

Industria y Comercio

Organización CSA Ltda

DF

SUPERINTENDENCIA



Organización CSA Ltda



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-79295

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICICLICAS QUE CONTIENEN

UN RESTO BENCIMIDAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/437, 31/4188

71. SOLICITANTE

SANOFLI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079295- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 17:16:21
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 209

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)**1. Laurent BUBOIS**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**3. Luc EVEN**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**5. André MALANDA**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**7. Nathalie RAKOTOARISOA**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**2. Yannick EVANNO**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**4. Catherine GILLE**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia**6. David MACHNIK**
20 Avenue Raymond Aron,
92160 Antony,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/000183Fecha: 1º de febrero de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/088277 A1Fecha: 9 de agosto de 2007

6

Título (54)**DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICICLICAS QUE CONTIENEN UN**
RESTO BENCIMIDAZOL, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

7

Clasificación Internacional (51) C07D 235/002

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR

(32) Fecha

3 de febrero de 2006

(31) Número de Solicitud

06/01007

9

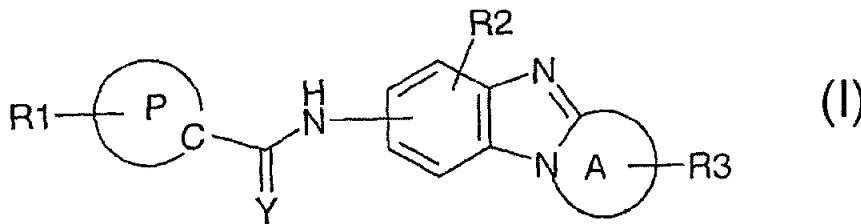
Comprobante de pago No.: 08-58,103**Fecha:** 21 de julio de 2008

10

Anexos:

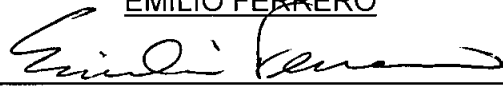
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión 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 FERREROFIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/088277 A1

Descripción:

Páginas 68 en el idioma original

Páginas 73 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.
4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 43 N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

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

SANOFLI-AVENTIS

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

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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

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

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the same by the Circulo Industrial Property and against the competition, to the effect that (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above manners they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit

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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this

en/in

por/by

Firma

Signature

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

ATTESTE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française

Le présent acte public

2. - a été signé par M. Koenig

3. - agissant en qualité de NOTAIRE

4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

5. - à Paris

le 21 JUIN 2005

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

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau

Le. signature

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOFIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 JUL 2008

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

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

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

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

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

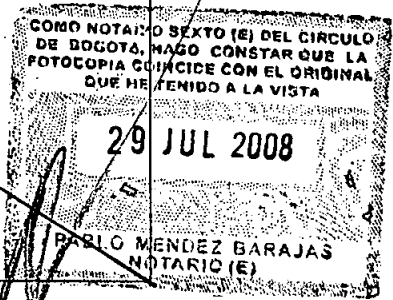
Etabli et signé à Paris
 Le 20/06/05

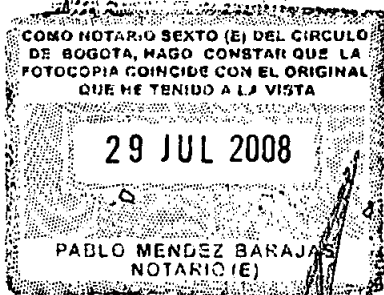
Le Notaire
 (signature – cachet)



APOSTILLE
 (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

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





ATTESTATION
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *M. K. K. K.*

3. - agissant en qualité de *Notaire*

4. - est revêtu du sceau de *Act. E. T. D. B.*

ATTESTE

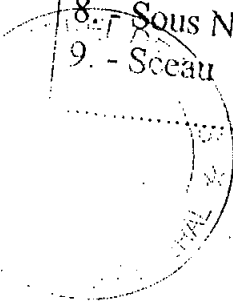
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

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

8. - Sous N° *8.1.9.03*

9. - Sceau

Le. *[Signature]*



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de

Marcus Jacobi

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

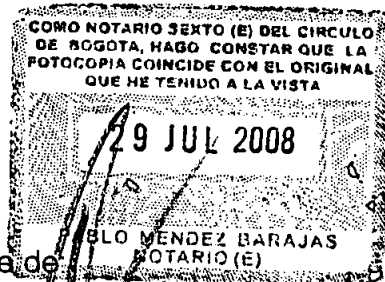
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 1448 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



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

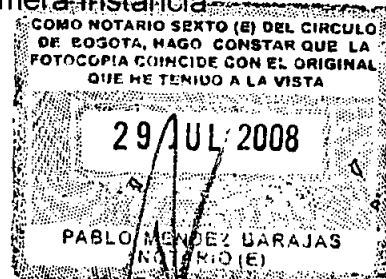
APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

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

Certifica

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

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.



10- Firma: (Ilegible)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Signature]
M. EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
BOGOTÁ, 8 DE JULIO DE 2005
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

UCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sanin Samir
CUNA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEREA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

29 JUL 2008

PARLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

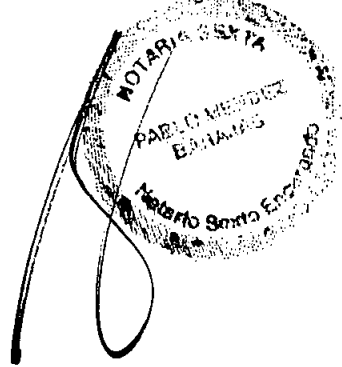
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES FIR
MA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES/SON AUTENTICA(S)

12 JUL 2005



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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
9 août 2007 (09.08.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/088277 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 235/02 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/000183

(22) Date de dépôt international : 1 février 2007 (01.02.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

06/01007 3 février 2006 (03.02.2006) FR

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

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : DUBOIS
Laurent [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets

Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). GILLE, Catherine [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). RAKOTOARISOA, Nathalie [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

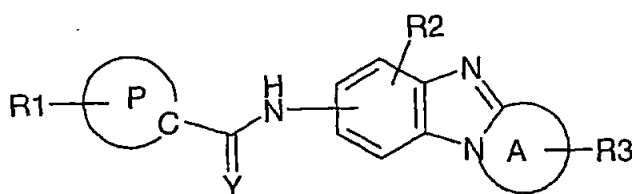
(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel;
Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: TRICYCLIC N-HETEROARYL-CARBOXAMIDE DERIVATIVES CONTAINING A BENZIMIDAZOLE UNIT, METHOD FOR PREPARING SAME AND THEIR THERAPEUTIC USE

(54) Titre : DÉRIVÉS DE N-HETEROARYL-CARBOXAMIDES TRICYCLIQUES CONTENANT UN MOTIF BENZIMIDAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE



(I)

(57) Abstract: The invention concerns tricyclic N-heteroaryl-carboxamide derivatives containing a benzimidazole unit, of general formula (I) wherein: A represents, with the C-N bond of the benzimidazole unit to which it is bound, a 4- to 7-membered monocyclic heterocycle or a monocyclic heteroaryl containing from one to three heteroatoms selected

among O, S or N, including the nitrogen atom of the benzimidazole unit; P represents a 8-, 9-, 10-, 11-membered bicyclic heterocycle or a bicyclic heteroaryl, comprising 1 to 6 heteroatoms selected among N, O or S; R₁ represents one to four atoms or groups, identical or different; Y represents an oxygen or sulfur atom; R₂ represents a hydrogen atom, a halogen atom, a C₁C₆-alkyl, C₃-C₇-cycloalkyl, C₃-C₇-cycloalkyl-C₁-C₃-alkylene, C₁C₆-fluoroalkyl or C₁C₆-alkoxy group; R₃ represents from one to three atoms or groups, identical or different; in base or acid addition salt state as well as in hydrate or solvate form. The invention also concerns a method for preparing the compounds and their therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention concerne les dérivés de N-hétéroaryl-carboxamides tricycliques contenant un motif benzimidazole, de formule générale (I) dans laquelle A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 4 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ; P représente un hétérocycle bicyclique ou hétéroaryle bicyclique à 8-, 9-, 10- ou 11 chaînons, comprenant de 1 à 6 hétéroatomes sélectionnés parmi N, O et S ; R_i représente de un à quatre atomes ou groupes, identiques ou différents ; Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ; R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁C₆-fluoroalkyle ou C₁C₆-alkoxy ; R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate. L'invention concerne également un procédé de préparation des composés et leur application en thérapeutique.

WO 2007/088277 A1

WO 2007/088277 A1



CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

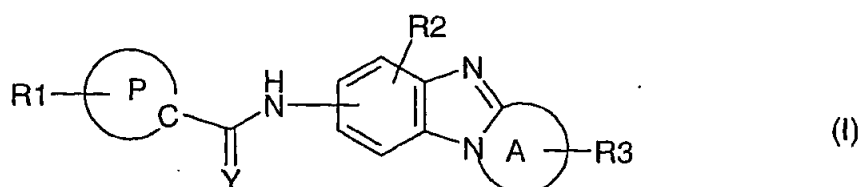
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DÉRIVÉS DE N-HÉTÉROARYL-CARBOXAMIDES TRICYCLIQUES CONTENANT UN MOTIF BENZIMIDAZOLE, LEUR PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION EN THÉRAPEUTIQUE

5 L'invention se rapporte à des dérivés de N-hétéroaryl-carboxamides tricycliques contenant un motif benzimidazole, leur préparation et leur application en thérapeutique.

L'invention a pour objet des composés dérivés de N-hétéroaryl-carboxamides tricycliques contenant un motif benzimidazole, qui présentent une activité antagoniste ou agoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de types TRPV1 (ou VR1).

L'invention a pour objet les composés répondant à la formule (I)



dans laquelle :

15

A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 4 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;

20

P représente un hétérocycle bicyclique ou hétéroaryle bicyclique à 8-, 9-, 10- ou 11 chaînons, comprenant de 1 à 6 hétéroatomes sélectionnés parmi N, O et S ; P étant lié au groupe -C(Y)- par un atome de carbone ;

à la condition que, lorsque A représente un hétérocycle saturé à 7 chaînons, P est différent du groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, du groupe 1-benzopyran-2-one, du groupe isoindole ;

R₁ représente de un à quatre atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe oxo, thio, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, arylthio-C₁-C₆-alkyle, hétéroarylthio-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy,

30

2

C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-,
 5 C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio ;

les dits groupes hétéroaryle ou aryle de R₁ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

- 10 à la condition que lorsque R₁ est attaché à un atome d'azote de P, alors R₁ est différent d'un atome d'halogène, d'un groupe oxo, thio, cyano, nitro, SF₅, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thioaryle, thiohétéroaryle, C₁-C₆-alcoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -NR₆COR₇ et NR₆SO₂R₈ ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

15

R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

- R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis
 20 parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;

ou

- 25 R₃ représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-,
 30 C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;

- 35 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle ;

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

10

R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

ou R₆ et R₇ forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote

15 et le groupe C(O) qui les portent ;

R₈ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

ou R₆ et R₈ forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote

20 et le groupe S(O)₂ qui les portent ;

R₉ représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy

25 ou hétéroarylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène.

30 Dans les composés de formule générale (I) :

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

- le ou les atomes d'azote peuvent être sous forme oxydée (N-oxyde).

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

compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

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

5

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

10 Les composés de formule (I) peuvent également exister 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.

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

- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- C_1-C_z : une chaîne carbonée pouvant avoir de t à z atomes de carbone où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7 ; par exemple C_1-C_3 est une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- 20 un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiobutyle, pentyle, etc ;
- un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe $C_{1,3}$ -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de
- 25 carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- un cycloalkyle : un groupe alkyle 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
- 30 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 ou alkyle-thio : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que
- 35 précédemment défini ;
- un aryle : un groupe aromatique mono- ou bicyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes

phényle ou naphthyle ;

- un hétérocycle : un groupe mono-, bi- ou tricyclique, saturé ou partiellement insaturé, de 5 à 17 chaînons, comprenant de 1 à 8 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

A titre d'exemples d'hétérocycle monocyclique, on peut citer les groupes azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, dihydro-oxazolyle, dihydrothiazolyle, dihydroimidazolyle, dihydropyrrolyle ou tétrahydropyridinyle ;

à titre d'exemples d'hétérocycle bicyclique, on peut citer les groupes indolinyle, isoindolinyle, dihydrobenzofuranyle, dihydrobenzothiophényle, dihydrobenzoxazolinyne, dihydroisobenzofuranyle, dihydrobenzimidazolyle, dihydroisobenzothiazolyle, dihydroquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, dihydroisoquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle, dihydrobenzoxazinyle, benzothiazinyle, dihydrobenzothiazinyle, dihydroquinazolinyle, tétrahydroquinazolinyle, dihydroquinoxalinyle, tétrahydroquinoxalinyle, dihydrophtalazinyle, tétrahydrophtalazinyle, tétrahydrobenzazépinyle, tétrahydrobenzo[1,4]diazépinyle, tétrahydrobenzo[1,4]oxazépinyle ou tétrahydrobenzo[1,4]thiazépinyle ;

à titre d'exemples d'hétérocycle tricyclique, on peut citer les groupes dihydroimidazo[1,2-a]benzimidazolyle, dihydropyrrolo[1,2-a]benzimidazolyle, tétrahydropyrido[1,2-a]benzimidazolyle ou dihydrothiazolo[1,2-a]benzimidazolyle, tétrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazolyle, tétrahydrodiazépino[1,3][1,2-a]benzimidazolyle, dihydrooxazino[1,4][4,3-a]benzimidazolyle, tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazolyle ;

- un hétéroaryle : un groupe mono-, bi- ou tricyclique aromatique de 5 à 14 chaînons contenant de 1 à 8 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N.

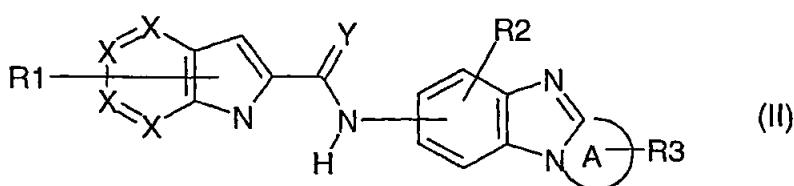
A titre d'exemples d'hétéroaryle monocyclique, on peut citer les groupes imidazolyle, pyrazolyle, thiazolyle, oxazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, furanyle, thiophényle, oxadiazolyle, thiadiazolyle, triazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, triazinyle ;

à titre d'exemples d'hétéroaryle bicyclique, on peut citer les groupes indolyle, isoindolyle, benzofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzofuranyle, isobenzothiazolyle, pyrrolo[2,3-c]pyridinyle, pyrrolo[2,3-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-b]pyridinyle, pyrrolo[3,2-c]pyridinyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, cinnolinyle, quinazolinyle ou quinoxalinyle ;

à titre d'exemples d'hétéroaryle tricyclique, on peut citer les groupes pyrido[1,2-a]benzimidazolyle, thiazolo[1,2-a]benzimidazolyle ou imidazo[1,2-a]benzimidazolyle, pyrimido[1,2-a]benzimidazolyle, pyrazino[1,2-a]benzimidazolyle ;

- « oxo » signifie « =O » ;
- « thio » signifie « =S ».

Parmi les composés de l'invention, un premier groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (II)

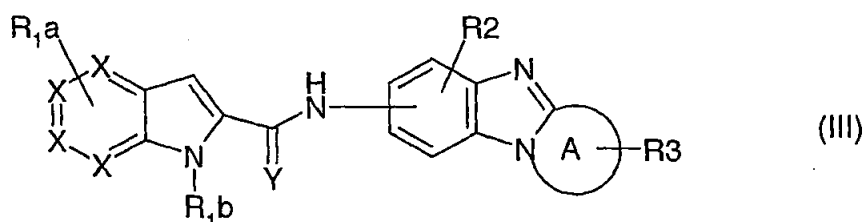


dans laquelle :

X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 2 ;

- 10 R₁, R₂, R₃, Y et A étant tels que définis dans la formule générale (I), R₁ pouvant être lié au motif à 6 éléments ou à 5 éléments du bicyclic.

Parmi les composés de l'invention, un deuxième groupe de composés est constitué par les composés de formule (III)



dans laquelle :

R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;

- 20 R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène ;

lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

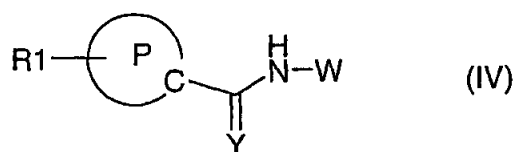
- 25 R₉ représente un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, hétéroaryle, NR₄R₅, arylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, R₄R₅N-C₁-C₃-

- 30 alkylène ;

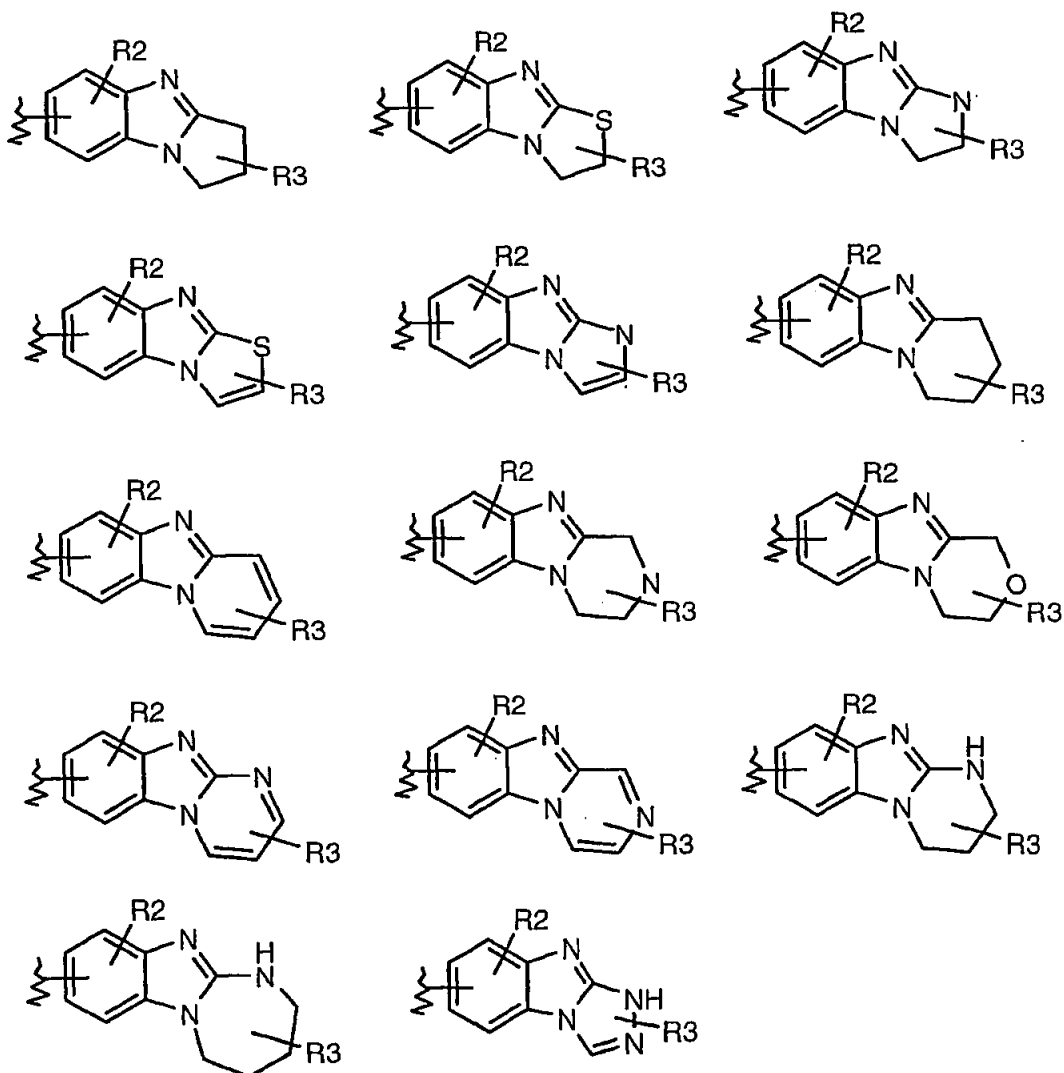
R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A, X et Y étant tels que définis dans la formule générale (II).

Parmi les composés de l'invention, un troisième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (IV) :

5



dans laquelle W est un hétérocycle tricyclique ou un hétéroaryle tricyclique choisi parmi :



10 R_1 , R_2 , R_3 , P et Y étant tels que définis dans la formule générale (I).

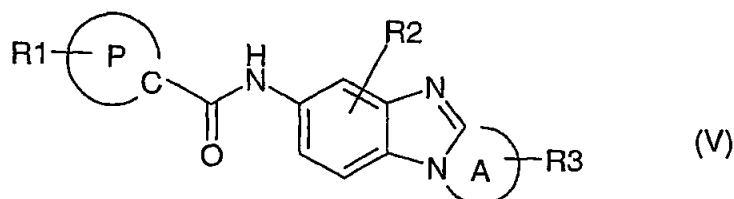
Parmi les composés de l'invention, un quatrième groupe de composés est constitué par

WO 2007/088277

PCT/FR2007/000183

8

les composés de formule générale (V)



dans laquelle :

R₁, R₂, R₃, A et P sont tels que définis dans la formule générale (I).

5

Parmi les composés de l'invention, un cinquième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (V) dans laquelle

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis
10 parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy ou hydroxyle, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;

ou

R₃ représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis
15 parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryl-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;

R₁, A et P étant tels que définis dans la formule générale (I).

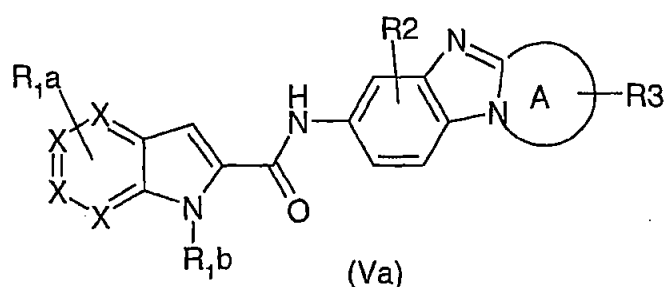
Parmi les composés de l'invention, un sixième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (V) dans laquelle

20 A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;

R₁, R₂, R₃ et P étant tels que définis dans la formule générale (I).

25

Parmi les composés de l'invention, un septième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (Va) dans laquelle



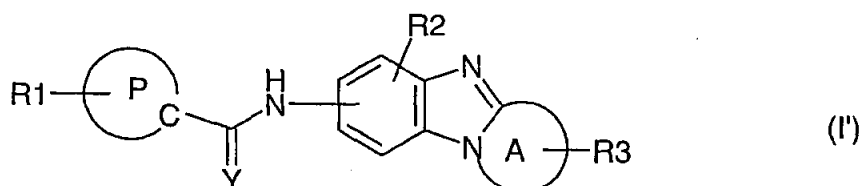
- A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un ou deux hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;
- 5 X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 1 ;
- R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, plus particulièrement fluor, brome, chlore, ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, éthyle, isopropyle, 10 tertibutyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy, C₁-C₆-thioalkyle, plus particulièrement SCH₃, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, plus particulièrement -SO₂CH₃, NR₄R₅, nitro ;
- R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement pyridinyloxy-éthyle, aryl-C₁-C₃- 15 alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement benzyloxyéthyle, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, plus particulièrement R₄R₅NC(O)CH₂-, aryle, plus particulièrement phényle, hétéroaryle, plus particulièrement pyridinyle, aryl-C₁-C₆-alkylène, plus particulièrement benzyle ou naphthylméthyle, phényléthyle, phénylpropyle, ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène, plus particulièrement pyridinylméthyle, pyridinyléthyle, pyridinylpropyle, thiazolylméthyle, 20 pyrimidinylméthyle, quinolinylméthyle, quinoxalinylméthyle, furanyleméthyle, pyrazinylméthyle, benzothiazolylméthyle ;
- lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- 25 R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement méthoxy, ou hydroxyle, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;
- ou
- R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe 30 C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, plus particulièrement (CH₃)₃C-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;
- R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle ou éthyle ;
- ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidine 35 ou morpholine ;
- R₉ représente un atome d'halogène, plus particulièrement de fluor ou de chlore, ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle, C₁-C₆-alcoxy, plus particulièrement

méthoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, plus particulièrement trifluorométhyle, aryle, plus particulièrement phényle, hétéroaryle, plus particulièrement imidazolyle, NR₄R₅, arylthio, plus particulièrement phénylthio, lesdits groupes aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement méthyle.

5

Parmi les composés de l'invention, un huitième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) dans laquelle à la fois R₁ et/ou R₂ et/ou R₃, et/ou A, et/ou P et/ou Y sont tels que définis dans les groupes ci-dessus.

10 Parmi les composés de l'invention, un neuvième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I')



15 dans laquelle

A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 4 à 7 chaînons, contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;

20 P représente un hétérocycle bicyclique ou hétéroaryle bicyclique à 8-, 9-, 10- ou 11 chaînons, comprenant de 1 à 6 hétéroatomes sélectionnés parmi N, O et S ;
à la condition que, lorsque A représente un hétérocycle saturé à 7 chaînons, P est différent du groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane et du groupe 1-benzopyran-2-one ;

25 R₁ représente de 1 à 4 atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe oxo, thio, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyle-
30 C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou

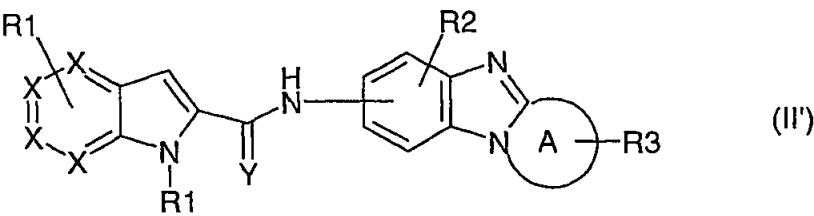
- hétéroarylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR₄R₅, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène ;
- 5 à la condition que lorsque R₁ est attaché à un atome d'azote de P, alors R₁ est différent d'un atome d'halogène, d'un groupe oxo, thio, cyano, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thioaryle, thiohétéroaryle, C₁-C₆-alcoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -NR₆COR₇ et -NR₆SO₂R₈ ;
- 10 Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;
- R₃ représente de 1 à 3 atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un
- 15 atome d'hydrogène, un atome d'halogène, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;
- ou
- représente de 1 à 2 atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un
- 20 atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;
- 25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle ;
- 30 ou R₄ et R₅ forment 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 C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-
- 35

C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-;

R₆ et R₇ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-, aryle-C₁-C₆-alkylène- ou aryle ;

5 R₈ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-, aryle-C₁-C₆-alkylène- ou aryle.

Parmi les composés de l'invention, un dixième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (II') dans laquelle



10

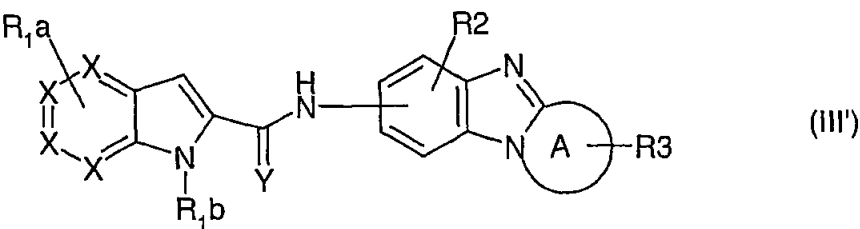
dans laquelle

X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 2 ;

15 R₁, R₂, R₃, Y et A étant tels que définis dans la formule générale (I) ; R₁ pouvant être lié au motif à 5 ou 6 éléments du bicycle.

Parmi les composés de l'invention, un onzième groupe de composés est constitué par les composés de formule (III')

20



dans laquelle

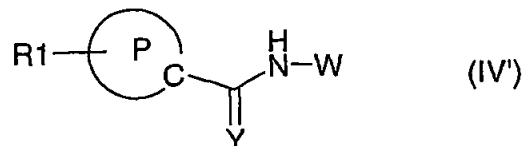
R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle ;

25

R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₆-alkylène- ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène-, lesdits groupes étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes ou atomes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle;

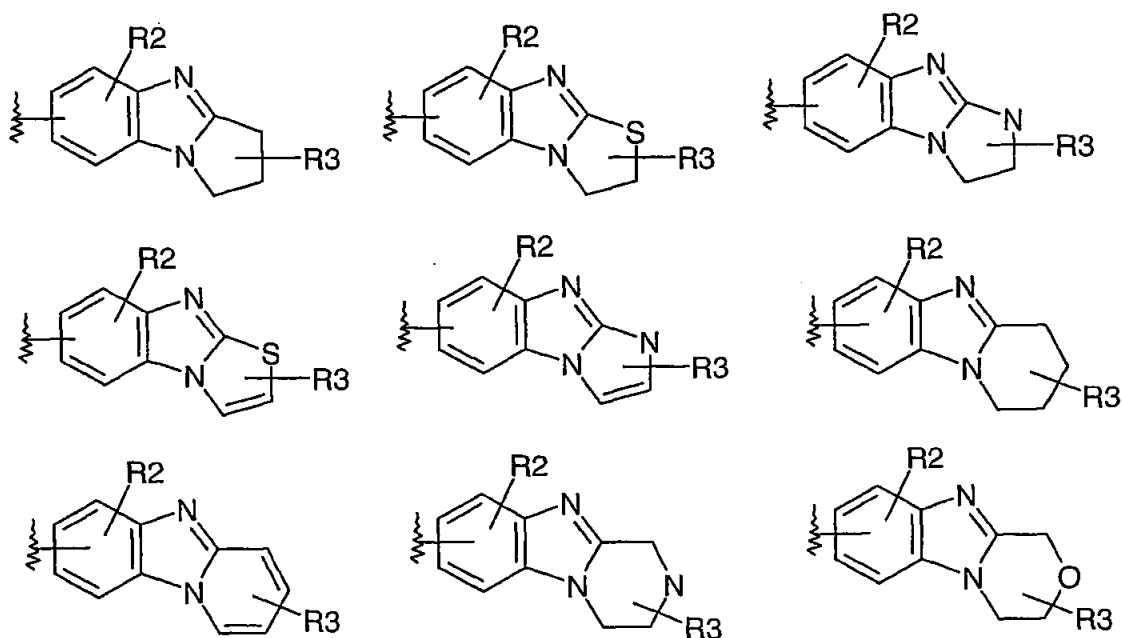
R₂, R₃, A, X et Y étant tels que définis dans la formule générale (II).

Parmi les composés de l'invention, un douzième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (IV') :



5

dans laquelle W est un hétérocycle tricyclique ou un hétéroaryle tricyclique choisi parmi :

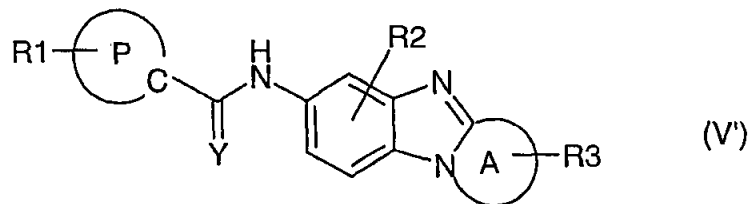


10

R₁, R₂, R₃, P et Y étant tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de l'invention, un treizième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (V')

15



dans laquelle

R₁, R₂, R₃, A, P et Y sont tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de l'invention, un quatorzième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (V') dans laquelle

- 5 R₂ et R₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ;

R₁, A, P et Y étant tels que définis dans la formule générale (I).

