

Of



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-11027

21 EXPEDIENTE No

54 TÍTULO DERIVADOS DE N-(1 H-INDOLIL)-1 H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS,
SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71 SOLICITANTE SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO 75013 PARIS, FRANCIA

74 APODERADO EMILIO FERRERO
C.C 438 019 de Uuaquén

22 BOGOTÁ, D C ,



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 07 011027 -00000-0000

Por 2007 02-05 17 21 3 Del 2000 NUEVOBAGUENÓN

En 11 PATENTEYN

De 470 FASENACIONAL

Act 411 PRESENTADOR Folio: 51

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

1

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I☐ Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: SANOFI-AVENTIS
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de FranciaDirección: 174 avenue de France
75013 Paris
FranciaDomicilio: 75013 Paris
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª No 72 95
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 60
E mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Cual Número 438.019 T P 31.829

4

INVENTOR (ES)
(72)1 Laurent DUBOIS
132, avenue de la Resistance
92350 Le Plessis-Robinson
Francia3 Luc EVEN
77 rue Lacourbe
75015 Paris
Francia2 Yannick EVANNO
12 rue de Courance
91490 Dannemois
Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/FR2005/002014Fecha 2 de agosto de 2005Publicación Internacional No WO 2006/024776 A1Fecha 9 de marzo de 2006

6

Título (54)

DERIVADOS DE N-(1 H INDOLIL) 1 H INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU
PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 208/42

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

5 de agosto de 2004

(31) Numero de Solicitud

0408852

9

Comprobante de pago No 07- 6.340Fecha 22 de enero de 2007

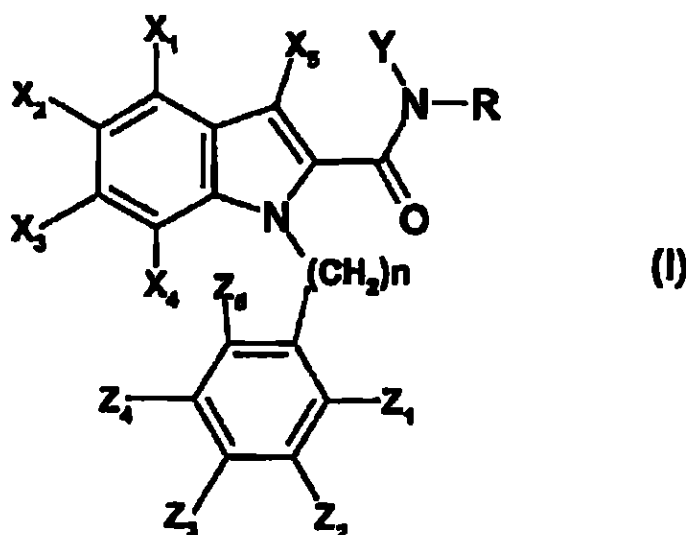
10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen descripción reivindicaciones dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☒ Otros VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE

EMILIO FERRERO

FIRMA

C C 438.018 de Usaquén T P 31 929

MGT

DOCUMENTOS ANEXOS**1 ☒ Publicación Internacional WO 2006/024776 A1**

Descripción

Páginas 25 en el idioma originalPáginas 25 en españolReivindicaciones Numero (s) 12

Figuras Numero (s)

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

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

CAVELIER

ABOGADOS
OFICINA 8181
CALLE 44A No 73-85
BOGOTÁ 1 COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s) (we), the undersigned
SANOFL-AVENTIS

domicilado (s) en/of 174, avenue de France

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

application No **05,057,645** filed by **EMILIO FERRERO** on June 14, 2005 and

por el presente comparemos a **EMILIO FERRERO** (pa. 31928), **GONZALO PERDOMO**, (pa. 831) **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, (pa. 23355) y **GERMAN CAVELIER**, (pa. 832) domiciliados en la Carrera # N° 72-13 Bogotá, Colombia en abdicación a lo dispuesto en el artículo 543 del Código de Comercio, el primer como principal y los demás como suplentes en su orden, como más (mucho) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autorizada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Consul de Colombia, en el extranjero; y si se trata de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los representantes fuese definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cese la causa o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, sucesivamente por el solo hecho de ejercerla, iniciado en ese momento el ejercicio de la representación por el primero o segundo o tercer suplente en su caso.

Además, otorgamos (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la infracción de esta, a cuyo efecto otorgamos (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, físicas o no jurisdiccionadas, especialmente ante las del orden administrativo, administrativo, administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitraje, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales, el registro de marcas de fábrica, colecciones, dibujos, de envases, lemas comerciales, nombres comerciales, emblemas, nombres de dominio, variedades vegetales y designaciones de origen, su conservación, traspaso, cambio de nombre o contenido, cancelación voluntaria, y el registro de lemas de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposición o conservación, excoacción administrativa y judicial, nulidad, nulidad, nulidad, nulidad, nulidad de licencias, y en general las peticiones civiles, penales, administrativas o constitucionales administrativas relacionadas con esos derechos, acciones y procesos que promuevan o se me

in the compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint **EMILIO FERRERO**, (pa. 31928), **GONZALO PERDOMO**, (pa. 831) **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**, (pa. 23355) and **GERMAN CAVELIER**, (pa. 832), domiciled in Carrera # N° 72-13 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternate, for their turn, or both of them, second in such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in that case, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the third first or be exercised with authority. The exercise of the representation by the first, second or third alternate in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, judicial, those administrative, administrative, administrative and judicial, as well as the Arbitration Court, in all matters relating to the following: a) Obtaining of patents, utility models and designs, the registration of trademarks, collections, drawings, of packages, trade emblems and trade names, domain names, varieties of plants and designations of origin, their conservation, assignment, change of name or content, voluntary cancellation, and the registration of slogans of use of the above rights; b) The actions of unfair competition, protection to the consumer, opposition or conservation, excoaction administrative or judicial, nullity, nullity, nullity, nullity, nullity of licenses, and in general the civil, penal, administrative acts relating to those rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney comprising and conferring

54

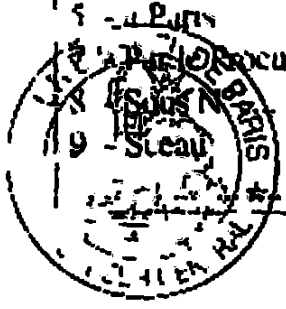
presentar. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
notificar este mandato, traslucir, considerar, recibir los efectos del
presente decreto, emanar, recibir, tramitar y cumplir los actos de
apenas oficiales.

the facts of the case, admit, receive, receive, and satisfy acts done to
representative of the power of attorney.

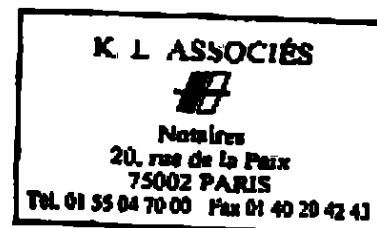
Date y firmado hereafter and signed this
by
per
Firma
Signature
Sanofi-Aventis Dr Markus Jacob

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

ACTE NOTARIAL
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)
1 - République Française
Le présent acte public
2 - a été signé par M. KORNIE
3 - agissant en qualité de NOTAIRE
4 - est revêtu du sceau de son étude
ATTESTE
le 21 JUIN 2005
8.1.902.12005



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)



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

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe

De la société sanofi-aventis,

et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français

que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France

et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir

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

Etabli et signé à Paris

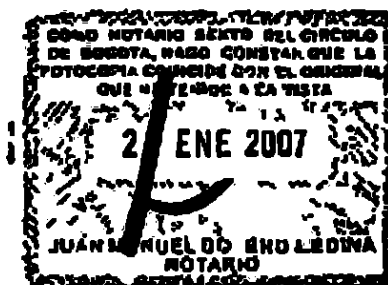
Le 20 / 06 / 05

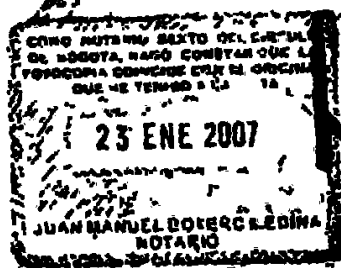
Le Notaire
(signature - cachet)



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1	Pays
2	Le présent acte public
3	a été signé par
4	agissant en qualité de
	est revêtu du sceau/cachet de/du
5	à
7	par
8	N°
9	Sceau/cachet
	Aposté 6 le
	10 Signature





ACTA
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1 - République Française
Le présent acte public
- 2 - a été signé par *M^{re} KARNE*
- 3 - agissant en qualité de *notaire*
- 4 - est revêtu du sceau de *Acte Authentique*
ATIFSTE
le **21 JUIN 2005**
- 5 - a Paris ..
- 7 - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- 8 - Sous N° *81963*
- 9 - Sceau
Le *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL otorgado por SANOFI- AVENTIS a favor de EMILIO FERRERO GONZALO PERDOMO LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO 05 057 645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005)

(Firma ilegible)
Dr Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr Markus Jacobi, puesta anteriormente
(Firma ilegible)
L. ASSOCIES
Notarios
20 rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente el 20 de JUNIO 2005

Marcus Jacobi

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

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

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

El Notario
(Firma - sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20 rue de la Paix Paris

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

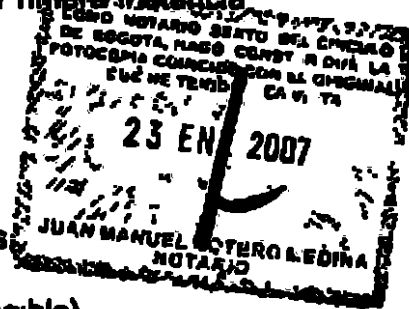
- 1 País. Republica Francesa
El presente Documento Publico
- 2 Fue firmado por el Abogado Koenig
- 3 Quien actúa en calidad de NOTARIO
- 4 Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

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

Sello del Tribunal de Primera Instancia de Paris

10 Firma. (Ilegible)



ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.
Traductora Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
DE LO QUE ME FUE PRESENTADO
EN LA CIUDAD DE BOGOTA

[Handwritten signature]

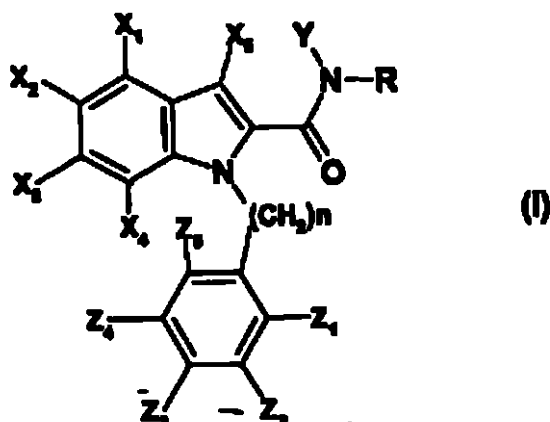
TRADUCCION FIEL Y COMPLETA
ES
BOGOTA

7. **REASON FOR REQUESTING A NEW PASSPORT** (Check one):

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/024776 A1

- /War der 2. Stufe schenke!**

(54) Titre : DERIVES DE N-(1-INDOLYL)-H-INDOLE-2-CARBOXYAMIDES LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN PHARMACOLOGIE



! Suivre sur la page suivante !

62-14325-841-039-7

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

— avec rapport de recherche internationale

(S7) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I) (I) dans laquelle $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et Z_5 représentent indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_4 -alkyle, C_7-C_7 -cycloalkyle, C_1-C_4 -fluoroalkyle, C_1-C_4 -haloalkyle, C_1-C_4 -fluoroalkoxy, cyano, $Q(O)NR_1R_2$, nitro NR_1R_2 , C_1-C_4 -thioalkyle, $S(O)_2-C_1-C_4$ -alkyle, $S(O)_2-C_1-C_4$ -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, NR_1COR_2 , $NR_1SO_2R_2$, ou aryle X_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_4 -alkyle, C_1-C_7 -fluoroalkyle R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-indyle éventuellement substitué Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_4 -alkyle n est égal à 0, 1, 2 ou 3 R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_4 -alkyle, C_7-C_7 -cycloalkyle, C_7-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_4 -alkyle, ou aryle ou R_1 et R_2 formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azolidine, pyrrolidine, piperidine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1-C_4 -alkyle, C_7-C_7 -cycloalkyle, C_7-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_4 -alkyle ou aryle R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_4 -alkyle ou aryle R_3 représente un groupe C_1-C_4 -alkyle ou aryle à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

Dérivés de *N*-(1*H*-indolyl)-1*H*-indole-2-carboxamides, leur préparation et leur application en thérapeutique

L'invention a pour objet des composés dérivés de *N*-(1*H*-indolyl)-1*H*-indole-2-carboxamides, qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1)

On connaît déjà des composés décrits dans le document WO-A-03049702 utiles dans le traitement de maladies dans lesquelles les récepteurs de type VR1 sont impliqués

10 Il existe toujours une nécessité de trouver et de développer des produits présentant une bonne activité *in vivo*

L'invention répond à ce but en proposant des composés nouveaux, qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type VR1

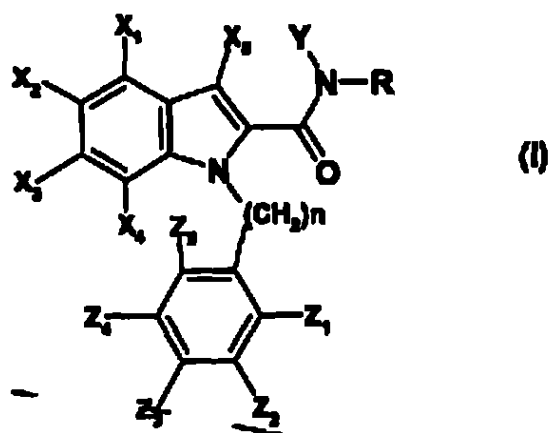
15 Un premier objet de l'invention concerne les composés répondant à la formule générale (I) ci-après

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

Un autre objet de l'invention concerne l'utilisation des composés de formule générale (I)

20 notamment dans des médicaments ou dans des compositions pharmaceutiques

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



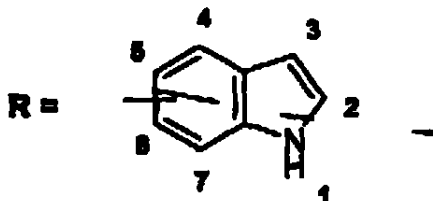
25 dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_2 - C_7 -cycloalkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)-C_1$ - C_6 -alkyle, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 ,

30 $NR_3SO_2R_5$ ou aryle,

X_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle C_1-C_6 -fluoroalkyle ,

R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-Indoyle,



5

R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C_1-C_6 -alkyle et C_1-C_6 -fluoroalkyle ,

