sous pression réduite. On obtient 8,2 g de produit impur que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

7.6. *N,N*,9-Triméthyl-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

On chauffe à 40°C pendant 30 min un mélange de 1,3 g (23 mmoles) d'hydroxyde de potassium en poudre et de 6 g de *N,N*-diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide impur dans 60 ml de diméthylsulfoxyde. On ajoute 2,5 ml (40 mmoles) d'iodométhane et on agite le milieu réactionnel pendant 5h à température ambiante.

On ajoute ensuite de l'eau et du dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,9 g (5,5 mmoles) de produit.

Point de fusion : 196-197°C.

Exemple 8 (Composé N°123)

N-Ethyl-6-fluoro-*N*,9-diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

8.1. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-fluoro-1*H*-indole-3-acétate d'éthyle

On ajoute une solution de 7,4 g (185 mmoles) de soude dans

67

75 ml d'eau à une solution de 30 g (185 mmoles) de chlorhydrate de 4-fluorophénylhydrazine dans 300 ml d'eau, on agite pendant 15 min puis on ajoute une solution de 29 g (198 mmoles) d'acide cétoglutarique dans 60 ml d'eau. On

5 agite à température ambiante pendant 3h, on extrait le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 42 g (144 mmoles) de produit que l'on dissout dans 420 ml d'éthanol

10 saturé d'acide chlorhydrique gazeux et on chauffe au reflux pendant 4h.

On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique par de la soude normale puis à l'eau, on la sèche sur sulfate de

15 magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 42 g (143 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 8.2. 2-(Ethoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl-1H-indole-3-acétate d'éthyle.

On agite pendant 2h à température ambiante une solution de 7,36 g (184 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% préalablement lavé à l'éther de pétrole et 45 g (153 mmoles) de

25 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1H-indole-3-acétate d'éthyle dans 450 ml de N,N-diméthylformamide, puis on ajoute une solution de 19 ml (306 mmoles) d'iodométhane en solution dans 100 ml de N,N-diméthylformamide. Après 20h d'agitation on verse le milieu réactionnel sur de l'eau glacée, on

30 l'extrait par de l'éther diéthylique, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 44,3 g (144 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

35 8.3. α -(Diméthylimino)-2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl-1H-indole-3-acétate d'éthyle.

On chauffe au reflux pendant 50h une solution de 44,3 g (144 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl-1H-indole-3-acétate d'éthyle et 57,4 ml de diméthylformamide diméthyl-

76

acétal dans 450 ml de *N,N*-diméthylformamide. On évapore le solvant sous pression réduite et on reprend le résidu dans l'éther diéthylique. On élimine l'insoluble par filtration et on concentre le solvant sous pression réduite. On obtient
5 49,3 g (136 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.4. 6-Fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylate d'éthyle.

10 On chauffe à reflux pendant 24h une solution de 16,3 g (45 mmoles) de α -(diméthylimino)-2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1-méthyl-1*H*-indole-3-acétate d'éthyle, 4,64 ml (50 mmoles) d'aniline et 1,6 g (8 mmoles) d'acide 4-méthylbenzènesulfonique monohydraté dans 160 ml de *N,N*-diméthylformamide. On
15 ajoute 3,3 g (31 mmoles) de carbonate de sodium par petites portions et on poursuit le reflux pendant 2h. On refroidit la solution et on la verse sur de l'eau glacée. On l'extraît par de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et
20 on l'évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 10,9 g (30 mmoles) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

25

8.5. Acide 6-Fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 3h une solution de 22,8 g (65 mmoles) de 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-
30 pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylate d'éthyle et de 7,46 g (186 mmoles) de soude dans un mélange de 1 l d'éthanol et 100 ml d'eau. On concentre sous pression réduite, on reprend à l'eau et on lave la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. On acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à
35 pH=1 et on filtre le produit que l'on rince plusieurs fois à l'eau. On le sèche sous pression réduite. On obtient 20,4 g (64 mmoles) de composé solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

8.6. 6-Fluoro-*N*,9-diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

On agite à 60°C pendant 4h une solution de 5 g (15,6 mmoles) d'acide 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxylique et de 4,8 g (30 mmoles) de *N,N'*-carbonyldimidazole dans 100 ml de *N,N*-diméthylformamide. On ajoute à température ambiante un large excès de méthylamine liquéfié et on agite le milieu réactionnel pendant 20h. On verse la solution sur de l'eau glacée, on recueille le précipité par filtration, on le lave avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, avec de l'eau puis avec de l'acétate d'éthyle, et on le sèche sous pression réduite. On isole 3,5 g de produit brut. On rassemble les filtrats et on les extrait par du dichlorométhane. On lave la phase organique avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On isole 1,5 g de produit supplémentaire. On rassemble les deux lots et on les purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On obtient 4,7 g (13,5 moles) de produit solide.

8.7. *N*-Ethyl-6-fluoro-*N*,9-diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide.

On agite pendant 3h à 50°C une solution de 2,5 g (7,1 mmoles) de 6-fluoro-*N*,9-diméthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole-4-carboxamide et de 0,36 g (9 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% préalablement lavé à l'éther de pétrole. On ajoute 1,67 ml (21 mmoles) d'iodoéthane, on maintient l'agitation pendant 20h, on verse la solution sur de l'eau glacée et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On recristallise le produit dans le propan-2-ol.

On obtient 2,3g de solide.

Pont de fusion : 181-182°C.

68

M

Exemple 9 (Composé N°98)

6-Fluoro-9-méthyl-2-phényl-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-one.

- 5 On agite pendant 4h à 60°C une solution de 3,2 g (10 mmoles) d'acide 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-phényl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et de 3,2 g (20 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole dans 65 ml de N,N-diméthylformamide. On ajoute à température ambiante 2,5 ml (30 mmoles)
- 10 de pyrrolidine et on agite le milieu réactionnel pendant 20h.

- On verse la solution sur de l'eau glacée et on l'extrait par de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le sol-
- 15 vant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On recristallise le produit dans le propan-2-ol.
- On obtient 3g (7,7 mmoles) de solide.
- 20 Point de fusion : 203-205°C

Exemple 10 (Composé N°122)

6-Fluoro-N,N,9-Triméthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

- 25
- 10.1. 6-Fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate de méthyle.
- On chauffe à 180°C pendant 30 min un mélange de 4,1 g (12,2 mmoles) de α -(diméthylimino)-5-fluoro-2-(méthoxycarbonyl)-1-
- 30 méthyl-1H-indole-3-acétate de méthyle et de 1,73 g (18,4 mmoles) de 2-aminopyridine. On ajoute 7ml de N,N-diméthylformamide et on poursuit le chauffage pendant 4h.
- On refroidit le milieu réactionnel, on le verse sur un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, on recueille l'insol-
- 35 luble par filtration et on le sèche sous pression réduite.
- On obtient 1,8 g (5,1 mmoles) de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

69

10.2. Acide 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique.

On chauffe à reflux pendant 4h une solution de 3,3 g (9,4 mmoles) de 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylate de méthyle dans un mélange de 100 ml d'éthanol et de 28 ml de soude 1N. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau, on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré et on recueille le précipité par filtration. On le lave à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 2,8 g (8,3 mmoles) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.3. 6-Fluoro-N,N,9-triméthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxamide.

On agite pendant 4h une solution de 2,5 g (7,4 mmoles) d'acide 6-fluoro-9-méthyl-1-oxo-2-pyridin-2-yl-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indole-4-carboxylique et de 2,4 g (14,8 mmoles) de N,N'-carbonyldiimidazole dans 65 ml de N,N-diméthylformamide. On refroidit le milieu réactionnel et on ajoute un large excès de diméthylamine liquéfiée. On agite pendant 48h à température ambiante, on verse dans l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On recristallise le produit dans l'acétate d'éthyle. On obtient 1,6 g (4,4 mmoles) de solide.

Point de fusion : 220-221°C

Exemple 11 (Composé N°125)

6-Fluoro-9-méthyl-2-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-one.

11.1. Acide 2-carboxy-5-fluoro-1H-indole-3-acétique.

On chauffe à reflux une solution de 26,5 g (103 mmoles) de 2-(éthoxycarbonyl)-5-fluoro-1H-indole-3-acétate d'éthyle et

72

24 g de soude dans un mélange de 530 ml d'éthanol et de 100 ml d'eau. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau, on lave la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle, on acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré. On filtre le précipité, on le rince par de l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 23,4 g (98,7 mmols) de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10 11.2. 6-Fluoro-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-b]indole-1,3-dione.

On chauffe à reflux pendant 5h une solution de 4,7 g (19,8 mmols) d'acide 2-carboxy-5-fluoro-1H-indole-3-acétique dans 94 ml de chlorure d'acétylène. On concentre sous pression réduite, on ajoute du toluène et on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 4,5 g de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

20 11.3. Acide 5-fluoro-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)-1H-indole-2-carboxylique.

On agite pendant 24h à température ambiante une solution de 4,4 g (20 mmols) de 6-fluoro-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-b]indole-1,3-dione et de 8,3 ml (100 mmols) de pyrrolidine dans 100 ml de dichlorométhane. On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et on lave la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle. On acidifie par de l'acide chlorhydrique concentré et on ajoute de l'acétate d'éthyle. On recueille le précipité par filtration, on le lave à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 5 g (17,2 mmols) de produit solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

11.4. 5-fluoro-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.

35 On ajoute, goutte à goutte, 3,8 ml (51 mmols) de chlorure de thionyle à une solution de 5 g (17,2 mmols) d'acide 5-fluoro-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)-1H-indole-2-carboxylique dans 50 ml de méthanol refroidi sur un bain de glace, puis on chauffe le mélange à reflux pendant 3h.

On concentre sous pression réduite, on ajoute de l'eau et du dichlorométhane, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 4,5 g (14 mmoles) de produit que l'on
5 utilise tel quel dans l'étape suivante.

11.5. 3-(1-Diméthylimino- 2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)-5-fluoro-1-méthyl-1H-indole-2-carboxylate de méthyle.
On chauffe à reflux pendant 30h une solution de 3,4 g de
10 5-fluoro-3-(2-oxo-2-pyrrolidin-1-yléthyl)-1H-indole-2-carboxylate de méthyle et 4,66 ml (35 mmoles) de diméthylformamide diméthylacétal dans 34 ml de N,N-diméthylformamide. On concentre sous pression réduite, on ajoute du xylène et on évapore les solvants sous pression réduite. On
15 obtient 4 g de résidu contenant environ 50% du produit souhaité (d'après le spectre de résonance magnétique du proton) et que l'on utilise tel que dans l'étape suivante.

11.6. 6-Fluoro-9-méthyl-2-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-2,9-dihydro-1H-pyrido[3,4-b]indol-1-one.

On agite pendant 15 min une solution de 4 g du résidu obtenu dans l'étape précédente et 1,04 g (5,5 mmoles) d'acide 4-méthylbenzènesulfonique monohydraté dans 40 ml de N,N-
25 diméthylformamide. On ajoute 0,65 g (6,4 mmoles) de 2-amino-5-méthyl-1,3,4-thiadiazole et on chauffe à reflux pendant 24h.

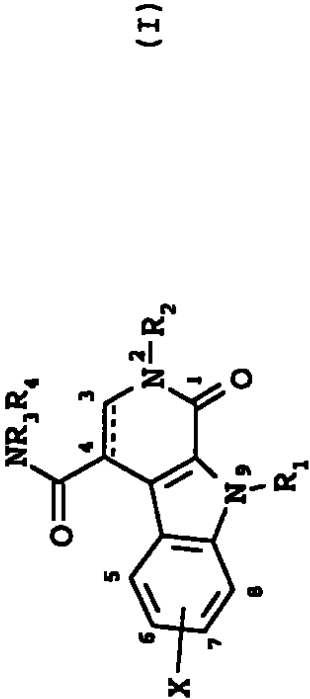
On verse le mélange dans de l'eau et de l'acétate d'éthyle. On recueille le précipité par filtration, on le lave à
30 l'eau, on le sèche sous pression réduite et on le recristallise dans le N,N-diméthylformamide.

On obtient 1g (2,4 mmoles) de produit.

Point de fusion : 299-301°C.

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

Tableau



N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
1	H	Me	Pr	NHMe	/	150-152
2	H	Me	Pr	NMe ₂	/	142-144
3	H	Pr	Pr	NMe ₂	/	125-126
4	H	Me	PhCH ₂	NEt ₂	/	107-109
5	H	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	162-163
6	H	Pr	PhCH ₂	NMe ₂	/	178-180
7	H	Me	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	149-150
8	H	Me	4-F-PhCH ₂	NMe ₂	/	172-174
9	H	Me	PhCH ₂ CH ₂	NMe ₂	/	138-139
10	H	Me	4-Cl-PhCH ₂	NMe ₂	/	168-170
11	H	Et	PhCH ₂	NMe ₂	/	172-174

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
12	H	Me	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	162-163
13	H	Me	3-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	139-140
14	H	Me	2-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	154-156
15	H	Me	3-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	137-139
16	H	Et	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	149-150
17	H	Me	4-Me-PhCH ₂	NMe ₂	/	153-155
18	H	Me	Ph(CH ₂) ₃	NMe ₂	/	118-120
19	5-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	195-196
20	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	185-186
21	7-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	195-196
22	8-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	188-190
23	6-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	181-182
24	7-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	208-210
25	6-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	208-210
26	7-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	209-210
27	8-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	218-219
28	6-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	209-210

71

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
29	7-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	203-205
30	8-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	204-205
31	6-F	Me	PhCH ₂	NEt ₂	/	120-121
32	6-F	Me	PhCH ₂	NPr ₂	/	156-157
33	6-F	Et	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	/	136-137
34	6-F	Me	PhCH ₂	NHMe	/	205-206
35	6-F	Et	PhCH ₂	NMe ₂	/	206-207
36	6-Cl	Me	MeO(CH ₂) ₂	NMe ₂	/	217-219
37	6-F	Me	PhCH ₂	NH ₂	/	259-260
38	6-F	Me	2-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	/	186-189
39	6-F	Me	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	/	191-193
40	6-F	Me	3-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	/	200-202
41	6-F	Me	C ₆ H ₁₁ CH ₂	NMe ₂	/	209-211
42	6-F	Me	PhCH ₂	Piperid	/	205-206
43	6-F	Me	PhCH ₂	Pyrrolid	/	228-229
44	H	Pr	Pr	NMe ₂	//	107-108
45	H	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	130-131