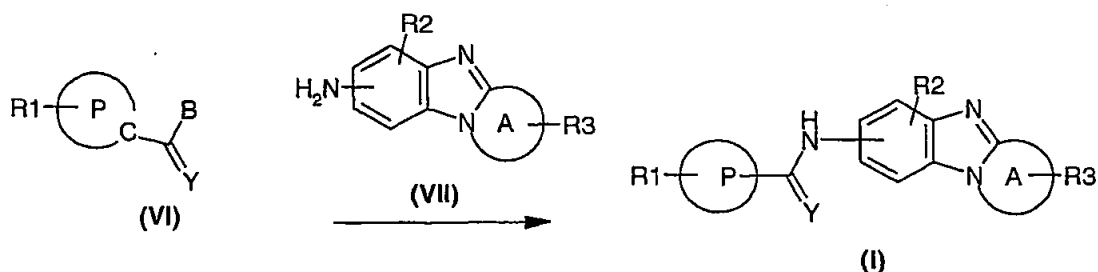
- 10 Parmi les composés de l'invention, un quinzième groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) dans laquelle à la fois R₁ et/ou R₂ et/ou R₃ et/ou A, et/ou P et/ou Y sont tels que définis dans les groupes 9 à 14 ci-dessus.

- 15 On entend par groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in
20 Organic Chemistry », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

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

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

Schéma 1



Les composés (I) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (VI) dans laquelle B représente un groupe C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, aryle-C₁-C₃-alkylénoxy, et P, Y et R₁ sont tels que définis dans la formule générale (I), avec un amidure du composé de formule générale (VII), dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus, au reflux d'un solvant tel que le toluène. L'amidure d'aluminium du composé de formule générale (VII) est préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les amines de

En partant de composés de formule générale (VI), dans laquelle B représente un groupe hydroxyle, et P, Y et R₁ sont tels que définis dans la formule générale (I), la fonction acide carboxylique peut préalablement être transformée en halogénure d'acide tel qu'un chlorure d'acide par action, par exemple, du chlorure de thionyle, au reflux d'un solvant tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane. Le composé de formule générale (I) est alors obtenu par réaction des composés de formule générale (VI), dans laquelle B représente un atome de chlore, et P, Y et R₁ sont tels que définis dans la formule générale (I), avec le composé de formule générale (VII), dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus, en présence d'une base telle que la triéthylamine ou le carbonate de sodium.

Alternativement, les composés de formule générale (VI), dans laquelle B représente un groupe hydroxyle, et P, Y et R₁ sont tels que définis dans la formule générale (I), peuvent être couplés avec les composés de formule générale (VII) en présence d'un agent de couplage tel qu'un dialkylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de [(benzotriazol-1-yl)oxy]tris(pyrrolidino)]phosphonium, le diéthylcyanophosphonate ou tout autre agent de couplage connu de l'homme du métier, en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que par exemple le diméthylformamide.

Dans le schéma 1, les composés de formule générale (VI) et (VII) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature ou préparés par analogie à des procédés décrits dans la

- littérature (R.S. Begunov et al *Russian J. Org. Chem.* **2004**, 40(11), 1740-1742 ; V.M. Reddy et al *J. Indian Chem. Soc.* **1984**, (111), 89-91; K.V.B. Rao et al *Eur.J. Med. Chem.* **1981**, 16(1), 35-38 ; R.J. North et al *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655; A.R. Freedman et al *J.Het.Chem.*, **1966**, 3(3), 257 ; Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, **1970**, (6), 829 -
- 5 833) par exemple.
- Les composés de formule générale (VI) ou (I), C-substitués sur un groupe aryle ou hétéroaryle par un groupe alkyle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium ou le fer, réalisée sur les composés de formules générales (VI) ou (I) correspondants, substitués par un atome d'halogène, tel
- 10 qu'un chlore, en présence par exemple d'un halogénure d'alkylmagnésium ou d'un halogénure d'alkylzinc, selon les méthodes décrites dans la littérature (A. Furstner et al *J Am Chem Soc* **2002**, 124(46), 13856 ; G. Quéguiner et al *J Org Chem* **1998**, 63(9), 2892) par exemple, ou connues de l'homme du métier.
- Les composés de formule générale (VI) ou (I), C-substitués sur un groupe aryle ou
- 15 hétéroaryle par un groupe cyano, aryle ou hétéroaryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, réalisée sur les composés de formule générale (VI) ou (I) correspondants, substitués, par exemple, par un atome de brome, en présence de cyanure de triméthylsilyle, d'acide arylboronique ou d'acide hétéroarylboronique, ou par toute autre méthode décrite dans la littérature ou
- 20 connue de l'homme du métier.
- Les composés de formule générale (VI) ou (I), dans laquelle P est N-substitué par un substituant R₁ correspondant à un groupe aryle ou hétéroaryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le cuivre, réalisée sur les amines de formule générale (VI) ou (I) correspondante, en présence d'un halogénure
- 25 d'aryle ou d'hétéroaryle, selon la méthode de Buchwald (S.L. Buchwald et al *J Am Chem Soc* **2002**, 124, 11684), ou par toute autre méthode décrite dans la littérature ou connue de l'homme du métier.
- Les composés de formule générale (I) ou (VI) C-substitués sur un groupe aryle ou hétéroaryle par un groupe NR₄R₅, NR₆COR₇ ou NR₆SO₂R₈, peuvent être obtenus à partir
- 30 des composés de formule générale (I) ou (VI) correspondants, substitués, par exemple, par un atome de brome, par réaction de couplage respectivement avec une amine, un amide ou une sulfonamide en présence d'une base, d'une phosphine et d'un catalyseur à base de palladium, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.
- 35 Les composés de formule générale (I) ou (VI) substitués par un groupe C(O)NR₄R₅, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) ou (VI) correspondants substitués par un groupe cyano, selon des méthodes décrites dans la

27

littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) ou (VI) substitués par un groupe -S(O)-alkyle ou -S(O)₂-alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formule générale (VI) ou (I) correspondants, substitués par un groupe thioalkyle, selon des méthodes décrites

5 dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (VI) ou (I), substitués par un groupe NR₄R₅, NR₆COR₇ ou NR₆SO₂R₈, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (VI) ou (I) correspondants, substitués par un groupe nitro, par exemple par

10 réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (VI) ou (I), substitués par un groupe SO₂NR₄R₅ peuvent être obtenus par une méthode analogue à celle décrite dans *Pharmazie* 1990, 45, 346, ou selon des méthodes décrites dans la littérature ou connues de l'homme du métier.

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

Les composés de formule générale (I) pour lesquelles R₃ correspond à un groupe

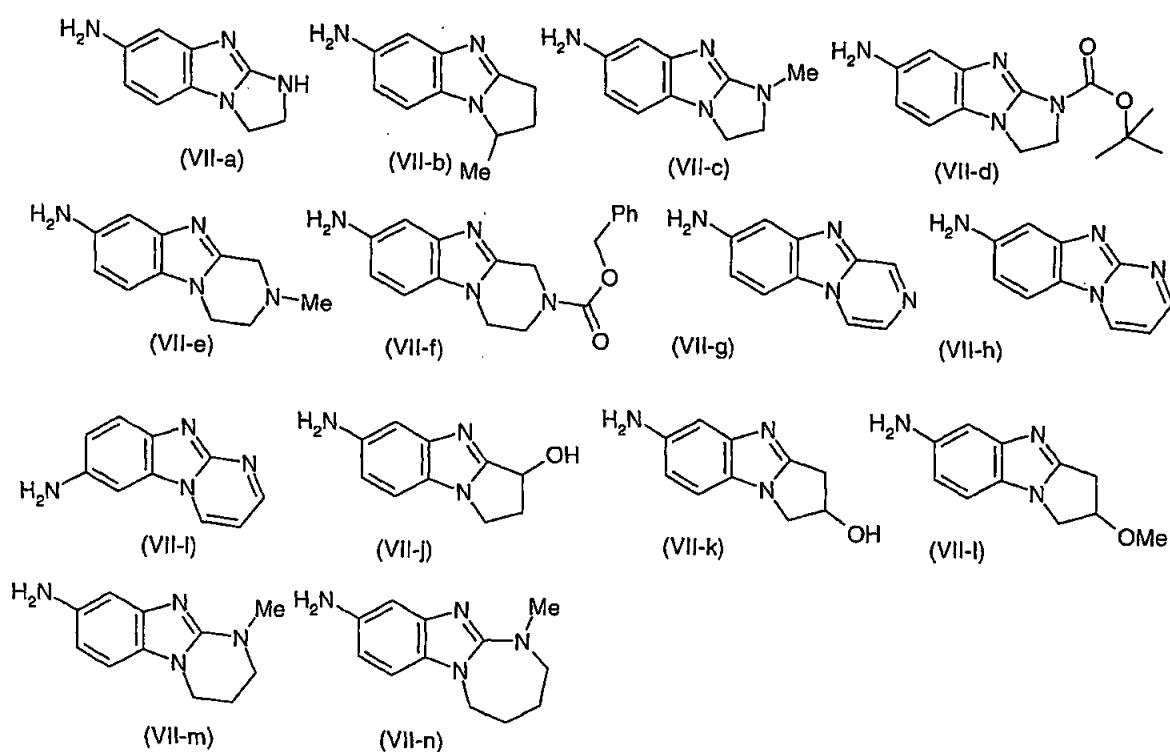
20 protecteur porté par un azote, tel qu'un groupe éthoxycarbonyl, terbutyloxycarbonyl ou un groupe benzyloxycarbonyl, peuvent être déprotégés, selon des méthodes chimiques connues de l'homme de l'art, pour conduire à des composés de formule générale (I) où R₃ est un atome d'hydrogène.

25 L'invention, selon un autre de ses aspects, a également pour objet les composés de formule (VII-x) avec x allant de a à n. Ces composés sont utiles comme intermédiaires de synthèse des composés de formule (I).

WO 2007/088277

PCT/FR2007/000183

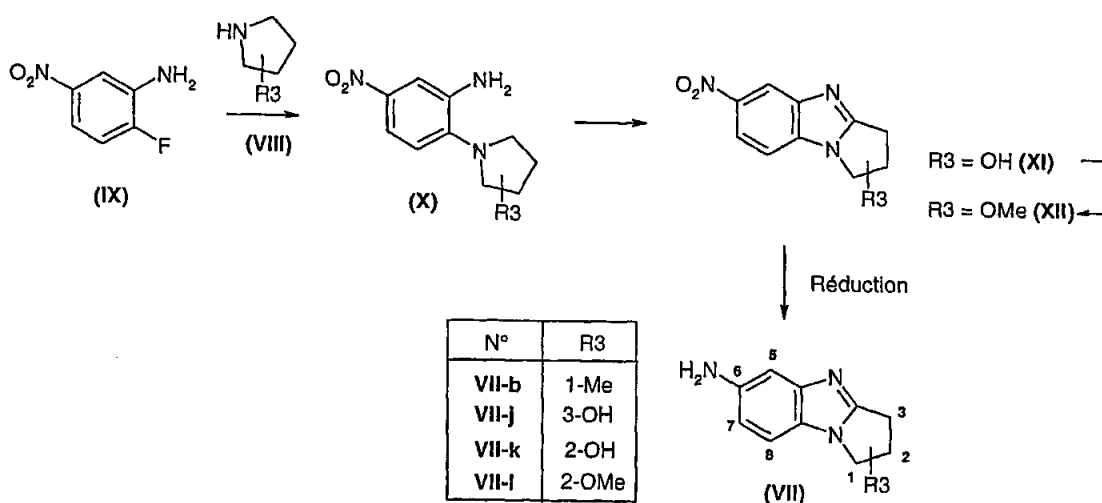
18



Les amines (VII-b), (VII-j), (VII-k) et (VII-l) peuvent être préparées selon le schéma 2 ci-après :

5

Schéma 2



Un procédé permettant de préparer les amines (VII-b), (VII-j), (VII-k) et (VII-l), sous leurs formes racémiques est résumé dans le schéma 2. Il consiste, dans une première étape, à substituer la 2-fluoro-5-nitroaniline (IX) par l'amine racémique (VIII). Cette réaction s'effectue, par exemple, en chauffant sans solvant les deux réactifs. Les produits d'addition (X), ainsi obtenus, sont ensuite cyclisés en hétérocycles (XI) en présence d'un

réactif tel que l'acide trifluoroacétique et d'un réactif tel que le peroxyde d'hydrogène, la réaction étant réalisée en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane (par optimisation d'un procédé décrit dans A.R. Freedman et al *J.Het.Chem.*, 1966, 3(3), 257). Dans le cas où R_3 est différent d'un atome d'hydrogène, la cyclisation peut conduire à un

5 mélange de régioisomères.

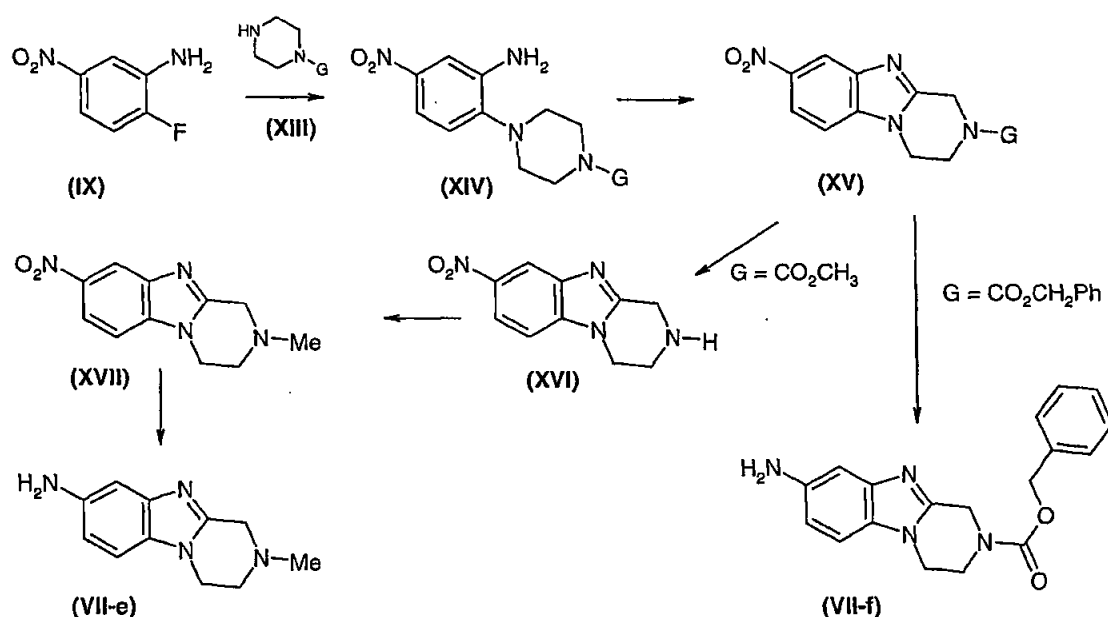
Le composé (XI) (R_3 = hydroxyle) peut être transformé en composé (XII) avec R_3 = méthoxy, par exemple par alkylation en présence d'une base telle que l'hydruide de sodium et d'un agent alkylant tel que l'iodure de méthyle ou le diméthylsulfate. Le groupe

10 (VII-k) ou (VII-l), par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou par toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier.

Les amines (VII-e) et (VII-f) peuvent être préparées selon le schéma 3 ci-après :

15

Schéma 3



Un procédé permettant de préparer les amines (VII-e) et (VII-f) consiste, dans une

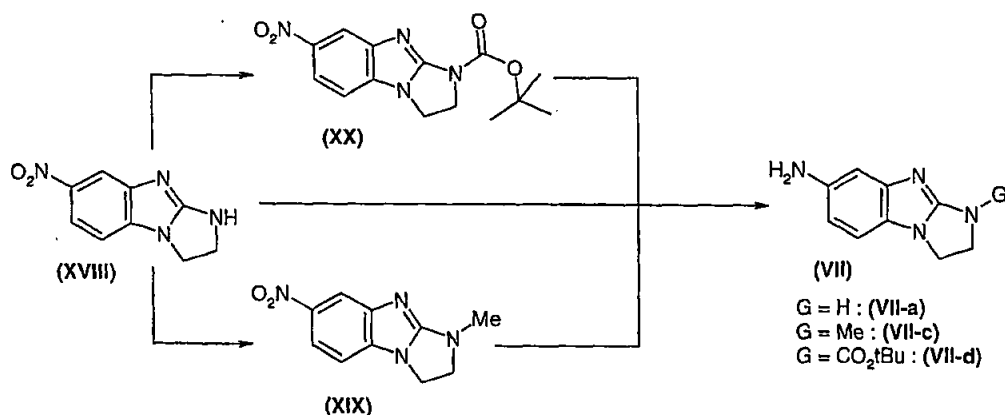
20 première étape, à substituer la 2-fluoro-5-nitroaniline (IX) par la pipérazine (XIII), substituée sur l'un des azotes par un groupe protecteur G. Cette réaction s'effectue, par exemple, en chauffant sans solvant les deux réactifs. Le produit d'addition (XIV), ainsi obtenu, est ensuite cyclisé en composé hétérocyclique (XV) en présence d'un réactif tel que l'acide trifluoroacétique ou l'acide formique et d'un réactif tel que le peroxyde

d'hydrogène, la réaction étant réalisée en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane. Le composé hétérocyclique (XV) peut alors être déprotégé ; par exemple, si $G = \text{CO}_2\text{CH}_3$, l'hydrolyse de (XV) en présence d'un acide tel que l'acide chlorhydrique conduit à l'amine (XVI) qui peut être alkylée, par exemple en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium et d'un agent d'alkylation tel que l'iodure de méthyle, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide, pour conduire à l'hétérocycle (XVII). Le groupe nitro du composé (XVII) est ensuite réduit pour donner l'amine (VII-e) par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou par toute autre méthode de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier. L'amine (VII-f) est préparée en réduisant le groupe nitro du composé (XV), par exemple si $G = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, par réaction avec un réactif tel que le chlorure d'étain, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Les amines (VII-a), (VII-c) et (VII-d) peuvent être préparées selon le schéma 4 ci-après :

15

Schéma 4



L'amine (VII-a) peut être préparée par réduction d'un précurseur nitro (XVIII) correspondant, décrit dans la littérature (R.J. North et al *J.Het.Chem.* 1969, 6, 655), par exemple, par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou selon toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier.

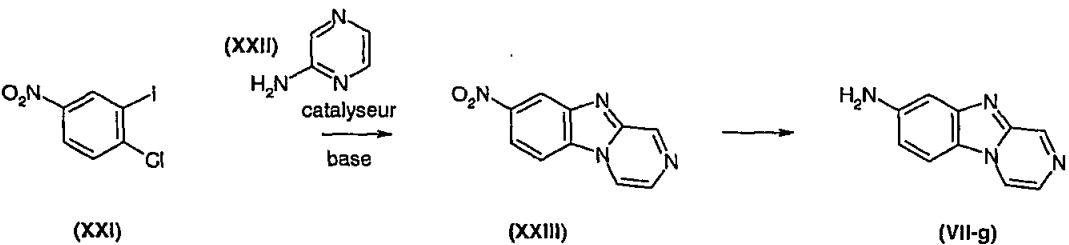
L'amine (VII-c) peut être préparée en deux étapes à partir du précurseur nitro (XVIII) décrit ci-dessus. On prépare l'intermédiaire (XIX), à partir du précurseur (XVIII), en utilisant une base telle que l'hydrure de sodium et d'un agent d'alkylation tel que l'iodure de méthyle, dans un solvant tel que le tétrahydrofurane ou le diméthylformamide. Le composé (XIX), ainsi obtenu, peut ensuite être transformé en amine (VII-c) par

hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou par toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier.

L'amine (VII-d) peut être préparée en deux étapes à partir du précurseur nitro (XVIII) décrit ci-dessus. On prépare l'intermédiaire (XX), à partir du précurseur (XVIII), en utilisant une base telle que l'hydrure de sodium et le dicarbonate de diterbutyle. Le composé (XX), ainsi obtenu, peut ensuite être transformé en amine (VII-d) par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou par toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier.

L'amine (VII-g) peut être préparée selon le schéma 5 ci-après :

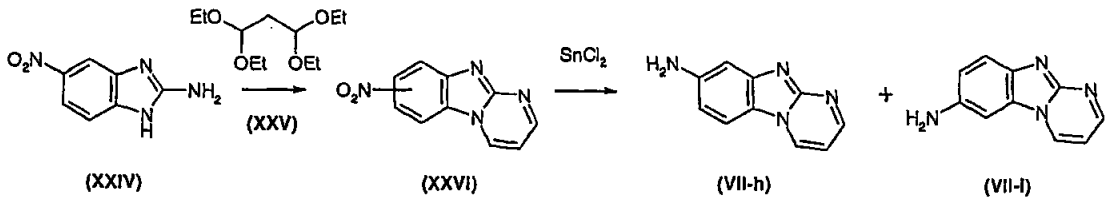
Schéma 5



L'amine (VII-g) peut être préparée en deux étapes à partir du 2-iodo-4-nitrochlorobenzène (XXI) (G.A.Olah, *J.Org.Chem.* 1993 (58) 3194 – 3195). Dans un premier temps, le composé (XXI) réagit avec l'aminopyrazine (XXII) en présence d'un catalyseur comme le diacétate de palladium, d'une phosphine et d'une base telle que le carbonate de césium, dans un solvant tel que le toluène. Dans ces conditions, on isole le produit de cyclisation (XXIII), qui peut finalement conduire à l'amine (VII-g), par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou selon toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier.

Les amines (VII-h) et (VII-i) peuvent être préparées selon le schéma 6 ci-après :

Schéma 6



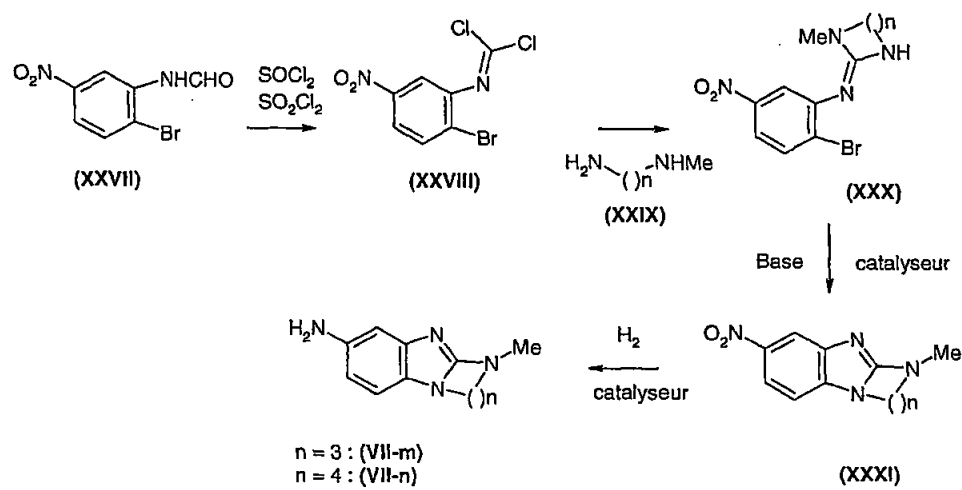
La condensation du 2-amino-5-nitrobenzimidazole (XXIV) avec un réactif tel que le diacétal (XXV) permet d'isoler un produit de cyclisation (XXVI), mélange de deux isomères. Le groupe nitro de l'hétérocycle (XXVI) peut être réduit en groupe amine par réaction avec le chlorure d'étain ou selon toute autre méthode, de réduction d'un groupe

5 nitro en amine, connue de l'homme du métier. On accède ainsi aux amines (VII-h) et (VII-i).

Les amines (VII-m) et (VII-n) peuvent être préparées selon le schéma 7 ci-après :

Schéma 7

10



Les amines (VII-m) et (VII-n) peuvent être préparées en quatre étapes à partir du formamide (XXVII) (S.L. Chupak, US2006135447). Le formamide (XXVII) peut être activé

15 sous forme de dichloroimine (XXVIII) par réaction avec un mélange de SOCl₂ et de SO₂Cl₂. Le composé (XXVIII) peut ensuite être substitué par une diamine de structure (XXIX), dans laquelle n = 3 ou 4, pour conduire à un composé de structure (XXX). Ce dernier peut ensuite être transformé en benzimidazole tricyclique (XXXI) en présence

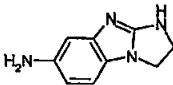
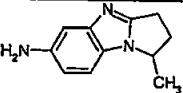
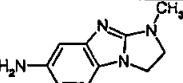
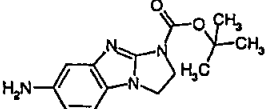
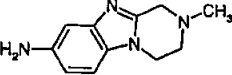
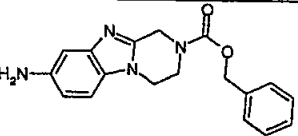
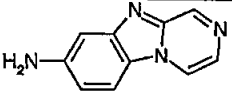
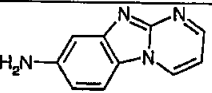
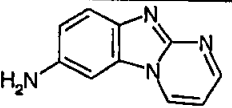
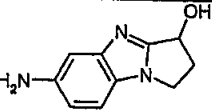
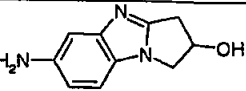
20 d'un catalyseur tel que le diacétate de palladium, d'une phosphine et d'une base telle que le carbonate de césium. La réduction du groupe nitro de (XXXI) par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon ou selon toute autre méthode, de réduction d'un groupe nitro en amine, connue de l'homme du métier, permet d'accéder aux amines (VII-m) ou (VII-n).

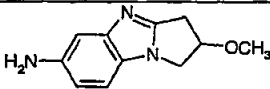
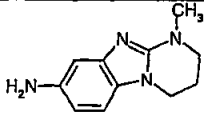
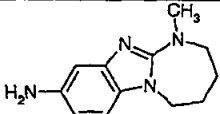
25 Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés intermédiaires de formule (VII) selon l'invention.

Dans ce tableau :

- la colonne « PF (°C) » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) , à défaut « RMN » signale que le spectre RMN est décrit dans les exemples ;
- dans la colonne « Sel/base », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre 5 parenthèses est le rapport (acide:base)

Tableau 1

N°	structure	Sel /Base	PF (°C)
VII-a		-	235 - 236
VII-b		-	168 - 172
VII-c		-	195 - 190
VII-d		-	198 - 200
VII-e		-	RMN (exemple V)
VII-f		-	115 - 118
VII-g		-	249 - 253
VII-h		-	RMN (Exemple VIII-2)
VII-i		-	RMN (Exemple VIII-3)
VII-j		-	RMN (Exemple X-3)
VII-k		HCl (1:1)	RMN (Exemple X-4)

N°	structure	Sel /Base	PF (°C)
VII-l		-	140 - 142
VII-m		HCl (1:1)	335 - 340
VII-n		HCl (2:1)	330 - 336

Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés intermédiaires de formule (VII) conformes à l'invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux du tableau 1. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS 5 (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. ou R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Exemple I (Composé N°VII-a)

6-amino-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazole

- 10 On ajoute sous argon, à une solution fortement agitée de 2,7 g (13,22 mmoles) de 2,3-dihydro-6-nitro-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazole (R.J. North et al *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655) dans 100 mL de méthanol, 1 g de palladium sur charbon à 10 %. On ajoute, au mélange réactionnel, 15 g (0,23 mole) de formiate d'ammonium et la suspension est ensuite agitée pendant 12 h. On recueille par filtration un solide qui est purifié par 15 chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). On obtient 0,82 g du produit attendu sous forme d'un solide gris après séchage sous pression réduite.

Point de fusion (base) : 235-236 °C

- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,89 (m, 4H) ; 4,38 (m, 2H) ; 6,18 (dxd, 1H) ; 6,46 (d, 1H) 20 ; 6,58 (s, 1H) ; 6,73 (d, 1H);

Exemple II (Composé N°VII-b)

6-amino-2,3-dihydro-1-méthyl-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole

- 25 II-1 2-(2-méthylpyrrolidin-1-yl)-5-nitroaniline

On ajoute, dans un réacteur à vis, 5 g (32,03 mmoles) de 2-fluoro-5-nitroaniline et 4,9 mL (48,04 mmoles) de 2-méthyl-pyrrolidine (racémique). Le réacteur est fermé et le mélange est chauffé à 100°C pendant 5 h. Après refroidissement, le mélange est repris

avec 100 mL d'eau et 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

5

II-2 2,3-dihydro-1-méthyl-6-nitro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole

On ajoute, goutte à goutte, 2 mL (22,6 mmoles) d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 35% sur une solution de 1 g (4,52 mmoles) de 2-(2-méthyl-pyrrolidin-1-yl)-5-nitroaniline, obtenue à l'étape précédente, et de 4 mL (51,92 mmoles) d'acide trifluoroacétique dans 20 mL de dichlorométhane. Le mélange est chauffé 30 min à reflux puis refroidi et repris dans 100 mL de dichlorométhane et 100 mL d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase organique est séparée, lavée avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. L'huile orange résultante (0,89 g) est utilisée telle
15 quelle dans la suite de la réaction.

II-3 6-amino-2,3-dihydro-1-méthyl-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole (VIIb)

Un mélange de 0,25 g (1,15 mmole) de 2,3-dihydro-1-méthyl-6-nitro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazole, obtenu à l'étape précédente, et de 10 mg de palladium sur charbon à 20 10%, en suspension dans 15 mL d'éthanol et 1 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N, est agité quatre heures à température ambiante sous 4 bars d'hydrogène. Après ce temps, le mélange est filtré, concentré sous pression réduite, repris par 100 mL de dichlorométhane et 100 mL d'une solution aqueuse de soude à 30%. La phase organique est séparée, lavée avec 50 mL d'une solution saturée en
25 chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). On obtient 0,133 g du produit attendu sous forme d'un solide beige après séchage sous pression réduite.

Point de fusion (base) : 168 -172 °C

30 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,49 (d, 3H) ; 2,16 (m, 1H) ; 2,75 (m, 1H) ; 2,9 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 4,41 (sext., 1H) ; 6,51 (dxd, 1H), 6,92 (d, 1H) ; 7,08 (d, 1H).

Exemple III : 6-amino-2,3-dihydro-3-méthyl-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazole (Composé N°VII-c)

35

III-1 2,3-dihydro-3-méthyl-6-nitro-1H-imidazo[1,2-a]benzimidazole (Composé XIX)

On ajoute sous argon, à une suspension agitée à 20°C, de 0,023 g (0,59 mmole)

d'hydruure de sodium à 60% dans 5 mL de tétrahydrofurane, 0,1 g (0,49 mmole) de 2,3-dihydro-6-nitro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (R.J. North et al *J.Het.Chem.* 1969, 6, 655) dans 10 mL de tétrahydrofurane. Après 45 minutes d'agitation à 20°C, on ajoute 30 µL (0,54 mmole) d'iodométhane puis on agite 12 heures à 20°C. Après ce temps, le

5 mélange réactionnel est versé sur 100 mL d'eau puis extrait avec trois fois 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, puis concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,1 g du produit (XIX) attendu sous la forme d'un solide jaune qui sera engagé tel quel dans la suite de la synthèse.

Point de fusion (base) : 208 - 209 °C

10

III-2 6-amino-2,3-dihydro-3-méthyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-c)

On ajoute sous argon, à une solution fortement agitée de 0,81 g (3,71 mmoles) de composé (XIX), préparé à l'étape précédente, dans 70 mL de méthanol, 0,5 g de

15 palladium sur charbon à 10%. On ajoute, au mélange réactionnel, 10 g (0,153 mole) de formiate d'ammonium et la suspension est ensuite agitée pendant 12 h. On recueille par filtration un solide qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). On obtient 0,26 g du produit attendu sous forme d'un solide gris après séchage sous pression réduite.

20 Point de fusion (base) : 185 - 190 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,84 (s, 3H) ; 3,76 (m, 2H) ; 3,91 (m, 2H) ; 4,41 (s, NH₂) ; 6,19 (dxd, 1H) ; 6,48 (d, 1H) ; 7,71 (d, 1H).