R étant éventuellement substitué en position 4 5, 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène les groupes C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle

10 C_1-C_6 -alcoxy C_1-C_6 -fluoroalcoxy

Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle

n est égal à 0, 1 2 ou 3

R_1 et R_2 représentant, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_2-C_7 -cycloalkyle, C_2-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkyle ou aryle ou R_1 et

15 R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine pyrrolidine piperidine azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine homopipérazine ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1-C_6 -alkyle C_2-C_7 -cycloalkyle C_2-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkyle ou aryle ,

R_3 et R_4 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un

20 groupe C_1-C_6 -alkyle ou aryle ,

R_4 représente un groupe C_1-C_6 -alkyle ou aryle

Dans le cadre de la présente invention on entend par

- C_1-C_z où l et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 6 une chaîne carbonée pouvant
- 25 avoir de l à z atomes de carbone, par exemple C_1-C_3 une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ,
- un alkyle un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle éthyle, propyle, isopropyle butyle isobutyle tertibutyle pentyle, etc ,
- 30 - un cycloalkyle un groupe carboné cyclique A titre d'exemples on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle cyclopentyle, cyclohexyle etc
- un fluoroalkyle un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ,
- un alcoxy un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini

un fluoroalcoxy un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor,

- un thioalkyle un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini,

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

- un atome d'halogène un fluor, un chlore, un brome ou un iode

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

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

15

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

20

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

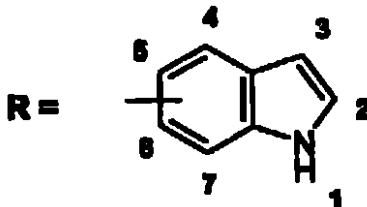
$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène plus particulièrement un fluor, un brome ou un chlore, ou un

25 groupe C_1-C_8 -alkyle, plus particulièrement un méthyle, un propyle, un isopropyle, un secbutyle, un tertlobutyle, un pentyle, C_2-C_7 -cycloalkyle, plus particulièrement un cyclopentyle ou un cyclohexyle, C_1-C_8 -fluoroalkyle, plus particulièrement un CF_3 , C_1-C_8 -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C_1-C_8 -fluoroalcoxy, plus particulièrement un OCF_3 , nitro, NR_1R_2 , C_1-C_8 -thioalkyle, plus particulièrement un

30 thiométhyle, $-S(O)-C_1-C_8$ -alkyle, $-S(O)_2-C_1-C_8$ -alkyle, plus particulièrement un $-S(O)_2-CH_3$ ou aryle, plus particulièrement phényle, et/ou

X_4 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle plus particulièrement un méthyle, et/ou

R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-indolyle



35

R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes C_1-C_6 -alkyle, plus particulièrement méthyle ou isopropyle et/ou

Y représente un atome d'hydrogène, et/ou

n est égal à 0, 1, 2 ou 3

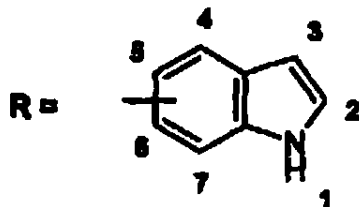
5 R_1 et R_2 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène

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

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et Z_5 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome
10 d'hydrogène ou d'halogène, plus particulièrement un fluor, un brome ou un chlore ou un
groupe C_1-C_6 -alkyle plus particulièrement un méthyle, un propyle, un isopropyle, un
secbutyle, un tertibutyle, un pentyle, C_3-C_7 -cycloalkyle plus particulièrement un
cyclopentyle ou un cyclohexyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle plus particulièrement un CF_3 ,
 C_1-C_6 -alcoxy plus particulièrement un méthoxy ou un éthoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, plus
15 particulièrement un OCF_3 , nitro, C_1-C_6 -thioalkyle plus particulièrement un thiométhyle
- $S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, - $S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle plus particulièrement un - $S(O)_2-CH_3$, ou aryle
plus particulièrement phényle, et/ou

X_5 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle plus particulièrement un
méthyle et/ou

20 R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-Indolye,



R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes C_1-C_6 -alkyle plus particulièrement méthyle, et/ou

Y représente un atome d'hydrogène, et/ou

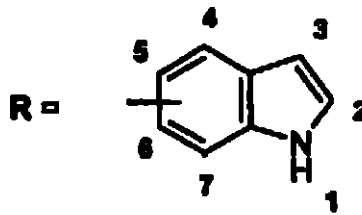
25 n est égal à 0, 1, 2 ou 3

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

$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et Z_5 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome
30 d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle
 C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 ,
 C_1-C_6 -thioalkyle, - $S(O)-C_1-C_6$ -alkyle, - $S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 ,
 $NR_3SO_2R_5$ ou aryle,

X_n représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle, C_1-C_8 -fluoroalkyle,

R représente un groupe 4-, 5-, 6- ou 7-Indolye



5

R étant éventuellement substitué en position 1 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C_1-C_8 -alkyle et C_1-C_8 -fluoroalkyle,

R étant éventuellement substitué en position 4 5, 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène les groupes C_1-C_8 -alkyle C_1-C_8 -fluoroalkyle

10 C_1-C_8 -alcoxy C_1-C_8 -fluoroalcoxy,

Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle,

n est égal à 0 1 2 ou 3,

R_1 et R_2 représentant, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle C_2-C_7 -cycloalkyle, C_2-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_8 -alkyle ou aryle ou R_1 et

15 R_2 formant ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1-C_8 -alkyle, C_2-C_7 -cycloalkyle, C_2-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_8 -alkyle ou aryle,

R_3 et R_4 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un

20 groupe C_1-C_8 -alkyle ou aryle,

R_5 représente un groupe C_1-C_8 -alkyle ou aryle,

avec la condition que

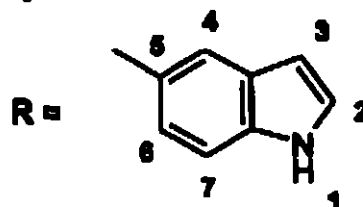
quand Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent simultanément des atomes d'hydrogène

alors n est égal à 2 ou 3

25

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

R représente un groupe indol-5-yle



R étant éventuellement substitué en position 1, 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C₁-C₆-alkyle et C₁-C₆-fluoroalkyle ,

R étant éventuellement substitué en position 4, 5, 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy ,

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier le second ou le troisième sous-groupe ci-dessus.

- 10 Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention un cinquième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₂ et/ou X₃ sont différents d'un atome d'hydrogène X₁, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier le second le troisième
- 15 ou le quatrième sous-groupe ci-dessus

Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention un sixième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₄ représente un atome d'hydrogène ,

- 20 X₁, X₂, X₃, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, Y, n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier le second le troisième le quatrième ou le cinquième sous-groupe ci-dessus

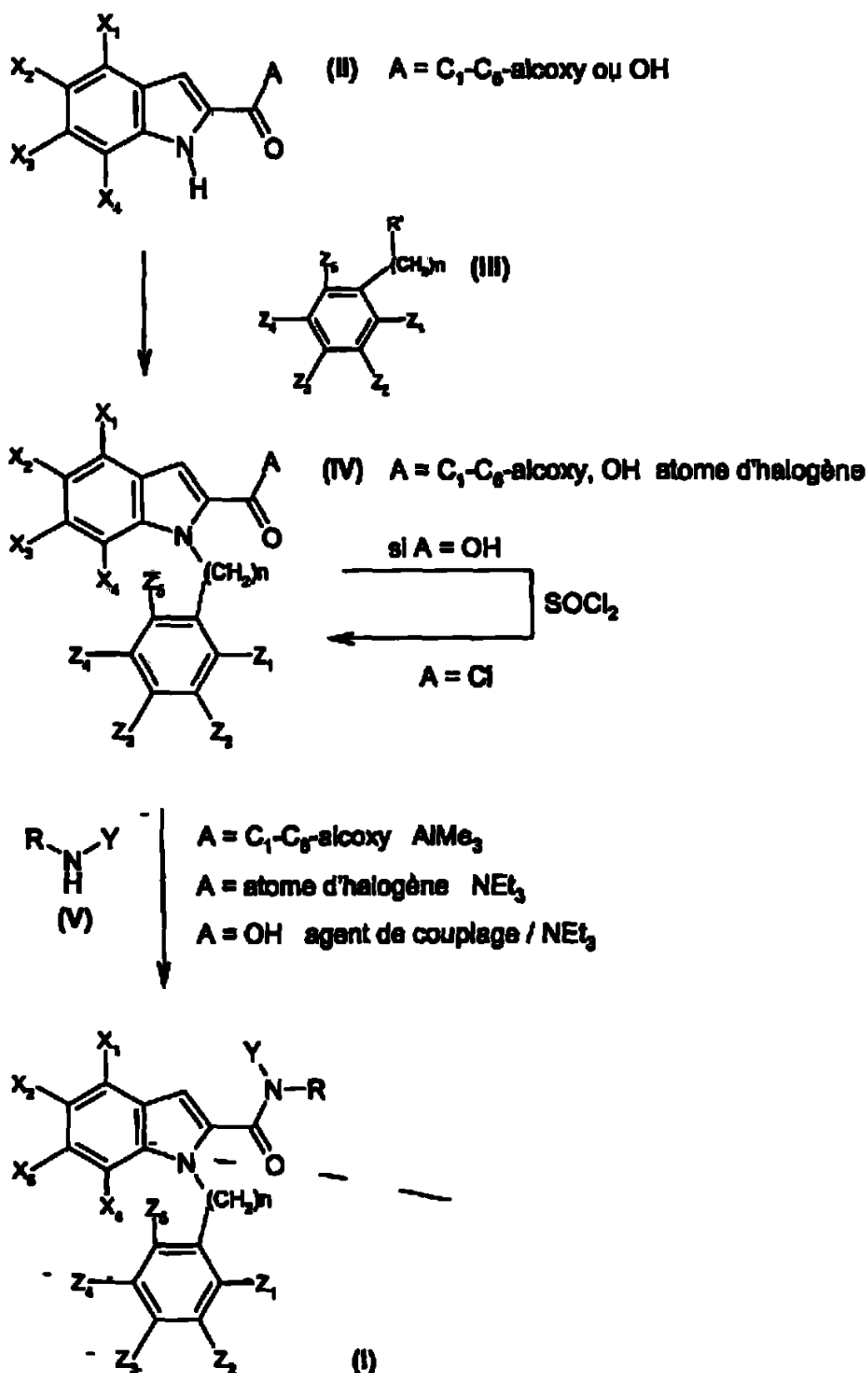
- Parmi les composés de formule (I) objets de l'invention un septième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels
- 25 Y représente un atome d'hydrogène

X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, R, n, R₁, R₂, R₃, R₄ et R₅ étant tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus ou tels que définis dans le premier le second le troisième, le quatrième le cinquième ou le sixième sous-groupe ci-dessus

- 30 Conformément à l'invention on peut préparer les composés de formule générale (I) selon le procédé illustré par le schéma 1 qui suit

- Selon le schéma 1 les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, X₅ sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et A représente un groupe C₁-C₆-alcoxy ou hydroxy avec un composé de formule générale (III), dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ et n sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et R représente un atome de brome, d'iode, un groupe tosylate ou tout autre groupe équivalent.
- 35

Schéma 1



Lorsque $n = 1, 2$ ou 3 , le composé de formule générale (III) peut être un halogénure d'alkyle tel qu'un bromure de benzyle ($n = 1$ Kolasa T *Bioorg Med Chem* 1997 5 (3))

507) ou un iodure de phénéthyle ($n = 2$ Abramovitch R. *Synth Commun*, 1985, 25 (1), 1), et la réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydruure de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétone

- 5 Lorsque $n = 0$ le composé de formule générale (III) est un iodure ou un bromure d'aryle et la réaction peut être réalisée à une température comprise entre 80°C et 250°C en présence d'un catalyseur à base de cuivre tel que le bromure de cuivre ou l'oxyde de cuivre ainsi que d'une base telle que le carbonate de potassium (Murakami Y *Chem Pharm Bull* 1995 43 (8), 1281). On peut également utiliser les conditions plus
10 douces décrites dans S.L. Buchwald *J.Am.Chem Soc.* 2002 124, 11684

Alternativement, les composés de formule générale (IV), dans laquelle $n = 0$ peuvent être obtenus par réaction du composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (III) de type acide boronique ($n = 0$, $R' = B(OH)_2$) en présence d'une base telle que la triéthylamine ou la pyridine ainsi que de diacétate de cuivre par
15 analogie avec des protocoles décrits dans W.W.K.R. Mederski *Tetrahedron* 1999 55, 12757

Les composés de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce ou préparés selon de nombreux procédés décrits dans la littérature (D. Knittel *Synthesis* 1985 2 186 et T.M. Williams *J Med.Chem.* 1983, 36 (9) 1291 par exemple).

20

Dans le cas des indoles de formule générale (IV), dans laquelle A représente un groupe C_1-C_4 -alcoxy, le composé de formule générale (I) est obtenu par réaction d'un composé de formule générale (IV), tel qu'obtenu ci-dessus, avec un amidure du composé de formule générale (V), dans laquelle R et Y sont tels que définie dans la formule générale
25 (I) ci-dessus au reflux d'un solvant tel que le toluène. L'amidure du composé de formule générale (V) est préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les aminoindoles de formule générale (V)

Dans le cas des indoles de formule générale (IV), dans laquelle A représente un groupe hydroxy, la fonction acide carboxylique peut préalablement être transformée en
30 halogénure d'acide tel qu'un chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle, au reflux d'un solvant tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane. Le composé de formule générale (I) est alors obtenu par réaction du composé de formule générale (IV) dans laquelle A représente un atome de chlore avec l'ainoindole de formule générale (V), en présence d'une base telle que la triéthylamine

- 35 Alternativement, l'indole de formule générale (IV) dans laquelle A représente un groupe hydroxy, peut être couplé à l'ainoindole de formule générale (V) en présence d'un

A4
14

agent de couplage tel qu'un dialkylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazole-1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium, le diéthylcyanophosphonate ou tout autre agent de couplage connu de l'homme de l'art, en présence d'une base comme la triéthylamine dans un solvant tel que le diméthylformamide.

- 5 Les aminoindoles de formule générale (V) sont préparés selon des procédés décrits dans la littérature tels que dans I.T. Forbes *J. Med. Chem.* 1993 36 (8), 1104 (Y = H), I.T. Forbes, WO9205170 (Y = alkyle)

- 10 Dans le schéma 1 les composés de formule (II), (III) et (V) et les autres réactifs quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature ou bien peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier

- 15 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représentent un groupe cyano ou un aryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage catalysée par un métal tel que le palladium réalisée sur les composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représente un atome de brome.