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3~4	F (°C)
46	H	Pr	PhCH ₂	NMe ₂	//	160-162
47	H	Me	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	98-100
48	H	Me	4-F-PhCH ₂	NMe ₂	//	105-106
49	H	Me	4-Cl-PhCH ₂	NMe ₂	//	103-104
50	H	Et	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
51	H	Me	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	171-173
52	H	Me	3-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
53	H	Me	3-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	117-118
54	H	Et	4-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	127-128
55	H	Me	2-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	157-158
56	H	Me	4-Me-PhCH ₂	NMe ₂	//	98 -100
57	H	Me	Ph(CH ₂) ₃	NMe ₂	//	107-109
58	5-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-170
59	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	192-193
60	7-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	142-144
61	8-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	190-192
62	6-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	178-180

28

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
63	7-MeO	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	155-156
64	6-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	200-202
65	7-Cl	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	183-184
66	6-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	158-160
67	7-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	154-156
68	8-Me	Me	PhCH ₂	NMe ₂	//	168-169
69	6-F	Et	PhCH ₂	NMe ₂	//	216-217
70	6-Cl	Me	MeO-(CH ₂) ₂	NMe ₂	//	179-180
71	6-F	Me	2-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	//	221-223
72	6-F	Me	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	164-165
73	6-F	Me	C ₆ H ₁₁ CH ₂	NMe ₂	//	170-172
74	6-F	Et	2-MeO-PhCH ₂	NMe ₂	//	199-200
75	6-F	Me	3-Pyridyl-CH ₂	NMe ₂	//	172- 175
76	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	204-205
77	6-F	Me	PhCH ₂	NMe ₂	/	199-202
78	H	H	Pr	NHMe	/	215-217
79	H	H	Pr	NMe ₂	/	202-204

73

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
80	H	H	Pr	NH ₂	/	220-222
81	H	H	Pr	NHCH ₂ Ph	/	228-230
82	H	H	Pr	NMe ₂	//	244-247
83	H	H	Ph	NMe ₂	//	292-294
84	6-F	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	298-301
85	6-F	H	PhCH ₂	NMe ₂	/	320-322
86	6-F	H	PhCH ₂	NHMe	/	271-273
87	6-F	H	PhCH ₂	NHMe	//	>300
88	H	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	268-269
89	6-F	H	Me	NMe ₂	//	>300
90	6-F	H	iPr	NMe ₂	//	284-285
91	6-Cl	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	>300
92	6-MeO	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	>300
93	6-Me	H	PhCH ₂	NMe ₂	//	267-268
94	6-F	H	Ph	NMe ₂	//	295-297 d
95	6-F	H	Ph	NMe ₂	/	300 d
96	6-F	H	2-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	318-320

26

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
97	H	Me	Ph	NMe ₂	/	196-197
98	6-F	Me	Ph	pyrrolid	//	203-205
99	6-F	Me	3-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	/	196-197
100	6-F	Me	3-Thienyl-CH ₂	NMe ₂	//	172-174
101	6-F	Me	Ph	NMe ₂	//	195-197
102	6-F	Me	Ph	NMe ₂	/	213-215
103	6-F	Et	Ph	NMe ₂	//	210-212
104	6-F	Me	2-F-Ph	NMe ₂	//	235-237
105	6-F	Me	4-F-Ph	NMe ₂	//	214-215
106	6-Cl	Me	Ph	NMe ₂	//	195-196
107	6-F	Me	4-Me-Ph	NMe ₂	//	252-254
108	6-Me	Me	Ph	NMe ₂	//	192-193
109	H	Me	Ph	NMe ₂	//	205-207
110	6-F	Me	Ph	NHCH ₂ Ph	//	243-244
111	6-F	Me	Ph	NHMe	//	294-296
112	6-F	Me	3-F-Ph	NMe ₂	//	199-202
113	6-F	Me	3-Cl-Ph	NMe ₂	//	186-188

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
114	6-F	Me	3-MeO-Ph	NMe ₂	//	215
115	6-F	Me	Ph	Morph	//	254-255
116	6-F	Me	Ph	4-Me-piperaz	//	224-226
117	6-F	Me	Ph	Piperid	//	178-180
118	6-F	Me	Ph	NEt ₂	//	164-165
119	6-F	Me	Ph	N(Me) (CH ₂) ₂ OMe	//	172-174
120	6-F	Me	Ph	3-HO-pyrrolid	//	201-202
121	6-F	Me	Ph	3-EtO-pyrrolid	//	189-190
122	6-F	Me	2-Pyridyl	NMe ₂	//	220-221
123	6-F	Me	Ph	N(Me) Et	//	181-182
124	6-F	Me	Ph	Pyrrolid	//	203-205
125	6-F	Me	5-Me-thiadiaz	Pyrrolid	//	299-301
126	6-F	Et	Ph	Pyrrolid	//	172-174
127	6-Cl	Me	Ph	Pyrrolid	//	209-210
128	6-F	Me	5-Me-oxazol	Pyrrolid	//	248-250
129	6-F	Me	Ph	Azetid	//	230-231
130	6-F	Me	Ph	N(Me) Pr	//	172-173

✖

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
131	6-F	PhCH ₂	Ph	NMe ₂	//	201-203
132	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ Ph	//	148-149
133	6-F	cPrCH ₂	Ph	NMe ₂	//	178-179
134	6-F	Me	1-Napht	NMe ₂	//	245-247
135	6-F	Me	2-Napht	NMe ₂	//	185-186
136	6-F	Me	Ph	(S)-2-MeoCH ₂ -pyrrolid	//	96-107
137	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CH ₂ Ph	//	174-176
138	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CO ₂ Et	//	158-160
139	6-F	Me	Ph	2-MeOCO-pyrrolid	//	115-118
140	6-F	Me	Ph	N(Me)CH ₂ CH ₂ Ph	//	151-153
141	6-F	Me	Ph	Thiazolid	//	187-188
142	6-MeO	Me	Ph	Pyrrolid	//	258-259
143	6-F	Et	Ph	N(Me)Et	//	174-175
144	6-OCH ₂ Ph	Me	Ph	Pyrrolid	//	199-201
145	6-CF ₃	Me	Ph	Pyrrolid	//	211-212
146	6-F	H	Ph	Pyrrolid	//	283-285

N°	X	R ₁	R ₂	NR ₃ R ₄	3-4	F (°C)
147	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₄ OH	//	210-213
148	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ H	//	278-279
149	6-F	Me	Ph	NH(CH ₂) ₃ CO ₂ Et	//	154-156

Légende

Me désigne un groupe méthyle, Et désigne un groupe éthyle, Pr désigne un groupe propyle, iPr désigne un groupe isopropyle, cPr désigne un groupe cyclopropyle, Ph désigne un groupe phényle, 1-Napht et 2-Napht désignent, respectivement, des groupes naphthalén-1-yle et naphthalén-2-yle, x-Pyridyl désigne un groupe pyridin-x-yle, 2-Thienyl désigne un groupe thién-x-yle, Piperid désigne un groupe pipéridin-1-yle, Pyrrolid désigne un groupe pyrrolidin-1-yle, Morph désigne un groupe morpholin-4-yle, Azetid désigne un groupe azétidin-1-yle, 4-Me-piperaz désigne un groupe 4-méthylpipérazin-1-yle, 5-Me-thiadiaz désigne un groupe 5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yle, 5-Me-oxazol désigne un groupe 5-méthyl-1,2-oxazol-2-yle, Thiazolid désigne un groupe thiazolidinyle.

Dans la colonne "3-4", "/" désigne une liaison carbone-carbone simple et "//" désigne une liaison carbone-carbone double entre les atome 3 et 4 de la molécule.

Dans la colonne "F (°C)", "d" désigne un point de fusion avec décomposition.

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques.

5 Etude des liaisons membranaires vis-à-vis des récepteurs ω_1 (benzodiazépiniques de type 1) et ω_2 (benzodiazépiniques de type 2).

- L'affinité des composés pour les récepteurs ω_1 du cervelet et ω_2 de la moëlle épinière a été déterminée selon une
- 10 variante de la méthode décrite par S. Z. Langer et S. Arbilla dans *Fund. Clin. Pharmacol.*, 2, 159-170 (1988), avec utilisation de ^3H -flumazenil au lieu de ^3H -diazepam comme radioligand.
- On homogénéise le tissu du cervelet ou de la moëlle épinière
- 15 pendant 60 s dans 120 ou 30 volumes, respectivement, de tampon glacé (50 mM Tris/HCl, pH 7,4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl) puis, après dilution à 1/3, on fait incuber la suspension avec du ^3H -flumazenil (activité spécifique 78 Ci/mme, New England Nuclear) à une concentration de 1 nM et avec les
- 20 composés de l'invention à différentes concentrations, dans un volume final de 525 μl . Après 30 minutes d'incubation à 0°C on filtre les échantillons sous pression réduite sur des filtres Whatman GF/B® et on les lave immédiatement avec du tampon glacé. La liaison spécifique du ^3H -flumazenil est
- 25 déterminée en présence de diazepam 1 μM non marqué. On analyse les données selon les méthodes usuelles et on calcule la concentration CI_{50} , concentration qui inhibe de 50% la liaison du ^3H -flumazenil.
- Les CI_{50} des composés de l'invention les plus actifs se
- 30 situent, dans cet essai, entre 10 et 1000 nM.

Etude de l'activité anxiolytique : test du conflit de prise de boisson.

- L'activité anxiolytique est évaluée chez le rat dans le test
- 35 de conflit de prise de boisson, selon la méthode décrite par J. R. Vogel, B. Beer et D. E. Clody dans *Psychopharmacologia* (Berl.), 21, 1-7 (1971).

Après une diète hydrique de 48h, le rat est placé dans une enceinte isolée du bruit et équipée d'une pipette d'eau

16
reliée à un anxiomètre délivrant un léger choc électrique tous les 20 coups de langue. Le nombre de chocs reçus est automatiquement compté pendant 3 minutes, et permet d'évaluer l'activité anxiolytique des composés testés. Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM), dose
5 qui produit une augmentation significative du nombre de chocs reçus, par rapport au nombre observé chez les animaux témoins.

Les DEM des composés les plus actifs se situent, dans cet
10 essai, entre 5 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale.

Etude de l'activité anxiolytique : test du labyrinthe surélevé en croix.

Le protocole de cet essai est une modification de celui
15 décrit par S. Pellow et S. File dans *Pharmacol. Biochem. Behav.* (1986) 24 525-529.

Après une période d'habituation à la pièce expérimentale de 24 h environ, les rats sont placés individuellement sur la plate-forme centrale, le museau dirigé vers un des bras
20 fermés, et observés pendant 4 min par l'intermédiaire d'une caméra vidéo. On enregistre le temps passé par l'animal dans les bras ouverts, le nombre d'entrées dans les bras fermés et dans les bras ouverts, le nombre de tentatives d'entrée dans les bras ouverts suivies par une réponse d'évitement et
25 l'exploration des rebords dans les bras ouverts. Les résultats sont exprimés pour chaque animal : 1° en pourcentage de passages dans les bras ouverts par rapport au nombre total d'entrées dans les quatre bras de l'appareil, 2° en pourcentage de temps passé dans les bras ouverts par rapport
30 à la durée totale du test (4 min), 3° en nombre total de tentatives avortées effectuées par l'animal, 4° en nombre total d'explorations.

Les produits à étudier sont administrés par voie intrapéritonéale ou orale à doses croissantes.

35 Les résultats sont exprimés par la dose efficace minimale (DEM) qui produit soit une augmentation significative (activité dans les bras ouverts) soit une diminution significative (tentatives) par rapport aux performances observées chez les animaux témoins.

27

Les DEM des composés les plus actifs se situent, dans cet essai, entre 3 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

5 Etude de l'activité hypnotique.

- L'activité sédatrice ou hypnotique des composés a été déterminée par l'observation de leur action sur l'électrocortigramme du rat, selon la méthode décrite par H. Depoortere, *Rev. E.E.G. Neurophysiol.*, 10, 3, 207-214 (1980) et par
- 10 H. Depoortere et M. Decobert, *J. Pharmacol. (Paris)*, 14, 2, 195-265 (1983).

Les produits à étudier ont été administrés par voie intrapéritonéale à doses croissantes. Ils induisent des tracés de sommeil à des doses allant de 1 à 30 mg/kg.

15

Etude de l'activité anticonvulsivante : activité vis-à-vis des convulsions cloniques induites chez le rat par injection de pentétrazol.

- Le protocole de cet essai est une modification de celui
- 20 décrit par E. A. Swinyard et J. H. Woodhead dans *Antiepileptic Drugs*, Raven Press, New York, 111-126 (1982). Les produits à tester sont administrés aux animaux par voie intrapéritonéale 30 min avant une injection intraveineuse de 20 mg/kg de pentétrazol. Immédiatement après l'injection on
- 25 note pendant 5 min le nombre d'animaux présentant des convulsions cloniques.
- Les résultats sont exprimés par la DA₅₀, dose qui protège 50% des animaux, calculée selon la méthode de J. T. Lichtfield et F. Wilcoxon (*J. Pharm. Exp. Ther.* (1949) 96 99-113) à
- 30 partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 rats.

Les DA₅₀ des composés les plus actifs se situent entre 0,3 et 30 mg/kg par la voie intrapéritonéale ou orale.

35 Etude de l'activité anticonvulsivante : activité vis-à-vis des convulsions induites chez la souris par l'isoniazide.

L'activité intrinsèque des composés est déterminée par le temps de latence d'apparition des convulsions induites par l'administration sous-cutanée d'isoniazide (800 mg/kg)

77

simultanément avec le composé à tester, injecté par voie intrapéritonéale, selon le protocole décrit par G. Perrault, E. Morel, D. Sanger et B. Zivkovic dans *Eur. J. Pharmacol.*, 156, 189-196 (1988). Les résultats sont exprimés par la DA₅₀,
5 dose qui produit 50% de l'effet maximal, par rapport aux animaux témoins, déterminée à partir de 3 ou 4 doses administrées chacune à un groupe de 8 à 10 souris.
Les DA₅₀ des composés de l'invention se situent, dans cet essai, entre 1 et 50 mg/kg par la voie intrapéritonéale et,
10 selon les composés, l'effet maximal peut aller jusqu'à 300%.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention montrent que, *in vitro*, ils déplacent le ³H-flumazénil de ses sites de liaison spécifiques au niveau du
15 cervelet et de la moëlle épinière ; ils présentent une affinité mixte pour les sites ω_1 et ω_2 (benzodiazépiniques de type 1 et de type 2) situés au sein du complexe macromoléculaire GABA_A-sites ω -canal chlorure.

In vivo ils se comportent comme des agonistes, complets ou
20 partiels, vis-à-vis de ces récepteurs.