Exemple IV : 6-amino-2,3-dihydro-3-terbutoxycarbonyl-1*H*-imidazo[1,2-

25 **a]benzimidazole**

(Composé N°VII-d)

IV-1 6-nitro-2,3-dihydro-3-terbutoxycarbonyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole
(Composé N° XX):

30 On ajoute en plusieurs fois, à une suspension agitée à 20°C sous argon de 3,47 g (86,8 mmoles) d'hydruure de sodium à 60% dans 482 mL de tétrahydrofurane, 13,9 g (57,86 mmoles) de 2,3-dihydro-6-nitro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (R.J. North et al *J.Het.Chem.* 1969, 6, 655). Après 2 heures d'agitation à 20°C, on ajoute 15,1 mL (65,73 mmoles) de dicarbonate de diterbutyle puis on agite 1h30 à 20°C. Après ce temps, le

35 mélange réactionnel est versé sur 50 mL d'eau. On recueille par filtration un précipité qui est séché sous pression réduite. On obtient ainsi 14,31 g du produit (XX) attendu sous la forme d'un solide jaune qui sera engagé tel quel dans la suite de la synthèse.

Point de fusion (base) : 222 - 224 °C

IV-2 6-amino-2,3-dihydro-3-terbutoxycarbonyl-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole

(Composé N° VII-d):

- 5 Une suspension de 0,1 g (0,33 mmole) de composé (XX) et de 0,5 g de palladium sur charbon à 10% dans 150 mL d'éthanol est agitée à 20°C sous 5 bars d'hydrogène durant quatre heures. Après élimination des insolubles par filtration, la solution éthanolique résultante est concentrée sous pression réduite. On obtient ainsi 70 mg du produit attendu sous la forme d'un solide blanc.
- 10 Point de fusion (base) : 198 – 200 °C
- R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,51 (s, 9H) ; 2,25-3,55 (pic élargi, NH₂) ; 4,01 (m, 2H) ; 4,32 (m, 2H) ; 6,48 (dxd, 1H) ; 6,83 (d, 1H) ; 6,91 (d, 1H)

Exemple V : 7-amino-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole

- 15 (Composé N°VII-e)

V-1 2-[4-(éthoxycarbonyl)pyrazin-1yl]-5-nitroaniline (Composé N° XIV, G = CO₂Et) :

- On chauffe 12h à 140°C un mélange de 10 g (64,06 mmoles) de 2-fluoro-5-nitroaniline et de 20,08 mL (137,72 mmoles) de *N*-(éthoxycarbonyl)pipérazine. Après ce temps, le
- 20 mélange est concentré sous pression réduite puis 5 mL d'acide acétique sont additionnés. On recueille par filtration un précipité qui est lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 18,5 g du produit attendu sous la forme d'un solide jaune.
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,15 (t, 3H) ; 2,82 (m, 4H) ; 3,51 (m, 4H) ; 4,02 (q, 2H) ; 5,35 (s, NH₂) ; 6,95 (d, 1H) ; 7,38 (dxd, 1H) ; 7,5 (d, 1H).

25

V-2 3-éthoxycarbonyl-7-nitro -1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole

(Composé N° XV, G = CO₂Et) :

- On ajoute, goutte à goutte, 15 mL (169,5 mmoles) d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 35% sur une solution de 17 g (57,76 mmoles) du composé (XIV) obtenu
- 30 à l'étape précédente, et de 60 mL (51,92 mmoles) d'acide formique. Le mélange est chauffé une heure à 50°C puis refroidi, concentré sous pression réduite, et repris dans 200 mL de dichlorométhane et 300 mL d'une solution aqueuse saturée en bicarbonate de potassium. La phase organique est séparée, lavée avec 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée sous pression
- 35 réduite. La mousse résultante est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 3,9 g du composé attendu sous la forme d'un solide qui sera utilisé tel quel dans la suite de la

synthèse.

V-3 7-nitro -1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° XVI)

On chauffe à reflux durant 12 heures, une solution de 3,9 g (13,44 mmoles) de composé
 5 (XV), obtenu à l'étape précédente, dans 100 mL d'acide chlorhydrique 6N. Après ce
 temps, la solution refroidie est amenée à pH > 9 par ajouts successifs de soude
 concentrée puis extraite trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. Les phases
 organiques sont rassemblées, lavées avec 150 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium
 puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par
 10 chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et
 de méthanol. On isole ainsi 0,3 g du composé attendu sous la forme d'un solide qui sera
 utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,91 (1 pic élargi, NH) ; 5,56 (m, 2H) ; 4,28 (m, 2H) ; 4,48 (s,
 2H) ; 7,5 (d, 1H) ; 8,31 (dxd, 1H) ; 8,72 (d, 1H).

15

V-4 3-méthyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° XVII)

On ajoute sous argon, à une suspension agitée à 20°C, de 0,07 g (1,65 mmole) d'hydrure
 de sodium à 60% dans 15 mL de tétrahydrofurane, 0,3 g (1,37 mmole) de composé
 20 (XVI), obtenu à l'étape précédente, dans 20 μL (1,65 mmole) d'iodométhane puis on
 agite 12 heures à 20°C. Après ce temps, le mélange réactionnel est versé sur 100 mL
 d'eau puis extrait avec trois fois 30 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont
 réunies, séchées sur sulfate de sodium, puis concentrées sous pression réduite. On
 obtient ainsi 0,13 g du produit (XVII) attendu qui sera utilisé tel quel dans la suite de la
 25 synthèse.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,49 (s, 3H) ; 2,93 (m, 2H) ; 3,82 (s, 2H) ; 4,11 (m, 2H) ;
 7,29 (d, 1H) ; 8,09 (dxd, 1H) ; 8,49 (d, 1H).

V-5 7-amino-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-e).

On agite 12 heures à 20°C une suspension de 0,13 g (0,56 mmole) de composé (XVII)
 obtenu à l'étape précédente, de 0,2 g de palladium sur charbon à 10% et de 5 g (79,36
 mmoles) de formiate d'ammonium. Après élimination des insolubles par filtration, le filtrat
 est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 80 mg du produit attendu sous la
 35 forme d'une huile.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,48 (s, 3H) ; 2,89 (m, 2H) ; 3,75 (s, 2H) ; 3,85 (pic élargi,
 NH_2) ; 3,97 (m, 2H) ; 6,57 (dxd, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 7 (d, 1H).

Exemple VI: 7-amino-3-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-f)

VI-1 2-[4-(benzyloxycarbonyl)pyrazin-1-yl]-5-nitroaniline (Composé N° XIV, G = CO₂CH₂Ph) :

On chauffe 12h à 140°C un mélange de 9,44 g (60,5 mmoles) de 2-fluoro-5-nitroaniline et de 24,98 mL (130,08 mmoles) de *N*-(benzyloxycarbonyl)pipérazine. Après ce temps, le mélange est repris dans 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est successivement lavée avec une solution aqueuse saturée en carbonate de potassium, trois fois avec 50 mL d'eau puis est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 8,6 g du produit attendu.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,91 (m, 4H) ; 3,68 (m, 4H) ; 4,16 (s, NH₂) ; 5,18 (s, 2H) ; 6,92 (d, 1H) ; 7,35 (m, 5H) ; 7,6 (m, 2H).

VI-2 3-benzyloxycarbonyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° XV, G = CO₂CH₂Ph):

On ajoute, goutte à goutte en deux heures, 17,7 mL (0,2 mole) d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène à 35% sur une solution, agitée à 0°C, de 8,6 g (24,13 mmoles) de 2-[4-(benzyloxycarbonyl)pyrazin-1-yl]-5-nitroaniline obtenue à l'étape précédente et de 34,4 mL (29,4 mmoles) d'acide formique. Le mélange est agité durant 3 heures à 0°C, durant 12 heures à 20°C puis est versé sur 300 g de glace. Le pH du milieu est ajusté à 8, par ajouts d'une solution aqueuse d'ammoniaque, puis extrait avec 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 1,2 g du produit attendu.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 4,11 (m, 2H) ; 4,21 (m, 2H) ; 5,05 (s, 2H) ; 5,18 (s, 2H) ; 7,38 (m, 6H) ; 8,21 (dxd, 1H) ; 8,61 (d, 1H).

VI-3 7-amino-3-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-f)

On ajoute, en plusieurs fois, 7,68 g (34,06 mmoles) de chlorure d'étain dihydrate à une solution, dans 56 mL de diméthylformamide, de 2 g (5,68 mmoles) de composé (XV), obtenu à l'étape précédente, et de 2,6 g (8,85 mmoles) de bromure de

tétrabutylammonium. Le mélange est agité 24 heures à 20°C puis concentré et repris avec 100 mL d'eau. Le pH de la solution ainsi obtenue est ajusté à 9 par ajouts d'une solution d'ammoniaque. Le mélange est ensuite extrait deux fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées deux fois avec 50 mL d'eau et une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. On obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 1,45 g du produit attendu.

PF = 115 – 118 °C

- 10 R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,89 (m, 2H) ; 4 (m, 2H) ; 4,7 (m, 4H) ; 5,12 (s, 2H) ; 6,51 (dxd, 1H) ; 6,71 (d, 1H) ; 7,12 (d, 1H) ; 7,38 (m, 5H).

Exemple VII : 7-aminopyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-g)

- 15 VII-1 7-nitropyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° XXIII):

On chauffe à 120°C durant 12 heures un mélange de 0,6 g (2,12 mmoles) de 2-iodo-4-nitro-chlorobenzène (XXI) (G.A.Olah, *J.Org.Chem.* **1993** (58) 3194 – 3195), de 0,2 g (2,1 mmoles) de 2-aminopyrazine (XXII), de 2,8 g (8,5 mmoles) de carbonate de césium, de 0,15 g (0,25 mmole) de Xantphos® (9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène) et de 30 mg (0,13 mmole) de diacétate de palladium dans 20 mL de toluène sec. Après ce temps, le mélange est concentré sous pression réduite puis repris dans 350 mL de dichlorométhane et 200 mL d'eau. La phase organique est séparée, lavée avec 100 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est repris dans 10 mL de dichlorométhane, on isole 0,23 g du produit attendu sous la forme d'un précipité que l'on recueille par filtration. Le filtrat est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'heptane. On isole ainsi 25 mg de produit supplémentaire.

30

VII-2 7-aminopyrazino[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-g)

On agite 2 heures à 20°C, une suspension de 0,22 g (1,03 mmole) de 7-nitropyrazino[1,2-a]benzimidazole, obtenu à l'étape précédente, de 0,5 g de Nickel de Raney et de 0,1 mL d'hydrazine monohydrate (2,05 mmoles) dans 100 mL d'éthanol. On élimine par filtration les insolubles et le filtrat est concentré sous pression réduite. On obtient ainsi 0,16 g de produit attendu sous la forme d'un solide beige.

PF = 249 – 253 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 5,27 (pic élargi, NH_2) ; 6,72 (m, 2H) ; 7,71 (d, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 8,73 (d, 1H) ; 8,89 (s, 1H).

Exemples VIII : 7-aminopyrimido[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-h) et 8-aminopyrimido[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-i)

VIII-1 chlorhydrate de 7-nitropyrimido[1,2-a]benzimidazole et de 8-nitropyrimido[1,2-a]benzimidazole (Composés N° XXVI)

On chauffe à reflux durant 12 heures un mélange de 2 g (11,2 mmoles) de 2-amino-5-nitrobenzimidazole (J.Med.Chem. 1995, 38 (20), 4098 – 4105) et de 3,6 mL (15 mmoles) de 1,1,3,3-tétraéthoxypropane dans 50 mL d'éthanol et 2 mL d'acide chlorhydrique concentré. On recueille par filtration 1,97 g d'un précipité beige que l'on sèche sous pression réduite. On obtient un mélange d'isomères que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

15

VIII-2 7-aminopyrimido[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-h)

On ajoute 4,5 g (19,95 mmoles) de chlorure d'étain dihydrate dans 4 mL d'eau sur une suspension, chauffée à 100°C , de 1g (3,99 mmoles) du mélange de composés (XXVI), préparé à l'étape précédente, dans 8 mL d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé 3 heures puis refroidi et le pH du milieu est ajusté à 8 par ajouts successifs d'une solution d'ammoniaque à 30%. Le mélange est extrait trois fois avec 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite puis purifiées par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi le 7-aminopyrimido[1,2-a]benzimidazole sous la forme d'un solide orange.

25

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 5,21 (m, NH_2) ; 6,7 (d, 1H) ; 6,81 (s, 1H) ; 6,95 (m, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,58 (m, 1H) ; 9,25 (dxd, 1H).

VIII-3 8-aminopyrimido[1,2-a]benzimidazole (Composé N° VII-i)

Lors de l'extraction décrite dans l'exemple VIII-2, un insoluble précipite dans la phase aqueuse. On recueille cet insoluble par filtration sur un fritté, ce qui permet d'isoler 0,13 g d'un solide orange correspondant au composé n° VII-i.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 5,21 (m, NH_2) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,2 (d, 1H) ; 7,51 (d, 1H) ; 8,57 (m, 1H) ; 9,12 (dxd, 1H).

Exemple IX : 6-amino-2,3-dihydro-3-hydroxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-j) et chlorhydrate de 6-amino-2,3-dihydro-2-hydroxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Composés N° VII-k)

5 IX-1 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-5-nitroaniline

Selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple II-1, en partant de 3 g (19,22 mmoles) de 2-fluoro-5-nitroaniline et de 1,76 mL (21,14 mmoles) de 3-hydroxypyrrolidine, on obtient 2 g de composé attendu sous la forme d'un solide jaune.

10 IX-2 2,3-dihydro-3-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole et 2,3-dihydro-2-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole

Selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple II-2, en partant de 2 g (7,7 mmoles) de 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-5-nitroaniline, obtenue à l'étape précédente, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice, 48 mg d'un solide jaune

15 correspondant au 2,3-dihydro-3-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole et 280 mg d'un solide jaune correspondant au 2,3-dihydro-2-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole.

IX-3 6-amino-2,3-dihydro-3-hydroxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-j)

20 Selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple VII-2, en partant de 0,13 g (0,56 mmole) de 2,3-dihydro-3-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole, préparé à l'étape IX-2, on isole 0,1 g de l'amine attendue sous la forme d'un solide marron (le mélange réactionnel est agité 2 jours à 20°C dans ce cas).

25 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,61 (m, 1H) ; 2,92 (m, 1H) ; 3,94 (m, 1H) ; 4,18 (m, 1H) ; 5,29 (m, 1H) ; 6,61 (d, 1H) ; 6,98 (s, 1H) ; 7,05 (d, 1H).

IX-4 Chlorhydrate de 6-amino-2,3-dihydro-2-hydroxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Composés N° VII-k)

30 Un mélange de 0,3 g (1,36 mmole) du 2,3-dihydro-2-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole obtenu à l'étape IX-2, et de 100 mg de palladium sur charbon à 10% dans 15 mL d'éthanol et 2 mL d'acide chlorhydrique 1N est agité heures à 20°C sous 4 bars d'hydrogène. Après ce temps le mélange réactionnel est filtré sur un tampon de célite, le filtrat est concentré sous pression réduite et on obtient 0,35 g du produit attendu

35 sous la forme d'un solide.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,05 (m, 1H) ; 3,55 (dxd, 1H) ; 4,15 (m, 1H) ; 4,45 (dxd, 1H) ; 5,1 (m, 1H) ; 7,0 (m, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,66 (m, 1H).

Exemple X : 6-amino-2,3-dihydro-2-méthoxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole
(Composé N° VII-l)

5 X-1 2,3-dihydro-2-méthoxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole

On ajoute, à une suspension, agitée sous argon à 20°C, de 0,2 g (5 mmoles) d'hydrure de sodium à 60% dans 10 mL de tétrahydrofurane, une solution de 0,28 g (1,28 mmole) de 2,3-dihydro-2-hydroxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (étape IX-2 de l'exemple IX) dans 5 mL de tétrahydrofurane. Après quinze minutes d'agitation, on ajoute 0,24 mL
10 (2,5 mmoles) de diméthylsulfate. Le mélange réactionnel est agité 12 heures à 20°C puis versé sur 100 mL d'eau et extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un
15 mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 70 mg du produit attendu sous la forme d'une mousse.

X-2 6-amino-2,3-dihydro-2-méthoxy-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-l)

20 Selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple VII-2, en partant de 0,185 g (0,79 mmole) de 2,3-dihydro-2-méthoxy-6-nitro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole, on obtient, après purification par chromatographie sur colonne de silice, 60 mg d'un solide beige correspondant au produit attendu.

PF = 140 – 142 °C

25 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 3,01 (dxd, 1H) ; 3,25 (dxd, 1H) ; 3,38 (s, 3H) ; 3,94 (dxd, 1H) ; 4,19 (dxd, 1H) ; 4,62 (m, 1H) ; 6,57 (dxd, 1H) ; 6,95 (d, 1H) ; 7,02 (d, 1H).

Exemple XI : Chlorhydrate (1 : 1) de 7-amino-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-m)

30

XI-1 dichlorure de *N*-(2-bromo-5-nitrophényl)formimidoyl (XXVIII)

On chauffe 24 heures à 60°C, une solution de 5 g (20,4 mmoles) de *N*-(2-bromo-5-nitrophényl)formamide (XXVII), dans 12 mL (164 mmoles) de chlorure de thionyle et 4,5 mL (56 mmoles) de chlorure de sulfuryle. Le mélange réactionnel est concentré sous
35 pression réduite et on obtient 5,3 g d'un solide gris qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

XI-2 *N*-(2-bromo-5-nitrophényl)-*N*-(1-méthyl-1*H*-3,4,5,6-tétrahydropyrimidin-2-ylidène)amine (XXX)

On ajoute, en plusieurs fois à une solution agitée à 0°C de 10,5 mL (0,1 mole) de *N*-méthyl-1,3-propanediamine (XXIX, *n* = 3) dans 50 mL de tétrahydrofurane, une
 5 suspension de 5,3 g (17,8 mmoles) de l'intermédiaire (XXVIII) dans 30 mL de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est ensuite agité 48 heures à 20°C puis versé dans 200 mL d'eau. On extrait le mélange avec trois fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 100 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression
 10 réduite. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,72 g du produit (XXIX) attendu sous la forme d'un solide jaune.

XI-3 4-méthyl-7-nitro-1,2,3,4-tétrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (XXXI)

15 On chauffe 24 heures à 120°C un mélange de 0,72 g (2,3 mmoles) d'intermédiaire (XXX), de 0,16 g (0,28 mmole) de Xantphos® (9,9-diméthyl-4,5-bis(diphénylphosphino)xanthène), de 1,5 g (4,6 mmoles) de carbonate de césium et de 30 mg (0,14 mmole) de diacétate de palladium dans 20 ml de toluène. Après ce temps, le mélange est concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur
 20 colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,44 g du produit (XXXI) attendu.

PF = 172 – 178 °C

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm) : 2,42 (quint., 2H) ; 3,39 (s, 3H) ; 3,58 (t, 2H) ; 4,15 (t, 2H) ; 7,09 (d, 1H) ; 8,09 (dxd, 1H) ; 8,38 (d, 1H).

25

XI-4 Chlorhydrate (1 : 1) de 7-amino-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-m)

On ajoute 0,2 mL (3,8 mmoles) d'hydrazine monohydrate à une suspension de 0,44 g (1,89 mmole) de composé (XXX) et 0,3 g de nickel de Raney. Le mélange est agité 3
 30 heures à 20°C puis filtré sur un tampon de célite, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,36 g du produit (VII-m) attendu. Le composé peut éventuellement être isolé sous la forme d'un chlorhydrate en reprenant le produit obtenu dans 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol et
 35 en concentrant la solution obtenue sous pression réduite. On isole ainsi le chlorhydrate de l'amine (VII-m).

PF (HCl 1 : 1) : 335 – 340 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 2,17 (quint., 2H) ; 3,1 (s, 3H) ; 3,25 (t, 2H) ; 3,82 (t, 2H) ; 6,31 (dxd, 1H) ; 6,7 (d, 1H) ; 6,76 (d, 1H).

Exemple XII : 8-amino-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5-*H*-[1,3]diazépino[1,2-*a*]benzimidazole (Composé N° VII-n)

On prépare le composé (VII-n), selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple (XIII), à partir des intermédiaires (XXVIII) et (XXIX, $n = 4$).

PF (2HCl) : 330 – 336 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,84 (m, 4H) ; 3,06 (s, 3H) ; 3,08 (m, 2H) ; 3,8 (m, 2H) ; 6,42 (dxd, 1H) ; 6,81 (d, 1H) ; 6,85 (s, 1H).

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 des tableaux 2, 3 et

4. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. ou R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

Exemple 1 (Composé N°1 du tableau 2)

N-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

1.1. 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

On ajoute sous argon à 20°C, au goutte à goutte, une solution de 5,5 g (21,72 mmoles) de 1,1'-azodicarbonyldipipéridine, en solution dans 15 mL de toluène sec, à une solution de 3 g (14,48 mmoles) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, 2,37 g (21,72 mmoles) de 4-pyridylcarbinol et 5,45 mL (21,72 mmoles) de *n*-tributylphosphine dans 200 mL de toluène. Le mélange est agité 48h à 20°C. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane / acétate d'éthyle). On isole ainsi 3,2 g du produit attendu utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

1.2 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°1)

On ajoute sous argon, à une solution de 0,376 g (2,01 mmoles) de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* 1955, 3275 - 3287) dans 70 mL de toluène sec, 1,26 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après

- 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C. On ajoute 0,5 g (1,68 mmole) de 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et on l'ajoute à 20 mL d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 9. Un insoluble, recueilli par filtration, est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'heptane. On obtient 0,41 g d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.
- 10 Point de fusion (base) : 292 - 293 °C
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,91 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,02 (t, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,93 (d, 2H) ; 7,09 (txd, 1H) ; 7,5 (m, 5H) ; 7,89 (d, 1H) ; 8,4 (d, 2H) ; 10,35 (s, 1H) ;

Exemple 2 (Composé N°2 du tableau 2)

- 15 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 2.1 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle
- On agite une suspension de 1,035 g (5 mmoles) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, 0,865 g (6 mmoles) de chlorure de 3-fluorobenzyle et 1,38 g (10 mmoles) de carbonate de potassium dans 50 mL de diméthylformamide pendant 24 h à 60°C. 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 200 mL d'eau puis avec 200 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium.
- 25 On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,97 g d'une huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.
- 2.2 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°2)
- On ajoute sous argon, à une solution de 0,426 g (2,28 mmoles) de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* 1955, 3275 - 3287) dans 70 mL de toluène sec, 1,43 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,6 g (1,9 mmole) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et l'ajoute à 20 mL d'une solution

glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à pH 9. On recueille par filtration un insoluble que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans le méthanol. On obtient 0,46 g d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.

5 Point de fusion (base) : 286 - 287 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,05 (t, 2H) ; 5,88 (s, 2H) ; 7,11 (m, 10H) ; 7,91 (s, 1H) ; 10,38 (s, 1H).

Exemple 3 (Composé N°3 du tableau 2)

10 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

3.1 1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,44 g (11 mmoles) d'hydruure de sodium dans 50 mL de DMF, agitée à 20°C, on ajoute par portions, 2 g (10 mmoles) de pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (WO2004101563). Après 1h d'agitation à température ambiante, on ajoute, au goutte à goutte, 2,1 g (12 mmoles) de bromure de benzyle et on agite le mélange réactionnel 20 h à température ambiante. 150 mL d'eau et 150 mL d'éther éthylique sont ensuite ajoutés sous agitation. La phase aqueuse est séparée et extraite deux fois avec 50 mL d'éther éthylique. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On isole ainsi 2,3 g du produit attendu.

25 Point de fusion = 71 – 72°C

3.2 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n°3)

On ajoute sous argon, à une solution de 0,32 g (1,71 mmole) de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* 1955, 3275 - 3287) dans 20 mL de toluène sec, 1,1 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,4 g (1,43 mmole) de 1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 6 h puis on le refroidit et on ajoute 150 mL d'eau, 2 gouttes d'une solution aqueuse de soude à 35% et 150 mL de dichlorométhane, sous agitation. La phase aqueuse est séparée et extraite deux fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les

phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de méthanol - dichlorométhane. On isole ainsi 0,55 g de produit que l'on recristallise dans l'éthanol pour
5 obtenir, après séchage sous vide, 0,45 g du composé attendu sous la forme d'une poudre.

Point de fusion = 233 - 235 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,91 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 4,02 (t, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 7,12 (m, 6H) ; 7,38 (m, 2H) ; 7,48 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,18 (dxd, 1H), 8,4 (dxd, 1H).

10

Exemple 4 (Composé N°4 du tableau 2)

N-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

15 4.1 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,9 g (3,5 mmoles) de 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (Nazare, M. et al. *Angewandte Chemie, International Ed.*, 2004, 43(34), 4526-4528) dans 45 mL de tétrahydrofurane sec, on ajoute, sous agitation, 0,58 g (5,23 mmoles) d'alcool benzylique, 1,4 g (5,23 mmoles) de triphénylphosphine et 0,94 g
20 (5,23 mmoles) d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD). Après 20 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite, et le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane. On obtient ainsi 1 g du produit attendu.

Point de fusion = 72 - 73 °C

25

4.2 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n°4)

On ajoute sous argon, à une solution de 0,19 g (1,03 mmole) de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* 1955, 3275 - 3287)
30 dans 20 mL de toluène sec, 0,65 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,3 g (0,86 mmole) de 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 4.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 6 h puis on le refroidit et on ajoute 150 mL
35 d'eau, 2 gouttes d'une solution aqueuse de soude à 35% et 150 mL de dichlorométhane, sous agitation. La phase aqueuse est séparée et extraite deux fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau,

séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de méthanol - dichlorométhane. On isole ainsi 0,4 g de produit que l'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir, après séchage sous vide, 0,35 g du composé attendu sous la

5 forme d'une poudre.

Point de fusion = 241 - 243 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,91 (m, 4H), 2,93 (t, 2H), 4,05 (t, 2H) ; 5,98 (s, 2H) ; 7,15 (m, 5H) ; 7,42 (m, 3H) ; 7,9 (d, 1H), 8,7 (dxd, 2H), 10,5 (s, 1H).

10 **Exemple 5 (Composé N°5 du tableau 2)**

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute sous argon, à une solution de 0,35 g (2,01 mmoles) de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259)

15 dans 70 mL de toluène sec, 1,26 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est refroidi à 0°C et on ajoute 0,5 g (1,68 mmole) de 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et le verse sur 20 mL d'une solution

20 glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 9. On recueille par filtration un insoluble que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane - méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans un mélange de dichlorométhane - heptane. On obtient 0,23 g d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.

25 Point de fusion (base) : 266 - 267 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,08 (t, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,95 (d, 2H) ; 7,1 (txd, 1H) ; 7,45 (m, 5H) ; 7,92 (d, 1H) ; 8,42 (d, 2H), 10,31 (s, 1H).

Exemple 6 (Composé N°6 du tableau 2)

30 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute sous argon, à une solution de 0,39 g (2,28 mmoles) de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257-259)

dans 70 mL de toluène sec, 1,43 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après

35 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,6 g (1,9 mmole) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1. On porte à reflux

le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et le verse sur 20 mL d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 9. On recueille par filtration un insoluble que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane – méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans
5 un mélange de dichlorométhane et d'heptane. On obtient 0,45 g d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.

Point de fusion (base) : 256-257 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,56 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,04 (t, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 7,2 (m, 10H) ; 7,92 (d, 1H) ; 10,32 (s, 1H).

10

Exemple 7 (Composé N°7 du tableau 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

On ajoute sous argon, à une solution de 0,185 g (1,07 mmole) de 6-amino-2,3-dihydro-
15 1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259) dans 20 mL de toluène sec, 0,67 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,25 g (0,89 mmole) de 1-benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 3.1. On porte à reflux le
20 mélange réactionnel pendant 6 h puis on le refroidit et on ajoute 150 mL d'eau, 2 gouttes d'une solution aqueuse de soude à 35% et 150 mL de dichlorométhane, sous agitation. La phase aqueuse est séparée et extraite deux fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par
25 chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de méthanol et de dichlorométhane. On isole ainsi 0,34 g de produit que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir, après séchage sous vide, 0,31 g du composé attendu sous la forme d'une poudre.

Point de fusion = 251 – 252 °C

30 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,04 (t, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 7,15 (m, 9H) ; 7,9 (d, 1H), 8,18 (dxd, 1H), 8,4 (dxd, 1H).

Exemple 8 (Composé N°8 du tableau 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-
35 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

On ajoute sous argon, à une solution de 0,18 g (1,03 mmole) de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257-259) dans

20 mL de toluène sec, 0,65 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,3 g (0,86 mmole) de 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 4.1. On

5 porte à reflux le mélange réactionnel pendant 6 h puis on le refroidit et on ajoute 150 mL d'eau, 2 gouttes d'une solution aqueuse de soude à 35% et 150 mL de dichlorométhane, sous agitation. La phase aqueuse est séparée et extraite deux fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit

10 résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de méthanol - dichlorométhane. On isole ainsi 0,37 g de produit que l'on recristallise dans l'acétonitrile pour obtenir, après séchage sous vide, 0,3 g du composé attendu sous la forme d'une poudre.

Point de fusion = 268-270 °C

15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,04 (t, 2H) ; 6 (s, 2H) ; 7,12 (m, 5H) ; 7,42 (m, 3H) ; 7,92 (s, 1H), 8,7 (d, 2H).

Exemple 9 (Composé N°148 du tableau 3)

N-(pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

20 On ajoute sous argon, à une solution de 0,348 g (1,9 mmole) de 7-amino-pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Begunov et al., *Russian J. Org. Chem.* **2004**, (40), 11, 1694-1696) dans 70 mL de toluène sec, 1,19 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,5 g (1,9 mmole) de 5-fluoro-1-(3-

25 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et l'ajoute à 20 mL d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 9. On recueille par filtration un insoluble que l'on purifie par chromatographie préparative (éluant : dichlorométhane – méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans le méthanol.

30 On obtient 0,53 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.

Point de fusion (base) : 261 – 262 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 5,9 (s, 2H) ; 7,01 (m, 6H) ; 7,55 (m, 6H) ; 8,2 (d, 2H) ; 9,0 (s, 1H) ;

Exemple 10 (Composé N°149 du tableau 3)

N-(pyrido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute sous argon, à une solution de 0,442 g (2,41 mmoles) de 7-amino-pyrido[1,2-*a*]benzimidazole (Begunov et al., *Russian J. Org. Chem.* 2004, (40), 11, 1694-1696) dans 70 mL de toluène sec, 1,51 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène). Après 15 min d'agitation à 0°C, on porte le mélange à 50°C et on maintient l'agitation durant 30 min. Le mélange est ensuite refroidi à 0°C et on ajoute 0,6 g (2,01 mmoles) de 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1. On porte à reflux le mélange réactionnel pendant 12 h puis on le refroidit et l'ajoute à 20 mL d'une solution glacée d'acide chlorhydrique 1N. Le pH de la phase aqueuse est ajusté à 9. On filtre un insoluble que l'on purifie par chromatographie préparative (éluant : dichlorométhane – méthanol). Le produit ainsi purifié est recristallisé dans le méthanol. On obtient 0,35 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc après séchage sous pression réduite.

Point de fusion (base) : 277-278 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 5,9 (s, 2H) ; 6,99 (m, 3H) ; 7,11 (dxt, 1H) ; 7,58 (m, 6H) ; 8,21 (m, 2H) ; 8,44 (d, 2H) ; 9,05 (d, 1H).

20 Exemple 11 (Composé N°150 du tableau 3)

N-(pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

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

On ajoute une solution aqueuse de soude, préparée à partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastille de soude dans 50 mL d'eau, à une solution de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (obtenu à étape 2.1) dans 240 mL d'éthanol. Le mélange est chauffé durant deux heures puis concentré sous pression réduite. Le solide résultant est repris dans 200 mL d'eau. La solution est lavée avec deux fois 100 mL d'éther éthylique, acidifiée par ajouts successifs de petites quantités d'acide chlorhydrique concentré puis extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est finalement lavée deux fois avec 100 mL d'eau, une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. On obtient, après séchage à 50°C sous pression réduite, 6,4 g du produit attendu sous la forme d'un solide qui sera utilisé tel quel dans l'étape suivante.