- 20 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I) dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représentent un groupe $C(O)NR_1R_2$ peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représente groupe cyano, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier

- 25 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représentent groupe $S(O)$ -alkyle ou $S(O)_2$ -alkyle peuvent être obtenus par oxydation des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représente un groupe C_1 - C_6 -thioalkyle selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier

- 30 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représentent groupe NR_1R_2 , NR_2COR_4 ou $NR_2SO_2R_4$, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représente un groupe nitro par exemple par réduction puis acylation ou sulfonylation selon des méthodes qui sont
- 35 décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier

Les composés de formules générales (II), (IV) et (I) dans lesquelles $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ et/ou Z_5 représentant groupe $SO_2NR_1R_2$ peuvent être obtenus par une méthode

analogue à celle décrite dans *Pharmazie* 1990, 45, 348 ou selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau 1. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse), les spectres I.R. et R.M.N. confirmant les structures des composés obtenus.

10 Sauf indication, les réactifs chimiques utilisés dans les exemples sont tous disponibles dans le commerce.

Exemple 1 (Composé N°1)

N-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

15

1.1 1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

On agite une suspension de 0,492 g (2,6 mmol) de 1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, de 0,683 g (2,66 mmol) de bromure de 3-trifluorométhylbenzyle et de 0,898 g (6,5 mmol) de carbonate de potassium dans 50 mL de diméthylformamide pendant 24 heures à 60°C. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse dans un mélange d'eau glacée et d'acétate d'éthyle. Après décantation, on sépare la phase organique puis on la lave avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,8 g d'une huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

25

1.2 *N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°1)

On ajoute goutte à goutte à 0°C une solution de 0,231 g (1,58 mmol) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes *J Med Chem* 1993, 36 (8), 1104) dans 15 mL de toluène à une solution de 0,93 mL (1,87 mmol) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 6 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,5 g (1,44 mmol) de 1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle obtenu à l'étape 1.1. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse ensuite le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de

30

35

15

magnésium, on le filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane puis on le recristallise dans l'isopropanol. On obtient ainsi 0.33 g de produit.

5 Point de fusion 189 – 190 °C

R.M.N ¹H (DMSO D₆) δ (ppm) 3.75 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 11H), 7.71 (d, 1H), 7.96 (s, 1H).

Exemple 2 (composé n°2)

10 N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-5-méthoxy-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

2.1 5-méthoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une solution de 1 g (5,23 mmoles) d'acide 5-méthoxy-1H-indole-2-carboxylique dans
15 52 mL d'éthanol, on additionne goutte à goutte 1.91 mL (28.15 mmoles) de chlorure de thionyle sous agitation à 0°C. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures puis on le refroidit et on le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu avec 100 mL d'acétate d'éthyle et on lave cette solution avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur
20 sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,2 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

2.2 5-méthoxy-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0.306 g d'hydruure de sodium dans 10 mL de diméthylformamide, on
25 ajoute goutte à goutte une solution de 1,2 g (5,47 mmoles) de 5-méthoxy 1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1 dans 50 mL de diméthylformamide. On agite le mélange pendant 1 heure à température ambiante puis on ajoute 1.01 mL (6.57 mmoles) de bromure de 3-trifluorométhylbenzyle et on maintient l'agitation pendant 4 heures supplémentaires. On verse le mélange réactionnel sur 200 mL d'eau glacée et 100 mL
30 d'acétate d'éthyle. Après décantation, on sépare la phase organique puis on la lave avec trois fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 2 g de produit utilisé tel quel dans l'étape suivante.

35 2.3 N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-5-méthoxy-1-(3-trifluorométhylbenzyl)-1H-indole-2-carboxamide (composé n°2)

On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,278 g (1,91 mmole) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I T Forbes, *J. Med. Chem* 1993 36 (8) 1104) dans 15 mL de toluène à une solution de 1,59 mL (3,18 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 10 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,6 g (1,59 mmole) de 1-
 5 (3-trifluorométhylbenzyl)-5-méthoxy-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.2 On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la
 10 solution sur sulfate de magnésium. on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit résultant par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle puis on le recristallise dans l'isopropanol. On obtient 0,55 g de produit.

Point de fusion 176 - 177 °C

15 R.M.N ¹H (DMSO D₆) δ (ppm) 3,8 (s, 3H) 3,89 (s, 3H) 5,9 (s, 2H), 6,49 (d 1H) 7,2 (m, 6H), 7,48 (m 2H), 7,9 (m, 2H).

Exemple 3 (composé n°3)

N-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

20

3.1 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

On agite une suspension de 0,207 g (1 mmole) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle 0,173 g (1,2 mmole) de chlorure de 3-fluorobenzyle et 0,276 g (2 mmoles) de carbonate de potassium dans 10 mL de diméthylformamide pendant 24 heures à 60°C.

25 On refroidit ensuite le mélange réactionnel, on le verse dans un mélange d'eau glacée et d'acétate d'éthyle. Après décantation on sépare la phase organique puis on la lave avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,195 g d'une huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

30

3.2 *N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°3)

On ajoute goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,146 g (0,7 mmole) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I T Forbes, *J. Med. Chem* 1993, 36 (8) 1104) dans 15 mL de toluène à une
 35 solution de 0,7 mL (1,4 mmole) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 3 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,195 g (0,82 mole) de 5-fluoro-1-(3-

fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.1 On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 0.152 g de produit.

Point de fusion = 187 - 189 °C

10 R.M.N. ¹H (DMSO D₆) δ (ppm) 3.77 (s, 3H), 5.87 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7 (m, 4H), 7.32 (m, 7H), 7.98 (s, 1H).

Exemple 4 (composé n°30)

N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-1-(4-isopropylphényl)-1H-indole-2-carboxamide

15

4.1 Acide 1-(4-isopropylphényl)-1H-indole-2-carboxylique

On agite une suspension, dans 200 mL de diméthylformamide, de 128.8 g (0.8 mole) d'acide 1H-indole-2-carboxylique, de 159.2 g (0.8 mole) de 4-bromocumène de 111.6 g (0.808 mole) de carbonate de potassium et de 8 g (0.1 mole) d'oxyde de cuivre à reflux pendant 24 heures. Après refroidissement, on ajoute 6 L d'eau à la suspension beige obtenue. On filtre la suspension puis on reprend l'insoluble par 1 L d'une solution d'acide chlorhydrique 6N. On extrait ce mélange par 500 mL de dichlorométhane. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium puis on la concentre sous pression réduite. Après séchage sous pression réduite on obtient 204.4 g d'un solide blanc utilisé tel quel dans l'étape suivante.

25

Point de fusion = 203 - 204 °C

4.2 Chlorure d'acide 1-(4-isopropylphényl)-1H-indole-2-carboxylique

On agite une solution de 111 mg (0.4 mmole) d'acide 1-(4-isopropylphényl)-1H-indole-2-carboxylique, obtenu à l'étape 5.1, et 38-80 microlitres (1.2 mmole) de chlorure de thionyle dans 2 mL de dichloroéthane, pendant 3 heures au reflux. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite. On obtient un résidu utilisé tel quel dans l'étape suivante.

35 4.3 N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-1-(4-isopropylphényl)-1H-indole-2-carboxamide (composé n° 30)

On agite une solution de 119 mg (0,4 mmole) de chlorure d'acide 1-(4-isopropylphényl)-1*H*-indole-2-carboxylique, obtenu à l'étape 5.2 70 mg (0,48 mmole) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole et 110 microlitres (0,8 mmole) de triéthylamine dans 2 mL de tétrahydrofurane, pendant 18 heures à température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite on le reprend avec 20 mL d'eau et 50 mL de dichlorométhane. On sépare la phase organique on la lave avec 50 mL d'acide chlorhydrique 1N on la sèche sur sulfate de magnésium puis on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient 0,133 g de produit.

10 Point de fusion 178 - 179 °C

R.M.N ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 1,39 (d 6H), 3,05 (sept., 1H), 3,8 (s 3H), 6,4 (d, 1H), 7,29 (m 1H), 7,78 (m 3H).

Exemple 5 (composé n°4)

15 *N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorométhylphényl)-1*H*-indole-2-carboxamide

5.1 Acide 1-(3-trifluorométhylphényl)-1*H*-indole-2-carboxylique

Le composé peut être préparé selon une méthode analogue à celle décrite à l'étape 4.1 de l'exemple 4 en remplaçant la 4-bromocumène par la 3-bromo- α , α -trifluorotoluène

20

5.2 *N*-(1-méthyl-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorométhylphényl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On agite une solution de 2 g (6,55 mmol) d'acide 1-(3-trifluorométhylphényl)-1*H*-indole-2-carboxylique (préparé par analogie à la méthode décrite à l'étape 4.1 de l'exemple 4) 1,4 g (7,86 mmol) de 1-méthyl-1*H*-5-aminoindole (I.T. Forbes, *J Med Chem* 1993, 36 (6) 1104), 1,2 mL (7,86 mmol) de diéthylcyanophosphonate et 2,03 mL (14,41 mmol) de triéthylamine dans 20 mL de diméthylformamide, pendant 18 heures à température ambiante. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite puis on le reprend par 50 mL d'eau. On extrait cette solution avec deux fois 50 mL de dichlorométhane. On réunit les phases organiques, on les sèche sur sulfate de sodium puis on les concentre sous pression réduite. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle.

30

On isole 1,97 g de produit.

Point de fusion 225 - 226 °C

35 R.M.N ¹H (DMSO D₆) δ (ppm) 3,79 (s, 3H), 6,41 (d 1H), 7,05 (d 1H), 7,28 (m 3H), 7,7 (m 7H)

Exemple 6 (composé n°41)

N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-1-(3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy-1H-indole-2-carboxamide

5 6 1 1 (3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy 1H-indole-2-carboxylate d'éthyle
On agite un mélange de 0,2 g (0,73 mmole) de 5-trifluorométhoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle de 0,24 g (1,46 mmole) d'acide 3-isopropylphénylboronique, de 0,2 g (1,1 mmole) de diacétate de cuivre et de 0,12 mL (1,46 mmole) de pyridine dans 5 mL de dichlorométhane en présence de tamis moléculaire 4 Å, pendant 4 jours à
10 température ambiante. On verse le mélange sur 100 mL d'eau et 50 mL de dichlorométhane. On sépare la phase organique, on la lave avec de l'acide chlorhydrique 1N, on la sèche sur sulfate de magnésium puis on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle. On obtient 0,1 g de produit utilisé tel quel dans l'étape
15 suivante.

6 2 **N-(1-méthyl-1H-indol-5-yl)-1-(3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy-1H-indole-2-carboxamide (composé n°41)**

On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,0493 g (0,34 mmole) de 1-méthyl-5-amino-1H-indole (I T Forbes, *J Med Chem* 1983, 36 (8) 1104) dans 5 mL de toluène à
20 une solution de 0,28 mL (0,56 mmole) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 2 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 0,1 g (0,28 mole) de 1-(3-isopropylphényl)-5-trifluorométhoxy-1H-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 6 1. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange
25 réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N, avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un
30 mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle, puis on le recristallise dans l'isopropanol. On obtient 0,136 g de produit.

Point de fusion 164 - 165 °C

R.M.N. ¹H (DMSO d₆) δ (ppm) 1,22 (dss, 6H), 2,98 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,38 (d, 1H), 7,4 (m, 11H), 7,9 (m, 2H).

Exemple 7 (composé n°70)***N*-(1*H*-indol-5-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide**

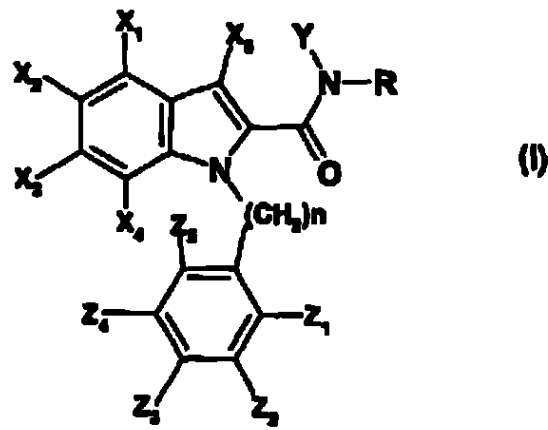
On ajoute, goutte à goutte à 0°C, une solution de 0,46 g (3,49 mmoles) de 5-amino-1*H*-indole dans 50 mL de toluène à une solution de 4,76 mL (9,51 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 10 mL de toluène. Après 15 minutes d'agitation, on additionne 1 g (3,17 moles) du 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle obtenu à l'étape 3.1 de l'exemple 3. On chauffe le mélange pendant 4 heures à 50°C. On hydrolyse le mélange réactionnel par ajout de 10 mL d'eau puis on le reprend par 100 mL d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 100 mL d'acide chlorhydrique 1N avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de cyclohexane et de dichlorométhane. On obtient 0,7 g de produit.

Point de fusion = 158 - 163 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆) δ (ppm) 5,87 (s, 2H) 6,38 (m, 1H), 6,9 (m, 2H) 7,1 (m, 2H) 7,31 (m, 5H) 7,51 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 10,26 (s, 1H) 10,96 (s, 1H)

- 20 Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (I) selon l'invention. Dans ce tableau
- la colonne "PF" renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C). Lorsque les produits ont été isolés sous la forme de solide amorphe ou d'huile ils sont caractérisés dans cette colonne par leur masse ([MH]⁺),
 - 25 - Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu, t-Bu représentant respectivement des groupes méthyle, méthoxy, éthoxy, propyle, isopropyle, secbutyle, tertiaire butyle.