Ils possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes et, par conséquent, peuvent être utilisés pour le traitement d'affections liées aux désordres de la transmission GABAergique, tels que l'anxiété, les troubles
25 du sommeil, l'épilepsie, la spasticité, les contractures musculaires, les troubles cognitifs, les troubles du sevrage vis-à-vis de l'alcoolisme, du tabac, des stupéfiants, etc.
Ils peuvent également être utilisés pour le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que de tous types de syndromes
30 extrapyramidaux.

Enfin, ils peuvent être utilisés dans la prémédication et comme anesthésiques généraux pour l'induction et/ou le maintien de l'anesthésie, ou comme anesthésiques locaux, éventuellement associés à d'autres anesthésiques et/ou des myo-
35 relaxants et/ou des analgésiques.

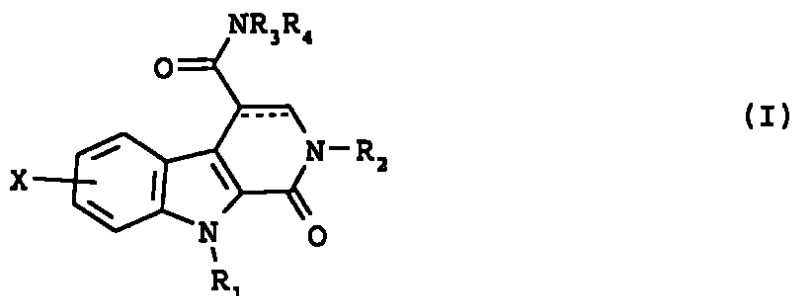
A cet effet ils peuvent être présentés sous toutes formes galéniques, associés à des excipients appropriés, pour l'administration entérale ou parentérale, par exemple sous forme

82

de comprimés, dragées, gélules, capsules, solutions ou suspensions buvables ou injectables, suppositoires, etc, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 1000 mg de substance active.

Revendications

1. Composé, éventuellement sous forme d'isomère optique pur ou de mélange de tels isomères, répondant à la formule générale (I)



dans laquelle

X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, (C₁-C₃)alcoxy, trifluorométhyle ou phénylméthoxy,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle, cyclopropylméthyle ou phénylméthyle,

R₂ représente soit un groupe (C₁-C₃)alkyle éventuellement substitué par un groupe méthoxy, soit un groupe phényl-

(C₁-C₃)alkyle éventuellement substitué sur le noyau phényle par un atome d'halogène ou un groupe méthyle ou méthoxy, soit un groupe cyclohexylméthyle, soit un groupe thiénylméthyle, soit un groupe pyridinylméthyle, soit un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou un groupe (C₁-C₃)alkyle ou (C₁-C₃)alcoxy, soit un groupe pyridinyle, soit un groupe 5-méthyl-1,2-oxazolyle, soit un groupe 5-méthyl-1,3,4-thiadiazolyle, soit un groupe naphthalényle,

R₃ et R₄, indépendamment l'un de l'autre, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe (C₁-C₃)alkyle, un groupe 2-méthoxyéthyle, un groupe hydroxy(C₂-C₄)alkyle, un groupe carboxy(C₁-C₃)alkyle, un groupe (C₁-C₃)alcoxycarbonyl(C₁-C₃)alkyle ou un groupe phényl(C₁-C₃)alkyle, ou bien forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, soit un groupe pyrrolidinyle éventuellement substitué par un groupe hydroxy, éthoxy, méthoxycarbonyle ou méthoxyméthyle, soit un groupe pipéridinyle, soit un groupe morpholinyle, soit un groupe 4-méthylpipérazinyle, soit un groupe azétidinyle, soit un groupe thiazolidinyle, et

la liaison entre les atomes de carbone en positions 3 et 4 est simple ou double.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que, dans la formule générale (I), X est en position 6 et représente un atome de fluor.

3. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₁ représente un groupe méthyle.

10

4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₂ représente un groupe phényle.

5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et R₄ représente un groupe éthyle.

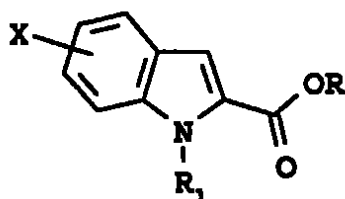
6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₃ et R₄ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un cycle pyrrolidinyle.

7. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6.

8. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon l'une des revendications 1 à 6, associé à un excipient.

9. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale (II)

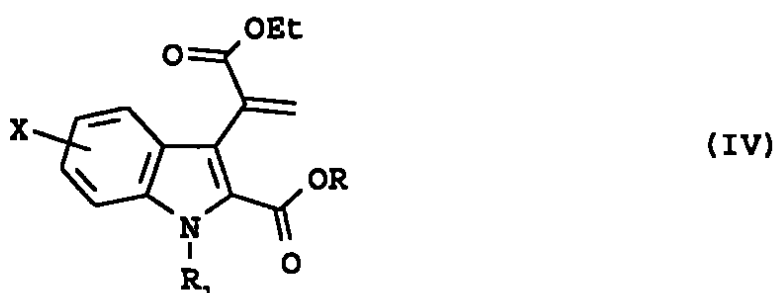
35



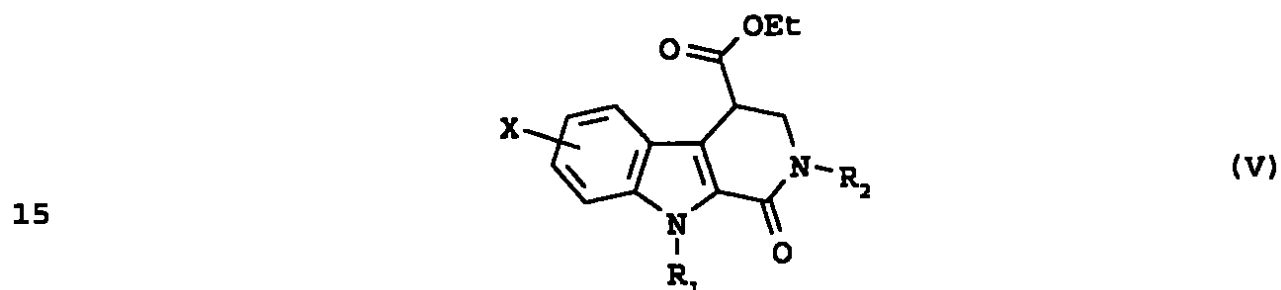
(II)

dans laquelle X et R₁ sont tels que définis dans la revendication 1 et R représente un groupe (C₁-C₃)alkyle, avec le pyruvate d'éthyle pour obtenir le diester de formule

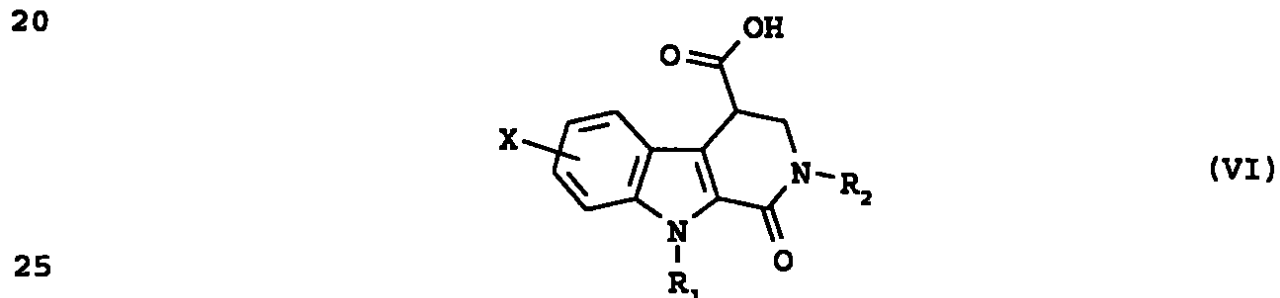
générale (IV)



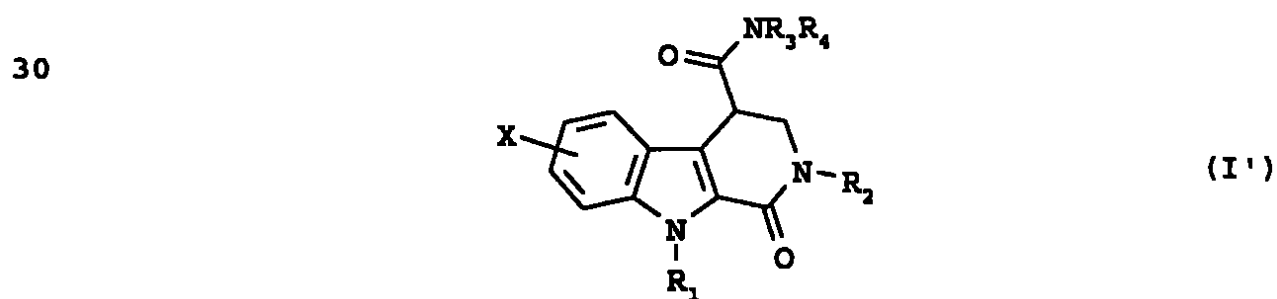
puis on traite ce dernier avec une amine de formule générale R_2NH_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un ester de formule générale (V)



qu'on transforme en l'acide correspondant, de formule générale (VI)

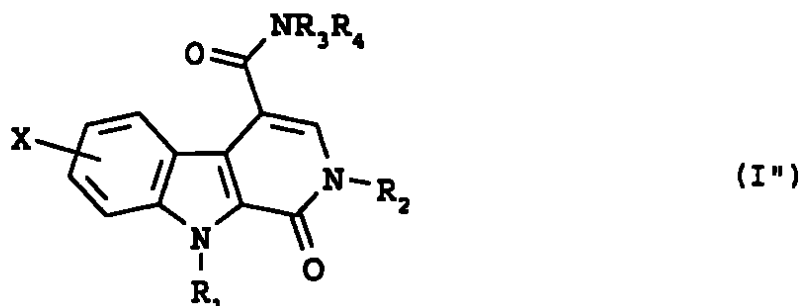


par hydrolyse, puis on transforme cet acide en amide primaire, secondaire ou tertiaire de formule générale (I')

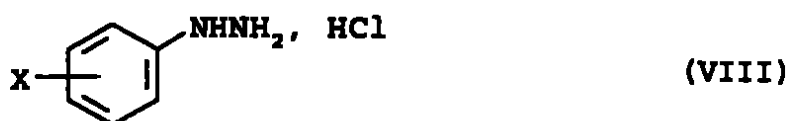


par action d'une amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, soit en passant par l'imidazolidine obtenu par action du N,N' -carbonyldiimidazole, soit en passant par le chlorure

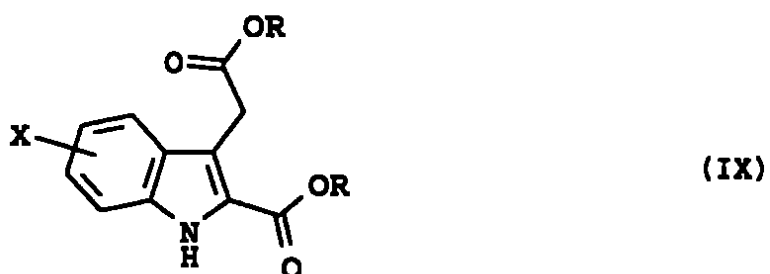
d'acide, et enfin, si l'on désire préparer un composé dans lequel la liaison entre les positions 3 et 4 est une liaison double, on soumet le composé de formule générale (I') à une oxydation au moyen de 2,3-dichloro-5,6-dicyanocyclohexa-2,5-diène-1,4-dione ou de 3,4,5,6-tétrachlorocyclohexa-3,5-diène-1,2-dione pour obtenir le composé correspondant, de formule générale (I'')



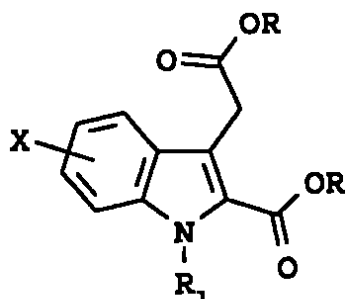
15 10. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale (VIII)



dans laquelle X est tel que défini dans la revendication 1, avec l'acide 2-cétoglutarique, puis on le traite dans un milieu alcoolique acide, pour obtenir le diester de formule générale (IX)

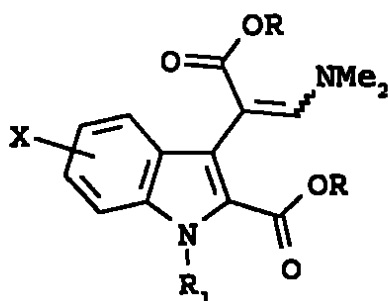


35 dans laquelle R représente un groupe (C₁-C₃) alkyle, puis, si on le désire, on effectue une réaction d'alkylation pour obtenir le composé de formule générale (X)

80
(X)

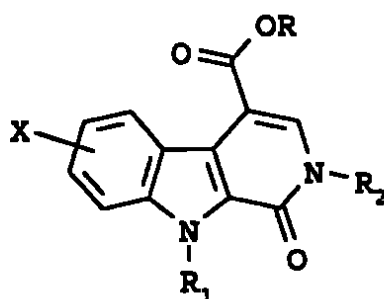
dans laquelle R_1 représente un groupe (C_1 - C_3) alkyle, puis on transforme ce dernier en présence de diméthylacétaldiméthyl-
10 formamide pour obtenir le composé de formule générale (XI)

(XI)



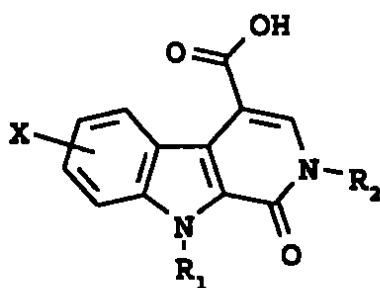
ou bien, si on le désire, on transforme directement le composé de formule générale (IX) en composé de formule
20 générale (XI) dans laquelle R_1 représente un groupe méthyle, puis on traite ce dernier avec une amine de formule générale H_2NR_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir l'ester de formule générale
(V')

(V')



30 puis on transforme ce dernier en acide correspondant, de formule générale (VI')

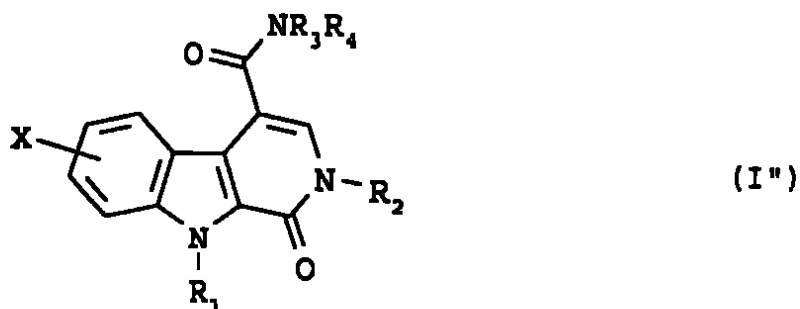
(VI')



83

et enfin on transforme cet acide en amide primaire, secondaire ou tertiaire de formule générale (I")

5

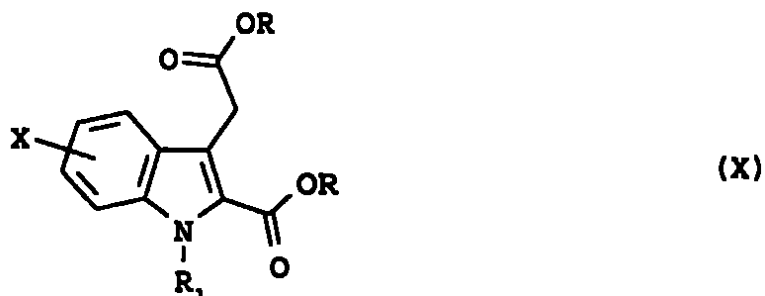


10

soit en passant par l'imidazolidine obtenu par action du *N,N'*-carbonyldimidazole, soit en passant par le chlorure d'acide.