11.2 *N*-(pyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 150)

A une solution, agitée à 20°C, de 0,22 g (0,76 mmole) de composé préparé à l'étape 11.1, 146 mg (0,76 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*'-éthylcarbodiimide (EDAC) et 103 mg (0,76 mmole) de 1-hydroxybenzotriazole (HOBT) dans 5 mL de DMF, sont ajoutés 140 mg (0,532 mmole) de 7-amino-pyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (VII-h) pur à 70%. Le mélange réactionnel est agité 48 heures à 20°C puis est versé dans 50 mL d'eau. Le mélange est ensuite extrait par 3 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées deux fois avec 20 mL d'eau, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 90 mg du produit attendu.

PF = 295 – 298 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,7 (s, 1H) ; 9,49 (d, 1H) ; 8,82 (d, 1H) ; 8,3 (m, 2H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,6 (m, 2H) ; 7,47 (s, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,17 (m, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 6,82 (m, 2H) ; 5,93 (s, 2H).

Exemple 12 (Composé N°154 du tableau 4)

Chlorhydrate (1 : 1) de *N*-(2-méthoxy-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé 154 est préparé, selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 11.2, à partir de l'acide préparé à l'étape 11.1 et du 6-amino-2-méthoxy-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (VII-l). Le solide résultant est ensuite dissout à chaud dans un mélange de 2,1 mL d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol et 1 mL de méthanol. Après refroidissement du milieu, on recueille un précipité par filtration que l'on sèche sous pression réduite. On isole ainsi le produit attendu sous la forme d'un chlorhydrate.

PF (HCl 1:1) = 220 – 225 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,21 (d, 1H) ; 3,35 (s, 3H) ; 3,52 (dxd, 1H) ; 4,38 (m, 2H) ; 4,8 (m, 1H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,89 (m, 2H) ; 6,91-7,33 (m, 3H) ; 7,4-7,8 (m, 4H) ; 8,27 (s, 1H) ; 10,68 (s, 1H).

Exemple 13 (N°151 du tableau 3)

Chlorhydrate (1 : 1) de *N*-(pyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé 151 est préparé selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 12, à partir de l'acide préparé à l'étape 11.1 et du 7-amino-pyrazino[1,2-*a*]benzimidazole (VII-g).

PF (HCl 1:1) = 225 – 230 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 5,91 (s, 2H) ; 6,81 – 7,38 (m, 5H) ; 7,58 (m, 3H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 8,49 (m, 2H) ; 9,2 (d, 1H) ; 9,33 (s, 1H) ; 10,8 (s, 1H).

5 **Exemple 14 (N°26 du tableau 2)**

N-(2,3-dihydro-3-méthylimidazo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Le composé 26 est préparé selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 1.2, à partir de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1 et du 6-amino-2,3-dihydro-1-méthyl-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (VII-c).

PF = 281 – 282 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,1 (s, 3H) ; 4,1 – 4,35 (m, 4H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,82 (m, 2H) ; 6,92 – 7,2 (m, 2H) ; 7,21 – 7,35 (m, 2H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,53 (m, 3H) ; 7,91 (s, 1H).

15 **Exemple 15 (N°50 du tableau 2)**

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(quinolin-2-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

20 15.1 1-[(quinolin-2-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

A une suspension de 0,15 g (0,581 mmole) de 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (Nazare, M. et al. *Angewandte Chemie, International Ed.*, **2004**, 43(34), 4526-4528) dans 2 mL de tétrahydrofurane sec, on ajoute, sous agitation, 0,14 g (0,871 mmole) de (quinolin-2-yl)méthanol, 0,228 g (0,871 mmole) de triphénylphosphine et 0,151 g (0,871 mmole) d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD). Après 20 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'heptane. On obtient ainsi 0,18 g du produit attendu sous la forme d'une huile jaune

30

15.2 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(quinolin-2-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n° 50)

Le composé 50 est préparé selon un procédé similaire à la méthode décrite dans l'exemple 5, à partir de 0,18 g (0,45 mmole) de composé obtenu à l'étape 15.1 et de 0,094 g (0,541 mmole) de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259). On obtient ainsi 0,22 g du produit attendu.

PF = 300 – 301 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (q, 2H) ; 2,94 (t, 2H) ; 4,08 (t, 2H) ; 6,26 (s, 2H) ; 7,22 (d, 1H) ; 7,37 (d, 1H) ; 7,55 – 7,46 (m, 2H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,67 (dxt, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,95 – 7,81 (m, 2H) ; 8,27 (d, 1H) ; 8,73 (s, 2H) ; 10,65 (s, 1H).

5

Exemple 16 (N°25 du tableau 2)

N-(1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- 10 16.1 *N*-(2-benzyloxycarbonyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide.

Le composé est préparé, selon un procédé similaire à celui décrit à l'exemple 11.2, à partir de l'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique décrit à l'exemple 11.1 et de l'amine VII-f.

15

- 16.2 *N*-(1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 25)

- Une suspension de 1 g (1,69 mmole) du composé préparé à l'étape précédente et de 0,1 g de palladium sur charbon à 10% dans 100 mL d'éthanol est agitée 6 heures à 20°C
20 sous 5.5 bars d'hydrogène. La suspension est ensuite filtrée sur un tampon de célite et concentrée sous pression réduite. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le produit purifié est repris dans 10 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol, la solution est concentrée sous pression réduite et le solide résultant est
25 trituré dans l'éther éthylique pour permettre d'isoler 0,48 g du produit attendu.

PF (1HCl) = 276 – 284 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,73 (t, 2H) ; 4,38 (t, 2H) ; 4,59 (s, 3H) ; 5,59 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,02 (txd, 1H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,58 (m, 3H) ; 8,1 (s, 1H) ; 9,97 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H).

30

Exemple 17 (N°81 du tableau 2)

N-(3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- Le composé 81 est préparé selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple 6, à
35 partir de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1 et de 7-amino-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrazino[1,2-*a*]benzimidazole (VII-e).

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,45 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,74 (s, 2H) ; 4,1 (t, 2H) ; 5,9

(s, 2H) ; 6,81 - 7,6 (m, 10H) ; 7,97 (d, 1H) ; 10,46 (s, 1H).

Exemple 18 (N°84 du tableau 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-(2-benzyloxyéthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

18.1 5-fluoro-1-(2-benzyloxyéthyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

On ajoute 94 µL (0,657 mmole) de 2-benzyloxyéthanol et 50,4 mg (0,438 mmole) de (cyanométhylène)triméthylphosphorane (*Tet. Lett.* **1996**, 37, 2459 – 2462), à une solution de 68 mg (0,329 mmole) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle dans 2 mL de toluène, agitée à 20°C. Le mélange réactionnel est chauffé 12 heures à 110°C puis concentré sous pression réduite, repris dans 20 mL d'éther éthylique, filtré sur un tampon de célite et concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par HPLC préparative en éluant avec un mélange d'eau, d'acétonitrile et d'acide trifluoroacétique.

On isole ainsi 99 mg d'une huile jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,3 (t, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,28 (q, 2H) ; 4,38 (s, 2H) ; 4,81 (t, 2H) ; 7,28 – 7,07 (m, 7H) ; 7,45 (dxd, 1H) ; 7,68 (dxd, 1H).

18.2 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-(2-benzyloxyéthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 84)

Le composé 84 est préparé, selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 6, à partir de 5-fluoro-1-(2-benzyloxyéthyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape précédente, et du 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

PF = 186 – 187 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,63 (m, 2H) ; 2,93 (m, 2H) ; 3,75 (m, 2H) ; 4,09 (m, 2H) ; 4,39 (s, 2H) ; 4,81 (m, 2H) ; 7,01 – 7,19 (m, 6H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,31 – 7,62 (m, 3H) ; 7,62 (dxd, 1H) ; 7,97 (m, 1H) ; 10,23 (s, 1H).

Exemple 19 (N°82 du tableau 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-{2-[(5-méthylpyridin-2-yl)oxy]éthyl}-1*H*-indole-2-carboxamide

19.1 2-[(5-méthylpyridin-2-yl)oxy]éthanol

Une suspension de 0,291 mL (4,12 mmoles) de 2-bromoéthanol, de 0,3 g (2,75 mmoles) de 2-hydroxy-5-méthylpyridine et de 0,85 g (6,18 mmoles) de carbonate de potassium dans 3 mL de diméthylformamide est agitée vigoureusement, 12 heures à reflux. Le

mélange est ensuite dilué avec 100 mL d'eau et extrait avec 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 50 mL d'eau, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite puis chromatographiée sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi le produit attendu.

- 5 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,2 (s, 3H) ; 3,66 – 3,71 (m, 2H) ; 4,22 (t, 2H) ; 4,77 (t, 1H) ; 6,71 (d, 1H) ; 7,51 (dxd, 1H) ; 7,95 (dxd, 1H).

19.2 5-fluoro-1-{2-[(5-méthylpyridin-2-yl)oxy]éthyl}-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

L'intermédiaire 5-fluoro-1-[2-[(5-méthylpyridin-2-yl)oxy]éthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate

- 10 d'éthyle est préparé de façon similaire à la méthode décrite dans l'exemple 18.1, à partir de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle et de 2-(5-méthylpyridin-2-yloxy)éthanol préparé à l'étape précédente.

19.3 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-{2-[(5-méthylpyridin-

- 15 2-yl)oxy]éthyl}-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 82)

Le composé 82 est préparé selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 6, à partir du composé obtenu à l'étape précédente, et du 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259).

PF = 209 - 210 °C

- 20 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,11 (s, 3H) ; 2,61 (m, 2H) ; 2,91 (m, 2H) ; 4,09 (m, 2H) ; 4,49 (m, 2H) ; 4,91 (m, 2H) ; 6,41 (d, 1H) ; 7,11 (dxt, 1H) ; 7,21 (s, 1H) ; 7,32 – 7,56 (m, 4H) ; 7,62 (dxd, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 7,97 (d, 1H) ; 10,29 (s, 1H).

Exemple 20 (N°83 du tableau 2)

- 25 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-[2-[(5-trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy]éthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

20.1 2-[(5-trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxyéthanol

Le composé est préparé selon une méthode similaire à celle décrite à l'exemple 19.1 à

- 30 partir de 2-bromoéthanol et de 2-hydroxy-5-(trifluorométhyl)pyridine.

20.2. 5-fluoro-1-[2-[(5-trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxy]éthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

Cet intermédiaire est préparé, de façon similaire à la méthode décrite dans l'exemple

- 35 18.1, à partir de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle et de 2-[(5-trifluorométhyl)pyridin-2-yl]oxyéthanol préparé à l'étape précédente.

20.3 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1[2-[[[5-trifluorométhyl]pyridin-2-yl]oxy]éthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 83)

Le composé 83 est préparé selon un procédé similaire à la méthode décrite à l'exemple 6, à partir de 5-fluoro-1[2-[[[5-trifluorométhyl]pyridin-2-yl]oxy]éthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape précédente, et du 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

$[MH]^+ = 524$

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,61 (m, 2H) ; 2,89 (m, 2H) ; 4,05 (m, 2H) ; 4,59 (m, 2H) ; 4,98 (m, 2H) ; 6,69 (d, 1H) ; 7,11 (dxt, 1H) ; 7,23 (s, 1H) ; 7,3 – 7,52 (m, 3H) ; 7,63 (dxd, 1H) ; 7,84 (dxd, 1H) ; 7,97 (s, 1H) ; 8,45 (s, 1H) ; 10,28 (s, 1H).

Exemple 21 (N°127 du tableau 2)

N-(3,4-dihydro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

15

21.1 2-Amino-3-iodo-5-fluoropyridine

Dans un bicol de 500 mL, muni d'un agitateur magnétique, sont introduits 5 g (44,6 mmoles) de 2-amino-5-fluoropyridine, 13,9 g (44,6 mmoles) de sulfate d'argent et 400 mL d'éthanol. On ajoute ensuite, par petites portions, 11,31 g (44,6 mmoles) d'iode en poudre. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 24 heures. On élimine par filtration l'insoluble que l'on lave à l'éthanol et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu ainsi obtenu est repris dans un mélange d'acétate d'éthyle (200 mL) et d'une solution de carbonate de sodium (200 mL). Après séparation, la phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 25% puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le solide résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de *n*-heptane et d'acétate d'éthyle. On obtient 2,67 g (11,22 mmoles) du produit attendu.

25

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 7,95 (s, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 5,9 (s, NH_2).

21.2 Acide 5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylique

Dans un tube scellé de 25 mL, muni d'un agitateur magnétique et maintenu sous bullage d'argon, sont introduits, 0,5 g (2,10 mmoles) de 2-amino-3-iodo-5-fluoropyridine obtenu à l'étape 5.1, 0,55 g (6,3 mmoles) d'acide pyruvique, 0,71 g (6,3 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) et 15 mL de diméthylformamide anhydre. Après quelques minutes, on ajoute 0,05 g (0,22 mmole) d'acétate de palladium. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation et sous bullage d'argon pendant 20 minutes puis

30

rapidement scellé et porté à 100 °C pendant 2h30. La solution refroidie est concentrée sous pression réduite. Le résidu est ensuite repris par de l'acétate d'éthyle (100 mL) et de l'eau (75 mL). La phase organique est lavée à l'eau puis extraite par deux fois 50 mL d'une solution aqueuse de soude 2N. Les phases aqueuses basiques sont rassemblées, 5 refroidies à 0°C puis acidifiées par ajout d'acide chlorhydrique (pH 3). On extrait le milieu par de l'acétate d'éthyle (4x50 mL), les phases organiques rassemblées sont séchées sur du sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On obtient 0,158 g (0,88 mmole) du produit attendu sous forme d'une poudre jaune.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 13,2 (s, 1H) ; 12,4 (s, 1H) ; 8,4 (d, 1H) ; 7,95 (dd, 1H) ; 10 7,1 (d, 1H).

21.3 5-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un agitateur magnétique, sont introduits 0,2 g (1,11 mmole) d'acide obtenu à l'étape 21.2 et 10 mL d'éthanol. On ajoute 1 mL d'acide 15 sulfurique concentré au mélange réactionnel que l'on porte ensuite à reflux pendant 18 heures. La solution refroidie est concentrée à sec sous pression réduite. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle (50 mL) que l'on lave successivement avec une solution aqueuse de soude normale (2 x 10 mL), avec de l'eau (10 mL) puis avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de 20 sodium puis on la concentre sous pression réduite. On isole 0,21 g du produit attendu.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 12,6 (s, NH) ; 8,4 (d, 1H) ; 8,0 (dd, 1H) ; 7,1 (d, 1H) ; 4,35 (q, 2H) ; 1,35 (t, 3H).

21.4 1-benzyl-5-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

25 Le 1-benzyl-5-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle a été préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 4.1 à partir d'alcool benzylique et du 5-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate d'éthyle préparé à l'étape précédente.

PF = 74 – 75 °C.

30

21.5 N-(3,4-dihydro-1H-oxazino[1,4][4,3-a]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-5-fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxamide (composé n° 127)

Le composé n° 127 est préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 4.2 à partir du 1-benzyl-5-Fluoro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-2-carboxylate 35 d'éthyle, décrit à l'étape précédente, et de 7-amino-morpholino[4,3-a]benzimidazole (Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, 1970, (6), 829 - 833).

PF = 231 – 232 °C

60

sec. La solution est dégazée quelques minutes puis on ajoute 0,19 g (0,87 mmole) d'acétate de palladium, on ferme le tube et on porte au reflux à 130°C durant 4 heures. La solution refroidie est ensuite concentrée sous pression réduite et le résidu est repris par 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est extraite successivement avec
5 deux fois 50 mL d'une solution aqueuse de soude 2N. Les phases aqueuses basiques sont réunies, refroidies à 0°C, acidifiées par ajouts d'acide chlorhydrique puis extraites par 4 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Ces phases organiques sont rassemblées, lavées avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On obtient 0,22 g de produit que l'on
10 utilise tel quel dans l'étape suivante.

23.3 5-(trifluorométhyl)pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

On ajoute 1 mL (18,71 mmole) d'acide sulfurique concentré à une solution de 0,2 g (0,87 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylique, obtenu à
15 l'étape 23.2, dans 10 mL d'éthanol. On agite à reflux durant 20 heures puis on refroidit la solution que l'on concentre sous pression réduite. Le résidu résultant est ensuite repris avec 50 mL de dichlorométhane puis lavé successivement avec 20 mL d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, 40 mL d'eau et 20 mL de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée
20 sous pression réduite. On obtient 0,19 g de produit que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

23.4 1-benzyl-5-trifluorométhyl-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

Le 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle
25 a été préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 4.1 à partir d'alcool benzylique et du composé préparé à l'étape précédente.

23.5 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n° 129)

30 Le composé n° 129 est préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 4.2 à partir du 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, décrit à l'étape précédente, et de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259).

PF = 251 – 252 °C

35 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,09 (t, 2H) ; 5,92 (s, 2H) ; 7,05 – 7,29 (m, 5H) ; 7,31 – 7,5 (m, 2H) ; 7,56 (s, 1H) ; 7,7 (d, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,29 (d, 1H) ; 10,51 (s, 1H).

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 4,15 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,9 (s, 2H) ; 7,02 – 7,26 (m, 5H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,5 (m, 2H) ; 8,01 (s, 1H) ; 8,12 (dxd, 1H) ; 8,46 (m, 1H) ; 10,44 (s, 1H).

5 **Exemple 22 (Composé N° 128 du tableau n° 2)**

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

Le composé n° 128 est préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 4.2 à partir du 1-benzyl-5-Fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate
10 d'éthyle, décrit à l'exemple 21.4, et du 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259).

PF = 259 – 260 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,59 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 4,05 (t, 2H) ; 5,89 (s, 2H) ;
7,01 – 7,24 (m, 5H) ; 7,35 (m, 2H) ; 7,45 (dxd, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,1 (dxd, 1H) ; 8,41 (m,
15 1H) ; 10,41 (s, 1H).

Exemple 23 (Composé N° 129 du tableau n° 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide

20

23.1 3-amino-2-iodo-6-(trifluorométhyl)pyridine

On ajoute, en plusieurs portions, 1,56 g (6,17 mmoles) d'iode à un mélange, agité sous argon à 20°C, de 1 g (6,17 mmoles) de 3-amino-6-(trifluorométhyl)pyridine et de 1,25 g (6,17 mmoles) de sulfate d'argent dans 40 mL d'éthanol. L'agitation est maintenue
25 pendant 18 heures. On élimine par filtration l'insoluble que l'on lave à l'éthanol, le filtrat est concentré sous pression réduite, le résidu est repris dans 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 20 mL d'une solution aqueuse de soude à 5%, 40 mL d'eau et 20 mL de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, concentrée sous pression réduite puis
30 purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane – acétate d'éthyle). On isole ainsi 1,17 g du produit attendu que l'on engage tel quel dans la suite de la synthèse.

23.2 Acide 5-trifluorométhyl-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylique

35 On introduit sous argon, dans un tube scellé, 0,5 g (1,74 mmole) de 3-amino-2-iodo-6-(trifluorométhyl)pyridine, obtenu à l'étape 23.1, 0,45 g (5,21 mmoles) d'acide pyruvique, 0,51 mL (5,21 mmoles) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane et 10 mL de diméthylformamide

Exemple 24 (Composé N°130 du tableau n° 2)

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide

5

24.1 1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

On ajoute en un quart d'heure, à une solution agitée à 20°C de 5 g (24,02 mmoles) de 5-Fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (exemple 21.3), 3,97 g (36,02 mmoles) de (pyridin-4-yl)méthanol et de 7,5 g (36,02 mmoles) de tributylphosphine dans
10 150 mL de toluène, 9,18 g (36,02 mmoles) de 1,1'-(azodicarbonyl)dipipéridine. Le mélange réactionnel est agité 16 heures à 20°C, filtré sur un tampon de célite, concentré sous pression réduite puis repris dans 100 mL de dichlorométhane. La solution organique est lavée deux fois par 50 mL d'une solution aqueuse de carbonate de potassium à 5% puis une fois avec 50 ml d'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous
15 pression réduite. Le produit obtenu est chromatographié sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle, on isole ainsi 4,5 g de l'ester attendu.

PF = 120 – 121 °C

24.2 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n° 130)

Le composé n° 130 est préparé selon une méthode similaire à celle décrite dans l'exemple 1.2 à partir du 1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, décrit à l'étape précédente, et du 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259).

25 PF = 283 – 285 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,62 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,09 (t, 2H) ; 5,93 (s, 2H) ; 7,01 (d, 2H) ; 7,38 (d, 1H) ; 7,49 (m, 2H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,45 (m, 3H) ; 10,42 (s, 1H).

30 **Exemple 25 (Composé N°131 du tableau n° 2)**

N-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide

25.1 1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle

35 Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple 24.1, à partir de 5 g (18, 4 mmoles) de 5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (exemple 23.3) et de 3,04 g (27,6 mmoles) de (pyridin-4-yl)méthanol, on isole 4,2 g du composé

attendu.

PF = 130 – 131 °C

- 25.2 *N*-(2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide (composé n° 131)
- Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple 24.2, à partir de 0,3 g (0,86 mmole) de composé obtenu à l'étape précédente, et de 0,178 g (1,03 mmole) de 6-amino-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259), on isole 0,25 g du composé attendu sous la forme d'un solide blanc.
- 10 PF = 270 - 271 °C
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,09 (t, 2H) ; 5,99 (s, 2H) ; 7,01 (d, 2H) ; 7,43 (m, 2H) ; 7,71 (s, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,95 (s, 1H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,43 (d, 2H) ; 10,51 (s, 1H).

15 **Exemple 26 (Composé N°132 du tableau n° 2)**

Chlorhydrate (1:1) de *N*-(4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- Le composé 132 est préparé selon un procédé similaire à celui de l'exemple 11.2, à partir de 0,312 g (1,09 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique et
- 20 de 0,22 g (1,09 mmole) de 7-amino-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazole (VII-m). On isole 0,41 g du produit attendu sous la forme d'un solide jaune pâle. Le composé est repris dans 50 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,1N dans l'isopropanol. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite et on isole ainsi le composé 139 sous la forme d'un chlorhydrate.

- 25 PF (HCl 1 : 1) = 343 – 349 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm):

Exemple 27 (Composé N°24 du tableau n° 2)

- N*-(3,4-dihydro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]benzimidazol-7-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-
- 30 pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxamide
- Le composé 24 a été préparé, selon une méthode similaire à celle décrite à l'exemple 4.2, par réaction entre le 1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle, décrit dans l'exemple 4.1 et le 7-aminooxazino[1,4][4,3-*a*]benzimidazole (Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, 1970, (6), 829 - 833).
- 35 PF = 236 – 237 °C
- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 4,12 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,95 (s, 2H) ; 7,02 – 7,28 (m, 5H) ; 7,5 (m, 3H) ; 8,01 (d, 1H) ; 8,68 (d, 1H) ; 8,78 (d, 1H) ; 10,55 (s, 1H).

Exemple 28 (Composé N°15 du tableau n°2)

N-(3,4-dihydro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]benzimidazol-7-yl)-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- 5 Le composé 15 a été préparé, selon une méthode similaire à celle décrite à l'exemple 6, par réaction entre le 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 2.1 et le 7-aminooxazino[1,4][4,3-*a*]benzimidazole (Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, 1970, (6), 829 - 833).

PF = 216 – 217 °C

- 10 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 4,15 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,85 (s, 2H) ; 6,82 – 7,61 (m, 10H) ; 8 (s, 1H) ; 10,39 (s, 1H).

Exemple 29 (Composé N°133 du tableau n°2)

N-[2,3-dihydro-3-(terbutoxycarbonyl)imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl]-1-benzyl-5-

- 15 trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide.

Le composé 133 est préparé, selon un procédé décrit dans l'exemple 11, à partir du 6-amino-2,3-dihydro-1-terbutoxycarbonyl-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole (VII-d) et du 1-benzyl-5-trifluorométhyl-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxylate d'éthyle (23.4).

PF = 169 – 174 °C

- 20 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 4,27 (m, 4H), 5,94 (s, 2H) ; 7,09 – 7,31 (m, 6H) ; 7,42 (dxd, 1H) ; 7,58 (s, 1H) ; 7,71 (d, 1H) ; 7,84 (s, 1H) ; 8,29 (d, 1H) ; 10,52 (s, 1H).

Exemple 30 (Composé N°137 du tableau n°2)

- 25 *N*-(2,3-dihydro-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-6-yl)-1-benzyl-5-trifluorométhyl-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridine-2-carboxamide.

Une solution de 0,18 g (0,31 mmole) de composé 133 (exemple 29) dans 10 mL d'acide chlorhydrique 2M dans l'éther diéthylique est agitée 16 heures à 20°C. Après ce temps, on isole le produit 137 attendu en filtrant un précipité jaune qui est séché sous pression

- 30 réduite.

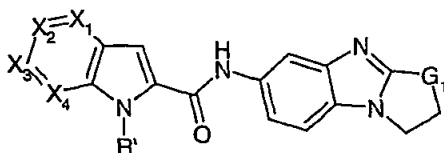
R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 4,3 (m, 4H), 5,98 (s, 2H) ; 7,11 (m, 1H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,41 (d, 1H) ; 7,59 (dxd, 1H) ; 7,68 (s, 1H) ; 7,78 (d, 1H) ; 7,89 (s, 1H) ; 8,35 (d, 1H) ; 9,39 (s, 1H) ; 10,82 (s, 1H) ; 13,35 (s, 1H).

- 35 Les tableaux 2, 3 et 4 qui suivent illustrent les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques exemples de composés selon l'invention.

Dans ces tableaux :

- la colonne « G1 » représente un atome ou groupe d'atomes se lisant de gauche à droite ;
- la colonne « PF (°C) ou [MH]⁺ » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ou bien le pic obtenu en spectrométrie de masse, après ionisation chimique ;
- dans la colonne « Sel/base », « - » représente un composé sous forme de base libre, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base)
- « CH₃ » correspond à un groupe méthyle, « CF₃ » correspond à un groupe trifluorométhyle, « Et » correspond à un groupe éthyle, « t-Bu » à un groupe tertibutyle, « i-Pr » correspond à un groupe isopropyle, « benzyl » à un groupe phénylméthyle ;

Tableau 2



15

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
1.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	(CH ₂) ₂	-	292- 293
2.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	(CH ₂) ₂	-	286 – 287
3.	CH, CH, CH, N	benzyl	(CH ₂) ₂	-	233- 235
4.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	(CH ₂) ₂	-	241 – 243
5.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	266- 267
6.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	CH ₂	-	256 – 257
7.	CH, CH, CH, N	benzyl	CH ₂	-	251- 252
8.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	CH ₂	-	268 – 270
9.	CH, C-F, CH, CH	2-(pyridin-3-yl)éthyl	CH ₂	-	251-252
10.	CH, C-F, CH, CH	H	CH ₂	-	350 – 352
11.	CH, C-F, CH, CH	4,6-diméthyl-pyridin-2-yl	CH ₂	-	254 – 255
12.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	NH	-	[MH] ⁺ = 444

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
13.	CH, C-F, CH, CH	Méthyl	CH ₂	-	269 - 270
14.	CH, C-CF ₃ , CH, N	H	CH ₂	-	380 - 385
15.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	CH ₂ O	-	216 - 217
16.	CH, C-F, CH, CH	(thiazol-2-yl)méthyl	CH ₂	-	248 - 249
17.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	CHOH	-	260 - 263
18.	CH, C-F, CH, CH	(3-méthyl-pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	247 - 248
19.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	S	-	246 - 247
20.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂ O	-	283 - 284
21.	CH, C-F, CH, CH	(5-méthyl-pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	257 - 260
22.	CH, C-F, CH, CH	(6-méthyl-pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	277 - 279
23.	CH, C-F, CH, CH	(pyrimidin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	236 - 241
24.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	CH ₂ O	-	236 - 237
25.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	CH ₂ NH	HCl 1 : 1	276 - 284
26.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	NCH ₃	-	281 - 282
27.	CH, C-tBu, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	273 - 274
28.	C-OCH ₃ , CH, CH, C-CH ₃	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	304 - 305
29.	CH, CH, C- N(CH ₃) ₂ , CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	282 - 283
30.	CH, CH, C-CF ₃ , CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	284 - 285
31.	C-Br, CH, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	304 - 305
32.	CH, CH, C-tBu, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	241 - 242
33.	CH, CCl, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 442
34.	C-CH ₃ , CH, C-CH ₃ , CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	291 - 292
35.	CH, CH, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	290 - 291
36.	C-CH ₃ , CH, C-H, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	310 - 311
37.	CH, CH, C-SCH ₃ , CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	263 - 264
38.	CH, CH, C-iPr, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	262 - 263
39.	CH, CH, C-Et, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	255 - 256
40.	CH, CH, CBr, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	298 - 299
41.	CH, C-NO ₂ , CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 453

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
42.	C-CH ₃ , CH, CH, C-CH ₃	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	308 - 309
43.	CH, C-SO ₂ CH ₃ , CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 486
44.	C-F, CH, CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	275 - 276
45.	CH, CH, C-OiPr, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	257 - 258
46.	CH, CH, C-CH ₃ , CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	302 - 303
47.	C-CH ₃ , CH, C-O CH ₃ , C-CH ₃	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	311 - 312
48.	CH, CH, CH, C-iPr	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	210 - 211
49.	CH, C-CF ₃ , CH, N	3-fluorobenzyl	CH ₂	-	253 - 254
50.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(quinolin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	300 - 301
51.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(quinoxalin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 528
52.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(5-trifluorométhyl-furan-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 534
53.	CH, C-CF ₃ , CH, N	3-(diméthylamino)benzyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 519
54.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
55.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
56.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(6-méthylpyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491
57.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(2-méthylpyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491
58.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(2-méthylpyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	275 - 276
59.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 545
60.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pyrazin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
61.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(5-méthylpyrazin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	316 - 317
62.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(thiazol-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 483
63.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(benzothiazol-2-yl)méthyl	CH ₂	-	307 - 308
64.	CH, C-CF ₃ , CH, N	[2-(morpholin-1-yl)-pyridin-3-yl]méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 562
65.	CH, C-CF ₃ , CH, N	2-(diéthylaminocarbonyl)méthyl	CH ₂	-	276 - 277
66.	CH, C-F, CH, CH	3-(diméthylamino)benzyl	CH ₂	-	292 - 293
67.	CH, C-F, CH, CH	2-fluorobenzyl	CH ₂	-	250 - 251
68.	CH, C-F, CH, CH	4-fluorobenzyl	CH ₂	-	218 - 219
69.	CH, C-F, CH, CH	4-(imidazol-1-yl)benzyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491
70.	CH, C-F, CH, CH	benzyl	CH ₂	-	232 - 233

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
71.	CH, C-F, CH, CH	(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	251 - 252
72.	CH, C-F, CH, CH	(2-méthyl-pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	291 - 292
73.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-2-yl)éthyl	CH ₂	-	180 - 181
74.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-4-yl)éthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 440
75.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-3-yl)propyl	CH ₂	-	208 - 209
76.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-4-yl)propyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 454
77.	CH, C-F, CH, CH	(pyridin-2-yl)propyl	CH ₂	-	170 - 171
78.	CH, C-F, CH, CH	(6-méthyl-pyridin-2-yl)propyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 468
79.	CH, C-F, CH, CH	[2-(4-méthyl-phénylthio)-pyridin-3-yl]méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 548
80.	CH, C-F, CH, CH	(quinolin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 476
81.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	CH ₂ N(CH ₃)	-	[MH] ⁺ 472
82.	CH, C-F, CH, CH	2-[5-méthylpyridin-2-yloxy]éthyl	CH ₂	-	209 - 210
83.	CH, C-F, CH, CH	2-[(5-trifluorométhyl)-pyridin-2-yloxy]éthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 524
84.	CH, C-F, CH, CH	2-(benzyloxy)éthyl	CH ₂	-	186 - 187
85.	CH, CH, CH, N	3-méthoxybenzyl	CH ₂	-	407 - 408
86.	CH, CH, CH, N	2-fluorobenzyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 426
87.	CH, CH, CH, N	4-fluorobenzyl	CH ₂	-	350 - 351
88.	CH, CH, CH, N	3-chlorobenzyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 442
89.	CH, CH, CH, N	3-méthylbenzyl	CH ₂	-	211 - 212
90.	CH, CH, CH, N	(naphth-1-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 458
91.	CH, CH, CH, N	2-(3-trifluorométhyl-phényl)éthyl	CH ₂	-	281 - 282
92.	CH, CH, CH, N	2-(2-trifluorométhyl-phényl)éthyl	CH ₂	-	230 - 231
93.	CH, CH, CH, N	2-(3-fluorophényl)éthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 440
94.	CH, CH, CH, N	2-(4-fluorophényl)éthyl	CH ₂	-	233 - 234
95.	CH, CH, CH, N	3-phénylpropyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 436
96.	CH, CH, CH, N	(pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 409
97.	CH, CH, CH, N	(4-méthyl-2-phényl-pyrimidin-5-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 500
98.	CH, CH, CH, N	(pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	265 - 266
99.	CH, CH, CH, N	(6-méthylpyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	262 - 263
100.	CH, CH, CH, N	(2-méthylpyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	263 - 264