Tableau 1



5

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
1	H H H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	189 190
2	H,MeO H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	178 - 177
3	H F, H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	187 - 189
4	H, H H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	CF ₃	H	H	H	225 228
5	H H H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	142 144
6	H Me, H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	195 - 196
7	H H, H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	H	H	H	182 184
8	H H MeO H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	160 161
9	H Cl H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	205 206
10	MeO H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	215 217
11	H F H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	188 191
12	H, F H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	CF ₃	H	H	220- 221
13	H F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	Cl	199 200
14	H, F H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	Me	H	H	H	161 163
15	H F H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] ⁺ 428
16	H F H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃ O	H	H	H	173 - 174
17	H F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217 - 218

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
18	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	Cl	H	H	H	171 - 172
19	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	F	H	H	224 - 225
20	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	SMa	H	H	73 - 74
21	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	n-Bu	H	H	191 - 192
22	H, MeO, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	H	H	H	166 168
23	H, H, Me, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147 148
24	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	n-pentyl	H	H	[MH] ⁺ 436
25	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	cyclopentyl	H	H	221 - 222
26	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	Ph	H	H	194 195
27	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	CF ₃	H	H	233 - 235
28	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144 - 148
29	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	H	H	86 - 88
30	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178 - 179
31	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	t-Bu	H	H	169 170
32	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	cyclohexyle	H	H	227 - 228
33	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	EO	H	H	94 - 95
34	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] ⁺ 400
35	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	F	H	[MH] ⁺ 434
36	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	F	H	H	H	H	204 208
37	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	CF ₃ O	H	H	198 - 199
38	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	Br	H	H	209 - 210
39	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	Me	H	H	148 150
40	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	H	H	H	158 159
41	H, CF ₃ O, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	iPr	H	H	H	164 165
42	H, CF ₃ , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197 - 198
43	H, F, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	CF ₃	H	H	H	131 - 132
44	H, CF ₃ , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	181 182
45	H, H, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	161 163

N°	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
46	H H H, H, H	1,2,3- (triméthyl)indol-5-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	179 181
47	H H H, H, H	1-Méthylindol-4-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	94 108
48	H F H, H, H	1-Méthylindol-6-yl	H	1	H	F	H	H	H	173 - 175
49	H F H, H, H	1-Méthylindol-7-yl	H	1	H	F	H	H	H	163 - 155
50	H F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	F	H	H	H	H	187 - 188
51	H F H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	F	H	H	188 199
52	H F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	3	H	H	H	H	H	177 178
53	H MeO H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	165 186
54	H, H H H, H	1-Méthylindol-7-yl	H	0	H	Me	H	Me	H	180 182
55	H, F, H, H, H,	1,2,3- (triméthyl)indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183 185
56	H, F H, H, H	1-Méthylindol-4-yl	H	1	H	F	H	H	H	197 199
57	H F H H H	1,2- (diméthyl)indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206 208
58	H F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182 184
59	H, H, MeO H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	202 206
60	MeO, H, H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	177 179
61	MeO H OMe H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	183 185
62	H, Cl, H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	201 - 202
63	H Me H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ 412
64	H, SO ₂ Me H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	221 223
65	H NO ₂ , H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ 443
66	H, F H, H, H	1-Isopropylindol- 5-yl	H	1	H	F	H	H	H	187 188
67	F H H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	184 185
68	H, iPr H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	180 191
69	H, CF ₃ , H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193 194
70	H F H, H, H	indol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	168 163
71	H OCF ₃ , H, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	188 - 189

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	n	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
72	Me H H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	204 - 205
73	H tBu H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	209 - 210
74	H NH ₂ H H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	189 191
76	H, H, Me, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	206 208
78	H, H F, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	230 231
77	H, OMe, OMe, H, H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	243 - 246
78	H, H H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	F	H	H	H	185 - 188
79	H, F H H H	1-Méthylindol-5-yl	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
80	H F H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	CF ₃	H	H	H	172 173
81	H F H, H H	1-Méthylindol-5-yl	H	2	H	F	H	H	H	178 180

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

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

Culture primaire de cellules de ganglions de racine dorsale (DRG) de rat

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1

- Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de ratons de 1 jour. Brielèvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 µg/ml gentamicine et 50 ng/ml de NGF puis déposées sur des lamelles de verre recouvertes de laminine (0.25 x 10⁶ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂ et 95% d'air. De la cytosine β-D-arabinooside (1 µM) est ajoutée 48 h après la mise en culture pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie

- Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont placées sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X. Les

chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 ml/min) à l'aide d'un distributeur de solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée.

5 Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burligh PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie) connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont

10 enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

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

15 applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule) les composés à tester sont appliqués seuls à la concentration de 10 nM pendant une durée de 4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests capsaïcine + composé sont réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la réponse capsaïcine contrôle.

20 Les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (300 nM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les plus actifs de l'invention testés à la concentration de 10 nM (voir quelques exemples dans le tableau 2).

Les composés de l'invention sont donc des antagonistes efficaces in vitro des récepteurs de type TRPV1.

25

Tableau 2

N°composé	% inhibition en patch DRG
1	56
11	48

Test d'irritation cornéenne souris

Le caractère irritant de la capsaïcine est aisément apprécié au niveau de la cornée puisque cet organe est un des plus innervés par les fibres C. Dans ce contexte, d'après

30 des expériences préliminaires l'application d'une très faible quantité de capsaïcine (2 µl à une concentration de 160 µM) à la surface de la cornée d'un animal entraîne un certain nombre de comportements stéréotypés liés à l'irritation et qu'il est facile de répertorier. Parmi ceux-ci on note clignement de l'œil, frottement de l'œil instillé par la patte avant

ipsilatérale frottement de la face avec les deux pattes avant, grattement de la face ipsilatérale par la patte arrière. La durée de ces comportements ne dépasse pas les 2 minutes d'observation, et l'animal reprend alors son activité normale. Son aspect est par ailleurs également normal. La souris n'est pas recluse dans un coin avec les poils hérissés et ne développe aucun signe observable de souffrance. On peut en conclure que la durée d'action de la capsaïcine à ces doses est inférieure à 2 minutes.

Résumé de la méthodologie

Le principe de la série d'expériences est de déterminer si les composés de l'invention peuvent influencer la réponse comportementale induite par une quantité donnée de capsaïcine. La capsaïcine est initialement diluée à 25 mM dans le DMSO et diluée, pour son utilisation finale, dans du Tween 80 à 10% dans le sérum physiologique. Il apparaît à partir d'études contrôles que dans ces conditions, le solvant n'a aucun effet.

En pratique, le produit à tester est administré par voie orale, et, avec un délai (temps de prétraitement t) qui dépend des données de pharmacocinétique, l'animal reçoit l'instillation oculaire de 2 μ l d'une solution de capsaïcine à 160 μ M préparée comme indiqué ci-dessus. Au cours d'une observation de 2 minutes suivant l'instillation, le nombre de frottements de l'œil instillé par la patte antérieure ipsilatérale est répertorié.

Pour un animal donné, le pourcentage de protection est calculé comme suit

$$P = 100 - ((\text{nombre de grattages observés} / \text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le solvant}) \times 100)$$

Ce pourcentage de protection est moyenné pour chaque groupe d'animaux (n = nombre d'animaux testés avec le composé de l'invention).

Les pourcentages de protection évalués dans ce modèle, pour les composés de l'invention les plus actifs, utilisés à la dose de 60 mg/kg (po), sont compris entre 8% et 100% (voir quelques exemples dans le tableau 3).

Tableau 3

n°composé	% P (t) à 60 mg/kg (po) - ($n = 8$)
1	26 % - (1h)
14	80% - (1h)

Les résultats de ces essais montrent que les composés les plus actifs de l'invention bloquant les effets induits par la stimulation des récepteurs TRPV1

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

21
21

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention a pour objet des médicaments qui comprennent un composé de formule (I), ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate dudit composé

5

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique notamment dans la prévention et/ou le traitement de la douleur et de l'inflammation, de la douleur chronique neuropathique (traumatique diabétique, métabolique infectieuse toxique induite par un traitement anticancéreux ou hystrogène) (ostéo-) arthritique rhumatismale, des
10 fibromyalgies de la douleur du dos de la douleur liée au cancer, de la névralgie faciale des céphalées, de la migraine de la douleur dentaire de la brûlure du coup de soleil, de la morsure ou de la piqûre, de la névralgie post-herpétique, de la douleur musculaire de la compression nerveuse (centrale et/ou périphérique), des traumatismes de la moelle et/ou du cerveau de l'ischémie (de la moelle et/ou du cerveau) de la
15 neurodégénération des accidents vasculaires hémorragiques (de la moelle et/ou du cerveau) de la douleur post-stroke

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

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les désordres gynécologiques comme la vulvodynie les douleurs liées aux salpingites, aux dysménorrhées.

25 On peut également utiliser ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir et/ou à traiter les désordres gastrointestinaux tels que le désordre du réflexe gastroesophagique l'ulcère de l'estomac, l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite l'oesophagite, la colique hépatique.

30 De même les produits de la présente invention peuvent être utiles dans la prévention et/ou le traitement des désordres respiratoires tels que l'asthme la toux la COPD la bronchoconstriction et les désordres inflammatoires. Ces produits peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona.

35 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter la dépression

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

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

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

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

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

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

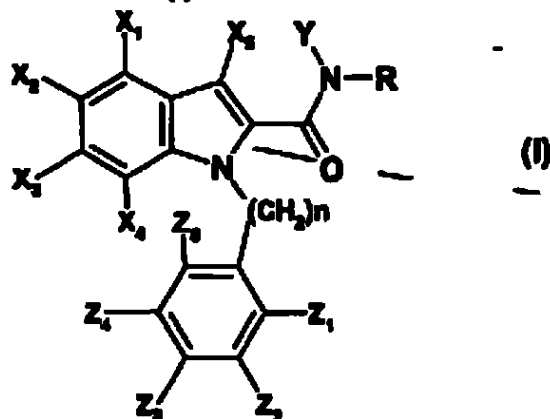
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés. De tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique

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

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

REVENDICATIONS

1 Composé répondant à la formule (I)



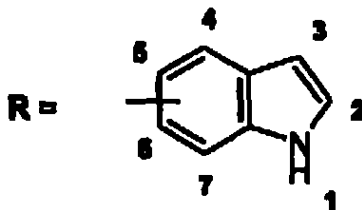
5 dans laquelle

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle C_3 - C_7 -cycloalkyle C_1 - C_6 -fluoroalkyle C_1 - C_6 -alcoxy C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro NR_1R_2 , C_1 - C_6 -thioalkyle $-S(O)-C_1$ - C_6 -alkyle $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -alkyle $SO_2NR_1R_2$ NR_3COR_4 ,

10 $NR_3SO_2R_5$ ou aryle,

X_5 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle,

R représente un groupe 4- 5- 6- ou 7-indolye



15

R étant éventuellement substitué en position 1 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C_1 - C_6 -alkyle et C_1 - C_6 -fluoroalkyle

R étant éventuellement substitué en position 4, 5 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène, les groupes C_1 - C_6 -alkyle C_1 - C_6 -fluoroalkyle,

20 C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy

Y représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle,

n est égal à 0, 1, 2 ou 3

R_1 et R_2 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle C_3 - C_7 -cycloalkyle C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkyle ou aryle, ou R_1 et

25 R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte un groupe azétidine, pyrrolidine, piperidine azépine morpholine thiomorpholine, piperazine, homopiperazine ce groupe

étant éventuellement substitué par un groupe C_1-C_8 -alkyle C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_8 -alkyle ou aryle,

R_3 et R_4 représentant, indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle ou aryle,

5 R_5 représente un groupe C_1-C_8 -alkyle ou aryle

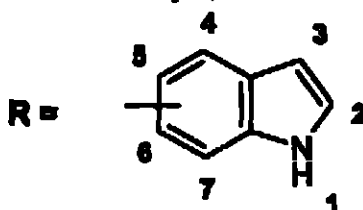
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que

10 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle C_3-C_7 -cycloalkyle C_1-C_8 -fluoroalkyle C_1-C_8 -alcoxy, C_1-C_8 -fluoroalcoxy, nitro, NR_1R_2 C_1-C_8 -thioalkyle, $-S(O)-C_1-C_8$ -alkyle $-S(O)_2-C_1-C_8$ -alkyle ou aryle,

X_6 représente un atome d'hydrogène ou un groupe C_1-C_8 -alkyle,

R représente un groupe 4- 5- 6- ou 7-Indolyle,



15

R étant éventuellement substitué en position 1 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes C_1-C_8 -alkyle,

Y représente un atome d'hydrogène,

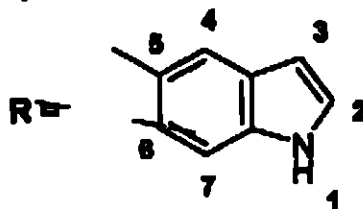
n est égal à 0, 1 2 ou 3,

20 R_1 et R_2 représentant, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène,

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

3 Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que

R représente un groupe Indol-5-yle



25

R étant éventuellement substitué en position 1 2 et/ou 3 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes C_1-C_8 -alkyle et C_1-C_8 -fluoroalkyle,

R étant éventuellement substitué en position 4 5 6 et/ou 7 par un ou plusieurs groupes choisis parmi les atomes d'halogène les groupes C_1-C_8 -alkyle C_1-C_8 -fluoroalkyle

30 C_1-C_8 -alcoxy C_1-C_8 -fluoroalcoxy

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que X_2 et/ou X_3 sont différents d'un atome d'hydrogène,

5 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que X_5 représente un atome d'hydrogène,

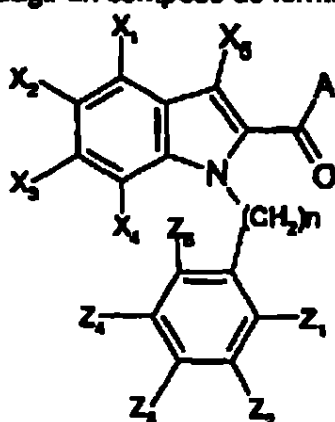
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

10

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

à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

15 7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)



(IV)

dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A représente un groupe C_1 - C_7 -alcoxy

20 avec un amidure du composé de formule générale (V)



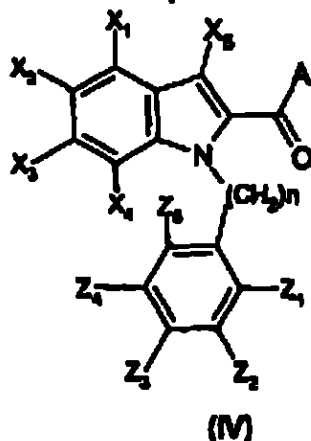
(V)

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

au reflux d'un solvant, l'amidure du composé de formule générale (V) étant préparé par

25 action préalable du triméthylaluminium sur les aminoindoles de formule générale (V).

8 Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on transforme un composé de formule générale (IV)



- 5 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A représente un groupe hydroxy en chlorure d'acide par action du chlorure de thionyle au reflux d'un solvant puis en ce que l'on fait réagir en présence d'une base, le composé de formule générale (IV) obtenu, dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 et n sont tels que définis
- 10 dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A représente un atome de chlore, avec l'aminoindole de formule générale (V),



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

- 15 ou bien en ce que l'on effectue une réaction de couplage entre un composé de formule générale (IV) dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et A représente un groupe hydroxy et l'aminoindole de formule générale (V), dans laquelle R et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 en présence d'un agent de couplage et
- 20 d'une base, dans un solvant.