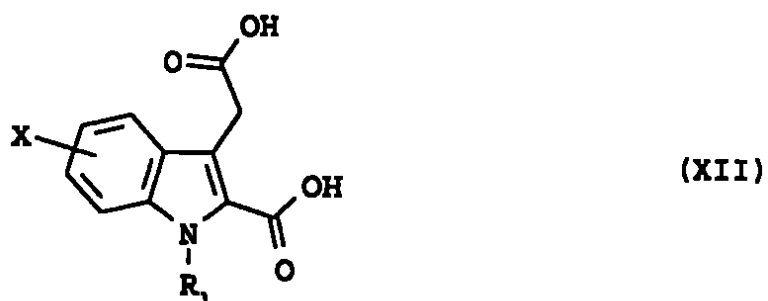
11. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on hydrolyse un diester de formule générale (X)

20



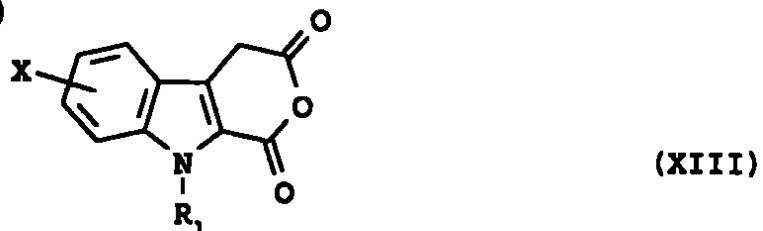
dans laquelle X et R₁ sont tels que décrits dans la revendication 1, pour obtenir le diacide de formule générale (XII)

30



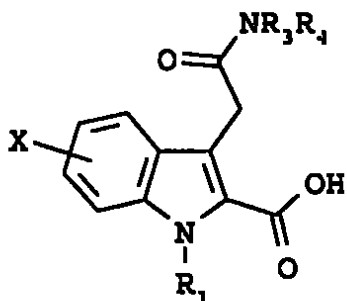
que l'on transforme en anhydride pour obtenir le composé de formule générale (XIII)

35



puis on transforme ce dernier par action d'une amine de formule générale HNR_3R_4 , dans laquelle R_3 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, pour obtenir le composé de formule générale (XIV)

5

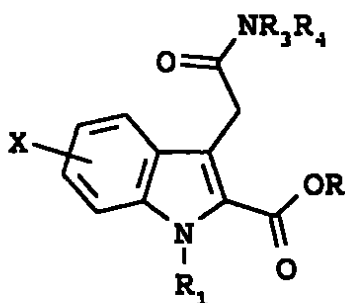


(XIV)

10

que l'on transforme en ester de formule générale (XV)

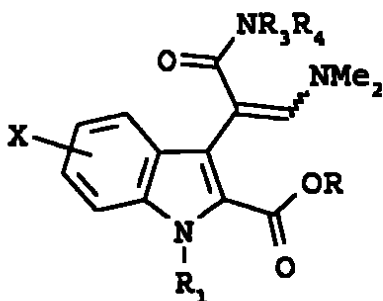
15



(XV)

20 puis on traite ce dernier en présence de diméthylacétal diméthylformamide pour obtenir le composé de formule générale (XVI)

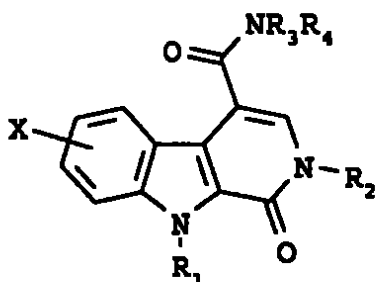
25



(XVI)

et finalement on fait réagir ce dernier avec une amine de formule générale R_2NH_2 , dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir le composé de formule générale (I')

35



(I')

et enfin, si on le désire, on transforme un amide secondaire

de formule générale (I'') en amide tertiaire par une réaction d'alkylation.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Int. Application No.
PCT/FR 97/01750

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,221:00.209:00)

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)
IPC 6 C07D A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	C. HERDEIS ET AL.: "Synthesis and serotonin-receptor activity of substituted 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolines" ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 42B, 1987, TUBINGEN, DE, pages 785-790, XP000674637 page 786, compounds 10 and 11; column 1, lines 8-13	1,8
A	WO 96 08490 A (CEMAF) 21 March 1996 see page 29, line 33 - page 30, line 13; claim 1	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 1997

Date of mailing of the international search report

15/01/1998

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC, FR 97/01750

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9608490 A	21-03-96	FR 2724384 A	15-03-96
		AU 3475595 A	29-03-96
		EP 0781281 A	02-07-97

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INSDOCID: <WO_9615552A1 | >

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem : internationale No
PCT/FR 97/01750

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D471/04 A61K31/435 //(C07D471/04,221:00.209:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou a la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultee (systeme de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D A61K

Documentation consultee autre que la documentation minimale dans la mesure ou ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de donnees electronique consultee au cours de la recherche internationale (nom de la base de donnees, et si cela est realisable, termes de recherche utilisees)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Categorie	Identification des documents cites, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	C. HERDEIS ET AL.: "Synthesis and serotonin-receptor activity of substituted 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carbolines" ZEITSCHRIFT FUR NATURFORSCHUNG, TEIL B: ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE, vol. 42B, 1987, TUBINGEN, DE, pages 785-790, XP000674637 *page 786, composés 10 et 11; colonne 1, lignes 8-13*	1,8
A	WO 96 08490 A (CEMAF) 21 mars 1996 voir page 29, ligne 33 - page 30, ligne 13; revendication 1	1,8

☐ 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'indique)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 18 décembre 1997	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 15/01/1998
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, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Alfaro Faus, I

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à... membres de familles de brevets

Der Internationale No

PCT/FR 97/01750

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9608490 A	21-03-96	FR 2724384 A	15-03-96
		AU 3475595 A	29-03-96
		EP 0781281 A	02-07-97

84

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Octubre 9 de 2003 (09.10.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2003/082874 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 487/04, 209/18, 487/04, 241/00, 209/00

(74) Agente: LUDWIG, Jacques: Sanofi-Synthelabo, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/FR2003/001027

(22) Fecha de Registro Internacional: Abril 2 de 2003 (02.04.2003)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de registro:

Frances

(26) Idioma de Publicación:

Frances

(30) Información de Prioridad:

02/04158

Abril 3 de 2002 (03.04.2002)

FR

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR)

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:

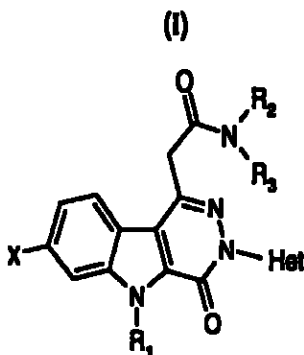
1 de Abril de 2004

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): FROISANT, Jacques [FR/FR]; Cedex 981, Brevalville, F-41160 Moré (FR). MARABOUT, Benoit [FR/FR]; 45bis, rue de Versailles, F-91300 Mussy (FR). MARGUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370 Verrières Le Buisson (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR]; 3, allée d'Auvergne, F-78 170 La Celle Saint Cloud (FR).

Para los códigos de las letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS 3-HETEROARIL-3,5-DIHIDRO-4-OXO-4H-PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-ACETAMIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS EN MEDICAMENTOS"



(57) Resumen: Esta invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en el cual X representa un átomo de hidrógeno o halógeno; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄); R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo; y Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄); en la forma de bases, sales de adición con ácidos, solvatos o hidratos. Las composiciones farmacéuticas que los comprenden, procesos para prepararlos, e intermediarios de síntesis. Los compuestos de la invención son ligandos afines para los receptores del tipo periféricos de benzodiazepinas.

87

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 octobre 2003 (09.10.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/082874 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 487/04, 209/18, 487/04, 241/00, 209/00

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/001027

(22) Date de dépôt international : 2 avril 2003 (02.04.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/04158 3 avril 2002 (03.04.2002) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : FROIS-
SANT, Jacques [FR/FR]; Cedex 981, Brevaireville,
F-41160 Morée (FR). MARABOUT, Benoit [FR/FR];
45bis, rue de Versailles, F-91300 Massy (FR). MAR-
GUET, Frank [FR/FR]; 17, rue Paul Doumer, F-91370
Verrières Le Buisson (FR). PUECH, Frédéric [FR/FR];
3, allée d'Auvergne, F-78170 La Celle Saint Cloud (FR).

(74) Mandataire : LUDWIG, Jacques: Sanofi-Synthelabo,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

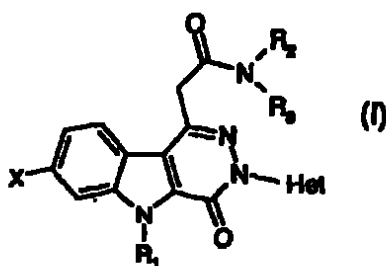
— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 1 avril 2004

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

(54) Title: 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-B]INDOLE-1-ACETAMIDE DERIVATIVES,
PREPARATION AND USE THEREOF IN MEDICAMENTS

(54) Titre : DERIVES DE 3-HETEROARYL-3,5-DIHYDRO-4-OXO-4H-PYRIDAZINO[4,5-b]INDOLE-1-ACETAMIDE, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I), where X = H, or halogen, R₁ = H, or (C₁-C₄) alkyl, R₂ and R₃ independently = H or a (C₁-C₄) alkyl group, or R₂ and R₃ form, together with the nitrogen atom carrying them, a pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholino or 4-(C₁-C₄) alkylpiperazinyl group and Het = a heteroaromatic group, being a pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl or pyridazinyl group, the heteroaromatic group optionally having one or several halogen atoms and/or one or several (C₁-C₄) alkyl, (C₁-C₄) alkoxy groups as substituents, in the base state, as addition salts with acids, solvates or hydrates, pharmaceutical compositions comprising the above, methods for production thereof and synthetic intermediates thereof.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet les composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle ; R₂ et R₃ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄) alkyle, ou bien R₂ et R₃ forment, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle ou 4-(C₁-C₄) alkylpipérazinyle ; et Het représente un groupe hétéroaromatique de type pyridinyle, quinolinyle, isoquinolinyle, pyrimidinyle, pyrazinyle, pyridazinyle, le groupe hétéroaromatique pouvant porter un ou plusieurs atomes d'halogènes et/ou un ou plusieurs groupes (C₁-C₄) alkyle, (C₁-C₄) alcoyle ; à l'état de bases, de sels d'addition à des acides, de solvats ou d'hydrates ; les compositions pharmaceutiques les contenant, des procédés pour leur préparation et des intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention sont des ligands affins pour les récepteurs de type périphérique aux benzodiazépines.

WO 2003/082874 A3

86

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/FR03/01027	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D471/04		
Solicitante SANOFI –SYNTHELABO et al		

1.	Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2.	Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de páginas.
3.	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases del Reporte - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
Fecha de presentación de la demanda 22.10.2003 Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office – D- 80298Munich Tel. + 4989 2399- 0 Tx: 523656 epmu D Fax: 49 89 2399 – 4465	Fecha de terminación de este reporte 25.03.2004 Funcionario autorizado Boletti-Cremers, K Teléfono No. +49 892399-8541

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FR03/01027

I. Bases del Reporte

Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-18 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-15 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
 INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No. PCT/FR03/01027

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-10, 12-15
	No:	Reivindicaciones	11

Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-15

Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-15
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Punto V

Los siguientes documentos, citados en el RdR Internacional, han sido considerados como procedentes para el examen de la presente solicitud. Su numeración será conservada para dar seguimiento al procedimiento:

- (1) WO-A-99 06406
- (2) WO 00 44384, citados en la solicitud

1. Novedad

En la medida que los compuestos farmacéuticamente activos de la solicitud se diferencien de aquellos descritos en el documento (1) y (2) por la presencia de un heterociclo en lugar de un núcleo fenilo en posición 3- del ciclo piridazin-indol, la solicitud, tal como está presentada en las reivindicaciones 1-10, 14 y 15, puede ser considerada como nueva respecto a los contenidos de estos 2 documentos.

No sucede lo mismo con la reivindicación 11, que según el contenido de (1), no es nueva.

Efectivamente (1) (ver (1), página 3, compuesto (III) y las definiciones de X, R₁, R' y R'' mencionados en el texto en las páginas 1 y 2 de (1)) describen una indicación de los compuestos intermediarios de tipo (III) que cubren completamente el de los mencionados en la reivindicación 11 actual, que a su vez está desprovista de novedad con respecto al contenido de (1).

Las reivindicaciones de los intermediarios 12 y 13 son nuevas con respecto a los contenidos de (1) y (2).

2. Actividad Inventiva

En la medida que, el reemplazo en posición 3 del ciclo piridazino-indol de un radical fenil por un heterociclo sea susceptible de generar compuestos que tengan las mismas calidades farmacológicas, la solicitud no es considerada como inventiva en el estado de la técnica y la demandante será invitada a demostrar en la fase regional, y esto por vía de la argumentación o de evidencia técnica, que los compuestos farmacéuticamente activos reivindicados poseen cualidades ventajosas o sorprendentes en comparación con sus homólogos de fenil sustituidos de (1) y (2) con el fin de permitir el reconocimiento de una actividad inventiva con respecto a la técnica anterior más cercana, a saber (1) y (2).