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
101.	CH, CH, CH, N	(2-méthylpyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
102.	CH, CH, CH, N	(6-trifluorométhyl-pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
103.	CH, CH, CH, N	[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
104.	CH, CH, CH, N	[6-(N-diéthylamino)pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	227 - 228
105.	CH, CH, CH, N	[2-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
106.	CH, CH, CH, N	[6-(morpholin-1-yl)pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	252 - 253
107.	CH, CH, CH, N	2-(pyridin-2-yl)éthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
108.	CH, CH, CH, N	2-(pyridin-3-yl)éthyl	CH ₂	-	408 - 409
109.	CH, CH, CH, N	2-(pyridin-4-yl)éthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
110.	CH, CH, CH, N	3-(pyridin-4-yl)propyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 437
111.	CH, CH, CH, N	3-(pyridin-3-yl)propyl	CH ₂	-	217 - 218
112.	CH, CH, CH, N	3-(6-méthylpyridin-2-yl)propyl	CH ₂	-	182 - 183
113.	CH, CH, CH, N	(quinolin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	254 - 255
114.	CH, CH, CH, N	(quinolin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	275 - 276
115.	CH, CH, CH, N	(quinolin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 459
116.	CH, CH, CH, N	(3,5-diméthyl-4-méthoxy-pyridin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	275 - 276
117.	CH, CH, CH, N	(quinolin-6-yl)méthyl	CH ₂	-	286 - 287
118.	CH, CH, CH, N	3-(N-diméthylamino)benzyl	CH ₂	-	155 - 156
119.	CH, CH, CH, N	(quinoxalin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	287 - 288
120.	CH, CH, CH, N	[2-(4-méthylphénylthio)pyridin-3-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 531
121.	CH, CH, CH, N	(pyrazin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 410
122.	CH, CH, CH, N	(5-méthylpyrazin-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 424
123.	CH, CH, CH, N	(benzothiazol-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 465
124.	CH, CH, CH, N	(thiazol-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 415
125.	CH, CH, CH, N	2-(diéthylaminocarbonyl)méthyl	CH ₂	-	271 - 272
126.	CH, CH, CH, N	(5-trifluorométhyl-furan-2-yl)méthyl	CH ₂	-	[MH] ⁺ 466
127.	CH, C-F, CH, N	benzyl	CH ₂ O	-	231 - 232
128.	CH, C-F, CH, N	benzyl	CH ₂	-	259 - 260

N°	X ₁ ,X ₂ ,X ₃ ,X ₄	R'	G ₁	Sel / Base.	PF (°C) ou [MH] ⁺
129.	N, C-CF ₃ , CH, CH	benzyl	CH ₂	-	251 - 252
130.	CH, C-F, CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	283 - 285
131.	N, C-CF ₃ , CH, CH	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	270 - 271
132.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	N(CH ₃)CH ₂	HCl (1:1)	343 - 349
133.	N, C-CF ₃ , CH, CH	benzyl	NC(O)OtBu	-	169 - 174
134.	CH, C-F, CH, N	benzyl	NC(O)OtBu	-	160 - 164
135.	CH, C-F, CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	NC(O)OtBu	-	303 - 308
136.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	NC(O)OtBu	-	[MH] ⁺ 544
137.	N, C-CF ₃ , CH, CH	benzyl	NH	HCl (2:1)	[MH] ⁺ 477
138.	CH, C-F, CH, N	benzyl	NH	HCl (1:1)	[MH] ⁺ 427
139.	CH, C-F, CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	NH	-	[MH] ⁺ 428
140.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	N(Me)	HCl (1:1)	337 - 339
141.	CH, C-F, CH, N	benzyl	N(Me)	HCl (1:1)	330 - 333
142.	CH, C-F, CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	N(Me)	HCl (3:2)	318 - 320
143.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobenzyl	N(Me)(CH ₂) ₂	HCl 1:1	325 - 331
144.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	NH	HCl (1:1)	[MH] ⁺ 477
145.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	-	278- 279
146.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂ O	-	299 -300
147.	CH, C-CF ₃ , CH, N	benzyl	NC(O)OtBu	-	[MH] ⁺ 577

Les données RMN de quelques exemples du tableau sont indiquées ci-après, à titre d'exemples.

5 RMN pour le composé N°9: R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,68 (m, 2H) ; 2,98 (t, 2H) ; 3,04 (t, 2H) ; 4,11 (t, 2H) ; 4,82 (t, 2H) ; 7,1 (dxt, 1H) ; 7,2 (m, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,49 (m, 5H) ; 8 (s, 1H) ; 8,3 (s, 1H) ; 8,32 (d,1H) ; 10,11 (s, 1H).

RMN pour le: composé N°10: R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (m, 2H) ; 2,92 (t, 2H) ; 4,08 (t, 2H) ; 7,05 (dxt, 1H) ; 7,41 (m, 5H) ; 8,03 (s, 1H) ; 10,19 (s,1H) ; 11,8 (s, 1H).

RMN pour le composé N°11 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,32 (s, 3H) ; 2,4 (s, 3H) ; 4,61 (m, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 4,06 (t, 2H) ; 7,11 (m, 3H) ; 7,41 (m, 5H) ; 7,89 (s, 1H) ; 10,4 (s, 1H) ;

RMN pour le composé N°12 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 4,27 (m, 4H) ; 5,88 (s, 2H) ; 6,89 (m, 2H) ; 7,02 (txd, 1H) ; 7,14 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,59 (m, 3H) ; 7,99 (s, 1H) ; 9,39 (s, 1H) ; 10,61 (s, 1H) ;

RMN pour le composé N°13 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,61 (m, 2H) ; 2,91 (t, 2H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,1 (t, 2H) ; 7,11 (dxt, 1H) ; 7,25 (s, 1H) ; 7,48 (m, 4H) ; 8,1 (s, 1H) ; 10,25 (s, 1H) ;

10 RMN pour le composé N°14 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,61 (m, 2H) ; 2,90 (t, 2H) ; 4,08 (t, 2H) ; 7,4 (m, 3H) ; 8,01 (s, 1H) ; 8,6 (d, 2H) ; 10,3 (s, 1H) ; 12,78 (s, 1H) ;

RMN pour le composé N°17 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,39 (m, 1H) ; 2,89 (m, 1H) ; 4,02 (m, 1H) ; 4,18 (m, 1H) ; 5,07 (m, 1H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,8 (m, 2H) ; 6,97 - 7,32 (m, 3H) ; 7,34 - 7,6 (m, 5H) ; 8,02 (s, 1H).

15 RMN pour le composé N°18 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,4 (s, 3H) ; 2,59 (m, 2H) ; 2,9 (t, 2H) ; 4,05 (t, 2H) ; 5,95 (s, 2H) ; 6,92 - 7,11 (m, 2H) ; 7,27 - 7,58 (m, 6H) ; 7,89 (d, 1H) ; 8,02 (d, 1H) ; 10,09 (s, 1H).

RMN pour le composé N°49 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,66 (m, 2H) ; 2,95 (dxd, 2H) ; 4,11 (dxd, 2H) ; 6 (s, 2H) ; 6,93 (m, 2H) ; 7,05 (dxt, 1H) ; 7,3 - 7,5 (m, 3H) ; 7,59 (s, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,71 (d, 1H) ; 8,81 (d, 1H) ; 10,55 (s, 1H).

RMN pour le composé N°136 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,51 (s, 9H) ; 4,27 (m, 4H) ; 5,92 (s, 2H) ; 7,09 - 7,3 (m, 6H) ; 7,41 (dxd, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,66 (s, 1H) ; 8,79 (s, 1H) ; 10,45 (s, 1H).

RMN pour le composé N°138 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 4,3 (m, 4H) ; 5,92 (s, 2H) ; 7,1 (m, 2H) ; 7,21 (m, 3H) ; 7,39 (d, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 7,99 (s, 1H) ; 8,17 (dxd, 1H) ; 8,49 (s, 1H) ; 9,3 (s, 1H) ; 10,62 (s, 1H).

RMN pour le composé N°139 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 4,03 (m, 4H) ; 5,92 (s, 2H) ; 6,92 (s, 1H) ; 7,05 (m, 3H) ; 7,23 (d, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,56 (s, 1H) ; 8,19 (dxd, 1H) ; 8,41 (d, 3H) ; 10,32 (s, 1H).

30 RMN pour le composé N°143 : R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,25 (m, 4H) ; 3,41 (s, 3H) ; 3,49 (m, 2H) ; 4,24 (m, 2H) ; 6,15 (s, 2H) ; 7,01 - 7,37 (m, 6H) ; 7,41 - 7,65 (m, 3H) ; 7,79 (m, 2H) ; 8,25 (s, 1H).

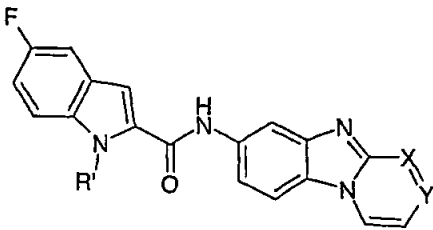
RMN pour le composé N°144 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 4,29 (m, 4H) ; 5,98 (s, 2H) ; 7,11 (m, 2H) ; 7,25 (m, 3H) ; 7,4 (d, 1H) ; 7,55 (d, 1H) ; 7,57 (s, 1H) ; 7,99 (s, 1H) ; 8,71 (s, 1H) ; 8,8 (s, 1H) ; 9,26 (s, 1H) ; 10,74 (s, 1H).

35 RMN pour le composé N°145 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,61 (m, 2H) ; 2,92 (t, 2H)

; 4, 09 (t, 2H) ; 5,98 (s, 2H) ; 7,01 (d, 2H) ; 7,41 (m, 2H) ; 7,62 (s, 1H) ; 7,9 (s, 1H) ; 8,39 (d, 2H) ; 8,71 (d, 2H) ; 10,55 (s, 1H).

RMN pour le composé N°146 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 4, 19 (m, 4H) ; 4,95 (s, 2H) ; 6 (s, 2H) ; 7,05 (m, 2H) ; 7,51 (m, 2H) ; 7,66 (s, 1H) ; 7,99 (s, 1H) ; 8,44 (d, 2H) ; 8,78 (d, 2H).

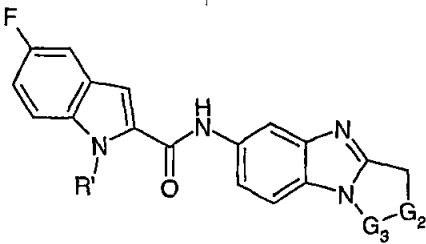
Tableau 3



N°	X	Y	R'	Sel / Base	PF (°C)
148.	CH	CH	3-fluorobenzyl	-	261 - 262
149.	CH	CH	(pyridin-4-yl)méthyl	-	277 - 278
150.	N	CH	3-fluorobenzyl	-	295 - 298
151.	CH	N	3-fluorobenzyl	HCl 1 : 1	225 - 230

10

Tableau 4



N°	R'	G ₂	G ₃	Sel/Base	PF (°C) ou [MH] ⁺
152.	(pyridin-4-yl)méthyl	CH ₂	CH(CH ₃)	HCl 1 : 1	285 - 290
153.	(pyridin-4-yl)méthyl	CHOH	CH ₂	HCl 1 : 1	295 - 300
154.	3-fluorobenzyl	CHOCH ₃	CH ₂	HCl 1 : 1	220 - 225

15

Les données RMN de quelques exemples du tableau sont indiquées ci-après, à titre

d'exemples :

RMN pour le composé N°152: R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,59 (d, 3H) ; 2,38 (m, 1H) ; 2,94 (m, 1H) ; 3,33 (m, 2H) ; 4,87 (m, 1H) ; 6,5 (s, 2H) ; 7,2 (dxt, 1H) ; 7,36 (d, 2H) ; 7,5-7,7 (m, 3H) ; 7,84 (m, 2H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,65 (d, 2H) .

RMN pour le composé N°153: R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,11 (d, 1H) ; 3,62 (dxd, 1H) ; 4,2 (dxd, 1H) ; 4,49 (dxd, 1H) ; 5,1 (m, 1H) ; 6,09 (s, 2H) ; 7,19 (dxt, 1H) ; 7,43 (d, 2H) ; 7,5-7,7 (m, 3H) ; 7,81 (d, 2H) ; 8,32 (s, 1H) ; 8,7 (d, 2H) ; 10,7 (s, 1H).

10 Les composés selon l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances à activités thérapeutiques. Ces composés présentent une activité antagoniste ou agoniste pour les récepteurs TRPV1 (ou VR1).

15 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. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 $\mu\text{g/mL}$ gentamicine et 50 ng/mL de NGF, puis déposées sur des lamelles de verre recouvertes de laminine ($0,25 \times 10^6$ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO_2 et 95% d'air. De la cytosine β -D-arabinoside (1 μM) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie :

30 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 500 μm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la

cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont
5 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
10 applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule), les composés de l'invention à tester sont appliqués seuls à une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 1 nM) pendant une durée de 4 à 5 minutes, au cours desquelles plusieurs tests capsaïcine + composé sont réalisés (obtention de l'inhibition maximale). Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de la
15 réponse capsaïcine contrôle.

Dans le cas des composés antagonistes VR1, les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (1 microM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les plus actifs de l'invention testés à des concentrations de 0,1 à 10 nM. Ce sont donc des antagonistes efficaces des récepteurs de type TRPV1. Le tableau 5 donne quelques
20 exemples des % d'inhibition obtenus avec les composés de l'invention.

Tableau 5

N°composé	% inhibition en patch DRG
1	37% (10 nM)
5	53% (10 nM)

L'effet propre agoniste des composés peut être évalué par la mesure du courant induit à
25 différentes concentrations de composé sur le DRG de rat, en présence ou non de capsazépine.

Test d'irritation cornéenne souris

Le caractère irritant de la capsaïcine est aisément apprécié au niveau de la cornée
30 puisque cet organe est un des plus innervés par les fibres C. Dans ce contexte, d'après des expériences préliminaires, l'application d'une très faible quantité de capsaïcine (2 µl à

une concentration de 160 μ M) 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.

10 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 le sérum physiologique avec du Tween 80 à 10%. Il apparaît,

15 à partir d'études contrôles que dans ces conditions, le solvant n'a aucun effet.

En pratique, le produit à tester, préparé à 25 mM dans le DMSO et dilué pour son utilisation finale dans le sérum physiologique avec 10% de Tween 80 à la plus forte concentration de 500 μ M, est administré en application locale à la surface de la cornée sous un volume de 2 μ l, 10 minutes avant l'application de la capsaïcine. L'animal reçoit

20 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 compté pour chaque animal.

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

25
$$P = 100 - ((\text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le composé} / \text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le solvant}) \times 100)$$

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

30 Les pourcentages de protection évalués, dans ce modèle, pour les composés de l'invention les plus actifs, utilisés à la concentration de 500 μ M, sont compris entre 20% et 100% (voir exemple dans le tableau 6) :

Tableau 6

n°composé	% P 500µM
8	71%
15	56%
26	46%

5 Les résultats de ces essais montrent que les composés les plus actifs de l'invention bloquent, in vivo, 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
10 traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

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

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

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention
20 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 hiatrogène), (ostéo-) arthritique, rhumatismale, des fibromyalgies, de la douleur du dos, de la douleur liée au cancer, de la névralgie faciale, des céphalées, de la migraine, de la douleur dentaire, de la brûlure, du coup de soleil,
25 de la morsure ou de la piqure, de la névralgie post-herpétique, de la douleur musculaire, de la compression nerveuse (centrale et/ou périphérique), des traumatismes de la moelle et/ou du cerveau, de l'ischémie (de la moelle et/ou du cerveau), de la neurodégénérescence, des accidents vasculaires hémorragiques (de la moelle et/ou du cerveau), de la douleur post-stroke.

30 Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter les désordres métaboliques tels que le diabète.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter les désordres urologiques tels que l'hyperactivité de la vessie, l'hyperreflexie vésicale,

l'instabilité vésicale, l'incontinence, la miction d'urgence, l'incontinence urinaire, la cystite, la colique néphrétique, l'hypersensibilité pelvienne et la douleur pelvienne.

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

5 dysménorrhées.

On peut également utiliser ces produits pour prévenir et/ou traiter les désordres gastro-intestinaux tels que le désordre du réflexe gastro-œsophagique, l'ulcère de l'estomac, l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle, la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'œsophagite, la colique hépatique.

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

Ces produits peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter le psoriasis, le

15 pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona.

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

Les composés de l'invention peuvent aussi être utilisés pour traiter les maladies du système nerveux central telles que la sclérose en plaques

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

25 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.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention peuvent être administrées par voie orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse,

30 topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale. Ces compositions peuvent être administrées sous forme unitaire, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques. Elles sont destinées à être administrées aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies citées ci-dessus.

35

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les

solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, 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

5 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
10	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

15 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

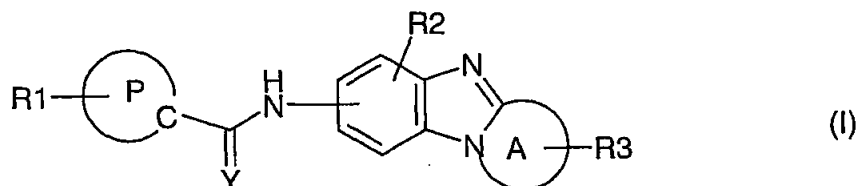
20 appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation de

25 médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués, telles que mentionnées précédemment.

La présente invention, selon un autre de ses aspects, concerne également une méthode

30 de traitement des pathologies indiquées ci-dessus, qui comprend l'administration, à un patient, d'une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS**1. Composé répondant à la formule générale (I)****5 dans laquelle :**

A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 4 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif

10 benzimidazole ;

P représente un hétérocycle bicyclique ou hétéroaryle bicyclique à 8-, 9-, 10- ou 11 chaînons, comprenant de 1 à 6 hétéroatomes sélectionnés parmi N, O et S ; P étant lié au groupe -C(Y)- par un atome de carbone ;

15 à la condition que, lorsque A représente un hétérocycle saturé à 7 chaînons, P est différent du groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, du groupe 1-benzopyran-2-one, du groupe isoindole ;

R₁ représente de un à quatre atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis

20 parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe oxo, thio, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, arylthio-C₁-C₆-alkyle, hétéroarylthio-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy,

25 C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈,

30 R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio ;

les dits groupes hétéroaryle ou aryle de R₁ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

à la condition que lorsque R₁ est attaché à un atome d'azote de P, alors R₁ est différent

d'un atome d'halogène, d'un groupe oxo, thio, cyano, nitro, SF₅, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thioaryle, thiohétéroaryle, C₁-C₆-alcoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -NR₆COR₇ et NR₆SO₂R₈ ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

5

R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

10 R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;

ou

15 R₃ représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-,
20 C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;

25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle ;

ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine,

30 le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-,
35 hydroxyle, C₁-C₆-alkyloxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;

R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ;

ou R_6 et R_7 forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote
5 et le groupe $C(O)$ qui les portent ;

R_8 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ;

ou R_6 et R_8 forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote
10 et le groupe $S(O)_2$ qui les portent ;

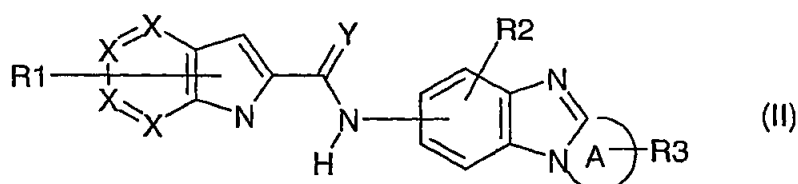
R_9 représente un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR_4R_5 , R_4R_5N - C_1 - C_3 -alkylène, aryle, hétéroaryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy
15 ou hétéroarylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR_4R_5 , R_4R_5N - C_1 - C_3 -alkylène ;

le ou les atomes de soufre de l'hétérocycle A peuvent être sous forme oxydée ($S(O)$ ou
20 $S(O)_2$) ;

le ou les atomes d'azote peuvent être sous forme oxydée (N-oxyde) ;

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

2. Composé de l'invention selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la
25 formule générale (II) :



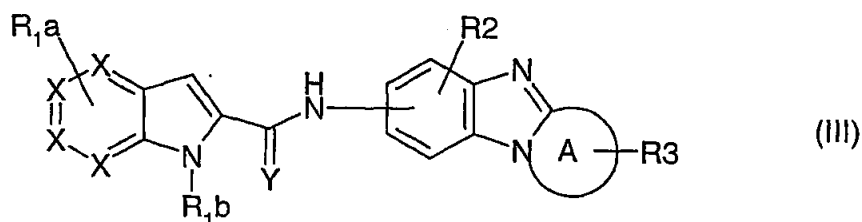
dans laquelle

X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 2 ;

30 R_1 , R_2 , R_3 , Y et A étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, R_1 pouvant être lié au motif à 6 éléments ou à 5 éléments du bicyclic ;

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

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



5

dans laquelle :

R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;

10 R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène ;

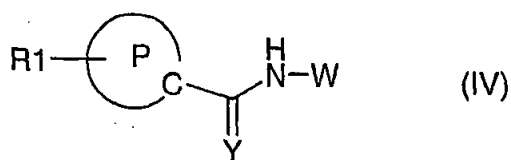
lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

15 R₉ représente un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, hétéroaryle, NR₄R₅, arylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro, cyano, R₄R₅N-C₁-C₃-alkylène ;

20 R₂, R₃, R₄, R₅, A, X et Y étant tels que définis dans la formule générale (II) selon la revendication 2 ;

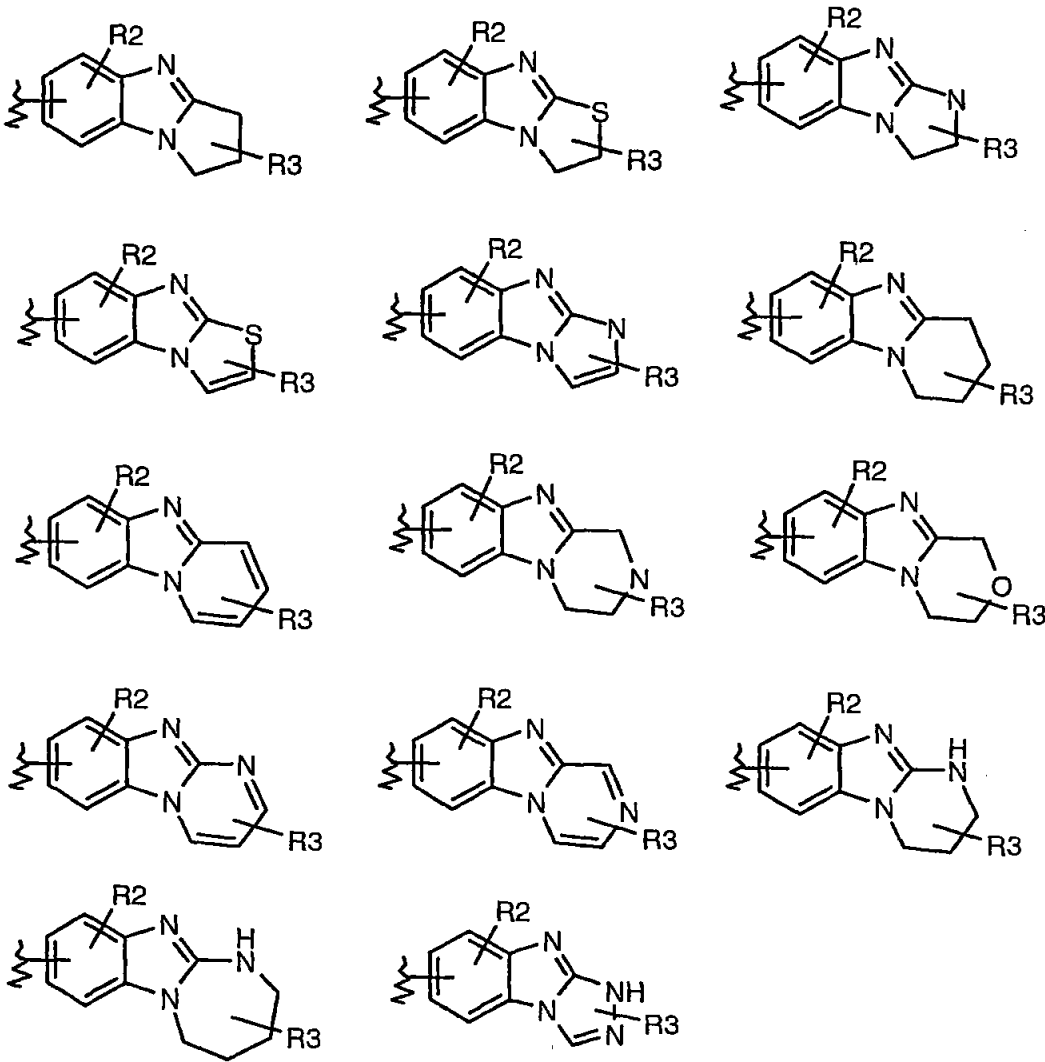
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

25 4. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (IV) :



dans laquelle W est un hétérocycle tricyclique ou un hétéroaryle tricyclique choisi parmi :

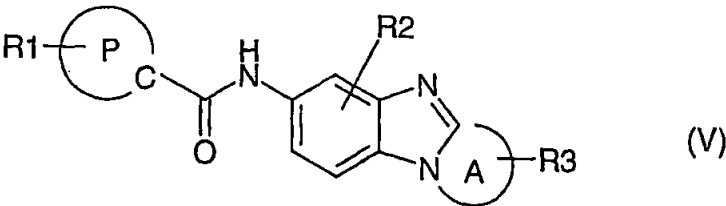
73



R₁, R₂, R₃, P et Y étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

5

5. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)

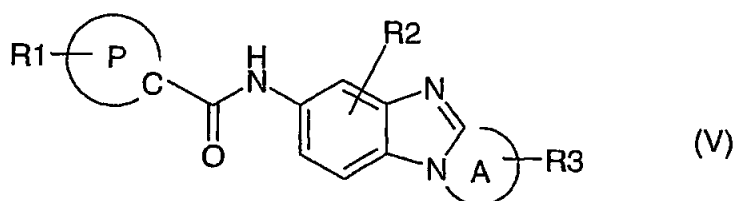


dans laquelle :

10 R₁, R₂, R₃, A et P sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

6. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)



5

dans laquelle :

R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy ou hydroxyle,

10 lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;

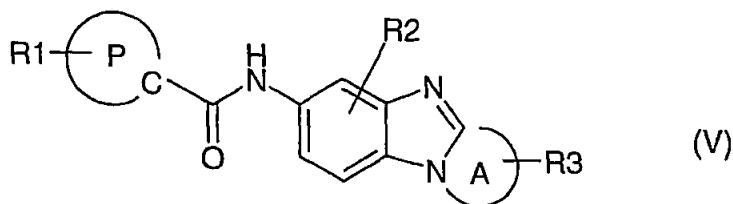
ou

R₃ représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryl-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;

15 R₁, A et P étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

7. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)



20

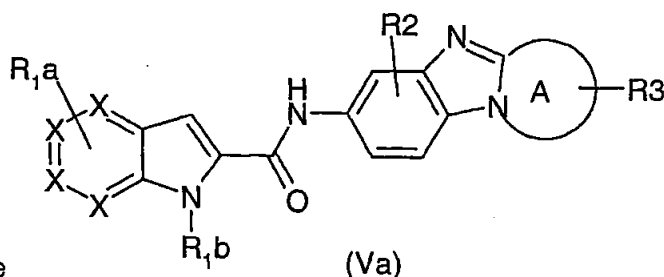
dans laquelle :

A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;

25

R₁, R₂, R₃ et P étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

8. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (Va) :



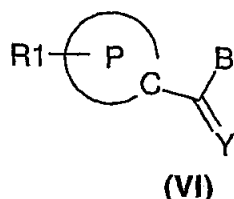
dans laquelle

- 5 A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un ou deux hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;
- X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques
- 10 ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 1 ;
- R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;
- R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-
- 15 alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène ;
- lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- 20 R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy ou hydroxyle, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;
- ou
- R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;
- 25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle ;
- ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidine ou morpholine ;
- R₉ représente un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, hétéroaryle, NR₄R₅, arylthio, lesdits groupes aryle étant
- 30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

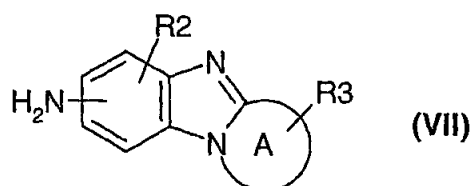
9. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I) dans laquelle à la fois R_1 et/ou R_2 et/ou R_3 , et/ou A, et/ou P et/ou Y sont tels que définis dans les revendications 1 à 8 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

5

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (VI) :



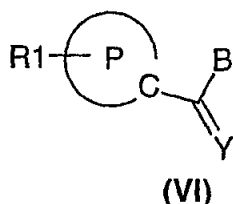
10 dans laquelle P, R_1 et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylénoxy, aryle- C_1 - C_3 -alkylénoxy, avec un amidure du composé de formule générale (VII) :



15

dans laquelle A, R_2 et R_3 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 (VII) étant préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les amines de formule
20 générale (VII).

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on transforme un composé de formule générale (VI) :

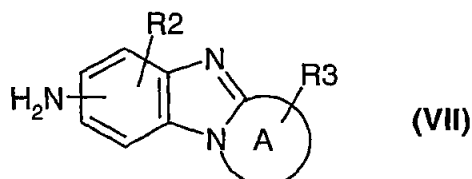


25

dans laquelle P, R_1 et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, 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 (VI) obtenu, dans laquelle P, R₁ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec le composé de formule générale (VII) :

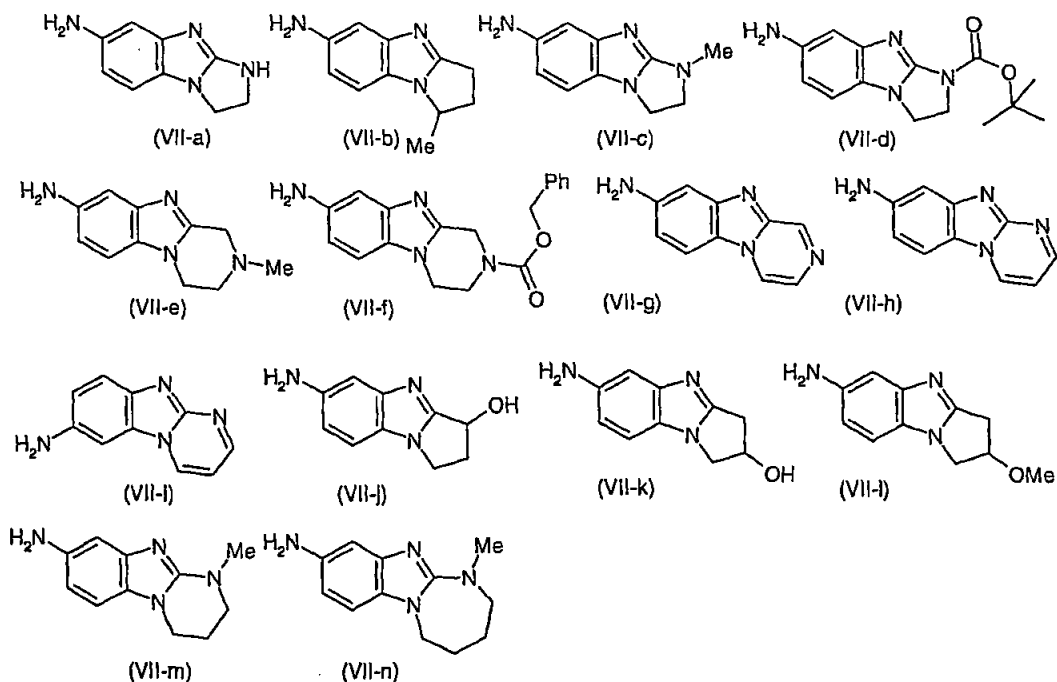
5



dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

- 10 ou bien en ce que l'on effectue une réaction de couplage entre un composé de formule générale (VI) dans laquelle P, R₁ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, et le composé de formule générale (VII) dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et d'une base, dans un
- 15 solvant.