9 Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

25

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

pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

11 Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

12 Utilisation d'un composé de formule (I) selon la revendication 11, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur et l'inflammation, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastrointestinaux, des désordres respiratoires, le psoriasis, le prurit, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, ou à traiter la dépression.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de publicación internacional
9 Marzo 2006 (09 03 2006)



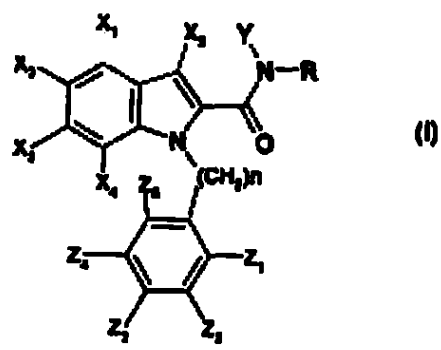
(10) Numero de publicación internacional
WO 2006/024776 A1

- (81) Clasificación Internacional de Patentes⁷
C07D 289/42 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
- (21) Numero de solicitud internacional
PCT/FR2005/002014
- (22) Fecha de presentación internacional
2 Agosto 2005 (02 08 2005)
- (25) Idioma de la presentación.
Francois
- (26) Idioma de la publicación
Francois
- (30) Datos de prioridad
0408852 5 Agosto 2004 (05 08 2004) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.)
SANOFI-AVENTIS (FR/FR); 174 avenue de France, 75013 Paris (FR).
- (72) Inventores o
(73) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.)
DUBOIS, Laurent (FR/FR); 132, avenue de la Résistance, F-92150 La Plasse-Robinson (FR).
EVANNO, Yannick (FR/FR)

- 6, domaine des Aulnes, F 78830 Bullion (FR) EVEN, Luc (FR/FR); 77 rue Lecourbe, F 75015 Paris (FR).
- (74) Agente
MONAIN, Patrice Sanco-Avesta, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR)
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW) Euroasática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

(Sigue en la página siguiente)

(84) Título: DERMADOS DE N-(1H-INDOLIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de fórmula general (I); (I) en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxil C₁-C₄, fluoroalcoxil C₁-C₄, cloro C₁(O)NR₁R₂, nitró, NR₁R₂. Los grupos C₁-C₄, -S(O)-, alquilo C₁-C₄, -S(O)-, alquilo C₁-C₄, SO₂NR₁R₂, NR₁COR₂, NR₁SO₂R₂, o arilo X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄. R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-ladillo opcionalmente sustituido; Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, n es igual a 0, 1, 2 o 3. R₁ y R₂ representan, independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄, o arilo o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que los lleva un grupo azetidina, piperidina, piperidina, azepina, morfolina, tetrahidro, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilo C₁-C₄ o arilo. R₃ y R₄ representan, independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄ o arilo. R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₄ o arilo, en estado de base o de sal de ácido o un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

WO 2006/024776 A1

WO 2006/024776 A1

Europeas (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace
referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice
regular del Boletín PCT.

Publicada

— Con informe de búsqueda internacional.

Derivados de *N*-(1*H*-indolil)-1*H*-indol-2-carboxamidas su preparación y su aplicación en terapéutica

La invención tiene por objeto los compuestos derivados de *N*-(1*H*-indolil) 1*H*-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores de tipo TRPV1 (o VR1)

Ya se conocen los compuestos descritos en el documento WO-A-03049702 útiles en el tratamiento de enfermedades en las que están implicados los receptores del tipo VR1

Existe constantemente la necesidad de encontrar y desarrollar productos que presenten una buena actividad *in vivo*

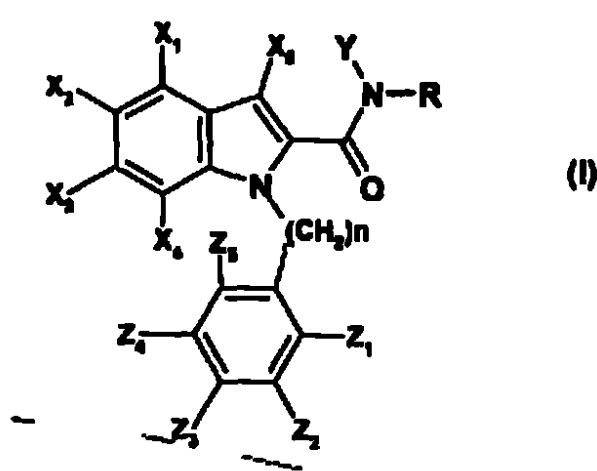
La invención responde a este objetivo proponiendo nuevos compuestos que presentan una afinidad antagonista *in vitro* e *in vivo* por los receptores de tipo VR1

Un primer objeto de la invención se refiere a los compuestos que responden a la fórmula general (I) descrita a continuación

Otro objeto de la invención se refiere a procedimientos de preparación de los compuestos de la fórmula general (I)

Otro objeto de la invención se refiere a la utilización de los compuestos de la fórmula general (I) principalmente en medicamentos o en composiciones farmacéuticas.

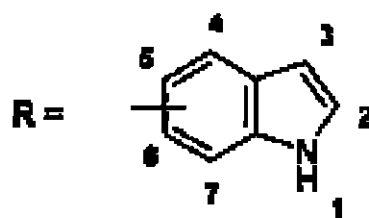
Los compuestos de la invención responden a la fórmula general (I)



en la que

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, clano C(O)NR₁R₂, nitro NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo ,
X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆

R representa un grupo 4- 6- o 7-indolilo



estando R opcionalmente sustituido en posición 1 2 y/o 3 con uno o varios grupos
5 elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆

estando R opcionalmente sustituido en posición 4 5 6 y/o 7 con uno o varios grupos
elegidos entre átomos de halógeno grupos alquilo-C₁-C₆ fluoroalquilo-C₁-C₆ alcoxi-
C₁-C₆ fluoroalcoxi C₁-C₆

Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆

10 n es igual a 0 1 2 ó 3

R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₇ cicloalquil C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ o arilo o formando
juntos R₁ y R₂ con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo azetidina, pirrolidina
piperidina, azepina, morfolina tiomorfolina piperazina, homopiperazina, estando este
15 grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆ cicloalquilo C₃-C₇ cicloalquil
C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ o arilo

R₃ y R₄ representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo C₁-C₆ o arilo

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo

20

En el marco de la presente invención se entiende por

C₁-C₂ en el que t y z puedan tomar los valores de 1 a 6, una cadena carbonada que
puede tener de t a z átomos de carbono, por ejemplo C₁-C₂ una cadena carbonada
que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;

25 - alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplos se
pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo isobutilo, tercbutilo,
pentilo, etc.

un cicloalquilo: un grupo carbonado cíclico. A título de ejemplo, se pueden citar
los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc;

30 - un fluoroalquilo: un grupo alquilo en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han
sustituido por un átomo de flúor

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

un fluoroalcoxi: un grupo alcoxi en el cual uno o varios átomos de hidrógeno se han

sustituido con un átomo de flúor

un tioalquilo un radical S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente

un arilo un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono

- 5 Como ejemplos de grupos arilos se pueden citar los grupos fenilo o naftilo
un átomo de halógeno: flúor cloro bromo o yodo

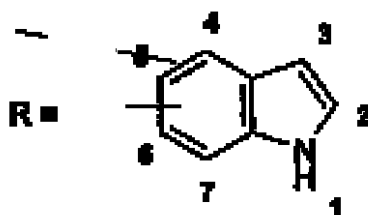
Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en estado de bases o de sales de adición a ácidos. Tales sales de adición forman parte de la invención.

- 10 Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) forman igualmente parte de la invención.

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

- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que
- 20 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno más particularmente un flúor bromo o cloro o un grupo alquilo- C_1 - C_{10} más particularmente un metilo propilo isopropilo secbutilo terbutilo pentilo cicloalquilo C_3 - C_7 más particularmente un ciclopentilo o un ciclohexilo
- 25 fluoroalquilo- C_1 - C_2 más particularmente un CF_3 , alcoxi- C_1 - C_6 más particularmente un metoxi o un etoxi fluoroalcoxi- C_1 - C_{10} más particularmente un OCF_3 , nitró NR_1R_2 , tioalquilo- C_1 - C_{10} más particularmente un tiometiló $-S(O)-$ alquilo- C_1 - C_{10} $-B(O)_2$ alquilo C_1 - C_{10} más particularmente un $-B(O)_2$ CH_3 o arilo más particularmente fenilo y/o
- 30 X_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_1 - C_{10} más particularmente un metilo, y/o

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo- C_1 - C_{10} y más particularmente metilo o isopropilo y/o

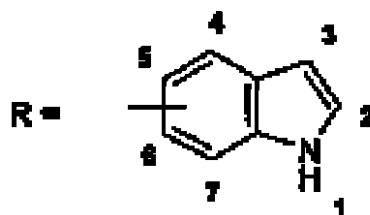
- 35 Y representa un átomo de hidrógeno y/o

n es igual a 0, 1, 2 ó 3

R_1 y R_2 representan independientemente uno de otro un átomo de hidrógeno.

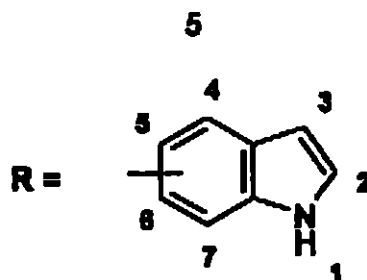
Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales

- X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno, más particularmente un flúor, bromo o cloro, o un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente un metilo, propilo, isopropilo, secbutilo, tercbutilo, pentilo, cicloalquilo- C_3-C_7 , más particularmente un ciclopentilo o un ciclohexilo, fluoroalquilo- C_1-C_6 , más particularmente un CF_3 , alcoxi- C_1-C_6 , más particularmente un metoxi o un etoxi, fluoroalcoxi C_1-C_6 , más particularmente un OCF_3 , nitratoalquilo- C_1-C_6 , más particularmente un tometilo, $S(O)_2$ -alquilo- C_1-C_6 , $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , más particularmente un $-S(O)_2-CH_3$, o arilo, más particularmente fenilo, y/o X_4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 , más particularmente un metilo, y/o
- R representa un grupo 4-6-6 o 7-indolilo



- estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo- C_1-C_6 y más particularmente metilo, y/o
- Y representa un átomo de hidrógeno, y/o
- n es igual a 0, 1, 2 ó 3.

- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un tercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:
- X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_7 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi- C_1-C_6 , grupo $C(O)NR_1R_2$, nitrato NR_1R_2 , toalquilo C_1-C_6 , $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ o arilo
- X_5 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6
- R representa un grupo 4-5-6 o 7-indolilo



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆,
estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆
Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
n es igual a 0, 1, 2 ó 3

R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₂ o arilo o formando juntos R₁ y R₂ con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₂ o arilo

R₃ y R₄ representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo

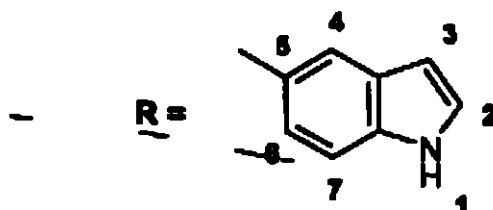
con la condición de que

cuando Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan simultáneamente átomos de hidrógeno

entonces n es igual a 2 ó 3.

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

R representa un grupo indol-5-ilo



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-

C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆

Siendo $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ y n, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo o tercer subgrupo anterior.

- 5 Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_2 y/o X_3 son diferentes de átomo de hidrógeno.

Siendo $X_1, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R_1, Y, n, R_2, R_3, R_4$ y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero o

- 10 cuarto subgrupo anterior.

Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_5 representa un átomo de hidrógeno.

- 15 Siendo $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R, Y, n, R_1, R_2, R_3, R_4$ y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero, cuarto o quinto subgrupo anterior.

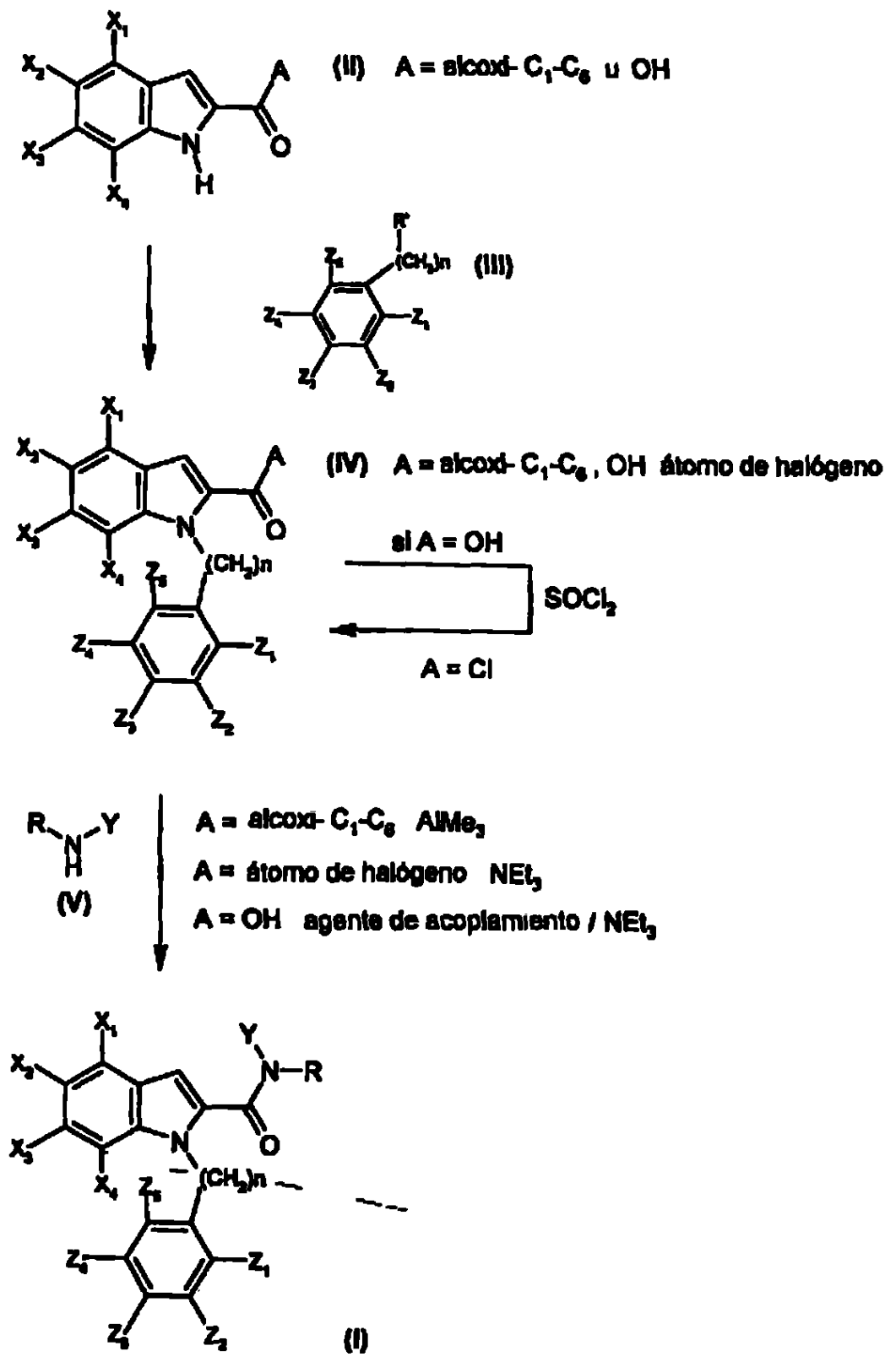
- Entre los compuestos de fórmula (I) objeto de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los cuales Y representa un átomo de hidrógeno,

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, R$. Siendo n, R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 tal como se definen en la fórmula general (I) anterior o tal como se definen en el primero, segundo, tercero, cuarto, quinto o sexto subgrupo anterior.