HOJA SEPARADA

3. Puntos Formales

- 3.1 El documento (1) debería ser citado y discutido brevemente en la descripción.
- 3.2 En vez de referirse a "aquí debajo" para definir algunos radicales, como en el caso de las reivindicaciones 8 y 10, tendría que hacerse referencia a una reivindicación en donde dichas definiciones son mencionadas explícitamente. Puesto que formuladas así, dichas reivindicaciones carecen de claridad y deberán ser reformuladas al inicio de la fase regional que tendrá lugar enseguida.
- 3.3 La descripción tendría que ser adaptada a las nuevas formulaciones de las reivindicaciones presentadas por la demandante como respuesta a esta carta. Hecho esto, ella se cuidara de no infringir las implicaciones del Art. 19.2 del PCT.

La demandante también es invitada a nombrar todo fundamento descriptivo que corresponda a las modificaciones que hará, así como a presentar una copia de las modificaciones manuscritas que haya efectuado como respuesta a esta carta.

si
91

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01027	Date du dépôt international (jour/mois/année) 02.04.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 03.04.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D487/04		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent feuilles.
3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : I ☒ Base de l'opinion II ☐ Priorité III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV ☐ Absence d'unité de l'invention V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI ☐ Certains documents cités VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 22.10.2003	Date d'achèvement du présent rapport 25.03.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Boletti-Cremers, K N° de téléphone +49 89 2399-8541 

94

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° **PCT/FR 03/01027**

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration			
	Nouveauté	Oui: Revendications	1-10, 12-15
		Non: Revendications	11
	Activité inventive	Oui: Revendications	
		Non: Revendications	1-15
	Possibilité d'application industrielle	Oui: Revendications	1-15
		Non: Revendications	

2. Citations et explications
voir feuille séparée

POINT V.

Les documents suivants, cités dans le RdR International, ont été considérés comme pertinents pour l'examen de la présente demande. Leur numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

- (1) WO-A-99 06406.
- (2) WO 00 44384, cité dans la demande.

1. Nouveauté.

Dans la mesure où les composés pharmaceutiquement actifs de la demande se différencient de ceux décrits dans les documents (1) et (2) par la présence d'un hétérocycle au lieu d'un noyau phényle en position 3- du cycle pyridazino-indole, la demande, telle que revendiquée dans les revendications 1-10, 14 et 15 peut être considérée comme nouvelle par rapport aux contenus de ces 2 documents.

Il n'en va pas de même pour la revendication 11 qui, au vu du contenu de (1), n'est pas nouvelle.

En effet (1) (voir (1), page 3, composé (III) et les définitions de X, R₁, R' et R mentionnées dans le texte pages 1 et 2 de (1)) décrit un ensemblement de composés intermédiaires de type (III) qui recouvre entièrement celui de ceux mentionnés dans la revendication 11 actuelle, qui est donc dépourvue de nouveauté par rapport au contenu de (1).

Les revendications d'intermédiaires 12 et 13 sont nouvelles par rapport aux contenus de (1) et (2).

2. Activité inventive.

Dans la mesure où le remplacement en position 3 du cycle pyridazino-indole d'un radical phényle par un hétérocycle est susceptible de générer des composés qui sont pourvus des mêmes qualités pharmacologiques, la demande n'est pas considérée comme inventive en l'état et la Demanderesse sera invitée à démontrer dans la phase régionale, et ce

par argumentation ou évidence technique, que les composés pharmaceutiquement actifs revendiqués possèdent des qualités avantageuses ou surprenantes en comparaison avec leurs homologues phényl substitués de (1) et (2) afin de permettre la reconnaissance d'une activité inventive par rapport à l'art antérieur le plus rapproché, à savoir (1) et (2).

3. Points formels.

3.1 Le document (1) devrait être cité et discuté brièvement dans la description .

3.2 Au lieu de se référer à "ci-dessus" pour définir certains radicaux, comme s' est le cas dans les revendications 8 et 10, il y aurait lieu de se référer à une revendication où ces définitions sont mentionnées explicitement. Telles que formulées ces revendications manquent de clarté, et devront donc être reformulées à l' entrée de la phase régionale qui suivra.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario: LUDWIG Jacques SANOFI-SYNTHELABO 174 avenue de France F-75013 Paris FRANCIA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		26/02/04	
Registro de referencia del solicitante o agente SSL0065/AB		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/FR 03/01027	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 02/04/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03/04/2002	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : C07D487/04			
Solicitante SANOFI- SYNTHELABO et al.			
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según según regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 03.08.2004			
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0T: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4463		Funcionario autorizado/Examinador Boletti - Cremmers, K Agente de formalidades (Incluyendo prolongación de tiempo) Brell, S Teléfono No +49 89 2399-7271	

Forma PCT/IPEA/408/caratula(enero de 1994)

OPINION ESCRITA**I. Bases de la Opinión**

1. Respecto a los **elementos** de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-18 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-15 como se presentaron originalmente

2. Respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a las **secuencias de nucleótidos o aminoácidos** revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-10, 12-15: si
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-15: no
Posibilidad de aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones 1-15: si

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

HOJA SEPARADA

Punto V.

Los siguientes documentos, citados en el RdR Internacional, han sido considerados como procedentes para el examen de la presente solicitud. Su numeración será conservada para dar seguimiento al procedimiento:

- (1) WO-A-99 06406
- (2) WO 00 44384, citados en la solicitud

1. Novedad

En la medida que los compuestos farmacéuticamente activos de la solicitud se diferencien de aquellos descritos en el documento (1) y (2) por la presencia de un heterociclo en lugar de un núcleo fenilo en posición 3- del ciclo piridazin-indol, la solicitud, tal como está presentada en las reivindicaciones 1-10, 14 y 15, puede ser considerada como nueva respecto a los contenidos de estos 2 documentos.

No sucede lo mismo con la reivindicación 11, que según el contenido de (1), no es nueva.

Efectivamente (1) (ver (1), página 3, compuesto (III) y las definiciones de X, R₁, R' y R" mencionados en el texto en las páginas 1 y 2 de (1)) describen una indicación de los compuestos intermediarios de tipo (III) que cubren completamente el de los mencionados en la reivindicación 11 actual, que a su vez está desprovista de novedad con respecto al contenido de (1).

Las reivindicaciones de los intermediarios 12 y 13 son nuevas con respecto a los contenidos de (1) y (2).

2. Actividad Inventiva

En la medida que, el reemplazo en posición 3 del ciclo piridazino -indol de un radical fenil por un heterociclo sea susceptible de generar compuestos que tengan las mismas calidades farmacológicas, la solicitud no es considerada como inventiva en el estado de la técnica y la demandante será invitada a demostrar en la fase regional, y esto por vía de la argumentación o de evidencia técnica, que los compuestos farmacéuticamente activos reivindicados poseen cualidades ventajosas o sorprendentes en comparación con sus homólogos de fenil sustituidos de (1) y (2) con el fin de permitir el reconocimiento de una actividad inventiva con respecto a la técnica anterior más cercana, a saber (1) y (2).

3. Puntos Formales

3.1 El documento (1) debería ser citado y discutido brevemente en la descripción.

3.2 En vez de referirse a "aquí debajo" para definir algunos radicales, como en el caso de las reivindicaciones 8 y 10, tendría que hacerse referencia a una reivindicación en donde dichas definiciones son mencionadas explícitamente. Puesto que formuladas así, dichas reivindicaciones carecen de claridad y deberán ser reformuladas al inicio de la fase regional que tendrá lugar enseguida.

3.3 La descripción tendría que ser adaptada a las nuevas formulaciones de las reivindicaciones presentadas por la demandante como respuesta a esta carta. Hecho esto, ella se cuidara de no infringir las implicaciones del Art. 19.2 del PCT.

La demandante también es invitada a nombrar todo fundamento descriptivo que corresponda a las modificaciones que hará, así como a presentar una copia de las modificaciones manuscritas que haya efectuado como respuesta a esta carta.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

Expéditeur : L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

REÇU LE 28 NOV. 2003

PCT

du JH 1-12-03

Destinataire :

LUDWIG Jacques
SANOFI-SYNTHELABO
174 avenue de France
F-75013 Paris
FRANCE

OPINION ECRITE
(règle 66 du PCT)

36/021041

Date d'expédition
(jour/mois/année)

26.11.2003

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
SSL0065/AB

DELAI DE REPONSE 3 mois à compter de la date
d'expédition indiquée ci-dessus

Hob'mis

Demande internationale No.
PCT/FR03/01027

Date du dépôt international (jour/mois/année)
02.04.2003

Date de priorité (jour/mois/année)
03.04.2002

Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB
C07D487/04

Déposant
SANOFI-SYNTHELABO et al.

1. La présente opinion écrite est la première opinion de cette nature rédigée par l'administration chargée de l'examen préliminaire international.
2. La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :
 - I ☒ Base de l'opinion
 - II ☐ Priorité
 - III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☐ Certains documents cités
 - VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale
3. Le déposant est invité à répondre à la présente opinion.

Quand? Voir le délai indiqué plus haut. Le déposant peut, avant l'expiration de ce délai, en demander la prorogation à l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 66.2.d).

Comment? En présentant une réponse par écrit, accompagnée le cas échéant, de modifications, conformément à la règle 66.3. Pour la forme et la langue des modifications, voir les règles 66.8 et 66.9.

En outre : Pour une possibilité supplémentaire de présenter des modifications, voir la règle 66.4. Pour l'obligation faite à l'examinateur de prendre en considération des modifications ou des arguments, voir la règle 66.4 bis. Pour une communication officielle avec l'examinateur, voir la règle 66.6.

En l'absence de réponse, le rapport d'examen préliminaire international sera établi sur la base de la présente opinion.
4. La date limite d'établissement du rapport d'examen préliminaire international conformément à la règle 69.2 est le : 03.08.2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Boletti-Cremers, K

Agent des formalités (y compris prolongation de délais)
Breil, S
N° de téléphone +49 89 2399-7271



104

105

V. Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(II) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté (N)	Revendications	1-10, 12-15 : oui
Activité inventive (IS)	Revendications	1-15 : non
Possibilité d'application industrielle (IA)	Revendications	1-15 : oui

2. Citations et explications

voir feuille séparée

104

POINT V.

Les documents suivants, cités dans le RdR International, ont été considérés comme pertinents pour l'examen de la présente demande. Leur numérotation sera conservée pour la suite de la procédure :

- (1) WO-A-99 06406.
- (2) WO 00 44384, cité dans la demande.

1. Nouveauté.

Dans la mesure où les composés pharmaceutiquement actifs de la demande se différencient de ceux décrits dans les documents (1) et (2) par la présence d'un hétérocycle au lieu d'un noyau phényle en position 3- du cycle pyridazino-indole, la demande, telle que revendiquée dans les revendications 1-10, 14 et 15 peut être considérée comme nouvelle par rapport aux contenus de ces 2 documents.

Il n'en va pas de même pour la revendication 11 qui, au vu du contenu de (1), n'est pas nouvelle.

En effet (1) (voir (1), page 3, composé (III) et les définitions de X, R₁, R' et R mentionnées dans le texte pages 1 et 2 de (1)) décrit un enseignement de composés intermédiaires de type (III) qui recouvre entièrement celui de ceux mentionnés dans la revendication 11 actuelle, qui est donc dépourvue de nouveauté par rapport au contenu de (1).

Les revendications d'intermédiaires 12 et 13 sont nouvelles par rapport aux contenus de (1) et (2).

2. Activité inventive.

Dans la mesure où le remplacement en position 3 du cycle pyridazino-indole d'un radical phényle par un hétérocycle est susceptible de générer des composés qui sont pourvus des mêmes qualités pharmacologiques, la demande n'est pas considérée comme inventive en l'état et la Demanderesse est invitée à démontrer par argumentation ou évidence

102

technique que les composés pharmaceutiquement actifs revendiqués possèdent des qualités avantageuses ou surprenantes en comparaison avec leurs homologues phényl substitués de (1) et (2) afin de permettre la reconnaissance d' une activité inventive par rapport à l' art antérieur le plus rapproché , à savoir (1) et (2).

3. Points formels.

3.1 Le document (1) devrait être cité et discuté brièvement dans la description .

3.2 Au lieu de se référer à "ci-dessus" pour définir certains radicaux , comme s' est le cas dans les revendications 8 et 10, il y aurait lieu de se référer à une revendication où ces définitions sont mentionnées explicitement. Telles que formulées ces revendications manquent de clarté.

3.3 La description devrait être adaptée aux nouvelles formulations des revendications produites par la Demanderesse en réponse à cette lettre. Ce faisant, elle veillera à ne pas contrevenir aux implications de l' Art. 19. 2) du PCT.

La Demanderesse est également invitée à nommer tout fondement descriptif qui correspond aux modifications qu' elle fera, ainsi qu' à soumettre une copie des modifications manuscrites qu'elle aura effectuées en réponse à cette lettre.

c} A123(2)CE

**DERIVADOS 3-HETEROARIL-3,5-DIHIDRO-4-OX -4H-PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-ACETAMIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS EN
MEDICAMENTOS**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), en el cual X representa un átomo de hidrógeno o halógeno; R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄); R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de
10 hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-(C₁-C₄)-alquimpiperazinilo; y Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, el cual puede llevar uno o más
15 átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄); en la forma de bases, sales de adición con ácidos, solvatos o hidratos: Las composiciones farmacéuticas que los comprenden, procesos para prepararlos, e Intermediarios de síntesis. Los compuestos de la invención son ligandos afines para los receptores del
20 tipo periféricos de benzodiazepinas.

25

30

109

DERIVADOS 3-HETEROARIL-3,5-DIHIDRO-4-OXO-4H-PIRIDAZINO[4,5-B]INDOL-1-ACETAMIDA, PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS EN MEDICAMENTOS

5 La invención se refiere a compuestos derivados 3-heteroaril-3,5-dihidro-4-oxo-4H-piridazino[4,5-b] indol-1-acetamida.

Ya son conocidos los compuestos derivados de 3,5-dihidropiridazino [4,5-b] indol, descritos en el documento WO-A-0044384, los cuales tienen afinidad *in vitro* para receptores periféricos
10 de benzodiazepinas (RBP o lugares p). Todavía existe una necesidad de encontrar y desarrollar productos que muestren una buena actividad *in vivo*. La invención responde a este objetivo de suministrar nuevos compuestos que muestren afinidad *in vitro* e *in vivo*, para receptores periféricos de benzodiazepinas.

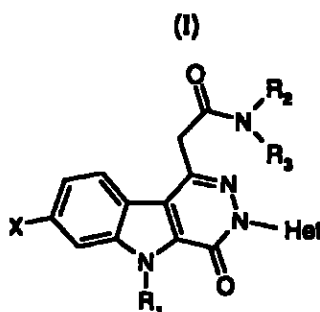
15 Primero, la invención proporciona los compuestos de la fórmula general (I) de abajo.

La invención también proporciona procesos para preparar compuestos de fórmula general (I).