12. Composé de formule générale (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe), (VIIf), (VIIg), (VIIh), (VIIi), (VIIj), (VIIk), (VIIl), (VIIm), (VIIn) :



13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).
- 5
14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 10
15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.
- 15
16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres métaboliques, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastro-intestinaux, les désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le
- 20
- zona, la sclérose en plaques et 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 Agosto 2007 (09.08.2007)

PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2007/088277 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 235/02 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/000183
- (22) Fecha de presentación internacional:
1 Febrero 2007 (01.02.2007)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
06/01007 3 Febrero 2006 (03.02.2006) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 París (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.):
DUBOIS, Laurent [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets

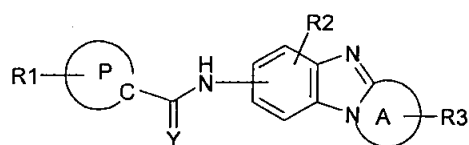
Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). EVEN, Luc [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). GILLE, Catherine [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 ANTONY (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR). RAKOTOARISOA, Nathalie [FR/FR]; c/o sanofi-aventis, Département Brevets Tri E2/300, 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(74) Agente: MOREL-PECHEUX, Muriel; Sanofi-Aventis, Sanofi-Aventis, 174, avenue de France, F75013 París (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,

[Sigue en la página siguiente]

(54) Título: DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICÍCLICAS QUE CONTIENEN UN RESTO BENCIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicos que contienen un resto bencimidazol, de fórmula general (I) en la que: A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 4 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol; P representa un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8, 9, 10 u 11 eslabones, que comprende de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; R₁ representa de 1 a 4 átomos o grupos iguales o diferentes; Y representa un átomo de oxígeno o azufre; R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆; R₃ representa de 1 a 3 átomos o grupos iguales o diferentes; en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato. La invención también se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos y su aplicación en tratamientos terapéuticos.

WO 2007/088277 A1

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 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), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (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, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Con informe de búsqueda internacional.
--- Antes de expirar el plazo previsto para la modificación de las reivindicaciones, se volverá a publicar si se reciben las modificaciones.

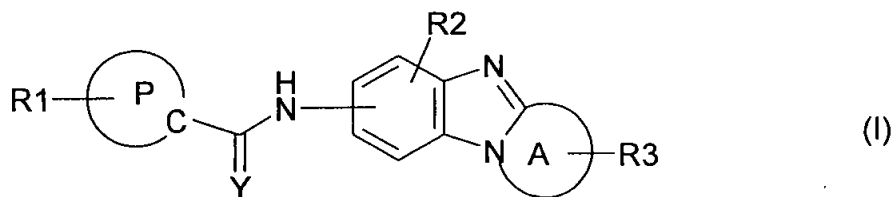
Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, se hace referencia a "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada índice regular del Boletín PCT.

DERIVADOS DE N-HETEROARIL-CARBOXAMIDAS TRICÍCLICAS QUE CONTIENEN UN RESTO BENCIMIDAZOL, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA

5 La invención se refiere a derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicas que contienen un resto bencimidazol, a su preparación y a su aplicación en terapia.

La invención tiene como objetivo compuestos derivados de N-heteroaril-carboxamidas tricíclicas que contienen un resto bencimidazol, que presentan actividad antagonista o
10 agonista in vitro para los receptores de los tipos TRPV1 (o VR1).

La invención tiene como objetivo compuestos que responden a la fórmula (I)



en la que:

15

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 4 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

20

P representa un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8, 9, 10 u 11 eslabones, que comprende de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; estando P unido al grupo -C(Y)- por un átomo de carbono;

con la condición de que cuando A represente un heterociclo saturado de 7
25 eslabones, P sea diferentes del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, el grupo 1-benzopirran-2-ona, el grupo isoindol ;

R₁ representa de uno a cuatro átomos o grupos, iguales o diferentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, alquilo C₁-C₆,
30 cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-alquilo(C₁-C₆), heteroariloxi-alquilo(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆),

En los compuestos de la fórmula general (I):

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

5

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

10

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

15

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

20

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

En el marco de la presente invención se entiende por:

- un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- 25- C₁-C₂: una cadena carbonada que puede tener de t a z átomos de carbono, donde t y z pueden tener los valores de 1 a 7; por ejemplo C₁-C₃ es una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. A título de ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, etc.;
- 30 - un alquileo: un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo C₁₋₃ representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, más particularmente un metileno, etileno, 1-metiletileno, propileno;
- 35 - un cicloalquilo: un grupo alquilo cíclico. A título de ejemplo, se pueden citar los

grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;

- 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 por un átomo de flúor;
- un tioalquilo o alquil-tio : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- 10- un arilo: un grupo aromático mono o bicíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos, se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;
- un heterociclo: un grupo mono, bi o tricíclico, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 17 eslabones, que comprende de 1 a 8 heteroátomos elegidos entre O, S o N.
- 15 A modo de ejemplo de heterociclo monocíclico, se pueden citar los grupos azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, dihidro-oxazolilo, dihidrotiazolilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo o tetrahidropiridinilo ;
- a modo de ejemplo de heterociclo bicíclico se pueden citar los grupos indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolinilo, dihidroisobenzofuranilo, dihidrobencimidazolilo, dihidroisobenzotiazolilo, dihidroquinolenilo, tetrahidroquinolenilo, dihidroisoquinolenilo, tetrahidroisoquinolenilo, dihidrobenzoxazinilo, benzotiazinilo, dihidrobenzotiazinilo, dihidroquinazolinilo, tetrahidroquinazolinilo, dihidroquinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo, dihidroftalazinilo,
- 25 tetrahidroftalazinilo, tetrahidrobenzazepinilo, tetrahidrobenzo[1,4]diazepinilo, tetrahidrobenzo[1,4]oxazepinilo o tetrahidrobenzo[1,4]tiazepinilo;
- a modo de ejemplo de heterociclos tricíclicos se pueden citar los grupos dihidroimidazo[1,2-a]bencimidazolilo, dihidropirrol[1,2-a]bencimidazolilo, tetrahidropirido[1,2-a]bencimidazolilo o dihidrotiazolo[1,2-a]bencimidazolilo,
- 30 tetrahidropirimido[1,2-a]bencimidazolilo, tetrahidrodiazepino[1,3][1,2-a]bencimidazolilo, dihidrooxazino[1,4][4,3-a]bencimidazolilo, tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazolilo ;
- un heteroarilo : un grupo mono, bi o tricíclico aromático de 5 a 14 eslabones que contiene 1 a 8 heteroátomos elegidos entre O, S o N.

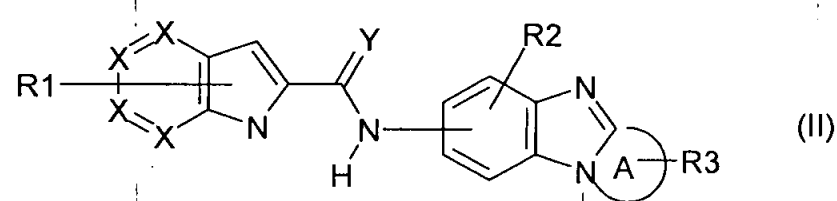
A modo de ejemplo de heteroarilo monocíclico, se pueden citar los grupos imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo,

35

tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo;
a modo de ejemplo de heteroarilo bicíclico, se pueden citar los grupos indolilo,
isoindolilo benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo,
benzotiazolilo, isobenzofuranilo, isobenzotiazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[2,3-
5 b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, quinolenilo, isoquinolenilo,
cinolinilo, quinazolinilo o quinoxalinilo;
a modo de ejemplo de heteroarilo tricíclico, se pueden citar los grupos pirido[1,2-
a]bencimidazolilo, tiazolo[1,2-a]bencimidazolilo o imidazo[1,2-a]bencimidazolilo,
pirimido[1,2-a]bencimidazolilo, pirazino[1,2-a]bencimidazolilo ;
10 - « oxo » significa « =O » ;
- « tio » significa « =S ».

Entre los compuestos de la invención, un primer grupo de compuestos está constituido
por los compuestos de fórmula general (II)

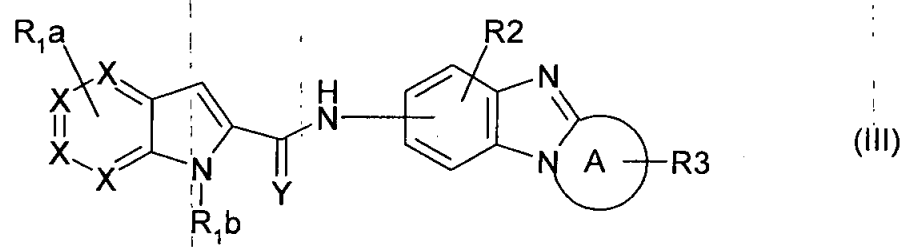
15



en la que:
X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X
iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 2;
20 R₁, R₂, R₃, Y y A son como se definen en la fórmula general (I), pudiendo estar R₁
unido al resto de 6 elementos o de 5 elementos del biciclo.

Entre los compuestos de la invención, un segundo grupo de compuestos está
constituido por los compuestos de fórmula general (III)

25



en la que:
R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre

un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;

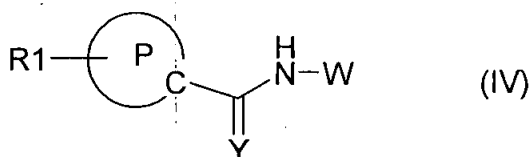
R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, heteroariloxi-alquil(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₆) o heteroaril-alquilen(C₁-C₆);

estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R₉, iguales o diferentes entre sí;

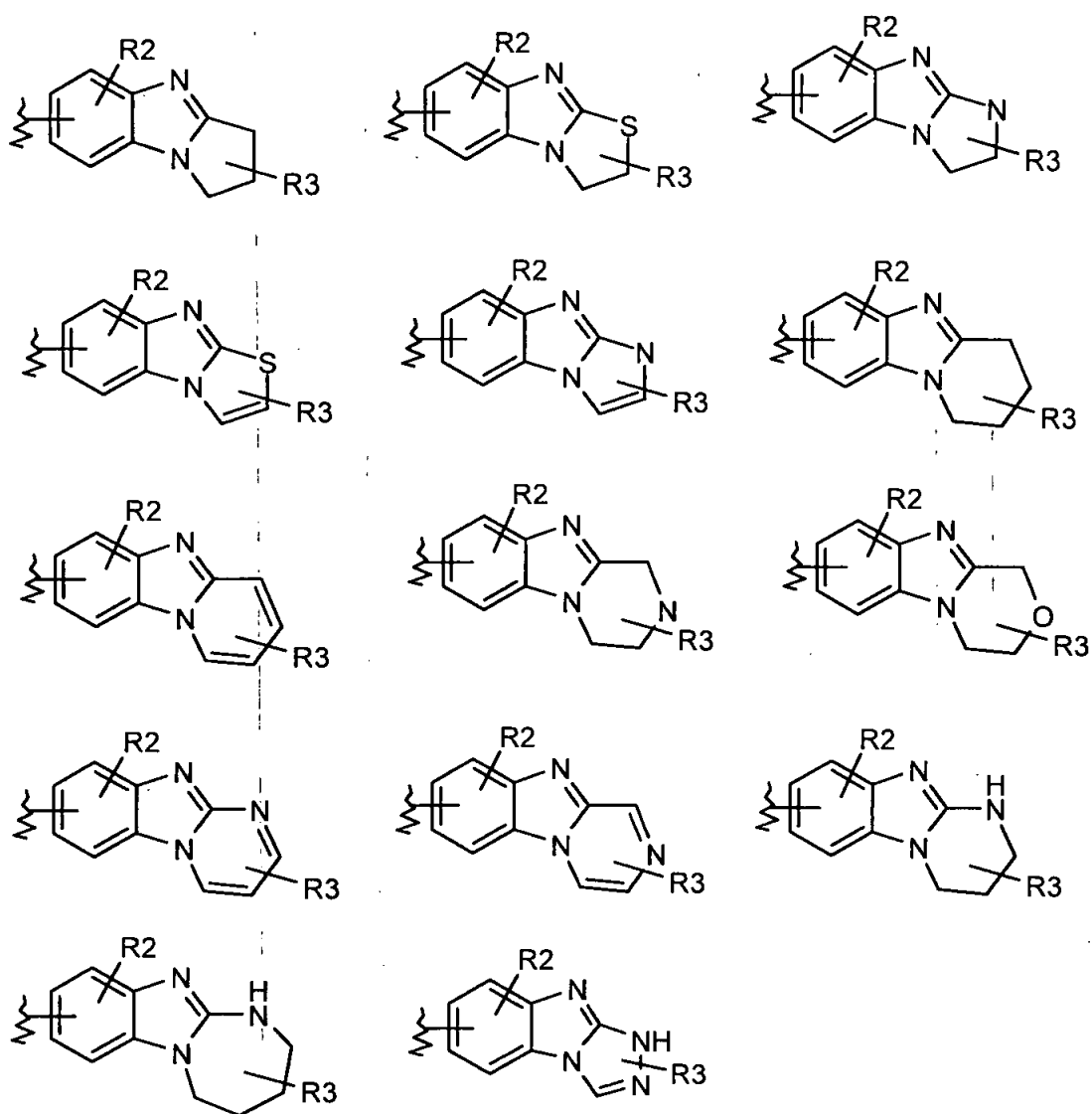
R₉ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, NR₄R₅, ariltio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃);

R₂, R₃, R₄, R₅, A, X e Y son como se definen en la fórmula general (II).

Entre los compuestos de la invención, un tercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (IV)

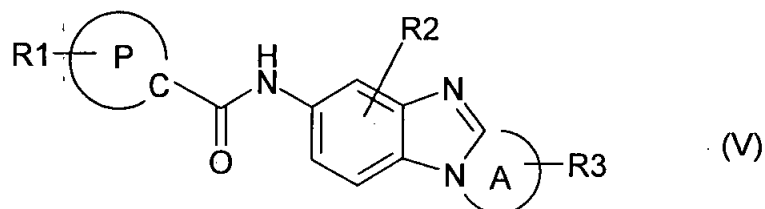


en la que W es un heterociclo tricíclico o un heteroarilo tricíclico elegido entre:



R_1 , R_2 , R_3 , P e Y son como se definen para la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la invención, un cuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (V)



en la que:

R_1 , R_2 , R_3 , A y P son como se definen para la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la invención, un quinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (V), en la que

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₃ representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo, cuando R₃ está en un átomo de carbono;

o

R₃ representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, aril-alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

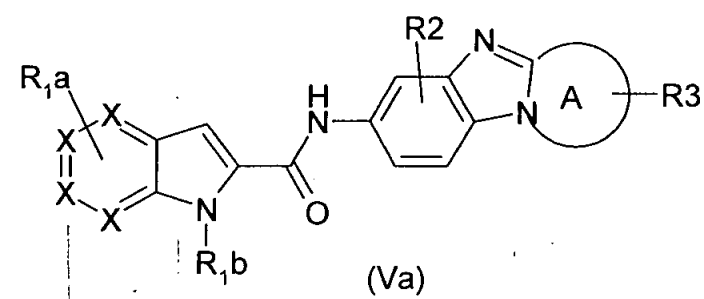
R₁, A y P son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la invención, un sexto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (V), en la que

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

R₁, R₂, R₃, y P son como se definen para la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la invención, un séptimo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (Va), en la que



A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones, que contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

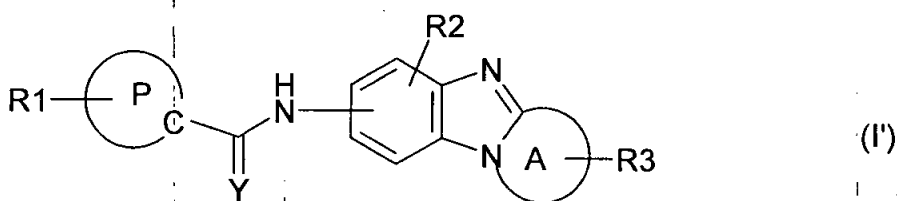
X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 1;

R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre

- un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, más particularmente flúor, bromo, cloro o un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, fluoroalquilo C_1-C_6 , más particularmente trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , más en particular metoxi, tioalquilo C_1-C_6 , más particularmente SCH_3 , alquil(C_1-C_6)- $S(O)_2$ -, más particularmente $-SO_2CH_3$, NR_4R_5 , nitro ;
- 5 R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo, heteroariloxi-alquilo(C_1-C_6), más particularmente piridiniloxi-etilo, aril-alquilenoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_6), más particularmente benciloxietilo, $R_4R_5NC(O)$ -alquilen(C_1-C_3), más particularmente $R_4R_5NC(O)CH_2$ -, arilo, más particularmente
- 10 fenilo, heteroarilo, más particularmente piridinilo, aril-alquilen(C_1-C_6), más particularmente bencilo o naftilmetilo, feniletilo, fenilpropilo, o heteroaril-alquilen(C_1-C_6), más particularmente piridinilmetilo, piridinilotilo, piridinilpropilo, tiazolilmetilo, pirimidinilmetilo, quinolinilmetilo, quinoxalinilmetilo, furanilmetilo, pirazinilmetilo, benzotiazolilmetilo;
- 15 estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R_9 , iguales o diferentes entre sí;
- R_2 representa un átomo de hidrógeno;
- R_3 representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo, alcoxi C_1-C_6 , más particularmente metoxi, o
- 20 hidroxilo, cuando R_3 está en un átomo de carbono;
- o
- R_3 representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo, alquil(C_1-C_6)- $O-C(O)$ -, más particularmente $(CH_3)_3C-O-C(O)$ -, cuando R_3 está en un átomo de nitrógeno;
- 25 R_4 y R_5 , representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo o etilo;
- o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidina o morfolina;
- R_9 representa un átomo de halógeno, más particularmente de flúor o cloro, o un grupo alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo, alcoxi C_1-C_6 , más particularmente metoxi,
- 30 fluoroalquilo C_1-C_6 , más particularmente trifluorometilo, arilo, más particularmente fenilo, heteroarilo, más particularmente imidazolilo, NR_4R_5 , ariltio, más particularmente feniltio, estando dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo C_1-C_6 , más particularmente metilo.

Entre los compuestos de la invención, un octavo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I), en la que a la vez R₁ y/o R₂ y/o R₃, y/o A, y/o P y/o Y son como se definen en los grupos anteriores.

- 5 Entre los compuestos de la invención, un noveno grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I')



10 en la que:

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 4 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

15 P representa un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8, 9, 10 u 11 eslabones, que comprende de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

con la condición de que cuando A represente un heterociclo saturado de 7 eslabones, P sea diferentes del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano y del grupo 1-benzopiran-2-ona;

20 R₁ representa de 1 a 4 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), fluoroalcoxi C₁-C₆, ciano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, tioalquilo C₁-C₆, cicloalquiltio C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-tio, -S(O)-alquil(C₁-C₆), -S(O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -S(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₅), heteroaril-alquilen(C₁-C₅), ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un

átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NR₄R₅, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃);

5 con la condición de que cuando R₁ esté unido a un átomo de nitrógeno de P, entonces R₁ sea diferente de un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, ciano, nitro, NR₄R₅, tioalquilo C₁-C₆, tioarilo, tiorheteroarilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, -NR₆COR₇ y -NR₆SO₂R₈;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre;

10 R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

15 R₃ representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), cuando R₃ está en un átomo de carbono;

O

20 representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, aril-C(O)-, alquil(C₁-C₆)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-C(O)-, aril-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, aril-O-C(O)-, heteroaril-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

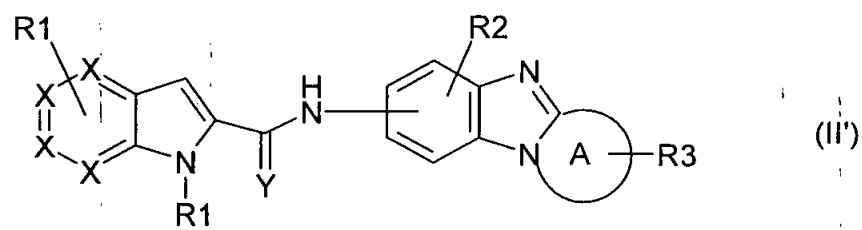
R₄ y R₅, representan; independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₅) o arilo;

30 o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno que los lleva forman un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfina, tiomorfina, piperazina, homopiperazina, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆), arilo, heteroarilo, aril-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-

C₃)-S(O)₂-, aril-C(O)-, alquil(C₁-C₆)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-C(O)-;

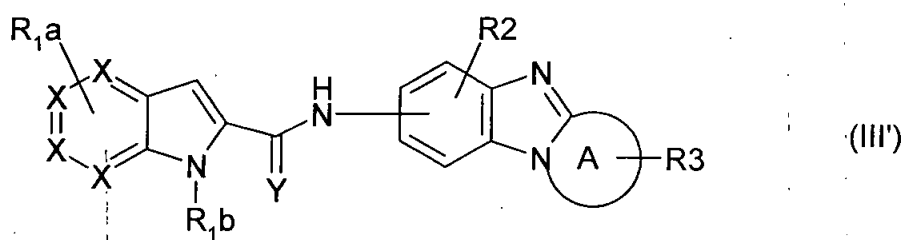
- 5 R₆ y R₇, representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;
- 10 R₈ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;

Entre los compuestos de la invención, un décimo grupo de compuestos está
10 constituido por los compuestos de fórmula general (II'), en la que



- en la que:
- 15 X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 2;
- R₁, R₂, R₃, Y y A son como se definen para la fórmula general (I); pudiendo estar unido R₁ al resto de 5 ó 6 elementos del biciclo.

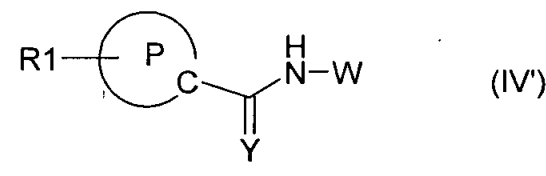
Entre los compuestos de la invención, un decimoprimer grupo de compuestos está
20 constituido por los compuestos de fórmula general (III'),



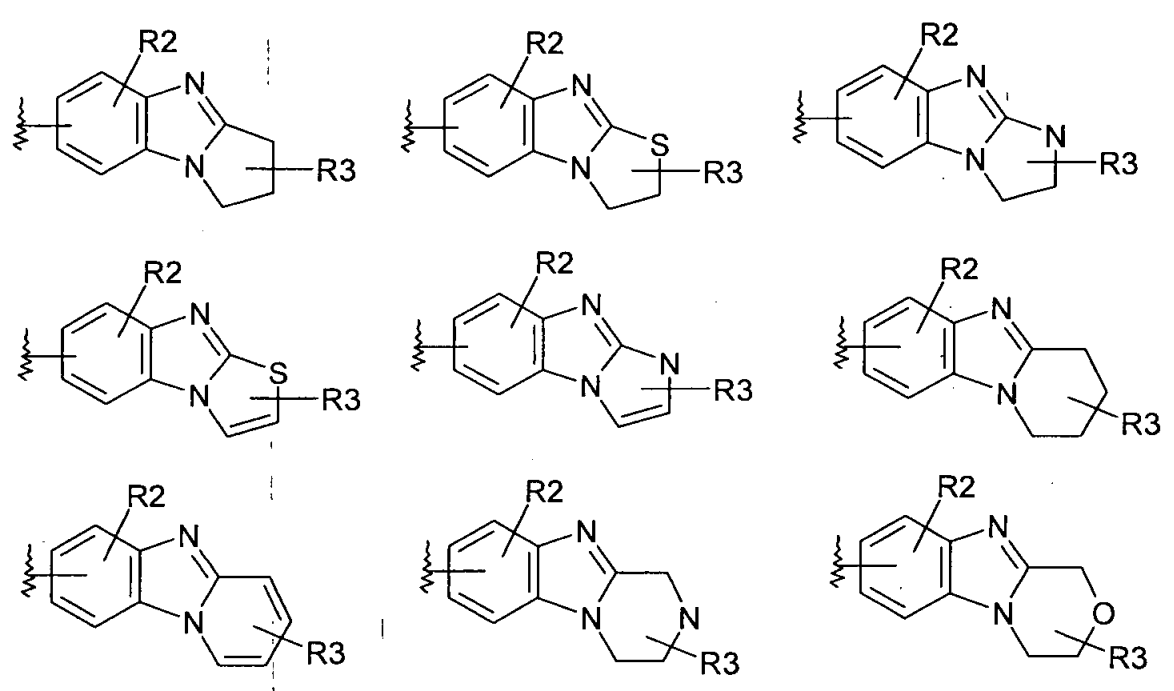
- en la que:
- 25 R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆;
- R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₆)- o heteroaril-alquilen(C₁-C₆)-, estando dichos grupos

opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos o átomos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; R₂, R₃, A, X e Y son como se definen en la fórmula general (II).

- 5 Entre los compuestos de la invención, un decimosegundo grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (IV')



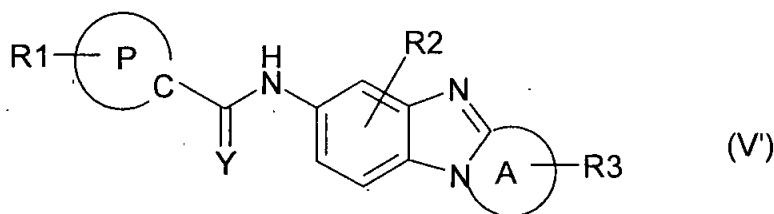
en la que W es un heterociclo tricíclico o un heteroarilo tricíclico elegido entre:



10

R₁, R₂, R₃, P e Y son como se definen para la fórmula general (I).

- 15 Entre los compuestos de la invención, un decimotercer grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (V')



en la que:

R₁, R₂, R₃, A, P e Y son como se definen en la fórmula general (I).

5

Entre los compuestos de la invención, un decimocuarto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (V'), en la que

R₂ y R₃ representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

10

R₁, A, P e Y son como se definen en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la invención, un decimoquinto grupo de compuestos está constituido por los compuestos de fórmula general (I), en la que a la vez R₁ y/o R₂ y/o R₃ y/o A, y/o P y/o Y son como se definen en los grupos anteriores 9 a 14.

15

Se entiende por grupo saliente en lo que sigue, un grupo que se puede escindir fácilmente de una molécula por rotura heterolítica de un enlace, con salida de un par electrónico. Este grupo se puede así reemplazar fácilmente por otro grupo en el caso de una reacción de sustitución, por ejemplo. Dichos grupos salientes son, por ejemplo,

20 los halógenos o un grupo hidroxil activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos salientes así como referencias para su preparación se dan en "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

Se entiende por grupo protector, en lo que sigue, un grupo que se puede incorporar momentáneamente a una estructura química con el fin de inactivar temporalmente una

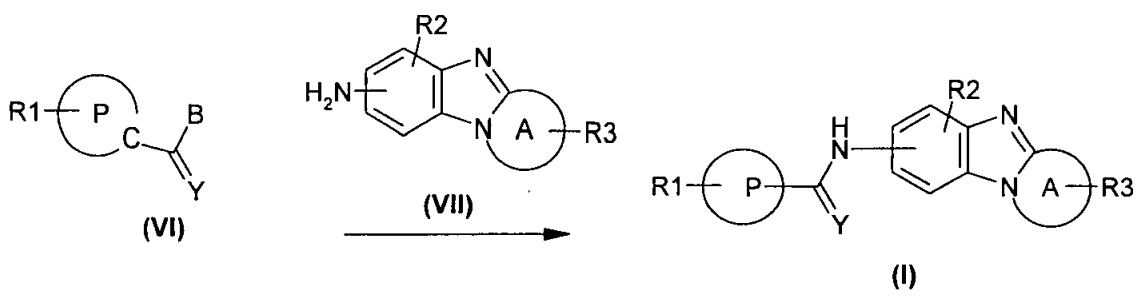
25 parte de la molécula durante una reacción y que se puede quitar fácilmente en una etapa posterior de la síntesis. Se dan ejemplos de grupos protectores así como referencias relacionadas con sus propiedades en T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3rd Edition, Wiley Interscience 1999.

30

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar

según el procedimiento ilustrado en el siguiente esquema general 1:

Esquema 1



5 Los compuestos (I) se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula general (VI) en la que B representa un grupo alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), aril-alquilenoxi(C₁-C₃), y P, Y y R₁ son como se definen en la fórmula general (I) anterior, con un amiduro del compuesto de fórmula
10 general (VII) en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) anterior, calentando a reflujo de un disolvente tal como tolueno. El amiduro de aluminio del compuesto de fórmula general (VII) se prepara por acción previa del trimetilaluminio en las aminas de fórmula general (VII).

Partiendo de compuestos de fórmula general (VI), en la que B representa un grupo
15 hidroxilo, y P, Y y R₁ son como se definen en la fórmula general (I), el grupo funcional ácido carboxílico se puede transformar previamente en halogenuro de ácido tal como un cloruro de ácido, por acción, por ejemplo, del cloruro de tionilo, a reflujo de un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano. El compuesto de fórmula general (I) se obtiene después por reacción de los compuestos de fórmula general (VI), en la que
20 B representa un átomo de cloro, y P, Y y R₁ son como se definen en la fórmula general (I), con el compuesto de fórmula general (VII), en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) anterior, en presencia de una base tal como trietilamina o carbonato sódico.

Alternativamente, los compuestos de fórmula general (VI), en la que B
25 representa un grupo hidroxilo, y P, Y y R₁ son como se definen en la fórmula general (I), se pueden acoplar con los compuestos de fórmula general (VII) en presencia de un agente de acoplamiento tal como una dialquilcarbodiimida, hexafluorofosfato de [(benzotriazol-1-il)oxi][tris(pirrolidino)]fosfonio, dietilcianofosfonato o o cualquier otro agente de acoplamiento que conoce el experto en la técnica, en presencia de una
30 base como la trietilamina, en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida.

En el Esquema 1, los compuestos de fórmula general (VI) y (VII) y los otros reactivos, cuando su forma de preparación no se describe, están disponibles en el comercio, descritos en la bibliografía o se preparan por analogía a procedimientos descritos en la bibliografía (R.S. Begunov et al., *Russian J. Org. Chem.* **2004**, 40(11), 1740-1742 ;
5 V.M. Reddy et al., *J. Indian Chem. Soc.* **1984**, (111), 89-91; K.V.B. Rao et al., *Eur.J. Med. Chem.* **1981**, 16(1), 35-38 ; R.J. North et al., *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655; A.R. Freedman et al., *J.Het.Chem.*, **1966**, 3(3), 257 ; Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, **1970**, (6), 829 - 833), por ejemplo.

Los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I), sustituidos en C de un grupo arilo o
10 heteroarilo con un grupo alquilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio o hierro, realizada en los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) correspondientes, sustituidos con un átomo de halógeno, tal como un cloro, en presencia, por ejemplo, de un halogenuro de alquilmagnesio o un halogenuro de alquilocinc, según los métodos descritos en la bibliografía (A. Furstner et
15 al., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(46), 13856; G. Quéguiner et al., *J. Org. Chem.* **1998**, 63(9), 2892) por ejemplo, o conocidos por el experto en la técnica.