- 25 Conforme a la invención se pueden preparar compuestos de fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado en el esquema 1 que sigue.

- Según el esquema 1, los compuestos de fórmula general (IV) pueden obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula general (II) en la que X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior y A representa un grupo alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo con un compuesto de fórmula general (III) en la que Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior y R representa un átomo de bromo, de yodo, un grupo tosilato o cualquier otro grupo equivalente.

Esquema 1



Cuando $n = 1 \ 2 \ \text{ó} \ 3$ el compuesto de fórmula general (III) pueda ser un halogenuro de s alquilo tal como un bromuro de bencilo ($n = 1$ Kotasa T, *Bioorg.Med.Chem* 1997 5 (3)

507) o un yoduro de fenetilo ($n = 2$ Abramovitch R. *Synth Commun* 1995, 25 (1) 1) y la reacción puede realizarse en presencia de una base tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como la dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetona.

- 9 Cuando $n = 0$ el compuesto de fórmula general (III) es un yoduro o un bromuro de arilo y la reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre 80°C y 250°C , en presencia de un catalizador a base de cobre tal como bromuro de cobre u óxido de cobre así como de una base tal como carbonato de potasio (Murakami Y. *Chem Pharm Bull* 1995, 43 (8) 1281). Se pueden utilizar igualmente las condiciones más suaves descritas en S.L. Buchwald *J Am Chem Soc* 2002, 124, 11684.

- Alternativamente, los compuestos de fórmula general (IV) en la que $n = 0$ pueden obtenerse por reacción del compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III) de tipo ácido borónico ($n = 0$, $R = \text{B}(\text{OH})_2$) en presencia de una base tal como trietilamina o piridina así como diacetato de cobre, por analogía con protocolos descritos en W.W.K.R. Madorski *Tetrahedron* 1999, 55, 12757.

Los compuestos de fórmula general (II) están disponibles en el mercado o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel *Synthesis* 1995, 2, 186 et F.M. Williams *J Med Chem* 1993, 36 (9), 1291 por ejemplo).

- En el caso de indoles de fórmula general (IV) en la que A representa un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, el compuesto de fórmula general (I) se obtiene por reacción de un compuesto de fórmula general (IV) tal como se ha obtenido anteriormente con un amido del compuesto de fórmula general (V) en la que R e Y son tal como se han definido en la fórmula general (I) anterior a reflujo de un disolvente tal como tolueno. El amido del compuesto de la fórmula general (V) se prepara por acción previa del trimetilaluminio sobre los aminoindoles de la fórmula general (V).

- En el caso de indoles de fórmula general (IV) en la que A representa un grupo hidroxilo, la función ácido carboxílico puede transformarse previamente en halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo a reflujo de un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano. El compuesto de la fórmula general (I) se obtiene entonces por reacción del compuesto de la fórmula general (IV) en la que A representa un átomo de cloro con el aminoindol de la fórmula general (V) en presencia de una base tal como trietilamina.

- Alternativamente, el indol de fórmula general (IV) en la que A representa un grupo hidroxilo puede acoplarse con el aminoindol de fórmula general (V) en presencia de un agente de acoplamiento tal como diaziquilcarbodiimida, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi tripirrolidinofosforano, dietilanolofosfonato o cualquier otro agente de

acoplamiento conocido por el experto en la técnica en presencia de una base como la trietilamina en un disolvente tal como dimetilformamida

Los aminoindoles de fórmula general (V) se preparan según procedimientos descritos en la bibliografía tales como en I T Forbes *J Med Chem* 1993, 36 (8) 1104 (Y = H) I T

5 Forbes WO9205170 (Y = alquilo)

En el esquema 1 los compuestos de fórmula (II) (III) y (V) y los demás reactivos cuando no se describe su modo de preparación están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía o bien pueden prepararse según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

10 Los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) y (I) en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representan un grupo clavo o un anillo pueden obtenerse por una reacción de acoplamiento catalizada por un metal tal como paladio realizada sobre los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) o (I) correspondientes en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representa un átomo de bromo

15 Los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) y (I) en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representan un grupo C(O)NR₁R₂ pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) o (I) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representa un grupo clavo según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica

20 Los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) y (I) en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representan un grupo S(O)_n-alquilo o S(O)₂-alquilo pueden obtenerse por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) o (I) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representa un grupo tioalquilo C₁-C₆ según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica

25 Los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) y (I) en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representan un grupo NR₁R₂, NR₃COR₄ o NR₃SO₂R₄ pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmulas generales (II), (IV) o (I) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representa un grupo nitró por ejemplo por

30 reducción luego acilación o sulfonilación según métodos que se describen en la bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica

Los compuestos de fórmulas generales (II) (IV) y (I) en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y/o Z_5 representan un grupo SO₂NR₁R₂ pueden obtenerse por un método análogo al descrito en *Pharmazie* 1990, 45 346 o según métodos que se describen en la

35 bibliografía o que son conocidos por el experto en la técnica

Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y solo sirven para ilustrar la presente

Invención. Los números de los compuestos de los ejemplos reenvían a los dados en la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis CL-EM (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas), los espectros IR y RMN confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

5 Ahí se indica los reactivos químicos utilizados en los ejemplos están todos disponibles en el mercado.

Ejemplo 1 (Compuesto N° 1)

***N*-(1-metil-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida**

10

1.1 1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita una suspensión de 0.492 g (2.8 mmol) de 1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, 0.683 g (2.86 mmol) de bromuro de 3-trifluorometilbencil y 0.898 g (6.5 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida durante 24 h a 80°C. Se añide la mezcla de
15 reacción se vierte sobre una mezcla de agua helada y acetato de etilo. Después de decantación se separa la fase orgánica y luego se lava dos veces con 50 mL de agua y luego con 50 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y a continuación se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 0.8 g de un aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

20

1.2 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-yl)-1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°1)

Se añiden gota a gota a 0°C una disolución de 0.231 g (1.58 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.* 1993, 36 (8), 1104) en 15 ml de tolueno a una
25 disolución de 0.93 ml (1.87 mmol) de trimetilaluminio (2 M en tolueno) en 5 ml de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añiden 0.5 g (1.44 mol) de 1-(3-trifluorometilbencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 1.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción a continuación por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se
30 lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de diclorometano, a continuación se reconstituye en isopropanol.

35 Se obtienen así 0.33 g de producto.

Punto de fusión: 189 – 190 °C

R M N ¹H (DMSO D₆) ppm δ (ppm): 3.75 (s, 3H), 5.93 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)

Ejemplo 2 (Compuesto N°2)

5 N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxamida

2.1 5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una disolución de 1 g (5.23 mmol) de ácido 5-metoxi-1H-indol-2-carboxílico en 52 mL de etanol se añaden gota a gota 1.91 mL (26.15 mmol) de cloruro de tionilo con
10 agitación a 0 °C. Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas, a continuación se enfría y se concentra a presión reducida. Se retoma el residuo con 100 mL de acetato de etilo y se lava esta disolución con dos veces 50 mL de agua, a continuación con 50 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión
15 reducida. Se obtienen 1.2 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.2 5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 0.306 g de hidruro de sodio en 10 mL de dimetilformamida se añade gota a gota una disolución de 1.2 g (5.47 mmol) de 5-metoxi-1H-indol-2-
20 carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1, en 50 mL de dimetilformamida. Se agita la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación se añaden 1.01 mL (6.57 mmol) de bromuro de 3-trifluorometilbencilo y se mantiene la agitación durante 4 horas adicionales. Se vierte la mezcla de reacción en 200 mL de agua helada y 100 mL de acetato de etilo. Después de decantación se separa la fase orgánica y a continuación se
25 lava tres veces con 50 mL de agua y a continuación con 50 mL de una disolución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 2 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

30 2.3 N-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-metoxi-1-(3-trifluorometilbencil)-1H-indol-2-carboxamida (compuesto n°2)

Se añaden gota a gota a 0 °C una disolución de 0.278 g (1.91 mmol) de 1-metil-1H-5-aminoindol (I. T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36 (8), 1104) en 15 mL de tolueno a una
35 disolución de 1.59 mL (3.18 mmol) de trimetilaluminio (2 M en tolueno) en 10 mL de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0.6 g (1.69 mmol) de 1-(3-trifluorometilbencil)-5-metoxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.2. Se calienta la mezcla a 50 °C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición

de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el producto resultante por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo, a continuación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0.55 g de producto.

Punto de fusión 176 – 177 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), ppm δ (ppm) 3.8 (s, 3H) 3.89 (s, 3H) 5.9 (s, 2H) 6.49 (d, 1H), 7.2 (m, 8H) 7.48 (m, 2H) 7.9 (m, 2H)

Ejemplo 3 (Compuesto N°3)

N-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

3.1 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita una suspensión de 0.207 g (1 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo de 0.173 g (1.2 mmoles) de cloruro de 3-fluorobencilo y de 0.276 g (2 mmoles) de carbonato de potasio en 10 mL de dimetilformamida durante 24 horas a 60°C. Luego se enfría la mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de agua helada y acetato de etilo. Después de decantación se separa la fase orgánica, luego se lava dos veces con 50 mL de agua luego con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 0.195 g de un aceite utilizado tal cual en la etapa siguiente.

3.2 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°3)

Se añaden gota a gota a 0°C, una disolución de 0.146 g (0.7 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (I.T. Forbes *J. Med. Chem.* 1993 36 (8) 1104) en 15 ml de tolueno a una disolución de 0.7 ml (1.4 mmoles) de trimetilaluminio (2 M en tolueno) en 3 ml de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0.195 g (0.62 moles) de 5-fluoro-1-(3-trifluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 3.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 ml de agua y a continuación se recoge con 100 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N con dos veces 50 ml de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión

reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano. Se obtienen 0.152 g de producto.

Punto de fusión = 187 - 189 °C

R M N ¹H (DMSO D₆) ppm δ (ppm) 3.77 (s, 3H) 5.87 (s, 2H) 6.38 (d, 1H) 7 (m, 4H)

5 7.32 (m, 7H), 7.98 (s, 1H)

Ejemplo 4 (Compuesto N°30)

***N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida**

10 4.1 Ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se agita una suspensión, en 200 mL de dimetilformamida, de 128.8 g (0.8 mol) de ácido 1*H*-indol-2-carboxílico, de 159.2 g (0.8 mol) de 4-bromocumeno, de 111.6 g (0.808 mol) de carbonato de potasio y de 8 g (0.1 mol) de óxido de cobre a reflujo durante 24 horas. Después de enfriamiento se añaden 6 L de agua a la suspensión beis obtenida. Se filtra la suspensión a continuación se recoge el insoluble con 1 L de una disolución de ácido clorhídrico 6N. Se extrae esta mezcla con 500 mL de diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Después de secado a presión reducida se obtienen 204.4 g de un sólido blanco que se utiliza como tal en la etapa siguiente.

20 Punto de fusión = 203 - 204 °C

4.2 Cloruro de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se agita una disolución de 111 mg (0.4 mmol) de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico obtenido en la etapa 5.1 y de 90 microlitros (1.2 mmol) de cloruro de tionilo en 2 mL de dicloroetano, durante 3 horas a reflujo. El medio de reacción se concentra a presión reducida. Se obtienen un residuo que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

4.3 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 30)

30 Se agita una disolución de 119 mg (0.4 mmol) de cloruro de ácido 1-(4-isopropilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico obtenido en la etapa 5.2, 70 mg (0.48 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol y 110 microlitros (0.8 mmol) de trietilamina en 2 mL de tetrahidrofurano durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, se recoge con 20 mL de agua y 50 mL de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se lava con 50 mL de ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía

sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 0,133 g de producto.

Punto de fusión 178 – 179 °C

R M N ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 1.39 (d, 6H), 3.05 (sept, 1H), 3.8 (s, 3H) 6.4 (d, 1H) 7.29 (m, 11H) 7.78 (m, 3H)

Ejemplo 5 (Compuesto N 4)

***N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida**

10 5.1 Ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico

El compuesto puede prepararse según un método análogo al descrito en la etapa 4.1 del ejemplo 4 reemplazando el 4-bromocumeno con el 3-bromo- α,α -trifluorotolueno.

5.2 *N*-(1-metil-1*H*-indol-5-il)-1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxamida

15 Se agita una disolución de 2 g (6.55 mmol) de ácido 1-(3-trifluorometilfenil)-1*H*-indol-2-carboxílico (preparado por analogía al método descrito en la etapa 4.1 del ejemplo 4) 1.14 g (7.86 mmol) de 1-metil-1*H*-5-aminoindol (LT Forbes *J Med Chem* 1983 36 (8) 1104) 1.2 mL (7.86 mmol) de dietilcianofosfonato y 2.03 mL (14.41 mmol) de trietilamina en 20 mL de dimetilformamida durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentra

20 la mezcla de reacción a presión reducida, a continuación se recoge con 50 mL de agua. Se extrae esta disolución con dos veces 50 mL de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo obtenido por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo.