Además, la invención proporciona compuestos que se
20 pueden utilizar en particular como intermediarios síntesis de compuestos de fórmula general (I).

De forma adicional, la invención proporciona usos de los compuestos de fórmula general (I), particularmente en productos medicinales o en composiciones farmacéuticas.

25 Los compuestos de la invención son de la fórmula general (I):



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

5 R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, y

Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, 10 quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄).

Los compuestos de la invención pueden existir en la forma de bases o sales de adición con ácidos. Tales sales de adición forman 15 parte de la invención.

Estas sales ventajosamente se preparan con ácidos farmacéuticamente aceptables, aunque las sales u otros ácidos útiles, por ejemplo, para purificar o aislar compuestos de fórmula (I), del mismo modo forman parte de la invención.

20 Los compuestos de fórmula (I) también pueden existir en la forma de hidratos o solvatos; es decir, en la forma de asociaciones o combinaciones con una o más moléculas de agua o con un solvente. Tales hidratos y solvatos, del mismo modo, forman parte de la invención.

25 En el contexto de la presente invención

- un átomo de halógeno representa un flúor, cloro, bromo o yodo;

- un grupo alquilo (C₁-C₄) representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

30 A manera de ejemplo, se puede hacer mención de grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

MA

- un grupo alcoxi (C₁-C₄) representa un radical oxígeno que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, el cual se sustituye por un grupo alquilo como se definió arriba.

Entre los compuestos de fórmula (I) que proporciona la invención, los compuestos preferentes son los compuestos para los cuales

X representa un átomo de halógeno; y/o

R₁ representa un alquilo (C₁-C₄); y/o

R₂ y R₃, cada uno independiente uno de otro, representan un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo o 4-(C₁-C₄) alquilpiperazinilo; y/o

Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄).

Los compuestos para los cuales X, R₁, R₂, R₃ y Het son todos como se define arriba en los subgrupos o compuestos preferentes, son particularmente preferidos, y más específicamente, entre estos, los compuestos para los cuales:

X representa un átomo de cloro, R₁ representa un grupo metilo.

Entre los compuestos de fórmula (I) proporcionados por la invención, a manera de ejemplo, los compuestos de la invención son los que siguen:

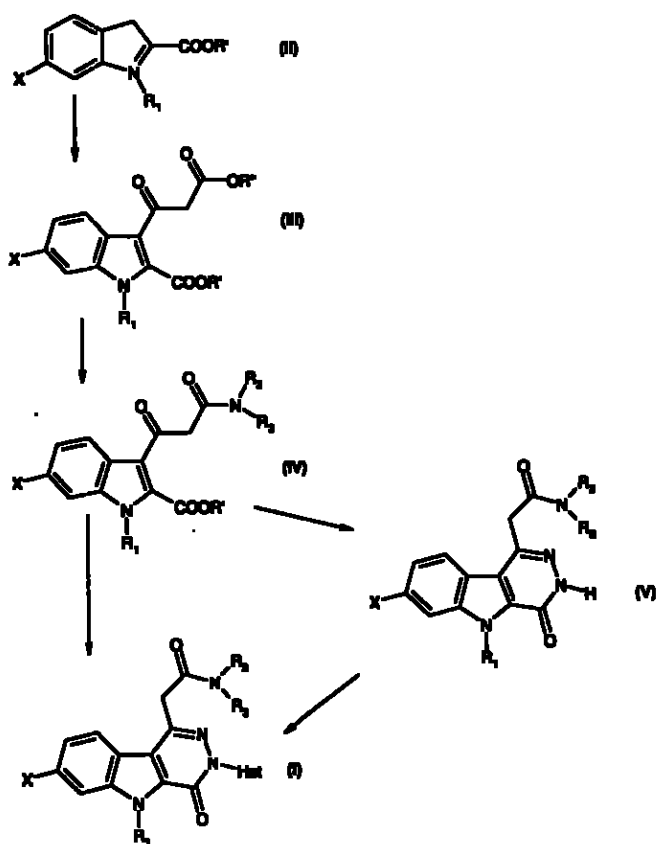
- 1: 7-fluoro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida
- 2: clorhidrato de 7-fluoro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1:1)
- 3: clorhidrato de 7-fluoro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-4-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1:1)
- 4: 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-

- piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida
- 5: 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-
piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida
- 6: clorhidrato de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-
5 dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1:1)
- 7: clorhidrato de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-4-il)-3,5-
dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida (1:1)
- 8: 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(6-metilpiridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-
piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida
- 10 9: 7-cloro-*N,N*,5-dietil-5-metil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-
piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida
- 10: clorhidrato de 4-metil-1-[2-[7-cloro-5-metil-3-(piridin-3-il)-4-oxo-
3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-il]acet-1-il]piperacina (1:1)
- 11: 1-[2-[7-cloro-5-metil-3-(piridin-3-il)-4-oxo-3,5-dihidro-4*H*-
15 piridazino[4,5-*b*]indol-1-il]acet-1-il]pirrolidina
- 12: clorhidrato de 1-[2-[7-cloro-5-metil-3-(piridin-4-il)-4-oxo-3,5-
dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-il]acet-1-il]pirrolidina (1:1)

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a través de los procesos que se ilustran más abajo.

- 20 En todo el resto de la descripción, los compuestos intermediarios (II), (III), (IV) y (V) son aquellos que se muestran en el esquema de abajo.

Esquema



Un compuesto de fórmula general (II), en el cual X y R_1 , son como se define arriba, y R' representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), se trata con un oxopropanoato de fórmula general $\text{ClCOCH}_2\text{CO}_2\text{R}''$, en la cual R'' representa un grupo alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en un solvente, tal como dicloroetano a temperatura ambiente en la presencia de un ácido Lewis, por ejemplo tetracloruro de titanio, para dar el diéster de fórmula general (III).

La función éster aceto del diéster de fórmula general (III) se convierte en amida aceto, para dar el compuesto de fórmula general (IV), por medio de la acción de un amino de fórmula general HNR_2R_3 , en la cual R_2 y R_3 son como se define arriba, en la presencia de un catalizador, tal como piridina 4-(dimetilamio).

De acuerdo a la primera forma de preparación, el compuesto de fórmula general (IV) se trata en un solvente polar en la presencia de un ácido con un heteroarilhidracina, para dar una amida de fórmula general (I).

De acuerdo a la segunda forma de preparación, el compuesto de fórmula general (IV) se trata con hidracina con calor, en

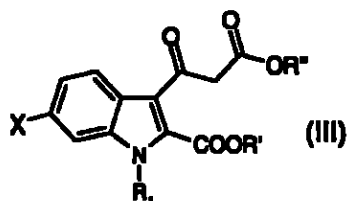
un solvente, tal como tolueno en la presencia de una cantidad catalítica de ácido, para dar un piridazinoindol de fórmula general (V). Finalmente se lleva a cabo una reacción N-arilación sobre el piridazinoindol de fórmula general (V), en la presencia de un halido heteroarilo, o si no de un derivado ácido heteroariloborónico y una sal metal, tal como sal de cobre, conduciendo a un compuesto de fórmula general (I).

Los reactivos utilizados arriba están disponibles comercialmente o se describen en la literatura, o si no, se pueden preparar a través de los métodos que se describen aquí o los que son conocidos por los trabajadores expertos.

Más particularmente, los derivados de ácido borónico que llevan un grupo heteroaromático se pueden preparar a través de métodos análogos a aquellos conocidos en la literatura (*Synth. Commun.* 1996, 26, 3543 y WO9803484).

La preparación de los compuestos iniciales de fórmula general (II) se describe en el documento WO-A-0044751 en el caso donde X es un átomo de cloro. En el caso donde X es un átomo de flúor, el compuesto de fórmula general (II) se prepara inicialmente de forma análoga de metilo 6-fluoroindol-2-carboxilato, que se describe en la literatura (*J. Med. Chem.* 2000, 43, 4701).

La invención también proporciona los compuestos de fórmula general (III),



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

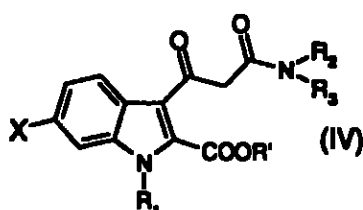
R₁ representa un átomo hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

112

R' y R'', cada uno independiente uno de otro, representan un grupo alquilo (C₁-C₄),

los cuales son útiles como Intermediarios de síntesis para preparar compuestos de fórmula general (I).

5 Adicionalmente, la invención proporciona los compuestos de fórmula general (IV),



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

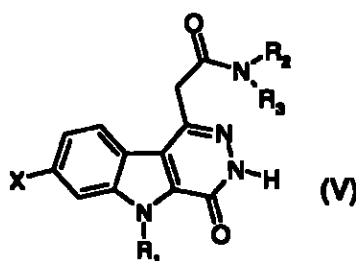
10 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

R' representa un grupo alquilo (C₁-C₄),

R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no R₂ y R₃, junto
15 con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-(C₁-C₄)alquilopiperacinilo,

los cuales son útiles como intermediarios de síntesis para preparar compuestos de fórmula general (I).

La invención además proporciona los compuestos de
20 fórmula general (V)



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo
25 (C₁-C₄),

R_2 y R_3 , cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), o si no R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4- (C_1-C_4) alquilopiperacinilo,

5 los cuales son útiles como intermediarios síntesis para preparar compuestos de fórmula general (I).

Los ejemplos acerca de que siguen, ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Estos ejemplos no son limitativos y únicamente ilustran la invención. El número de los
10 compuestos ejemplificados empatan con aquellos dados en la tabla que sigue, la cual ilustra las estructuras químicas de acuerdo con la invención. El microanálisis elemental y el IR y los espectros NMR, confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1 (Compuesto 1).

15 7-fluoro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-
piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida

1.1 Metilo 6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato

Una suspensión al 60% de 7.9 g (197 mmol) de hidruro de sodio (lavado con éter de petróleo) y 36.1 g (176 mmol) de metilo 6-
20 fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato (que contiene de 10 a 20% de etilo 6-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato) en 250 ml de *N,N*-dimetilformamida se agita a temperatura ambiente por 2 h. Luego se añaden 12 ml (193 mmol) de yodometano en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 h.

25 Los contenidos se vierten en una mezcla de hielo/agua. Se añade diclorometano y la fase acuosa se neutraliza con ácido clorhídrico (1*N*). La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de cromatografía sobre una columna de
30 gel de sílice en una mezcla de solventes (ciclohexano/diclorometano: 50/50 a 0/100, luego acetato diclorometano/etilo: 100/0 a 70/30). Se

aíslan 32.7 g (170 mmol) de compuesto blanco de metilo 6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato que contiene de 10 a 20% de etilo 6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato.

1.2 metilo 3-[6-fluoro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-oxo-propanoato

En porciones, se añaden 6.5 ml (60 mmol) de metilo 3-cloro-3-oxo-propanoato a una solución de 6.6 ml (60 mmol) de tetracloruro de titanio en 80ml de etano 1,2-dicloro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añade una solución de 5 g (24.1 mmol) de metilo 6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato (que contiene de 10 a 20% de etilo 6-fluoro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato), obtenido en el paso 1.1., y la mezcla se agita a 40°C por 20 h. La mezcla se vierte dentro de agua de hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca en sulfato de sodio, se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano: 90/10 a 0/100 luego acetato diclorometano/etilo 100/0 a 50/50). Esto da 13 g de sólido pastoso que contiene principalmente el compuesto. Esto se utiliza como es en el resto de la síntesis.

1.3 *N,N*-dimetil-3-[6-fluoro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-oxopropanamida

Una corriente de dimetilamino gaseoso se pasa dentro de una mezcla de 13 g (44.4 mmol) de metilo 3-[6-fluoro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-oxo-propanoato, obtenido en el paso 1.2., y 0.2 g (1.63 mmol) de 4-(*N,N*-dimetilo)aminopiridina en 80 ml de tolueno. Inmediatamente se coloca un condensador, coronado por un matraz redondo, y la solución se agita a 100°C por 20 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se añaden 200 ml de diclorometano, agua y ácido clorhídrico (1*N*). La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de

sodio, se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano: 50/50, luego acetato diclorometano/etilo 100/0 a 0/100). Se aíslan 4.6 g (14 mmol) de sólido amarillo, el cual se
5 utiliza como es en el resto de la síntesis.

1.4 7-fluoro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(pirido-2-il)-3,5-dihidro-4*H*-
piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida

Una solución de 1.4 g (4.1 mmol) de *N,N*,5-dimetil-3-(6-fluoro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il)-3-oxopropanamida,
10 obtenida en el paso 1.3., en 40 ml de etanol absoluto se calienta en reflujo por 22 h con unas pocas gotas de ácido acético glacial y 1.4 g (12.8 mmol) de 2-piridilhidracina.

La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Se añaden agua y 200 ml de diclorometano. Se
15 añade solución de hidróxido de sodio a un pH > 10. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel de sílice en una mezcla de solventes (acetato diclorometano/etilo 100/0 a 0/100, luego etilo
20 acetato/metanol: 100/0 a 90/10). El producto obtenido es subsecuentemente cromatografiado sobre una columna de alúmina neutral en una mezcla de solventes (acetato diclorometano/etilo: 100/0 a 0/100, luego acetato/metanol etilo: 100/0 a 90/10). Esto da un sólido, el cual se enjuaga con éter dietilo.

25 Se aíslan 0.25 g (0.66 mmol) de compuesto en la forma de sólido blanco.

El punto de derretimiento: 222-223°C; M+H⁺: 380.

Ejemplo 2 (Compuesto 6).

Clorhidrato de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-
30 4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida

2.1 etilo 3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-

oxopropanoato

Una solución de 6.2 ml (48.4 mmol) de etilo 3-cloro-3-oxopropanoato en 70 ml de 1,2-dicloroetano se enfría a 0°C. En partes pequeñas, se añaden 5.3 ml (48.3 mmol) de tetracloruro de titanio y la
5 mezcla se agita a 0°C por 30 minutos. Se añade una solución de 4.3 g (19.2 mmol) de 6-cloro-1-metil-1*H*-indol-2-carboxilato en 35 ml de 1,2-dicloroetano, y la mezcla se agita a temperatura ambiente por 12 h. Se vierte dentro de agua de hielo y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca en sulfato de sodio, se
10 filtra y concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: acetato ciclohexano/etilo: 90/10 a 80/20). Esto da un sólido amarillo, el cual se tritura en heptano, y luego en éter diisopropilo.

Se recuperan 2.84 g (8.4 mmol) de compuesto, en la forma
15 de un sólido de color crema.