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

Los compuestos de las fórmulas generales (VI) o (I), en las que P está sustituido en el
25 N con un sustituyente R1 correspondiente a un grupo arilo o heteroarilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como cobre, llevada a cabo en las aminas de fórmulas generales (VI) o (I) correspondientes, en presencia de un halogenuro de arilo o heteroarilo, según el método de Buchwald (S.L. Buchwald et al., *J Am Chem Soc* **2002**, 124, 11684), o por cualquier otro método
30 descrito en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (I) o (IV) sustituidos en C de un grupo arilo o heteroarilo con un grupo NR_4R_5 , NR_6COR_7 o $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_8$, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I) o (VI) correspondientes, sustituidos, por
ejemplo, con un átomo de bromo, por reacción de acoplamiento respectivamente con
35 una amina, amida o una sulfonamida en presencia de una base, una fosfina y un

catalizador basado en paladio, según los métodos descritos en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (I) o (VI) sustituidos con un grupo $C(O)NR_4R_5$, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmulas generales (I) o (VI) correspondientes sustituidos con un grupo ciano, según métodos descritos en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (I) o (VI) sustituidos con un grupo $-S(O)$ -alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) correspondientes, sustituidos con un grupo tioalquilo, según métodos descritos en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica

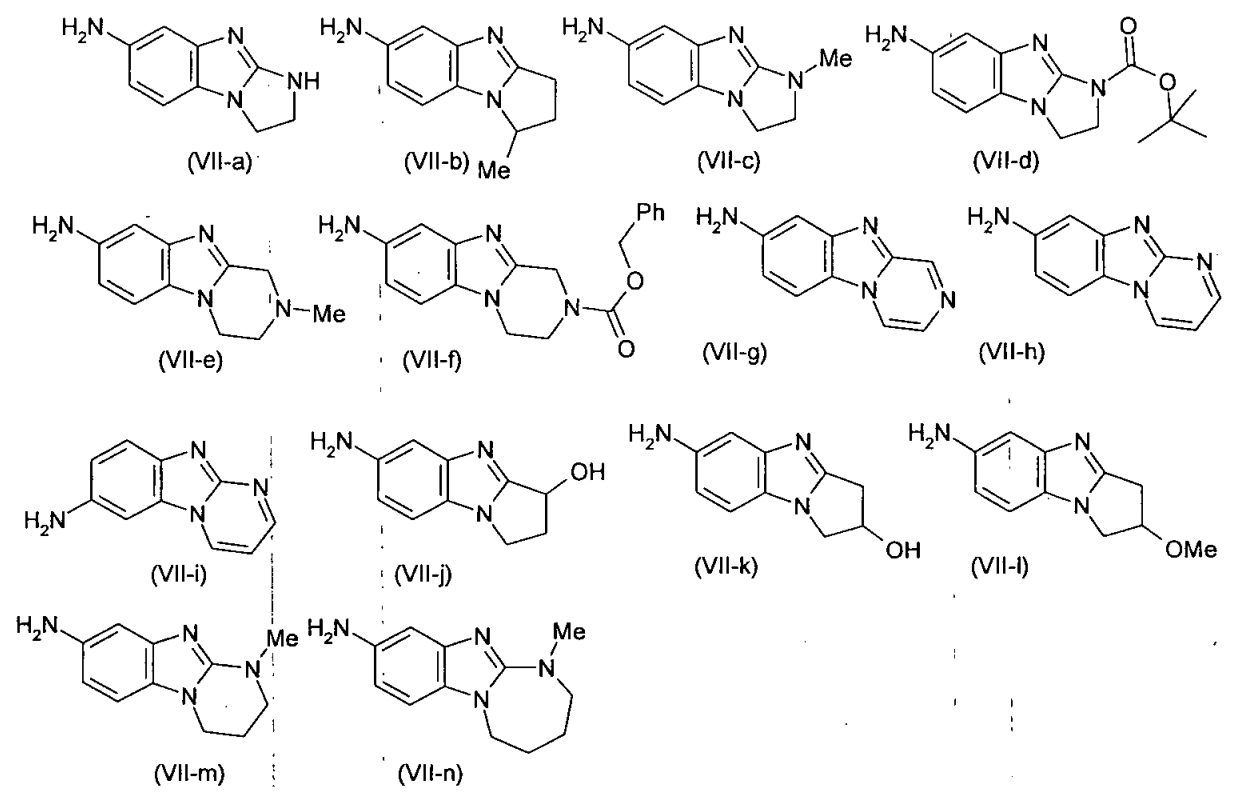
Los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) sustituidos con un grupo NR_4R_5 , NR_6COR_7 o $NR_6SO_2R_8$, se pueden obtener a partir de los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) correspondientes, sustituidos con un grupo nitro, por ejemplo por reducción y después acilación o sulfonilación, según los métodos descritos en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) sustituidos con un grupo $SO_2NR_4R_5$ se pueden obtener por un método análogo al descrito en *Pharmazie* **1990**, 45, 346, o según métodos descritos en la bibliografía o que conoce el experto en la técnica.

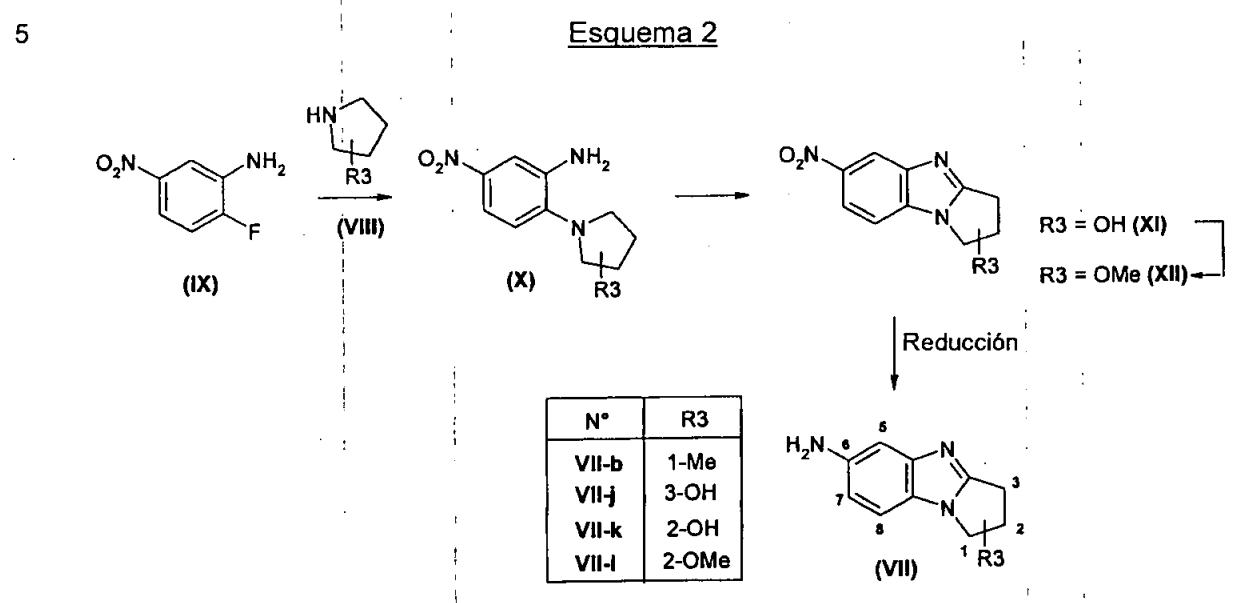
Los compuestos de fórmulas generales (VI) o (I) en las que Y representa un átomo de azufre, se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los correspondientes compuestos de fórmula general (I) o (VI) en las que Y representa un átomo de oxígeno, con un reactivo tal como el reactivo de Lawesson.

Los compuestos de fórmula general (I) para los que R_3 corresponde a un grupo protector que lleva un nitrógeno, tal como un grupo etoxicarbonilo tercbutoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo, se pueden desproteger, según métodos químicos conocidos por el experto en la técnica, para conducir a compuestos de fórmula general (I), en la que R_3 es un átomo de hidrógeno.

La invención, según otro de sus aspectos, tiene también como objetivo los compuestos de fórmulas (VII-x) con x que va de a a n. Estos compuestos son útiles como productos intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).



Las aminas (VII-b), (VII-j), (VII-k) y (VII-l) se pueden preparar según el siguiente esquema 2:



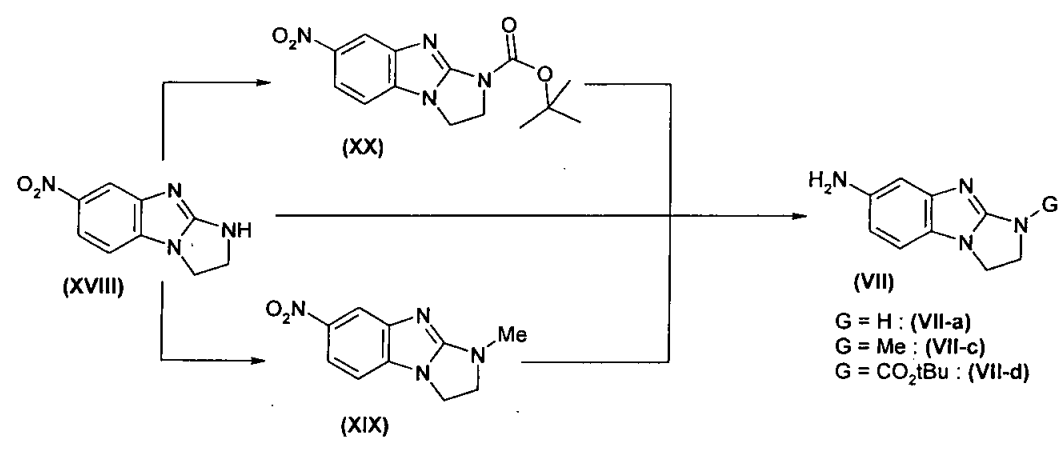
En el esquema 2 se resume un procedimiento que permite preparar las aminas (VII-b), (VII-j), (VII-k) y (VII-l), en sus formas racémicas. Consiste en una primera etapa sustituir la 2-fluoro-5-nitroanilina (IX) con la amina racémica (VIII). Esta reacción se

10

sustituida en uno de los nitrógenos con un grupo protector G. Esta reacción se realiza, por ejemplo, calentando sin disolvente los dos reactivos. El producto de adición (XIV) así obtenido, después se cicla en el compuesto heterocíclico (XV) en presencia de un reactivo tal como ácido trifluoroacético o ácido fórmico y un reactivo tal como peróxido de hidrógeno, llevándose a cabo la reacción en solución, en un disolvente tal como diclorometano. Después se puede desproteger el compuesto heterocíclico (XV); por ejemplo, si $G = CO_2CH_3$, la hidrólisis de (XV) en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico, conduce a la amina (XVI) que se puede alquilar, por ejemplo, en presencia de una base tal como hidruro sódico y un agente alquilante tal como yoduro de metilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, para conducir al heterociclo (XVII). El grupo nitro del compuesto (XVII) después se reduce a la amina (VII-e) por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica. La amina (VII-f) se prepara reduciendo el grupo nitro del compuesto (XV), por ejemplo, si $G = CO_2CH_2Ph$, por reacción con un reactivo tal como cloruro de estaño, en un disolvente tal como dimetilformamida.

Las aminas (VII-a), (VII-c) y (VII-d) se pueden preparar según el siguiente esquema 4:

Esquema 4



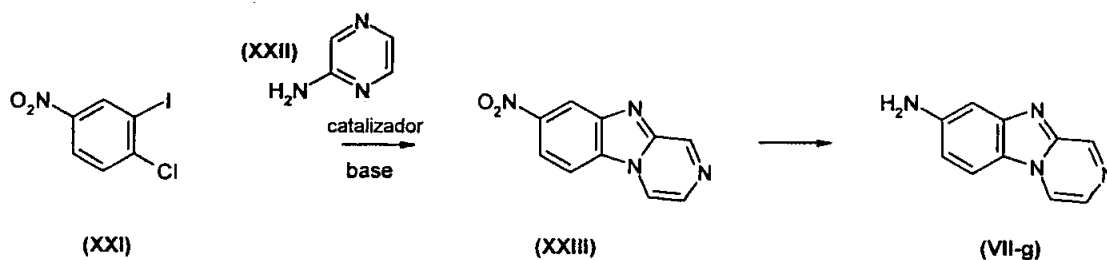
La amina (VII-a) se puede preparar por reducción de un precursor de amina (XVIII) correspondiente descrito en la bibliografía (R.J. North et al *J.Het.Chem.* 1969, 6, 655), por ejemplo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, o según cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en

amina, conocido por el experto en la técnica.

- La amina (VII-c) se puede preparar en dos etapas a partir del precursor nitro (XVIII) descrito anteriormente. Se prepara el producto intermedio (XIX) a partir del precursor (XVIII), usando una base tal como hidruro sódico y un agente de alquilación tal como yoduro de metilo, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida. El compuesto (XIX) así obtenido, después se puede transformar en la amina (VII-c) por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica.
- La amina (VII-d) se puede preparar en dos etapas a partir del precursor nitro (XVIII) descrito anteriormente. Se prepara el producto intermedio (XX), a partir del precursor (XVIII), usando una base tal como hidruro sódico y dicarbonato de diercbutilo. El compuesto (XX) así obtenido, después se puede transformar en la amina (VII-d) por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, o por cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica.

La amina (VII-g) se puede preparar según el siguiente esquema 5:

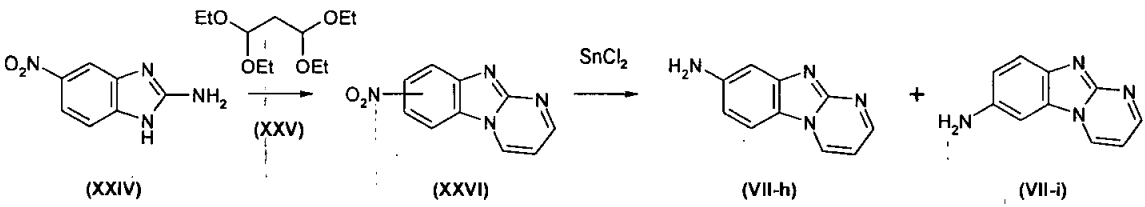
Esquema 5



- La amina (VII-g) se puede preparar en dos etapas a partir del 2-yodo-4-nitroclorobenceno (XXI) (G.A.Olah, *J.Org.Chem.* **1993** (58) 3194 – 3195). En un primer momento, el compuesto (XXI) reacciona con la aminopirazina (XXII) en presencia de un catalizador como el diacetato de paladio, una fosfina y una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente tal como tolueno. En estas condiciones, se aísla el producto de ciclación (XXIII) que finalmente puede conducir a la amina (VII-g) por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón, o según cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica.

Las aminos (VII-h) y (VII-i) se pueden preparar según el siguiente esquema 6:

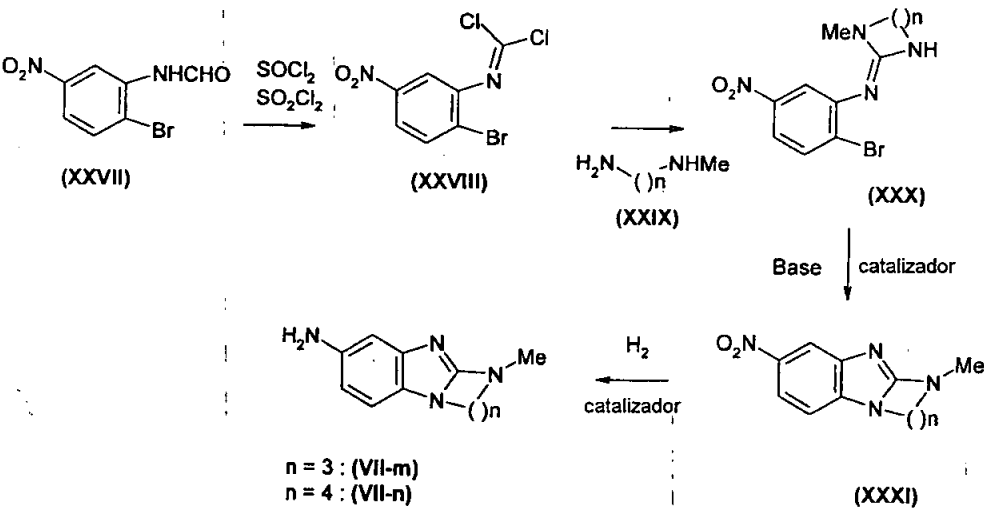
Esquema 6



La condensación del 2-amino-5-nitrobenzimidazol (XXIV) con un reactivo tal como el diacetal (XXV) permite aislar el producto de ciclación (XXVI), como mezcla de dos isómeros. El grupo nitro del heterociclo (XXVI) se puede reducir a un grupo amina por reacción con cloruro de estaño, o por cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica. Se accede así a las aminos (VII-h) y (VII-i).

Las aminos (VII-m) y (VII-n) se pueden preparar según el siguiente esquema 7:

Esquema 7



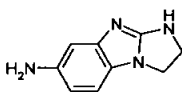
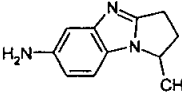
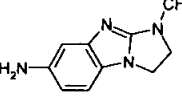
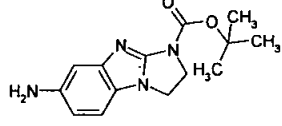
Las aminos (VII-m) y (VII-n) se pueden preparar en cuatro etapas a partir de la formamida (XXVII) (S.L. Chupak, documento US2006135447). La formamida (XXVII)

puede ser activa en forma de dicloroimina (XXVIII) por reacción con una mezcla de SOCl₂ y SO₂Cl₂. Después, el compuesto (XXVIII) se puede sustituir con una diamina de estructura (XXIX), en la que n = 3 ó 4, para conducir a un compuesto de estructura (XXX). Este último se puede transformar después en bencimidazol tricíclico (XXXI) en presencia de un catalizador tal como diacetato de paladio, una fosfina y una base tal como carbonato de cesio. La reducción del grupo nitro de (XXXI) por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón o según cualquier otro método de reducción de un grupo nitro en amina, conocido por el experto en la técnica, permite acceder a las aminas (VII-m) o (VII-n).

La siguiente tabla ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos intermedios de fórmula (VII) según la invención.

- En esta tabla:
- la columna « PF (°C) » indica los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) , si falta, « RMN » señala que el espectro de RMN está descrito en los ejemplos;
 - en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de la base libre,
- mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación de (ácido:base)

Tabla 1

N°	estructura	Sal /Base	PF (°C)
VII-a		-	235 - 236
VII-b		-	168 - 172
VII-c		-	195 - 190
VII-d		-	198 - 200

N°	estructura	Sal /Base	PF (°C)
VII-e		-	RMN (ejemplo V)
VII-f		-	115 - 118
VII-g		-	249 - 253
VII-h		-	RMN (Ejemplo VIII-2)
VII-i		-	RMN (Ejemplo VIII-3)
VII-j		-	RMN (Ejemplo X-3)
VII-k		HCl (1:1)	RMN (Ejemplo X-4)
VII-l		-	140 - 142
VII-m		HCl (1:1)	335 - 340
VII-n		HCl (2:1)	330 - 336

Los siguientes ejemplos describen la preparación de determinados compuestos intermedios de fórmula (VII) de acuerdo con la invención. Los números de los compuestos ejemplificados reflejan los de la tabla 1. Los microanálisis elementales, análisis de CL-EM (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas), los espectros de IR o RMN, confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo I (Compuesto N°VII-a)

6-amino-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]bencimidazol

A una solución fuertemente agitada de 2,7 g (13,22 mmol) de 2,3-dihidro-6-nitro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]bencimidazol (R.J. North et al., *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655) en 100 ml de metanol, se añade en atmósfera de argón 1 g de paladio sobre carbón al 10%. Se añaden a la mezcla de reacción 15 g (0,23 mole) de formiato amónico y la suspensión después se agita durante 12 h. Se recoge un sólido por filtración, que se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). Se obtienen 0,82 g del producto esperado en forma de un sólido gris después de secado a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 235-236°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,89 (m, 4H); 4,38 (m, 2H); 6,18 (dxd, 1H); 6,46 (d, 1H); 6,58 (s, 1H); 6,73 (d, 1H);

Ejemplo II (Compuesto N°VII-b)

6-amino-2,3-dihidro-1-metil-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol

II-1 2-(2-metilpirrolidin-1-il)-5-nitroanilina

En un reactor se añaden 5 g (32,03 mmol) de 2-fluoro-5-nitroanilina y 4,9 ml (48,04 mmol) de 2-metil-pirrolidina (racémica). Se cierra el reactor y la mezcla se calienta a 100°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se recoge en 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se separa, se lava con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a presión reducida. El producto resultante se usa como está en la siguiente reacción.

II-2 2,3-dihidro-1-metil-6-nitro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol

Se añaden gota a gota 2 ml (22,6 mmol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% sobre una solución de 1 g (4,52 mmol) de 2-(2-metil-pirrolidin-1-il)-5-nitroanilina, obtenida en la etapa precedente, y 4 ml (51,92 mmol) de ácido trifluoroacético en 20 ml de diclorometano. La mezcla se calienta 30 min a reflujo y después se enfría y se recoge en 100 ml de diclorometano y 100 ml de una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sódico. La fase orgánica se separa, se lava con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a presión reducida. El aceite naranja resultante (0,89 g) se usó tal como está en la siguiente reacción.

II-3 6-amino-2,3-dihidro-1-metil-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol (VIIb)

Un mezcla de 0,25 g (1,15 mmol) de 2,3-dihidro-1-metil-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol, obtenido en la etapa precedente, y 10 mg de paladio sobre carbón al 10%, en suspensión en 15 ml de etanol y 1 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N, se agita cuatro horas a temperatura ambiente con 4 bares de hidrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se filtra, se concentra a presión reducida, se recoge en 100 ml de diclorometano y 100 ml de una solución acuosa de sosa al 30%. La fase orgánica se separa, se lava con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). Se obtienen 0,133 g del producto esperado en forma de un sólido de color beige después de secado a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 168-172°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 1,49 (d, 3H); 2,16 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,9 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 4,41 (sext., 1H); 6,51 (dxd, 1H); 6,92 (d, 1H) ; 7,08 (d, 1H).

Ejemplo III : 6-amino-2,3-dihidro-3-metil-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-c)

III-1 2,3-dihidro-3-metil-6-nitro-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto XIX)

A una suspensión agitada a 20°C en atmósfera de argón de 0,023 g (0,59 mmol) de hidruro sódico al 60% en 5 ml de tetrahidrofurano, se añade 0,1 g (0,49 mmol) de 2,3-dihidro-6-nitro-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (R.J. North et al *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655) en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 45 minutos de agitación a 20°C, se añaden 30 μl (0,54 mmol) de yodometano y después se agita 12 horas a 20°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de agua y después se extrae 3 veces con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánica se juntan, se secan sobre sulfato sódico, y después se concentran a presión reducida. se obtienen así 0,1 g del producto (XIX) esperado, en forma de un sólido amarillo que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

Punto de fusión (base) : 208 – 209 °C

III-2 6-amino-2,3-dihidro-3-metil-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-c)

A una solución fuertemente agitada en atmósfera de argón de 0,81 g (3,71 mmol) de

Compuesto (XIX), preparado en la etapa precedente, en 70 ml de metanol, se añaden 0,5 g de paladio sobre carbón al 10%. Se añaden a la mezcla de reacción 10 g (0,153 mole) de formiato amónico y la suspensión después se agita durante 12 h. Se recoge un sólido por filtración, que se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). Se obtienen 0,26 g del producto esperado en forma de un sólido gris después de secado a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 185 – 190 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,84 (s, 3H); 3,76 (m, 2H); 3,91 (m, 2H); 4,41 (s, NH₂); 6,19 (dxd, 1H); 6,48 (d, 1H); 7,71 (d, 1H).

Ejemplo IV : 6-amino-2,3-dihidro-3-terbutoxicarbonil-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol
(Compuesto N° VII-d)

IV-1 6-nitro-2,3-dihidro-3-terbutoxicarbonil-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° XX):

A una suspensión agitada a 20°C en atmósfera de argón de 3,47 g (86,8 mmol) de hidruro sódico al 60% en 482 ml de tetrahidrofurano, se añaden en varias veces 13,9 g (57,86 mmol) de 2,3-dihidro-6-nitro-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (R.J. North et al *J.Het.Chem.* **1969**, 6, 655). Después de 2 horas de agitación a 20°C, se añaden 15,1 ml (65,73 mmol) de dicarbonato de diterbutilo y después se agita 1 h 30 a 20°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte en 50 ml de agua. Por filtración se recoge un precipitado que se seca a presión reducida. Se obtienen así 14,31 g del producto (XX) esperado, en forma de un sólido amarillo que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

Punto de fusión (base) : 222 – 224 °C

IV-2 6-amino-2,3-dihidro-3-terbutoxicarbonil-1H-imidazo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-d):

Una suspensión de 0,1 g (0,33 mmol) de Compuesto (XX) y 0,5 g de paladio sobre carbón al 10% en 150 ml de etanol se agita a 20°C con 5 bares de hidrógeno durante 4 horas. Después de eliminar los productos insolubles por filtración, la solución de etanol resultante se concentra a presión reducida. Se obtienen así 70 mg del producto esperado en forma de un sólido blanco.

Punto de fusión (base) : 198 – 200 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,51 (s, 9H); 2,25-3,55 (pico ancho, NH_2); 4,01 (m, 2H); 4,32 (m, 2H); 6,48 (dxd, 1H); 6,83 (d, 1H); 6,91 (d, 1 H)

Ejemplo V : 7-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol
(Compuesto N° VII-e)

V-1 2-[4-(etoxicarbonil)pirazin-1-il]-5-nitroanilina (Compuesto N° XIV, $\text{G} = \text{CO}_2\text{Et}$) :

Se calienta 12 h a 140°C una mezcla de 10 g (64,06 mmol) de 2-fluoro-5-nitroanilina y 20,08 ml (137,72 mmol) de *N*-(etoxicarbonil)piperazina. Después de este tiempo, la mezcla se concentra a presión reducida y después se añaden 5 ml de ácido acético. Se recoge un precipitado por filtración que se lava con agua y después se seca a presión reducida. Se aíslan así 18,5 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo.

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } \text{D}_6$), δ (ppm) : 1,15 (t, 3H); 2,82 (m, 4H); 3,51 (m, 4H); 4,02 (q, 2H); 5,35 (s, NH_2) ; 6,95 (d, 1H); 7,38 (dxd, 1H); 7,5 (d, 1H).

V-2 3-etoxicarbonil-7-nitro -1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol
(Compuesto N° XV, $\text{G} = \text{CO}_2\text{Et}$) :

Se añaden gota a gota 15 ml (169,5 mmol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% en una solución de 17 g (57,76 mmol) del Compuesto (XIV) obtenido en la etapa precedente, y 60 ml (51,92 mmol) de ácido fórmico. La mezcla se calienta 1 hora a 50°C y después se enfría, se concentra a presión reducida, y se recoge en 200 ml de diclorometano y 300 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato potásico. La fase orgánica se separa, se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y después se concentra a presión reducida. La espuma resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 3,9 g del compuesto esperado, en forma de un sólido que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

V-3 7-nitro -1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° XVI)

Se calienta a reflujo durante 12 horas una solución de 3,9 g (13,44 mmol) de Compuesto (XV), obtenido en la etapa precedente, en 100 ml de ácido clorhídrico 6 N. Después de este tiempo, la solución enfriada se lleva a $\text{pH} > 9$ por adiciones sucesivas de sosa concentrada, y después se extrae 3 veces con 100 ml de diclorometano. Las

fases orgánicas se juntan, se lavan con 150 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,3 g del compuesto esperado, en forma de un sólido que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,91 (1 pico ancho, NH) ; 5,56 (m, 2H); 4,28 (m, 2H); 4,48 (s, 2H); 7,5 (d, 1H); 8,31 (dxd, 1H); 8,72 (d, 1H).

V-4 3-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° XVII)

A una suspensión agitada a 20°C de 0,07 g (1,65 mmol) de hidruro sódico al 60% en 15 ml de tetrahydrofurano, se añaden en atmósfera de argón 0,3 g (1,37 mmol) de Compuesto (XVI), obtenido en la etapa precedente, en 20 μl (1,65 mmol) de yodometano y después se agita 12 horas a 20°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de agua y después se extrae 3 veces con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánica se juntan, se secan sobre sulfato sódico, y después se concentran a presión reducida. Se obtienen así 0,13 g del producto (XVII) esperado que se utilizará tal como está en la continuación de la síntesis.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,49 (s, 3H); 2,93 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 4,11 (m, 2H); 7,29 (d, 1H); 8,09 (dxd, 1H); 8,49 (d, 1H).

V-5 7-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-e).

Se agita 12 horas a 20°C una suspensión de 0,13 g (0,56 mmol) de Compuesto (XVII) obtenido en la etapa precedente, 0,2 g de paladio sobre carbón al 10% y 5 g (79,36 mmol) de formiato amónico. Después de eliminar los productos insolubles por filtración, el filtrado se concentra a presión reducida. Se obtienen así 80 mg del producto esperado en forma de un aceite.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,48 (s, 3H); 2,89 (m, 2H); 3,75 (s, 2H); 3,85 (pico ancho, NH_2); 3,97 (m, 2H); 6,57 (dxd, 1H); 6,91 (d, 1H); 7 (d, 1H).

Ejemplo VI: 7-amino-3-benciloxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-f)

VI-1 2-[4-(benciloxicarbonil)pirazin-1-il]-5-nitroanilina (Compuesto N° XIV, G = $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$) :

Se calienta 12 h a 140°C una mezcla de 9,44 g (60,5 mmol) de 2-fluoro-5-nitroanilina y 24,98 ml (130,08 mmol) de *N*-(benciloxycarbonil)piperazina. Después de este tiempo, la mezcla se recoge en 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, 3 veces con 50 ml de agua, y después se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano y acetato de etilo. Se aíslan así 8,6 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,91 (m, 4H); 3,68 (m, 4H); 4,16 (s, NH_2); 5,18 (s, 2H); 6,92 (d, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,6 (m, 2H).

VI-2 3-benciloxycarbonil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol
(Compuesto N° XV, $\text{G} = \text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$):

Se añaden gota a gota en 2 horas 17,7 ml (0,2 mol) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 35% sobre una solución agitada a 0°C, de 8,6 g (24,13 mmol) de 2-[4-(benciloxycarbonil)pirazin-1-il]-5-nitroanilina obtenida en la etapa precedente y 34,4 ml (29,4 mmol) de ácido fórmico. La mezcla se agita durante 3 horas a 0°C, durante 12 horas a 20°C y después se vierte en 300 g de hielo. El pH del medio se ajusta a 8, por adiciones de una solución acuosa de amoníaco, y después se extrae con 200 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a presión reducida. Se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano y acetato de etilo. Se aíslan así 1,2 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 4,11 (m, 2H); 4,21 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 7,38 (m, 6H); 8,21 (dxd, 1H); 8,61 (d, 1H).

VI-3 7-amino-3-benciloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol
(Compuesto N° VII-f),

Se añaden en varias veces 7,68 g (34,06 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño a una solución en 56 ml de dimetilformamida de 2 g (5,68 mmol) de Compuesto (XV), obtenido en la etapa precedente, y 2,6 g (8,85 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla se agita 24 horas a 20°C, después se concentra y se recoge con 100 ml de agua. El pH de la solución así obtenida se ajusta a 9 por adiciones de una solución de amoníaco. Después la mezcla se extrae 2 veces con 100 ml de acetato de etilo. Se

juntan las fase orgánicas, se lavan 2 veces con 50 ml de agua y 1 vez con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato magnésico y después se concentran a presión reducida. Se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla diclorometano y metanol.

- 5 Se aíslan así 1,45 g del producto esperado.

PF = 115 – 118 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,89 (m, 2H); 4 (m, 2H); 4,7 (m, 4H); 5,12 (s, 2H); 6,51 (dxd, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,38 (m, 5H).