25 Se aíslan 1,97 g de producto.

Punto de fusión 225 – 226 °C

R M N ¹H (DMSO *d*₆), ppm δ (ppm): 3.78 (s, 3H) 6.41 (d, 1H) 7.05 (d, 1H) 7.28 (m, 3H) 7.7 (m, 7H)

Ejemplo 6 (Compuesto N°41)**N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxamida****6.1 1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo**

- 5 Se agita una mezcla de 0.2 g (0.73 mmol) de 5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo de 0.24 g (1.46 mmol) de ácido 3-isopropilfenilborónico de 0.2 g (1.1 mmol) de diacetato de cobre y de 0.12 mL (1.46 mmol) de piridina en 5 mL de diclorometano en presencia de tamiz molecular de 4 Å, durante 4 días a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre 100 mL de agua y 50 mL de diclorometano. Se separa la fase orgánica, se
- 10 lava con ácido clorhídrico 1N, se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílica eluyendo con una mezcla de ciclohexano y acetato de etilo. Se obtienen 0.1 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

- 15 **6.2 N-(1-metil-1H-indol-5-il)-1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxamida (compuesto n°41)**

- Se añaden gota a gota 0°C una disolución de 0.0493 g (0.34 mmol) de 1-metil-5-amino-1H-indol (I.T. Forbes, *J. Med. Chem.* 1993, 36 (8), 1104) en 5 mL de tolueno a una disolución de 0.28 mL (0.56 mmol) de trimetilaluminio (2M en tolueno) en 2 mL de
- 20 tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0.1 g (0.28 mol) de 1-(3-isopropilfenil)-5-trifluorometiloxi-1H-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 6.1. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 mL de agua y a continuación se recoge con 100 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N, con dos veces 50 mL de agua y
- 25 a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de sílica eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de acetato de etilo. a continuación se recristaliza en isopropanol. Se obtienen 0.136 g de producto.

- 30 **Punto de fusión: 164 – 165 °C**

RMN ¹H (DMSO-*d*₆), ppm: δ (ppm): 1.22 (dxs, 6H), 2.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 6.38 (d, 1H), 7.4 (m, 11H), 7.9 (m, 2H)

Ejemplo 7 (Compuesto N°70)***N*-(1*H*-indol-5-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida**

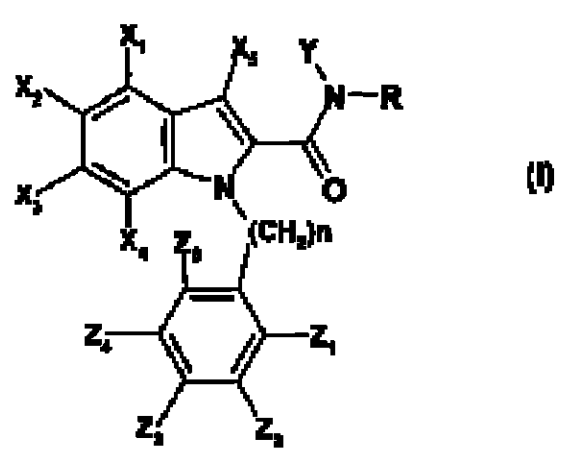
Se añade gota a gota a 0°C una disolución de 0.46 g (3.49 mmoles) de 5-amino-1*H*-indol en 50 mL de tolueno a una disolución de 4.76 mL (9.51 mmoles) de trimetilaluminio (2M en tolueno) en 10 mL de tolueno. Después de 15 minutos de agitación se añade 1g (3.17 moles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo obtenido en la etapa 3.1 del ejemplo 3. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Se hidroliza la mezcla de reacción por adición de 10 mL de agua y a continuación se recoge con 100 mL de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 100 mL de ácido clorhídrico 1N con dos veces 50 mL de agua y a continuación con 50 mL de una solución saturada de cloruro de sodio. Se seca la disolución sobre sulfato de magnesio, se filtra y luego se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y diclorometano. Se obtienen 0.7 g de producto.

Punto de fusión = 158 - 163 °C

R.M.N. ¹H (DMSO *d*₆) ppm δ (ppm): 5.87 (s, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.31 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 10.98 (s, 1H)

- La Tabla 1 que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula general (I) según la invención. En esta tabla la columna PF incluye los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C). Cuando los productos se han aislado en forma de sólido amorfo o de aceite, se caracterizan en la columna por su masa ([M]⁺).
- Me, MeO, EtO, n-Pr, i-Pr, s-Bu, t-Bu representan respectivamente grupos metilo, metoxi, etoxi, propilo, isopropilo, secbutilo, terbutilo.

Table 1



5

Nº	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ , X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (C)
1	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	189 190
2	H,MeO, H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	176 177
3	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	187 189
4	H H H H, H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	CF ₃	H	H	H	225 226
5	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	142 144
6	H Me H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	195 196
7	H H H H, H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	H	H	H	182 184
8	H H, MeO H, H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	160 161
9	H Cl H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	205 206
10	MeO H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	215 217
11	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	188 191
12	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	CF ₃	H	H	220 221
13	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	Cl	199 200
14	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	Me	H	H	H	161 163
15	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	MeO	H	H	H	[MH] ⁺ 428
16	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃ O	H	H	H	173 174
17	H F H, H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	t-Bu	H	H	217 218
18	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	Cl	H	H	H	171 172

244
44

N°	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
19	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	F	H	H	224 225
20	H H ₂ H ₂ H ₂ H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	SiMe ₃	H	H	73 74
21	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	s-Bu	H	H	191 192
22	H MeO H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	H	H	H	168 168
23	H ₂ H Me H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	i-Pr	H	H	147 - 148
24	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	n-pentilo	H	H	[MH] ⁺ 436
25	H H ₂ H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	ciclopentilo	H	H	221 222
26	H H ₂ H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	Ph	H	H	184 186
27	H ₂ H H ₂ H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	CF ₃	H	H	233 235
28	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	n-Pr	H	H	144- 146
29	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	H	H	H	88- 88
30	H H ₂ H H ₂ H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	i-Pr	H	H	178 179
31	H H H H ₂ H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	i-Bu	H	H	169 170
32	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	ciclohexilo	H	H	227 229
33	H ₂ H ₂ H ₂ H ₂ H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	EtO	H	H	94 95
34	H ₂ H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	H	Cl	H	H	[MH] ⁺ 400
35	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	F	H	[MH] ⁺ 434
36	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	F	H	H	H	H	204 - 206
37	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	CF ₃ O	H	H	198 199
38	H F H ₂ H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	Br	H	H	209 210
39	H H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	Me	H	H	148 150
40	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	H	H	H	H	159 159
41	H CF ₃ O H H ₂ H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	i-Pr	H	H	H	184 185
42	H CF ₃ H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	CF ₃	H	H	H	197 198
43	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	CF ₃	H	H	H	131 132
44	H CF ₃ H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	181 - 182
45	H H H ₂ H H	1-metilindol-5-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	161 163
46	H H H ₂ H H	1,2,3 (trimetil)indol-5-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	179 - 181
47	H H H H H	1-metilindol-4-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	94 106

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ X ₅	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
48	H, F H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	173 175
49	H F H H H	1-metilindol 7-ilo	H	1	H	F	H	H	H	185 186
50	H F H H H	1 metilindol-5-ilo	H	2	F	H	H	H	H	187 188
51	H, F H H H	1 metilindol-5-ilo	H	2	H	H	F	H	H	188 189
52	H F H H H	1-metilindol 5-ilo	H	3	H	H	H	H	H	177 178
53	H MeO H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	188 188
54	H H H H H	1 metilindol 7-ilo	H	0	H	Me	H	Me	H	180 182
55	H F H H H	1 2 3 (trimetil)indol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	189 185
56	H F, H H H	1 metilindol-4-ilo	H	1	H	F	H	H	H	187 189
57	H, F H H H	1 2-(dimetil)indol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	208 208
58	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	H	t-Bu	H	H	182 184
59	H H MeO H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	202 205
60	MeO, H H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	177 178
61	MeO H OMe H, H	1-metilindol 5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	183 185
62	H Cl H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	201 202
63	H Me H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ 412
64	H, SO ₂ Me, H H, H	1-metilindol 5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	221 223
65	H NO ₂ H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	[MH] ⁺ 443
66	H, F H H H	1-Isopropilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	187 188
67	F H H, H H	1-metilindol 5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	184 185
68	H iPr H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	180 191
69	H CF ₃ H, H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H	H	H	193 - 194
70	H F H, H H	Indol 5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	158 153
71	H OCF ₃ H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	188 189
72	Me, H H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	204 - 205
73	H, tBu H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	209 210
74	H, NH ₂ H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	189 191
75	H, H, Me H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	208 - 209

N°	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄	R	Y	N	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Z ₅	PF (°C)
76	H H F H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	230 231
77	H ₂ OMe OMe, H, H	1 metilindol-5 ilo	H	1	H	F	H	H	H	243 246
78	H, H H H H H	1 metilindol-5-ilo	H	1	H	F	H	H	H	185 189
79	H F H H H	1-metilindol-5-ilo	H	1	H	H	H	H	H	193 184
80	H F H, H H	1-metilindol-5 ilo	H	2	H	CF ₃	H	H	H	172 173
81	H F H, H H	1-metilindol-5-ilo	H	2	H	F	H	H	H	178 180

Los compuestos de la invención se han sometido a ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* que han puesto en evidencia su interés como sustancias con actividades terapéuticas

9

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

Cultivo primario de células de ganglios de la raíz dorsal (denominado abreviadamente DRG por sus iniciales en el idioma inglés) de rata:

Las neuronas de DRG expresan naturalmente el receptor TRPV1

- 10 Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de 1 día. Brevemente después de disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se resuspenden en un medio de cultivo basal de Eagle que contiene 10 % de suero de ternera fetal, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, gentamicina 100 µg/ml y 50 ng/ml de NGF, después se depositan sobre
- 15 cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina (0.25 x 10⁶ células por cubreobjeto) que se ponen a continuación en cajas de 12 pocillos Corning. Las células se incuban a 37 °C en atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO₂ y 95 % de aire. Se añadió cloasma β-D-arabinosida (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo para prevenir el desarrollo de las células no neuronales. Las laminas se transfirieron a las cámaras experimentales
- 20 para los estudios de análisis de potencial de membrana (denominado patch clamp en el idioma inglés) después de 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología.

Las cámaras de medida (volumen 800 µl) que contienen la preparación celular se sitúan sobre la platina de un microscopio invertido (Olympus IMT2) equipado de ópticas

- 25 Hoffman (Modulación Contrast Nueva York) y se observan con aumento de 400X. Las cámaras son continuamente perfundidas por gravedad (2.5 ml/min) con ayuda de un distribuidor de soluciones que acepta 8 entradas y cuya salida única, constituida por un tubo de polietileno (abertura 500 µm) está situada a menos de 3 mm de la célula.

estudiada. Se utilizó la configuración 'célula entera' de la técnica de patch-clamp. Las pipetas de vidrio borosilicato (resistencia 5-10 MOhm) se aproximan a la célula gracias a un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se registran con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city California) conectado a un PC pilotado por los programas informáticos de Pclamp8 (Axon Instrument). Las trazas de corriente se registraron sobre papel y se digitalizaron simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se adquirieron sobre el disco duro del PC.

La aplicación de una solución de capsaicina 300 nM provocó sobre las células de DRG (voltaje fijado a -70 mV) una corriente catódica entrante. Con el fin de minimizar la desensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un período de control (estabilización de la respuesta de capsaicina sola), los compuestos a ensayar se aplican solos a la concentración de 10 nM durante 4 a 5 minutos, a lo largo de los cuales se realizan varios ensayos de capsaicina + compuesto (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta de capsaicina control.

Los porcentajes de inhibición de la respuesta de capsaicina (300 nM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a la concentración de 10 nM (véanse algunos ejemplos en la tabla 2).

Los compuestos de la invención son pues antagonistas eficaces *in vitro* de los receptores de tipo TRPV1.

Tabla 2

N° compuesto	% de inhibición en patch DRG
1	58
11	48

25 Ensayo de irritación córnea en ratón

El carácter irritante de la capsaicina se aprecia fácilmente a nivel de la córnea porque este órgano es uno de los más inervados por las fibras C. En este contexto, después de experiencias preliminares, la aplicación de una cantidad muy débil de capsaicina (2 µl a una concentración de 160 µM) a la superficie de la córnea de un animal entraña un cierto número de comportamientos estereotipados ligados a la irritación y de los que es fácil preparar índices. Entre estos, se nota: guiño de ojo, frotamiento del ojo instilado por la pata delantera ipsilateral, frotamiento de la cara con las dos patas delanteras, rascamiento de la cara ipsilateral con la pata trasera. La duración de estos comportamientos no sobrepasa los 2 minutos de observación y el animal retorna entonces su actividad normal. Su aspecto es además igualmente normal. El ratón no

está recluido en un rincón con los pelos erizados y no desarrolla ningún signo observable de sufrimiento. Se puede concluir que la duración de la acción capsaicina a esas dosis es inferior a 2 minutos.

Resumen de la metodología.

- 5 El principio de la serie de experiencias es determinar si los compuestos de la invención pueden influir en la respuesta conductual inducida por una cantidad dada de capsaicina. La capsaicina se diluyó inicialmente a 25 mM en DMSO y se diluyó para su utilización final en Tween 80 al 10 % en suero fisiológico. Parece, a partir de los estudios de controles, que en estas condiciones el disolvente no tiene ningún efecto.
- 10 En la práctica, el producto a ensayar se administra por vía oral, y con un plazo (tiempo de pretratamiento t) que depende de los datos de farmacocinética, el animal recibe la instilación ocular de 2 µl de una solución de capsaicina a 160 µM preparada como se ha indicado anteriormente. A lo largo de una observación de 2 minutos siguiendo la instilación se registra el número de frotamientos del ojo instilado por la pata anterior ipsilateral

Para un animal dado el porcentaje de protección se calculó como sigue

$$P = 100 - ((\text{número de rascamientos observados} / \text{número medio de rascamientos del grupo tratado con el disolvente}) \times 100)$$

Se hace la media de este porcentaje de protección para cada grupo de animales (n = número de animales ensayados con el compuesto de la invención)

Los porcentajes de protección evaluados en este modelo para los compuestos de la invención más activos utilizados a la dosis de 60 mg/kg (po), están comprendidos entre 8 % y 100 % (véanse algunos ejemplos en la tabla 3)

Tabla 3

Nº compuesto	% P - (t) a 60 mg/kg (po) - (n = 8)
1	26% - (1h)
14	60 % - (1 h)

Los resultados de estos ensayos muestran que los compuestos más activos de la invención bloquean los efectos inducidos por la estimulación de los receptores TRPV1

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

Así según otro de sus aspectos la invención tiene por objeto medicamentos que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato de dicho compuesto

- 5 Estos medicamentos encuentran su empleo en terapéutica principalmente en la prevención y/o tratamiento del dolor y de la inflamación, dolor crónico neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por un tratamiento anticanceroso o iatrogénico), (ostéo-) artrítico, reumático, las fibromialgias, el dolor de espalda, el dolor ligado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental,
- 10 quemaduras, golpes de sol, mordeduras o picaduras, neuralgia post-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración de accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor post-ictus.

- Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la preparación de un
- 15 medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos urológicos tales como hiperactividad de la vejiga, hiperreflexia vesical, inestabilidad vesical, incontinencia micción de urgencia, incontinencia urinaria, cistitis, cólico nefrítico, hipersensibilidad pélvica y dolor pélvico.

- Los compuestos de la invención pueden utilizarse para la preparación de un
- 20 medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos ginecológicos como la vulvodinia, los dolores ligados a salpingitis, a dismenorrea.

- Se pueden utilizar igualmente estos productos para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos gastrointestinales tales como el trastorno del reflejo gastroesofágico, úlcera de estómago, úlcera de duodeno, dispepsia funcional,
- 25 colitis SII (síndrome del intestino irritable), enfermedad de Crohn, pancreatitis, esofagitis, cólico hepático.

- Iguualmente, los productos de la presente invención pueden ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos respiratorios tales como el asma, la tos, la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (denominada abreviadamente COPD por
- 30 sus iniciales en el idioma inglés), la broncoconstricción y los trastornos inflamatorios.

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

Los compuestos de la invención se pueden utilizar igualmente para la preparación de un medicamento destinado a tratar la depresión.

35

Según otro de estos aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto según la invención. Estas composiciones farmacéuticas contienen una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o

~~50~~
50

solvato de dicho compuesto así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable

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

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral sublingual subcutánea intramuscular intravenosa tópica, local intratraqueal intranasal, transdérmica o rectal, el principio activo de la fórmula (I) anterior, o su sal solvato o hidrato eventual se puede administrar bajo la forma unitaria de administración, en mezcla con excipientes farmacéuticos clásicos a los animales y a los seres humanos para profilaxis o tratamiento de los trastornos o enfermedades citadas anteriormente

Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras polvos gránulos y disoluciones o suspensiones orales las formas de administración sublingual, bucal intra-traqueal intraocular intranasal por inhalación las formas de administración tópica, transdérmica subcutánea intramuscular o intravenosa las formas de administración rectal y los implantes Para la aplicación tópica se pueden utilizar los compuestos según la invención en cremas, geles pomadas o lociones.

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

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

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

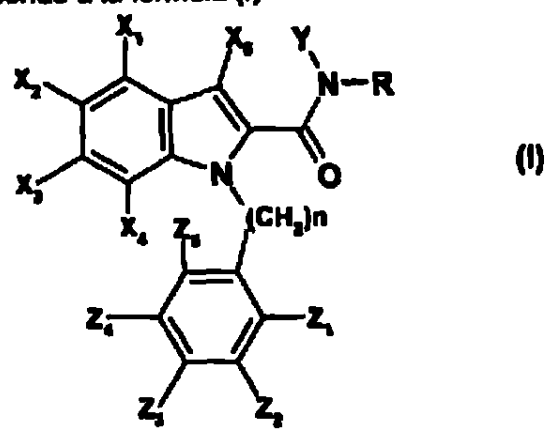
Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención Según la práctica habitual la dosis apropiada para cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración el peso y la respuesta de dicho paciente

La presente invención, según otro de sus aspectos se refiere igualmente a un método de tratamiento de las patologías indicadas antes que comprende la administración a un paciente, de una dosis eficaz de un compuesto según la invención, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o hidratos o solvatos.

— — —

REIVINDICACIONES

1 Compuesto que responde a la fórmula (I)

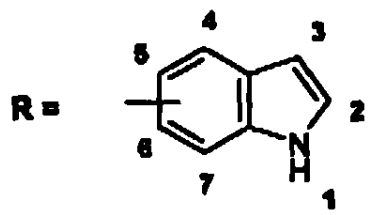


5 en la que

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, ciano C(O)NR₁R₂, nitro NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo

10 X₅ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆

R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo



15 estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆

20 Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
n es igual a 0, 1, 2 ó 3

R₁ y R₂ representan independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₆, o arilo o formando juntos R₁ y R₂ con el átomo de nitrógeno que los porta un grupo azetidina, pirrolidina,

25 piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina estando este

grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilo C_1-C_6 o arilo

R_3 y R_4 representan independientemente el uno del otro un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o arilo

5 R_5 representa un grupo alquilo C_1-C_6 o arilo

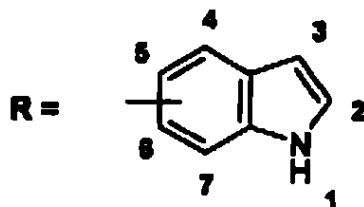
en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

2 Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque

10 $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ y Z_5 representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 , cicloalquilo- C_3-C_7 , fluoroalquilo- C_1-C_6 , alcoxi- C_1-C_6 , fluoroalcoxi- C_1-C_6 , nitro, NR_1R_2 , tioalquilo- C_1-C_6 , $-S(O)-$ alquilo- C_1-C_6 , $-S(O)_2-$ alquilo- C_1-C_6 o arilo

X_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6

15 R representa un grupo 4-, 5-, 6- o 7-indolilo,



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos alquilo- C_1-C_6

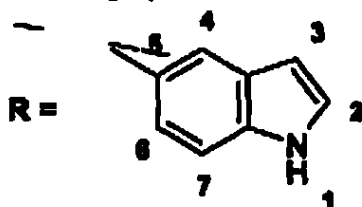
Y representa un átomo de hidrógeno;

20 n es igual a 0, 1, 2 ó 3

R_1 y R_2 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno

en el estado de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato

25 3 Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque R representa un grupo indol-5-ilo



estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo- C_1-C_6 y fluoroalquilo- C_1-C_6

estando R opcionalmente sustituido en posición 4 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆

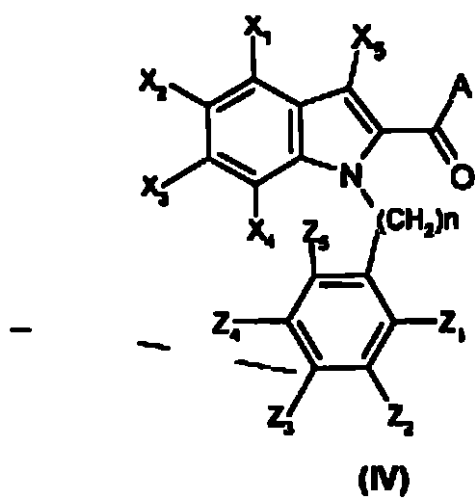
en el estado de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato

4. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque X₂ y/o X₃ son diferentes de un átomo de hidrógeno en el estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato

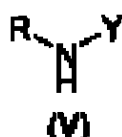
5. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado por que X₅ representa un átomo de hidrógeno en el estado de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato.

6. Compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 caracterizado por que Y representa un átomo de hidrógeno en el estado de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato

7. Un procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV)



en la que X₁, X₂, X₃, X₄, X₅, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo alcoxi C₁-C₄ con un amiduro del compuesto de la fórmula general (V)

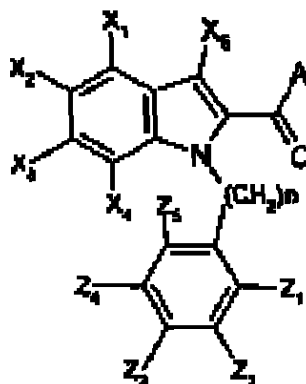


en la que R e Y son tales como los definidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1

a reflujo de un disolvente, preparándose el amido del compuesto de fórmula general

5 (V) por acción previa de trimetilaluminio sobre los aminoindoles de fórmula general (V)

8. Un procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1 caracterizado porque se transforma un compuesto de la fórmula general (IV)



(IV)

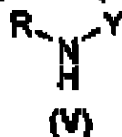
10

en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo hidroxil

en cloruro de ácido por acción del cloruro de tionilo a reflujo de un disolvente,

luego porque se hace reaccionar en presencia de una base el compuesto de fórmula

15 general (IV) obtenido en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un átomo de cloro con el aminoindol de fórmula general (V)



20 en la que R e Y son tales como los definidos en la fórmula general (I) según la reivindicación 1

o bien porque se efectúa una reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (IV) en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y A representa un grupo hidroxil

y el aminoindol de fórmula general (V), en la que R e Y son tal como se han definido en

25 la fórmula general (I) según la reivindicación 1 en presencia de un agente de acoplamiento y de una base en un disolvente

9. Un medicamento caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I)
- 5 10. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1
12. La utilización de un compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 11 para la
 15 preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor y la inflamación los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona o a tratar la depresión.

COW 14775841 039-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/002014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D209/42 A61K31/404 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum data entered: searched (classification systems followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documents searched other than minimum documentation: to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, MPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/049702 A (AMGEN INC BO, YUNXIN, Y, CHAKRABARTI, PARTHA, P, CHEN, NING, DOHERTY) 19 June 2003 (2003-06-19) abstract examples 76 78-82	1 9-12

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

- A documents defining the generic state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * documents published on or after the international filing date
- L documents which may throw doubts on priority claimed or which is used to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)
- O document, relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but after the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention 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 cited documents, each contribution 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

5 December 2005

Date of making of the international search report

15/12/2005

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office P.O. Box 1
NL - 6900 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 343-2340, Te. 31 851 40 41
Fax (+31-70) 340-3218

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/002014

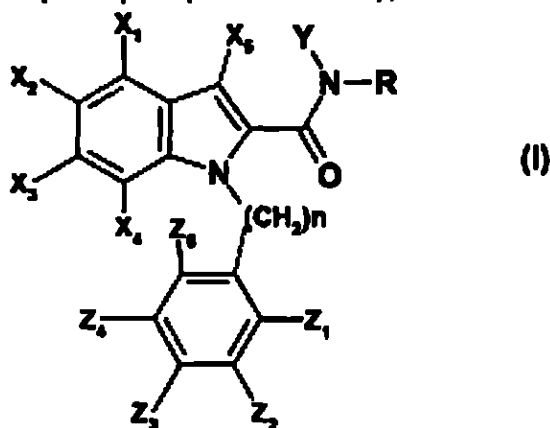
58

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family number(s)	Publication date
WO 03049702	A	19-06-2003	AU	2002364549 A1	23-06-2003
			CA	2468544 A1	19-06-2003
			EP	1463714 A2	06-10-2004
			JP	2005518371 T	23-06-2005

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07 11027 (22) Fecha de solicitud: 05/02/2007 (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0408852 05/08/2004 FR		(51) Int Cl: C07D 209/42 (71) Solicitante(s): SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es): LAURENT DUBOIS Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha de entrada en fase nacional: 05/03/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02/08/2005 No de solicitud PCT/FR2005/002014		(87) Publicación Internacional Fecha: 09/03/2006 N° publicación: WO 2006/024776 A1	
(54) Título: DERIVADOS DE N-(1H-INDOLIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA			

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



en la que

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ representan independientemente uno del otro un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, cicloalquilo-C₃-C₇, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆, cloro, C(O)NR₁R₂, nitró, NR₁R₂, tioalquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, -S(O)-alquilo-C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, AR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ o arilo.
X₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆.
R representa un grupo 4- 5- 6- o 7-indolilo.

estando R opcionalmente sustituido en posición 1, 2 y/o 3 con uno o varios grupos elegidos entre los grupos alquilo-C₁-C₆ y fluoroalquilo-C₁-C₆.

estando R opcionalmente sustituido en posición 4, 5, 6 y/o 7 con uno o varios grupos elegidos entre átomos de halógeno, grupos alquilo-C₁-C₆, fluoroalquilo-C₁-C₆, alcoxi-C₁-C₆, fluoroalcoxi-C₁-C₆.

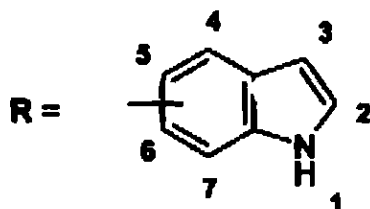
Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; n es igual a 0, 1, 2 ó 3.

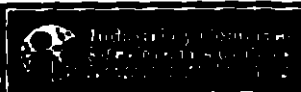
R₁ y R₂ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇, alquilo C₁-C₆ o arilo; o formando juntos R₁ y R₂ con el átomo de nitrógeno que los porta, un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azapirina, morfolina, homomorfina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilo C₁-C₆ o arilo.

R₃ y R₄ representan, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo.

R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆ o arilo.

en el estado de base o de sal de adición a un ácido así como en el estado de hidrato o de solvato.





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Tecnologías S.A.
Calle 10 No. 10-10

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1 CD		
2 DVD		
3 REVISTA		
4 LIBRO		
5 PERIODICO		
6 DISQUETES		
7 SOBRE DE MANILA		
8 SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	2	
9 SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	1	
10 OTROS.		

Observaciones. Sobre con Arte fino

60

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 07-011027-00000-0000
Fec: 2007-08-05 *21 13 Sep 2020 NUESTRAS
Tm 11 PATENTEM!
Ene 378 *ASENACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fec: 07-01

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

117 C.A. 1985-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA C7 349
FEC: 22 "E 2007"

***** DESIGNACION *****

DEPARTAMENTO	TIPO PAGO	MONEDA	CREDITO	No. C/C	FECHA P/C	OTROS
DEPARTAMENTO	CONTRIBUCION	BANCO PLAZA	500.000.000	50.000.000	22/08/07	33, 14.800.000

***** CONCEPTOS *****

CANT.	CONCEPTOS	EXCEPCION	OTROS CONCEPTOS
1	50005-01-01 DEPARTAMENTOS	TRIBUTOS DE SEL. DE DEPARTAMENTO	482,000.00
		TOTAL	482,000.00

SUB TOTAL DE LA RENTA Y DEDUCCIONES

RESPONSABLE _____

RECIBO DE CASH POLICIA EN EL DEPARTAMENTO _____

COLO 14795 841 0392



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[4]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- ◆ Descripción de la invención [4]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA []

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

05 FEB. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax. 360 52 20
E-mail: info@aic.gov.co
www.aic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

63

Bogotá,
2020

Destinatario:
VIVERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOPI-AVENTIS

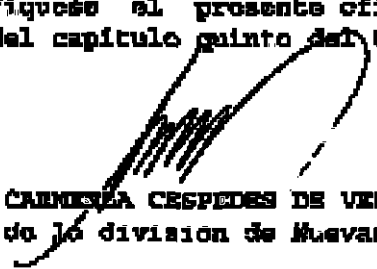
REFERENCIA	Radicación No	7 11027
	Solicitud internacional	PCT/PR2005/002014
	Fecha inicio fase nacional	05/03/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No	2596

Como resultado del examen de forma realizado con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCP) regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio se le comunica que

1 La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante (Art 26 k) Decisión 486

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 parará su prolación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2 literal e) del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No 10 de 2001.


ALIX CAMACHO CRESPO DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 FEB. 2007
lcc