2.2 3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-*N,N*-dimetil-3-oxopropanamida

Una corriente de dimetilamino gaseoso se pasa dentro de una mezcla de 15 g (44.4 mmol) de etilo 3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-oxo-propanoato, obtenido en el paso 2.1., y 0.2 g
20 (1.63 mmol) de 4-(*N,N*-dimetilo)aminopiridina en 100 ml de tolueno. Inmediatamente se coloca un condensador, coronado por un matraz redondo, y la solución se agita a 100°C en presión baja por 20 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se concentra bajo presión
25 reducida y el residuo es cromatografiado sobre una columna de gel de sílice (eluyente: ciclohexano/diclorometano: 50/50, luego acetato diclorometano/etilo 100/0 a 0/100). Esto da 3.8 g de un sólido amarillo, el cual se recrystaliza de una mezcla acetato diclorometano/etilo.

Se aíslan 1.8 g (5.3 mmol) de un sólido blanco amarillo-
30 blanco.

2.3 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-

b]indol-1-acetamida

Una solución de 1.7 g (5.2 mmol) de 3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-*N,N*-dimetil-3-oxopropanamida, obtenida en el paso 2.2., en 150 ml de tolueno, se calienta a 90°C por 24 h, en presencia de 1.8 ml (36.8 mmol) de monohidrato hidracina y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico.

Se enfría la mezcla, se recoge un producto insoluble a través de filtración y se lava con agua y luego con éter diisopropilo y se seca bajo presión reducida.

Se aíslan 1.70 g (5.2 mmol) de compuesto, en la forma de un sólido blanco.

Punto de derretimiento: > 300°C.

2.4 Clorhidrato de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida

Se disuelven 0.2 g (0.63 mmol) de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, obtenida en el paso 2.3., en 15 ml de *N*-metilpirrolidona. A temperatura ambiente y bajo una atmósfera argón, se introducen 0.11 ml (1.4 mmol) de piridina, 0.19 ml (1.4 mmol) de trietilamino, 1 g de cedazo molecular, 0.24 g (1.3 mmol) de acetato cúprico y 0.22 g (1.4 mmol) de 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioxaborinano. Después de 24 h de reacción, se eliminan las fracciones insolubles a través de filtración, y la solución se mezcla con 0.11 ml (1.4 mmol) de piridina, 0.19 ml (1.4 mmol) o trietilamino, 1 g de cedazo molecular, 0.24 g (1.3 mmol) de acetato cúprico y 0.22 g (1.4 mmol) de 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioxaborinano. La reacción se agita por otras 24 h. Las fracciones insolubles se eliminan por medio de filtración y el filtrado se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente. Se añaden diclorometano y agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua. Estas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre

una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano, luego etilo acetato/metanol: 100/0 a 80/20). Se obtiene un sólido, el cual se disuelve en una mezcla diclorometano/metanol. Se añade acetato etilo, y la mezcla es parcialmente concentrada. Se aísla un sólido a través de
5 filtración y se recrystaliza de una mezcla de etanol y diclorometano. Se recuperan 110 mg de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, en la forma de un sólido blanco.

Punto de derretimiento: 255-256°C.

10 Se forma el clorhidrato disolviendo el sólido aislado arriba en la mezcla de metanol y diclorometano y añadiendo una solución 5N de ácido clorhídrico en propan-2-ol. Después de la recrystalización del etanol, se aíslan 0.09 g (0.20 mmol) del compuesto, en la forma de un sólido blanco.

15 Punto de derretimiento: 250-252°C: M+H⁺: 396.

Ejemplo 3 (Compuesto 10).

Clorhidrato de 4-metil-1-[2-[7-cloro-5-metil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-il]acet-1-il]piperacina (1:1)

3.1 [3-(6-cloro-2-metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-

20 oxopropion-1-il]-4-metilpiperacino

Una solución de 2.84 g (8.4 mmol) de etilo 3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1*H*-indol-3-il]-3-oxopropanoato, obtenido en el paso 2.1. del ejemplo 2, en 160 ml de tolueno, se calienta en reflujo por 12 h en la presencia de 3.7 ml (34 mmol) de *N*-metilpiperacino y 110 mg
25 (0.9 ml) de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina. La mezcla se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de diclorometano, 80 ml de agua y 10 ml de amoníaco acuoso al 20%. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 veces 100 ml) y las fases orgánicas se combinan. Estas se lavan con agua, se secan sobre
30 sulfato de sodio, se filtran y concentran bajo presión reducida y el residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel

120

de sílice (eluyente: dicloro-metano/metanol: 100/0 a 90/10). Esto da 1.68 g (4.3 mmol) de un aceite amarillo.

3.2 4-metil-1-[2-[7-cloro-5-metil-4-oxo-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperacina

5 Una solución de 1.68 g (4.3 mmol) de [3-[6-cloro-2-(metoxycarbonil)-1-metil-1H-indol-3-il]-3-oxopropion-1-il]-4-metilpiperacina, obtenida en el paso 3.1., en 80 ml de tolueno, se calienta a 90°C por 24 h en la presencia de 1.7 ml (35 mmol) de monohidrato hidracina y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico. La mezcla se enfría, y la fracción insoluble se recoge a través de filtración y se lava con agua, y luego con éter diisopropilo y se seca bajo presión reducida.

Se aíslan 1.43 g (3.8 mmol) del compuesto, en la forma de un sólido blanco.

15 Punto de derretimiento: > 300°C.

3.3 Clorhidrato de 4-metil-1-[2-[7-cloro-5-metil-4-oxo-3-(piridin-3-il)-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperacina (1:1)

0.45 g (1.2 mmol) de 4-metil-1-[2-[7-cloro-5-metil-4-oxo-3,5-dihidro-4H-piridazino[4,5-b]indol-1-il]acet-1-il]piperacina, obtenida en el paso 3.2., se disuelve en 30 ml de N-metilpirrolidona. A temperatura ambiente y bajo una atmósfera argón se introducen 0.2 ml (2.4 mmol) de piridina, 0.34 ml (2.4 mmol) de trietilamino, 0.30 g de cedazo molecular, 0.44 g (2.4 mmol) de acetato cúprico y 0.39 (2.4 mmol) de 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioxaborinano. Después de 24 h de reacción las fracciones insolubles se eliminan a través de filtración y se añaden a la solución 0.2 ml (2.4 mmol) de piridina, 0.34 ml (2.4 mmol) o trietilamino, 0.30 g de cedazo molecular, 0.44 g (2.4 mmol) de acetato cúprico y 0.39 g (2.4 mmol) de 2-(piridin-3-il)-1,3,2-dioxaborinano. La reacción se agita por otras 24 h. Las fracciones insolubles se concentran bajo presión reducida para eliminar el solvente. Se añaden diclorometano y agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se

728

combinan y se lavan con agua. Estas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 100/0 a 90/10). Se recupera un sólido blanco, cuyo clorhidrato se forma disolviendo este en una mezcla de propan-2-ol y metanol y añadiendo una solución 0.1 N de ácido clorhídrico en propan-2-ol. Después de la recristalización de una mezcla de propan-2-ol y metanol, 0.34 g (0.70 mmol) de compuesto se aísla, en la forma de un sólido blanco.

Punto de derretimiento: 287°C (descomposición); $M+H^+$: 451.

Ejemplo 4 (Compuesto 8).

7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3-(6-metilpiridin-3-il)-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida

0.4 g (1.25 mmol) de 7-cloro-*N,N*,5-trimetil-4-oxo-3,5-dihidro-4*H*-piridazino[4,5-*b*]indol-1-acetamida, obtenidos en el paso 2.3. del ejemplo 2, se disuelven en 45 ml de *N*-metilpirrolidona. A temperatura ambiente y bajo una atmósfera argón se introducen, 0.2 ml (2.5 mmol) de piridina, 0.35 ml (2.5 mmol) de trietilamino, 0.40 g de cedazo molecular, 0.45 g (2.5 mmol) de acetato cúprico y 0.80 (3.6 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,2-dioxaborolano. Después de 24 h de reacción, se añaden a la solución 0.2 ml (2.5 mmol) de piridina, 0.35 ml (2.5 mmol) de trietilamino, 0.40 g de cedazo molecular, 0.45 g (2.5 mmol) de acetato cúprico y 0.80 (3.6 mmol) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(6-metilpiridin-3-il)-1,3,2-dioxaborolano. La reacción se agita por otras 24 h. Las fracciones insolubles se eliminan a través de filtración, y el filtrado se concentra bajo presión reducida para eliminar el solvente. Se añaden diclorometano y agua. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con agua. Estas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica por medio de

cromatografía sobre una columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol: 100/0 a 80/20). Esto da un sólido, el cual se recristaliza de una mezcla isopropanol/metanol.

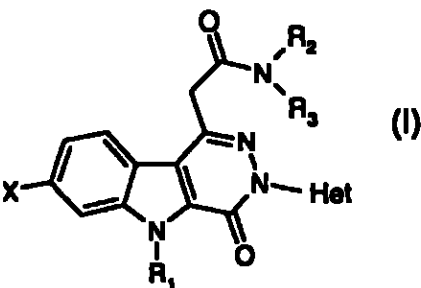
Se aíslan 0.12 g (0.29 mmol) de compuesto, en la forma de un sólido blanco.

Punto de derretimiento: 253-255°C; M+H⁺: 410.

La tabla de abajo ilustra las estructuras químicas y propiedades físicas de algunos compuestos de la invención.

En la columna de "Sal" de estas tablas, "HCl" denota un clorhidrato, "-" denota un compuesto en forma de base. El ácido: las proporciones molares de base son indicadas opuestas. La abreviación dec., significa que en la temperatura dada, el sólido está en el estado de descomposición.

Tabla



15

Compuesto	X	R ₁	NR ₂ R ₃	Het	Sal	m.p. (°C)
1	F	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-2-il	-	222-223
2	F	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-3-il	HCl 1:1	244-250
3	F	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-4-il	HCl 1:1	267-270
4	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-2-il	-	183-184
5	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-3-il	-	255-256
6	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-3-il	HCl 1:1	250-252
7	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	piridin-4-il	HCl 1:1	275-279
8	Cl	CH ₃	N(CH ₃) ₂	6-metil-piridin-3-il	-	253-255
9	Cl	CH ₃	N(CH ₂ CH ₃) ₂	piridin-3-il	-	199-200
10	Cl	CH ₃		piridin-3-il	HCl 1:1	287 (dec.)
11	Cl	CH ₃		piridin-3-il	-	267-268
12	Cl	CH ₃		piridin-4-il	HCl 1:1	248-251

Los compuestos de la invención constituyeron el objetivo de

las pruebas farmacológicas, los cuales demostraron sus ventajas como sustancias con actividades terapéuticas.

Los compuestos de la invención también muestran características de solubilidad en agua, lo cual estimula eficacia en la actividad *in vivo*.

Estudio de [³H]Ro5-4864 unido a receptores benzo-diacepina periféricos (RBD o lugares p)

Se determinó la afinidad de los compuestos de la invención para RBP o lugares p (del tipo periférico que unen lugares sobre benzodiazepinas).

Los receptores de lugar p, se pueden marcar selectivamente en membranas de riñón de rata, en la presencia de [³H]Ro5-4864. Los compuestos de la invención constituyeron el objetivo de un estudio en tubo de ensayo con respecto a su afinidad por estos receptores.

Los animales utilizados son ratas Sprague-Dawley masculinas (Iffa Credo), que pesan entre 180 a 300 mg. Después de la decapitación, se quita el riñón y el tejido se homogeneiza a 4°C, utilizando un homogenizador Polytron™ por 2 min a 6/10 de la máxima velocidad en 35 volúmenes de regulador fosfato 50 mM Na₂HPO₄ en un pH ajustado a 7.5 con Na₂HPO₄. La membrana homogenizada se filtra por medio de gasa y se diluye 10 veces con el regulador.

[³H]Ro5-4864 (actividad específica: 70-90 Ci/mmol; Nuclear Nueva Inglaterra) en una concentración de 0.5 nM, se incuba en la presencia de 100 µl de membrana homogénea en un volumen final de 1 ml de regulador que contiene el compuesto prueba.

Después de la incubación a 0°C por 3 h, las membranas se recuperan por medio de filtración en filtros Whatman GF/B™, se lavan con 2 veces de 4.5 ml de regulador de incubación frío (0°C). La cantidad de radioactividad retenida por el filtro se mide a través de centigrafía líquida.

Para cada concentración de compuesto estudiado, se

determinó el porcentaje de inhibición de la unión de [³H]Ro5-4864, y luego la concentración IC₅₀, la concentración que inhibe 50% de la unión específica.

Los valores IC₅₀ de los mejores compuestos de la invención
5 están en el rango de 1 nM a 200 nM.

Por consiguiente, los compuestos de la invención son ligandos con la afinidad para los receptores periféricos de benzodiazepinas.

Estudio de la actividad neurotrópica

10 Pruebas de supervivencia de neuronas motor que siguen al corte del nervio facial en ratas de 4 días de edad

Después de la lesión del nervio facial en la rata no madura, las neuronas motor del núcleo facial, sufre muerte neuronal por medio de apoptosis. La supervivencia neuronal se evalúa por medio de
15 métodos de conteo histológico y neuronal. Las ratas inmaduras de 4 días de edad se anestesian con pentobarbital (3mg/kg i.p.). El nervio facial derecho es expone y secciona, en su salida del foramen estilomastoideo. Después de despertar, las ratas se regresan a su madre y se tratan por 7 días, con una o más administraciones diarias,
20 oral o intraperitonealmente, en dosis que están en el rango de 1 a 10 mg/kg. 7 días después de la lesión, los animales se decapitan y los cerebros se congelan en isopentano a -40°C. El núcleo facial se corta con un criostato secciones de 10 µm, en su totalidad. Las neuronas motor se tiñen con violeta cresilo y se cuentan utilizando el software
25 Histo™ (Biocom™).

En este modelo, los compuestos de la invención incrementaron la supervivencia neuronal por aproximadamente 10 a 30%.

Los resultados de las pruebas muestran que los compuestos
30 de la invención promueven la regeneración de nervio.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo a la invención se

pueden utilizar para preparar productos medicinales.

Por consiguiente, de acuerdo a otro de sus aspectos, la invención proporciona productos medicinales, los cuales comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal adición del mismo, con un ácido farmacéuticamente aceptable o, si no, un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

Estos productos medicinales encuentran su aplicación en terapéutica, particularmente para la prevención y/o tratamiento de neuropatías periféricas de diferentes tipos, tal como neuropatías traumáticas o isquémicas, neuropatías infecciosas, alcohólicas, medicinales o genéticas, y condiciones neurona motor, tal como amiotrofias espinales y esclerosis lateral amiotrófica. Estos productos medicinales también encontrarán aplicación en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas del sistema nervioso central, ya sea de tipo agudo, tal como accidentes vasculares cerebrales y craneales y traumas medulares, o de tipo crónico, tal como enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y cualquier otras enfermedad en la cual la administración de factores neurotróficos está supuesta para tener un efecto terapéutico.

Los compuestos de acuerdo a la invención, también se pueden utilizar en el tratamiento de insuficiencia renal aguda o crónica, glomerulonefritis, nefropatía diabética, isquemia cardíaca e insuficiencia cardíaca, infarto miocárdico, isquemia de los miembros inferiores, vasospasmo coronario, angina de pecho, patologías asociadas con las válvulas del corazón, enfermedades del corazón inflamatorias, efectos laterales debido a medicamentos cardiotóxicos o lo que sigue a cirugía cardíaca, aterosclerosis y sus complicaciones tromboembólicas, restenosis, rechazo de injertos, o malestares relacionados a la proliferación incorrecta o migración incorrecta de las células del músculo suave.

Además, datos recientes en la literatura, indican que el receptor benzodiazepina periférico puede jugar un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y procesos de cancerización. En general, y en comparación con tejidos normales, se observa una
5 densidad incrementada de receptores periféricos de benzodiazepinas en diferentes tipos de tumores y cánceres.

En astocitomas humanos el grado de expresión del receptor benzodiazepina periférico está relacionado con el grado de malignidad del tumor, el índice de proliferación y la supervivencia de los pacientes.
10 En tumores cerebrales humanos el incremento en el número de receptores periféricos de benzodiazepinas se utiliza como una indicación de diagnóstico en la representación medica y como un objetivo terapéutico para congéneres formados de un ligando del receptor benzodiazepina periférico y una medicina citostática. También
15 se observa una densidad alta de receptores periféricos de benzodiazepinas en carcinomas de ovario y cánceres de pecho. Con respecto a lo último, se ha demostrado que el grado de expresión de los receptores benzodiazepina periféricos está relacionado al potencial de agresión del tumor; además, la presencia de un agonista receptor
20 benzodiazepina periférico estimula el crecimiento de una familia de cáncer mamario.

La totalidad de estos resultados, la cual sugiere una función deletérea del receptor benzodiazepina periférico en los procesos de cancerización, constituye una base relevante para la búsqueda de
25 ligandos sintéticos específicos para el receptor benzodiazepina periférico, el cual es capaz de bloquear estos efectos.

Por lo tanto, los compuestos se pueden utilizar para tratamiento de tumores y cánceres.

Los receptores periféricos de benzodiazepinas también
30 están presentes en la piel, y a este respecto, los compuestos que se pueden utilizar de acuerdo a la invención, se pueden utilizar para la

profilaxis o tratamientos de tensiones cutáneas.

Por tensiones cutáneas se entiende las diferentes situaciones que podrían causar daño, en particular a la epidermis, sin tomar en cuenta el agente que origina esta tensión. Ese agente puede
5 ser interno y/o externo al cuerpo, tal como un agente químico o radical libre, o también externo, tal como radiación ultravioleta.

Por consiguiente, los compuestos que se pueden utilizar de acuerdo a la invención tienen la intención de prevenir y combatir la irritación de la piel, partes secas, eritemas, sensaciones disestesias,
10 sensaciones de calor, pruritos de la piel y/o de la mucosa, o envejecimiento, y también se pueden utilizar en desórdenes de la piel, tal como, por ejemplo, soriasis, enfermedades pruriginosas, herpes, fotodermatosis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, liquenes, prurigos, herida de insecto, en fibrosis y otros desordenes de
15 maduración de colágeno, en desordenes Inmunológicos o, si no, en condiciones dermatológicas, tal como eczema.

Los compuestos de la invención, también se pueden utilizar para prevenir y tratar enfermedades inflamatorias crónicas, específicamente artritis reumatoide.

20 De acuerdo a otro de sus aspectos, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo al menos un compuesto de fórmula general (I). Estas composiciones farmacéuticas comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto de la invención, en la forma de la base, una sal
25 farmacéuticamente aceptable, o solvato o un hidrato, y opcionalmente, en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dichos excipientes se eligen de acuerdo a la forma farmacéutica y al método deseado de administración de entre los
30 excipientes acostumbrados, que son conocidos por los trabajadores expertos.

En las composiciones farmacéuticas de la invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdermal, rectal o intraocular, el principio activo de fórmula general (I) de arriba, o su sal, solvato o hidrato donde es apropiado, se puede administrar en forma de administración unitaria, como una mezcla con al menos un excipiente farmacéutico convencional, a animales y seres humanos para la profilaxis o tratamiento de los desordenes y enfermedades de arriba.

Las formas de administración unitaria pueden ser, por ejemplo, tabletas, cápsulas de gel, gránulos, polvos, soluciones o suspensiones orales o inyectables, parches transdérmicos, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, o por inhalación, formas de administración tópica, transdermal, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal o implantes. Para administración tópica, se pueden considerar cremas, geles, pomadas, lociones y lavadores de ojo.

Estas formas farmacéuticas se preparan de acuerdo con los métodos acostumbrados en los campos en cuestión.

Dichas formas de unidad se dosifican para permitir administración diaria de 0.001 a 20 mg de principio activo por kg de peso corporal, dependiendo de la forma farmacéutica.

Pueden existir casos específicos en los cuales son apropiadas dosis mayores o menores; tal dosificación no está fuera del ámbito de la invención. De acuerdo con la práctica común, la dosificación apropiada para cada paciente se determina a través del clínico, de acuerdo con el método de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

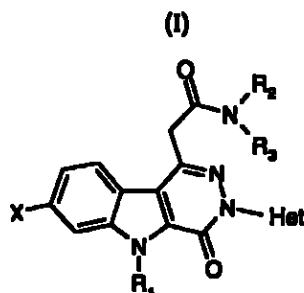
La presente invención de acuerdo a otro de sus aspectos también proporciona un método para tratar las patologías indicadas arriba, el cual comprende administrar a un paciente una dosis eficaz de un compuesto, de acuerdo a la invención a uno de sus sales

farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

130

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (I)



en la cual

- 5 X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

- R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, y

- Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, prazininilo o piridazinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄).

en la forma de la base o una sal de adición con ácidos, o en la forma de hidrato o solvato.

2. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado porque X representa un átomo de halógeno.

- 20 3. El compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R₁ representa un alquilo (C₁-C₄).

4. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo o 4-(C₁-C₄)-alquil-piperazinilo, y

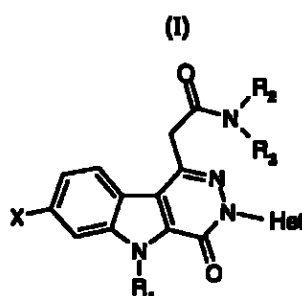
5. El compuesto de acuerdo a cualquiera las

132

reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C_1-C_4) y/o alcoxi (C_1-C_4).

5 6. El compuesto de acuerdo a cualquiera de una de la reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque X representa un átomo de cloro y R_1 representa un grupo metilo.

7. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula general (I),



10

en la cual

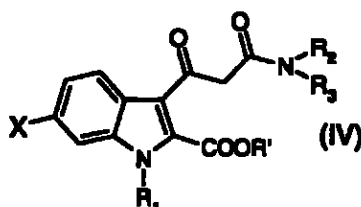
X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4),

15 R_2 y R_3 cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C_1-C_4), o si no, R_2 y R_3 , junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C_1-C_4)-piperazinilo, y

20 Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C_1-C_4) y/o alcoxi (C_1-C_4).

caracterizado porque el compuesto de fórmula general (IV),



en el cual

X, R₁, R₂ y R₃ son como se define arriba,

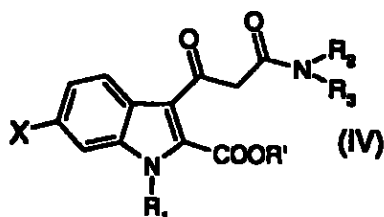
R' representa un grupo alquilo (C₁-C₄),

se reacciona, en un solvente polar en la presencia de ácido,

5 con un heteroarilhidracino.

8. El proceso de acuerdo a la reivindicación 7,

caracterizado porque el compuesto de fórmula general (IV),

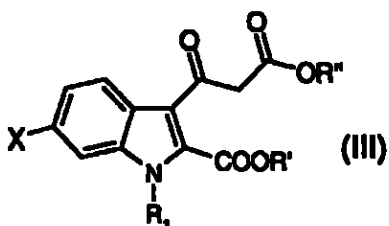


en el cual

10 X, R₁, R₂, R₃ y R' son como se define arriba.

se prepara a través de la reacción de un compuesto de

fórmula general (III),



en el cual

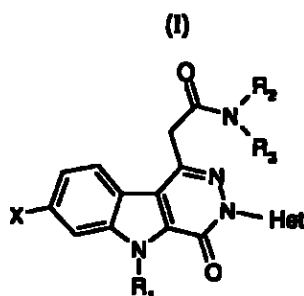
15 X, R₁ y R' son como se define arriba,

R'' representa un grupo alquilo (C₁-C₄)

con una amina de la fórmula general HNR₂R₃ en la cual R₂ y

R₃ son como se define arriba, en presencia de un catalizador como 4-(dimetilamino)piridina.

20 9. El proceso de preparación de un compuesto de la fórmula general (I)



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo

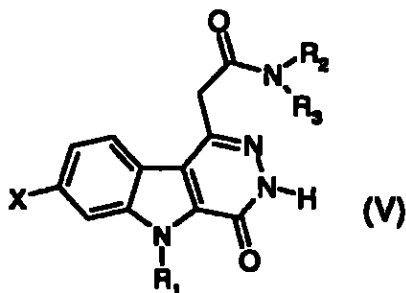
5 (C₁-C₄),

R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, y

10 Het representa un grupo heteroaromático de tipo piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirimidinilo, pirazinilo o pirdazinilo, el cual puede llevar uno o más átomos de halógeno y/o uno o más grupos alquilo (C₁-C₄) y/o alcoxi (C₁-C₄).

que comprende la etapa que consiste en reaccionar una reacción de N-

15 heteroarilación en un compuesto de la fórmula general (V)



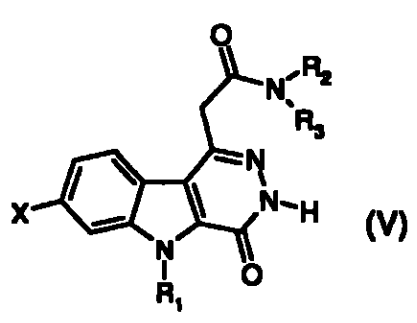
en la cual

X, R₁, R₂ y R₃ son como se define arriba,

en presencia de un halogenuro de heteroarilo, o bien de un

20 derivado de ácido heteroarilborónico o de una sal metálica tal como sal de cobre.

10. El proceso de acuerdo a la reivindicación 9, caracterizado porque el compuesto de fórmula general (V),

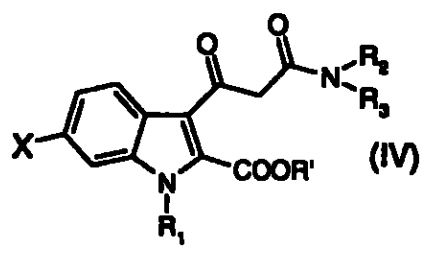


en el cual

X, R₁, R₂, y R₃ son como se define arriba,

se prepara al reaccionar un compuesto de la fórmula

5 general (IV),



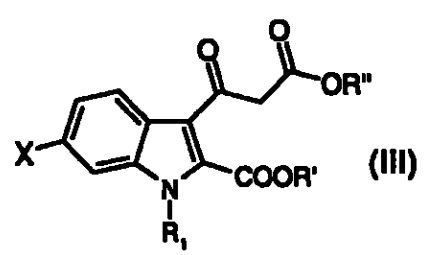
en el cual

X, R₁, R₂, R₃ son como se define arriba,

R' representa un grupo alquilo (C₁-C₄),

10 con hidracina a través del calentamiento en un solvente, tal como tolueno en la presencia de una cantidad catalítica de ácido.

11. Un compuesto de fórmula general (III)



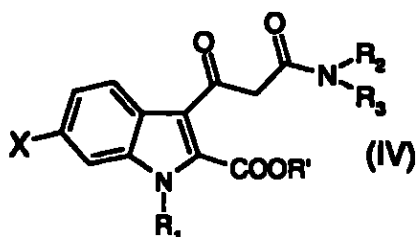
en la cual

15 X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

R' y R'', cada uno independiente uno de otro, representan un grupo alquilo (C₁-C₄),

20 12. Un compuesto de fórmula general (IV)



en el cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo

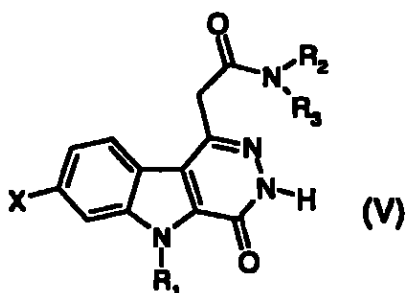
5 (C₁-C₄),

R' representa un grupo alquilo (C₁-C₄),

R₂ y R₃ cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo,

10 piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, y

13. Un compuesto de fórmula general (V)



en el cual

X representa un átomo de hidrógeno o halógeno,

15 R₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄),

R₂ y R₃, cada uno independiente uno de otro, representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C₁-C₄), o si no, R₂ y R₃, junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidinilo,

20 piperidinilo, morfolinilo o 4-alquil(C₁-C₄)-piperazinilo, y

14. El compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o hidrato o solvato de dicho compuesto, para su uso como producto medicinal.

15. Una composición farmacéutica caracterizada porque esta comprende al menos un compuesto de fórmula (I), de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, opcionalmente
5 combinado con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 109
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

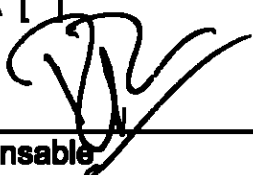
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: Info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020

Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado
SANOFI AVENTIS

Oficio N° **63343**

ASUNTO:

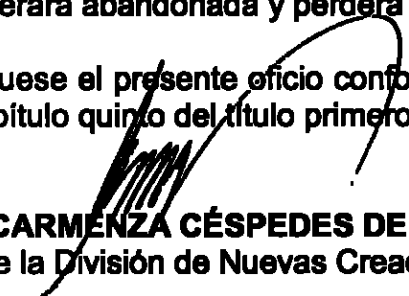
Radicación N°	04-98196
Solicitud internacional	PCT/FR03/01027
Fecha inicio fase nacional	2004-11-03
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

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:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,

202063 ~~06 OCT. 2021~~