10 **Ejemplo VII : 7-aminopirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-g)**

VII-1 7-nitropirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° XXIII):

- Se calienta a 120°C durante 12 horas, una mezcla de 0,6 g (2,12 mmol) de 2-yodo-4-nitro-clorobenceno (XXI) (G.A.Olah, *J.Org.Chem.* **1993** (58) 3194 – 3195), 0,2 g (2,1 mmol) de 2-aminopirazina (XXII), 2,8 g (8,5 mmol) de carbonato de cesio, 0,15 g (0,25 mmol) de Xantphos® (9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano) y 30 mg (0,13 mmol) de diacetato de paladio en 20 ml de tolueno seco. Después de este tiempo, la mezcla se concentra a presión reducida y después se recoge en 350 ml de diclorometano y 200 ml de agua. La fase orgánica se separa, se lava con 100 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y después se concentra a presión reducida. El producto resultante se recoge en 10 ml de diclorometano, se aíslan 0,23 g del producto esperado en forma de un precipitado que se recoge por filtración. El filtrado se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y heptano. Se aíslan así 25 mg de producto complementario.

VII-2 7-aminopirazino[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-g)

- Se agita 2 horas a 20°C una suspensión de 0,22 g (1,03 mmol) de 7-nitro-pirazino[1,2-a]bencimidazol, obtenido en la etapa precedente, de 0,5 g de níquel Raney y 0,1 ml de monohidrato de hidrazina (2,05 mmol) en 100 ml de etanol. Se eliminan los productos insolubles por filtración y el filtrado se concentra a presión reducida. Se obtienen así 0,16 g del producto esperado en forma de un sólido beige.

PF = 249 – 253 °C

- 35 R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } \text{D}_6$), δ (ppm) : 5,27 (pico ancho, NH_2); 6,72 (m, 2H); 7,71 (d, 1H);

7,89 (d, 1H); 8,73 (d, 1H); 8,89 (s, 1H).

Ejemplos VIII : 7-aminopirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-h) y 8-aminopirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-i)

5

VIII-1 clorhidrato de 7-nitropirimido[1,2-a]bencimidazol y de 8-nitropirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuestos N° XXVI)

Se calienta a reflujo durante 12 horas una mezcla de 2 g (11,2 mmol) de 2-amino-5-nitrobencimidazol (J. Med. Chem. 1995, 38 (20), 4098 – 4105) y 3,6 ml (15 mmol) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano en 50 ml de etanol y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Por filtración se recogen 1,97 g de un precipitado beige que se seca a presión reducida. Se obtiene una mezcla de isómeros que se usa como esta en la etapa siguiente.

10

15

VIII-2 7-aminopirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-h)

Se añaden 4,5 g (19,95 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño en 4 ml de agua, a una suspensión calentada a 100°C, de 1 g (3,99 mmol) de la mezcla de los Compuestos (XXVI); preparada en la etapa precedente, en 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta 3 horas y después se enfría y el pH del medio se ajusta a 8 por adiciones sucesivas de una solución de amoniaco al 30%. La mezcla se extrae 3 veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se secan sobre sulfato magnésico, se concentran a presión reducida y después se purifican por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aísla así el 7-aminopirimido[1,2-a]bencimidazol en forma de un sólido naranja.

20

25

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,21 (m, NH₂); 6,7 (d, 1H); 6,81 (s, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,9 (d, 1H); 7,58 (m, 1H); 9,25 (dxd, 1H).

VIII-3 8-aminopirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-i)

Tras la extracción descrita en el Ejemplo VIII-2, precipita un producto insoluble en la fase acuosa. Este producto insoluble se recoge por filtración sobre una frit, lo cual permite aislar 0,13 g de un sólido naranja que corresponde al Compuesto n° VII-i.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,21 (m, NH₂); 6,91 (m, 2H); 7,2 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 8,57 (m, 1H); 9,12 (dxd, 1H).

30

35

Ejemplo IX : 6-amino-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-j) y clorhidrato de 6-amino-2,3-dihidro-2-hidroxi-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol (Compuestos N° VII-k)

- 5 IX-1 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-nitroanilina
Según un procedimiento similar al descrito para el ejemplo II-1, partiendo de 3 g (19,22 mmol) de 2-fluoro-5-nitroanilina y 1,76 ml (21,14 mmol) de 3-hidroxipirrolidina, se obtienen 2 g del compuesto esperado en forma de un sólido amarillo.
- 10 IX-2 2,3-dihidro-3-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol y 2,3-dihidro-2-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol
Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo II-2, partiendo de 2 g (7,7 mmol) de 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-5-nitroanilina, obtenida en la etapa precedente, después de purificación por cromatografía en columna de sílice, se obtienen 48 mg de un sólido amarillo que corresponde al 2,3-dihidro-3-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol y 280 mg de un sólido amarillo que corresponde al 2,3-dihidro-2-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol.
- 15
- IX-3 6-amino-2,3-dihidro-3-hidroxi-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-j)
- 20 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo VII-2, partiendo de 0,13 g (0,56 mmol) de 2,3-dihidro-3-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol, preparado en la etapa IX-2, se aíslan 0,1 g de la amina esperada en forma de un sólido marrón (la mezcla de reacción se agita 2 días a 20°C en este caso).
- 25 R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,61 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 5,29 (m, 1H); 6,61 (d, 1H); 6,98 (s, 1H); 7,05 (d, 1H).
- IX-4 Clorhidrato de 6-amino-2,3-dihidro-2-hidroxi-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol (Compuestos N° VII-k)
- 30 Un mezcla de 0,3 g (1,36 mmol) de 2,3-dihidro-2-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolo[1,2-a]bencimidazol, obtenido en la etapa IX-2, y 100 mg de paladio sobre carbón al 10% en 15 ml de etanol y 2 ml de ácido clorhídrico 1 N, se agita horas a 20°C con 4 bares de hidrógeno. Después de este tiempo la mezcla de reacción se filtra sobre un tampón de celita, el filtrado se concentra a presión reducida y se obtienen 0,35 g del producto
- 35 esperado en forma de un sólido.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 3,05 (m, 1H); 3,55 (dxd, 1H); 4,15 (m, 1H); 4,45 (dxd, 1H); 5,1 (m, 1H); 7,0 (m, 1H); 7,3 (m, 1H); 7,66 (m, 1H).

Ejemplo X : 6-amino-2,3-dihidro-2-metoxi-1H-pirrolol[1,2-a]bencimidazol
 5 (Compuesto N° VII-l)

X-1 2,3-dihidro-2-metoxi-6-nitro-1H-pirrolol[1,2-a]bencimidazol

A una suspensión agitada en argón a 20°C, de 0,2 g (5 mmol) de hidruro sódico al 60% en 10 ml de tetrahidrofurano, se añade una solución de 0,28 g (1,28 mmol) de
 10 2,3-dihidro-2-hidroxi-6-nitro-1H-pirrolol[1,2-a]bencimidazol (etapa IX-2 del Ejemplo IX) en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de 15 minutos de agitación se añaden 0,24 ml (2,5 mmol) de sulfato de dimetilo. La mezcla de reacción se agita 12 horas a 20°C y después se vierte en 100 ml de agua y se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro
 15 de sodio, se secan sobre sulfato magnésico y después se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 70 mg del producto esperado en forma de una espuma.

20 X-2 6-amino-2,3-dihidro-2-metoxi-1H-pirrolol[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-l)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo VII-2, partiendo de 0,185 g (0,79 mmol) de 2,3-dihidro-2-metoxi-6-nitro-1H-pirrolol[1,2-a]bencimidazol, después de cromatografía en columna de sílice, se obtienen 60 mg de un sólido beige
 25 correspondiente al producto esperado.

PF = 140 – 142 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,01 (dxd, 1H); 3,25 (dxd, 1H); 3,38 (s, 3H); 3,94 (dxd, 1H); 4,19 (dxd, 1H); 4,62 (m, 1H); 6,57 (dxd, 1H); 6,95 (d, 1H); 7,02 (d, 1H).

30 **Ejemplo XI : Clorhidrato (1 :1) de 7-amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-a]bencimidazol (Compuesto N° VII-m)**

XI-1 dicloruro de *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)formimidoilo (XXVIII)

Se calienta 24 horas a 60°C una solución de 5 g (20,4 mmol) de *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)formamida (XXVII), en 12 ml (164 mmol) de cloruro de tionilo y 4,5 ml (56
 35

mmol) de cloruro de sulfurilo. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se obtienen 5,3 g de un sólido gris que se usará como está en la continuación de la síntesis.

5 XI-2 *N*-(2-bromo-5-nitrofenil)-*N*-(1-metil-1*H*-3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-iliden)amina (XXX)

A una solución agitada a 0°C de 10,5 ml (0,1 moles) de *N*-metil-1,3-propanodiamina (XXIX, *n* = 3) en 50 ml de tetrahidrofurano, se añade en varias veces una solución agitada de 5,3 g (17,8 mmol) del producto intermedio (XXVIII) en 30 ml de
10 tetrahidrofurano. La mezcla de reacción después se agita 48 horas a 20°C y después se vierte en 200 ml de agua. La mezcla se extrae 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 100 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después se secan sobre sulfato de sodio y se concentran a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en
15 columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,72 g del producto (XXIX) esperado en forma de un sólido amarillo.

XI-3 4-metil-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]bencimidazol (XXXI)

Se calienta 24 horas a 120°C una mezcla de 0,72 g (2,3 mmol) del producto intermedio
20 (XXX), 0,16 g (0,28 mmol) de Xantphos® (9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino))xanteno), 1,5 g (4,6 mmol) de carbonato de cesio y 30 mg (0,14 mmol) de diacetato de paladio en 20 ml de tolueno. Después de este tiempo, la mezcla se concentra a presión reducida y después se purifica en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,44 g del producto (XXXI) esperado.

25 PF = 172 – 178 °C

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,42 (quint., 2H); 3,39 (s, 3H); 3,58 (t, 2H); 4,15 (t, 2H); 7,09 (d, 1H); 8,09 (dxd, 1H); 8,38 (d, 1H).

30 XI-4 Clorhidrato (1:1) de 7-amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]bencimidazol (Compuesto N° VII-m)

Se añaden 0,2 ml (3,8 mmol) de monohidrato de hidrazina a una suspensión de 0,44 g (1,89 mmol) de Compuesto (XXX) y 0,3 g de níquel Raney. La mezcla se agita 3 horas a 20°C, después se filtra por un tapón de celita, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de
35 diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,36 g del producto (VII-m) esperado. El

compuesto se puede aislar opcionalmente en forma de un clorhidrato recogiendo el producto obtenido en 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol y concentrando la solución obtenida a presión reducida. Se aísla así el clorhidrato de la amina (VII-m).

5 PF (HCl 1 : 1) : 335 – 340 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,17 (quint., 2H); 3,1 (s, 3H); 3,25 (t, 2H); 3,82 (t, 2H); 6,31 (dxd, 1H); 6,7 (d, 1H); 6,76 (d, 1H).

Ejemplo XII : 8-amino-5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5-*H*-[1,3]diazepino[1,2-*a*]bencimidazol (Compuesto N° VII-n)

10

El compuesto (VII-n) se prepara según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo (XIII), a partir de los productos intermedios (XXVIII) y (XXIX, $n = 4$).

PF (2HCl) : 330 – 336 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,84 (m, 4H); 3,06 (s, 3H); 3,08 (m, 2H); 3,8 (m, 2H); 6,42 (dxd, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,85 (s, 1H).

15

Los siguientes ejemplos describen la preparación de algunos compuestos de acuerdo con la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo ilustran la presente invención. Los números de los compuestos ilustrados remiten a los de las tablas 2, 3 y 4. Los microanálisis elementales, análisis de CL-EM (cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas), los espectros de IR o RMN, confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

20

Ejemplo 1 (Compuesto N°1 de la tabla 2)

25

N-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida

1.1. 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

30

Se añade en atmósfera de argón a 20°C, gota a gota, una solución de 5,5 g (21,72 mmol) de 1,1'-azodicarbonildipiperidina, en solución en 15 ml de tolueno seco, a una solución de 3 g (14,48 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, 2,37 g (21,72 mmol) de 4-piridilcarbinol y 5,45 ml (21,72 mmol) de *n*-tributilfosfina en 200 ml de tolueno. La mezcla se agita 48 h a 20°C. Después la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: heptano / acetato de etilo). Se aíslan así 3,2 g del producto esperado

35

que se utiliza tal como está en la continuación de la síntesis.

1.2 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto nº1)

5 A una solución de 0,376 g (2,01 mmol) de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* **1955**, 3275 - 3287) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,26 ml de trimetilaluminio (2M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C. Se añaden 0,5 g (1,68
10 mmol) de 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se añade a 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a 9. Un producto insoluble recogido por filtración se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). El producto
15 así purificado se recristaliza en una mezcla de diclorometano y heptano. Se obtienen 0,41 g de un sólido blanco después de secar a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 292 – 293 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 1,91 (m, 4H), 2,89 (t, 2H), 4,02 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 6,93 (d, 2H); 7,09 (txd, 1H); 7,5 (m, 5H); 7,89 (d, 1H); 8,4 (d, 2H); 10,35 (s, 1H);

Ejemplo 2 (Compuesto Nº2 de la tabla 2)

N-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

2.1 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

Se agita una suspensión de 1,035 g (5 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, 0,865 g (6 mmol) de cloruro de 3-fluorobencilo y 1,38 g (10 mmol) de carbonato de potasio en 50 ml de dimetilformamida durante 24 h a 60°C. Después se enfría la mezcla de reacción, se vierte sobre una mezcla de agua helada y acetato de etilo.

30 Después de decantación, se separa la fase orgánica y después se lava 2 veces con 200 ml de agua y después con 200 ml de una solución saturada de cloruro sódico. Se seca la solución sobre sulfato de magnesio, se filtra y después se concentra el filtrado a presión reducida. Se obtienen 0,97 g de un aceite utilizado tal como está en la etapa siguiente.

2.2 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n°2)

A una solución de 0,426 g (2,28 mmol) de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* **1955**, 3275 - 3287) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,43 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,6 g (1,9 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se añade a 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a pH 9. Se recoge por filtración un producto insoluble que se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). El producto así purificado se recrystaliza en metanol. Se obtienen 0,46 g de un sólido blanco después de secar a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 286 – 287 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2 (m, 4H), 2,9 (t, 2H), 4,05 (t, 2H); 5,88 (s, 2H); 7,11 (m, 10H); 7,91 (s, 1H); 10,38 (s, 1H).

Ejemplo 3 (Compuesto N°3 de la tabla 2)

N-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

3.1 1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 0,44 g (11 mmol) de hidruro sódico en 50 ml de DMF, agitada a 20°C, se añaden en porciones, 2 g (10 mmol) de pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (documento WO2004101563). Después de 1 h de agitación a temperatura ambiente, se añaden gota a gota 2,1 g (12 mmol) de bromuro de bencilo y la mezcla de reacción se agita 20 h a temperatura ambiente. Después se añaden con agitación 150 ml de agua y 150 ml de éter etílico. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 50 ml de éter etílico. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y metanol. Se aíslan así 2,3 g del producto esperado.

Punto de fusión = 71 – 72°C

3.2 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n°3)

A una solución de 0,32 g (1,71 mmol) de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* **1955**, 3275 - 3287) en 20 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,1 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,4 g (1,43 mmol) de 1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 3.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 h, después se enfría y se añaden 150 ml de agua, 2 gotas de una solución acuosa de sosa al 35% y 150 ml de diclorometano, con agitación. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de metanol - diclorometano. Se aíslan así 0,55 g de producto que se recristaliza en etanol para obtener después de secar a vacío 0,45 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

Punto de fusión = 233 - 235 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 1,91 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 4,02 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,12 (m, 6H); 7,38 (m, 2H); 7,48 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,18 (dxd, 1H), 8,4 (dxd, 1H).

Ejemplo 4 (Compuesto N°4 de la tabla 2)

N-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

4.1 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 0,9 g (3,5 mmol) de 5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (Nazare, M. et al. *Angewandte Chemie, International Ed.*, **2004**, 43(34), 4526-4528) en 45 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden con agitación 0,58 g (5,23 mmol) de alcohol bencílico, 1,4 g (5,23 mmol) de trifenilfosfina y 0,94 g (5,23 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, el producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y heptano. Se obtiene así 1 g del producto esperado.

Punto de fusión = 72 - 73°C

4.2 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n°4)

A una solución de 0,19 g (1,03 mmol) de 7-amino-1,2,3,4-tetrahidropirido[1,2-*a*]bencimidazol (Saunders et al., *J.Chem.Soc.* **1955**, 3275 - 3287) en 20 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 0,65 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,3 g (0,86 mmol) de 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 4.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 h, después se enfría y se añaden 150 ml de agua, 2 gotas de una solución acuosa de sosa al 35% y 150 ml de diclorometano, con agitación. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de metanol - diclorometano. Se aíslan así 0,4 g de producto que se recrystaliza en acetonitrilo para obtener después de secar a vacío 0,35 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

Punto de fusión = 241 - 243 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 1,91 (m, 4H), 2,93 (t, 2H), 4,05 (t, 2H); 5,98 (s, 2H); 7,15 (m, 5H); 7,42 (m, 3H); 7,9 (d, 1H), 8,7 (dxd, 2H), 10,5 (s, 1H).

Ejemplo 5 (Compuesto N°5 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida

A una solución de 0,35 g (2,01 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J. Het. Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,26 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,5 g (1,68 mmol) de 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se vierte en 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a 9. Se recoge por filtración un producto insoluble que se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano -

metanol). El producto así purificado se recrystaliza en una mezcla de diclorometano - heptano. Se obtienen 0,23 g de un sólido blanco después de secar a presión reducida. Punto de fusión (base) : 266 – 267°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,08 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,1 (txd, 1H); 7,45 (m, 5H); 7,92 (d, 1H); 8,42 (d, 2H), 10,31 (s, 1H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 6 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

10 A una solución de 0,39 g (2,28 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J. Het. Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - -259) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,43 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden
15 0,6 g (1,9 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se vierte en 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a 9. Se recoge por filtración un producto insoluble que se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyente: diclorometano – metanol). El
20 producto así purificado se recrystaliza en una mezcla de diclorometano y heptano. Se obtienen 0,45 g de un sólido blanco después de secar a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 256-257°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,56 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,04 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,2 (m, 10H); 7,92 (d, 1H); 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 7 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

30 A una solución de 0,185 g (1,07 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J. Het. Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259) en 20 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 0,67 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden
35 0,25 g (0,89 mmol) de 1-bencil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 3.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 h, después se enfría

y se añaden 150 ml de agua, 2 gotas de una solución acuosa de sosa al 35% y 150 ml de diclorometano, con agitación. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano. Se aíslan así 0,34 g de producto que se recrystaliza en etanol para obtener después de secar a vacío 0,31 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

Punto de fusión = 251 – 252°C

10 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,04 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 7,15 (m, 9H); 7,9 (d, 1H), 8,18 (dxd, 1H), 8,4 (dxd, 1H).

Ejemplo 8 (Compuesto N°8 de la tabla 2)

15 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

A una solución de 0,18 g (1,03 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J. Het. Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - -259) en 20 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 0,65 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,3 g (0,86 mmol) de 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 4.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 6 h, después se enfría y se añaden 150 ml de agua, 2 gotas de una solución acuosa de sosa al 35% y 150 ml de diclorometano, con agitación. Se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se juntan, se lavan con 100 ml de agua, se secan sobre sulfato sódico y después se concentran a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de metanol - diclorometano. Se aíslan así 0,37 g de producto que se recrystaliza en acetonitrilo para obtener después de secar a vacío 0,3 g del compuesto esperado en forma de un polvo.

Punto de fusión = 268 - -270 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,6 (m, 2H), 2,9 (t, 2H), 4,04 (t, 2H); 6 (s, 2H); 7,12 (m, 5H); 7,42 (m, 3H); 7,92 (s, 1H), 8,7 (d, 2H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 148 de la tabla 3)

N-(pirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

A una solución de 0,348 g (1,9 mmol) de 7-amino-pirido[1,2-*a*]bencimidazol (Begunov et al., *Russian J. Org. Chem.* **2004**, (40), 11, 1694-1696) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,19 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,5 g (1,9 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se añade a 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a 9. Se recoge por filtración un producto insoluble que se purifica por cromatografía preparativa (eluyente: diclorometano – metanol). El producto así purificado se recrystaliza en metanol. Se obtienen 0,53 g del producto esperado en forma de un sólido blanco después de secado a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 261 – 262 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,9 (s, 2H); 7,01 (m, 6H); 7,55 (m, 6H); 8,2 (d, 2H); 9,0 (s, 1H);

Ejemplo 10 (Compuesto N° 149 de la tabla 3)

N-(pirido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
A una solución de 0,442 g (2,41 mmol) de 7-amino-pirido[1,2-*a*]bencimidazol (Begunov et al., *Russian J. Org. Chem.* **2004**, (40), 11, 1694-1696) en 70 ml de tolueno seco, se añaden en atmósfera de argón 1,51 ml de trimetilaluminio (2 M en tolueno). Después de 15 min de agitación a 0°C, la mezcla se lleva a 50°C y se mantiene la agitación durante 30 min. Después la mezcla se enfría a 0°C y se añaden 0,6 g (2,01 mmol) de 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 1.1. La mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 12 h y después se enfría y se añade a 20 ml de una solución helada de ácido clorhídrico 1 N. El pH de la fase acuosa se ajusta a 9. Se filtra un producto insoluble por cromatografía preparativa (eluyente: diclorometano – metanol). El producto así purificado se recrystaliza en metanol. Se obtienen 0,35 g del producto esperado en forma de un sólido blanco después de secado a presión reducida.

Punto de fusión (base) : 277-278°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,9 (s, 2H); 6,99 (m, 3H); 7,11 (dxt, 1H); 7,58 (m, 6H); 8,21 (m, 2H); 8,44 (d, 2H); 9,05 (d, 1H).

Ejemplo 11 (Compuesto N° 150 de la tabla 3)

N-(pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

5 11.1 Ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico

Se añaden una solución acuosa de sosa, preparada a partir de 1,15 g (28,92 mmol) de lentejas de sosa en 50 ml de agua, a una solución de 7,6 g (24,10 mmol) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (obtenido en la etapa 2.1) en 240 ml de etanol. La mezcla se calienta durante 2 horas y después se concentra a presión reducida. El sólido resultante se recoge en 200 ml de agua. La solución se lava con 2 veces 100 ml de éter etílico, se acidifica por adiciones sucesivas de pequeñas cantidades de ácido clorhídrico concentrado y después se extrae con 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica finalmente se lava 2 veces con 100 ml de agua, 1 vez con 50 ml de una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. Se obtienen, después de secar a 50°C a presión reducida, 6,4 g del producto esperado en forma de un sólido que se usará como está en la siguiente etapa.

20 11.2 *N*-(pirimido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 150)

A una solución agitada a 20°C, de 0,22 g (0,76 mmol) del compuesto preparado en la etapa 11.1, 146 mg (0,76 mmol) de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida (EDAC) y 103 mg (0,76 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) en 5 ml de DMF, se añaden 140 mg (0,532 mmol) de 7-amino-pirimido[1,2-*a*]bencimidazol (VII-h) puro en un 70%. La mezcla de reacción se agita 48 horas a 20°C y después se vierte en 50 ml de agua. Después la mezcla se extrae 3 veces con 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntan, se lavan 2 veces con 20 ml de agua, se secan sobre sulfato magnésico y después se concentran a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 90 mg del producto esperado.

PF = 295 – 298 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 10,7 (s, 1H); 9,49 (d, 1H); 8,82 (d, 1H); 8,3 (m, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,6 (m, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,17 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 6,82 (m, 2H); 5,93 (s, 2H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 154 de la tabla 4)

Clorhidrato (1:1) de *N*-(2-metoxi-pirrolol[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 154 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 11.2, a partir del ácido preparado en la etapa 11.1 y 6-amino-2-metoxi-pirrolol[1,2-*a*]bencimidazol (VII-I). El sólido resultante después se disuelve con calor en una mezcla de 2,1 ml de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol y 1 ml de metanol. Después de enfriar el medio, se recoge un precipitado por filtración que se seca a presión reducida. Así se aísla el producto obtenido en forma de un clorhidrato.

10 PF (HCl 1:1) = 220 – 225 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,21 (d, 1H); 3,35 (s, 3H); 3,52 (dxd, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,8 (m, 1H); 5,89 (s, 2H); 6,89 (m, 2H); 6,91-7,33 (m, 3H); 7,4-7,8 (m, 4H); 8,27 (s, 1H); 10,68 (s, 1H).

Ejemplo 13 (N° 151 de la tabla 3)

Clorhidrato (1:1) de *N*-(pirazino[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 151 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 12, a partir del ácido preparado en la etapa 11.1 y 7-amino-pirazino[1,2-*a*]bencimidazol (VII-g).

20 PF (HCl 1:1) = 225 – 230 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 5,91 (s, 2H); 6,81 - 7,38 (m, 5H); 7,58 (m, 3H); 7,91 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,49 (m, 2H); 9,2 (d, 1H); 9,33 (s, 1H); 10,8 (s, 1H).

Ejemplo 14 (N° 26 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-3-metilimidazo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 26 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 1.2, a partir de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1 y 6-amino-2,3-dihidro-1-metil-imidazo[1,2-*a*]bencimidazol (VII-c).

30 PF = 281 – 282 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,1 (s, 3H); 4,1 - 4,35 (m, 4H); 5,89 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 6,92 - 7,2 (m, 2H); 7,21 - 7,35 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,53 (m, 3H); 7,91 (s, 1H).

Ejemplo 15 (N° 50 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(quinolin-2-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

- 5 15.1 1-[(quinolin-2-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

A una suspensión de 0,15 g (0,581 mmol) de 5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (Nazare, M. et al. *Angewandte Chemie, International Ed.*, **2004**, 43(34), 4526-4528) en 2 ml de tetrahidrofurano seco, se añaden con agitación 0,14 g (0,871 mmol) de (quinolin-2-il)metanol, 0,228 g (0,871 mmol) de trifenilfosfina y 0,151 g (0,871 mmol) de azodicarboxilato de dietilo (DEAD). Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, el producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y heptano. Se obtienen así 0,18 g del producto esperado en forma de un aceite amarillo.

15.2 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(quinolin-2-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n° 50)

El compuesto 50 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 5, a partir de 0,18 g (0,45 mmol) del compuesto obtenido en la etapa 15.1 y 0,094 g (0,541 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259). Se obtiene así 0,22 g del producto esperado.

PF = 300 – 301 °C

25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (q, 2H); 2,94 (t, 2H); 4,08 (t, 2H); 6,26 (s, 2H); 7,22 (d, 1H); 7,37 (d, 1H); 7,55 - 7,46 (m, 2H); 7,6 (s, 1H); 7,67 (dxt, 1H); 7,8 (d, 1H); 7,95 - 7,81 (m, 2H); 8,27 (d, 1H); 8,73 (s, 2H); 10,65 (s, 1H).

Ejemplo 16 (N° 25 de la tabla 2)

- 30 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

16.1 *N*-(2-benciloxycarbonil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida.

35 El compuesto se prepara según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo

11.2, a partir del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico descrito en el ejemplo 11.1 y la amina VII-f.

16.2 *N*-(1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 25)

Una suspensión de 1 g (1,69 mmol) del compuesto preparado en la etapa precedente y 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% en 100 ml de etanol se agita 6 horas a 20°C en 5,5 bares de hidrógeno. Después la suspensión se filtra por un tapón de celita y se concentra a presión reducida. El producto resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El producto purificado se recoge en 10 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol, la solución se concentra a presión reducida y el sólido resultante se tritura en éter etílico para permitir aislar 0,48 g del producto esperado.

PF (1HCl) = 276 – 284°C

15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 3,73 (t, 2H); 4,38 (t, 2H); 4,59 (s, 3H); 5,59 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,02 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,58 (m, 3H); 8,1 (s, 1H); 9,97 (s, 1H); 10,45 (s, 1H).

Ejemplo 17 (N° 81 de la tabla 2)

20 *N*-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 81 se prepara según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 6, a partir de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1 y 7-amino-3-metil-1,2,3,4-tetrahidropirazino[1,2-*a*]bencimidazol (VII-e).

25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,45 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 3,74 (s, 2H); 4,1 (t, 2H); 5,9 (s, 2H); 6,81 - 7,6 (m, 10H); 7,97 (d, 1H); 10,46 (s, 1H).

Ejemplo 18 (N° 84 de la tabla 2)

30 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-(2-benciloxietil)-1*H*-indol-2-carboxamida

18.1 5-fluoro-1-(2-benciloxietil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

Se añaden 94 µl (0,657 mmol) de 2-benciloxietanol y 50,4 mg (0,438 mmol) de (cianometilen)trimetilfosforano (Tet. Lett. 1996, 37, 2459 – 2462), a una solución de 68 mg (0,329 mmol) de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo en 2 ml de tolueno, agitada

a 20°C. La mezcla de reacción se calienta 12 horas a 110°C y después se concentra a presión reducida, se recoge en 20 ml de éter etílico, se filtra por un tapón de celita y se concentra a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por HPLC preparativa eluyendo con una mezcla de agua, acetonitrilo y ácido trifluoroacético. Se aíslan así 99 mg de un aceite amarillo.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 1,3 (t, 3H), 3,72 (t, 2H), 4,28 (q, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,81 (t, 2H); 7,28 - 7,07 (m, 7H); 7,45 (dxd, 1H); 7,68 (dxd, 1H).

18.2 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-(2-bencilóxi)etil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 84)

El compuesto 84 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 6, a partir de 5-fluoro-1-(2-bencilóxi)etil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa precedente, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J. Het. Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

15 PF = 186 - 187 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,63 (m, 2H); 2,93 (m, 2H); 3,75 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,81 (m, 2H); 7,01 - 7,19 (m, 6H); 7,25 (s, 1H); 7,31 - 7,62 (m, 3H); 7,62 (dxd, 1H); 7,97 (m, 1H); 10,23 (s, 1H).

20 **Ejemplo 19 (N° 82 de la tabla 2)**

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil)-1*H*-indol-2-carboxamida

19.1 2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etanol

25 Una suspensión de 0,291 ml (4,12 mmol) de 2-bromoetanol, 0,3 g (2,75 mmol) de 2-hidroxí-5-metilpiridina y 0,85 g (6,18 mmol) de carbonato potásico en 3 ml de dimetilformamida se agita vigorosamente 12 horas calentando a reflujo. Después la mezcla se diluye con 100 ml de agua y se extrae con 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra a presión reducida y después se cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se aísla así el producto esperado.

30 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,2 (s, 3H); 3,66 - 3,71 (m, 2H); 4,22 (t, 2H); 4,77 (t, 1H); 6,71 (d, 1H); 7,51 (dxd, 1H); 7,95 (dxd, 1H).

35 19.2 5-fluoro-1-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo

El producto intermedio 5-fluoro-1-[2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo se prepara de forma similar al método descrito en el ejemplo 18.1, a partir de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo y 2-(5-metilpiridin-2-iloxi)etanol preparado en la etapa precedente.

5

19.3 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-[2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 82)

El compuesto 82 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 6, a partir del compuesto obtenido en la etapa precedente, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

PF = 209 – 210 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,11 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 2,91 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 4,49 (m, 2H); 4,91 (m, 2H); 6,41 (d, 1H); 7,11 (dxt, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,32 - 7,56 (m, 4H); 7,62 (dxd, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,97 (d, 1H); 10,29 (s, 1H).

Ejemplo 20 (N° 83 de la tabla 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-[2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxamida

20

20.1 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etanol

El compuesto se prepara según un método similar al descrito en el ejemplo 19.1 a partir de 2-bromoetanol y 2-hidroxi-5-(trifluorometil)piridina.

20.2. 5-fluoro-1-[2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo
Este producto intermedio se prepara de forma similar al método descrito en el ejemplo 18.1, a partir de 5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo y 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etanol preparado en la etapa precedente.

20.3 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-5-fluoro-1-[2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 83)

El compuesto 83 se prepara según un procedimiento similar al método descrito en el ejemplo 6, a partir de 5-fluoro-1-[2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa precedente, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

[MH]⁺ = 524

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H); 2,89 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,59 (m, 2H); 4,98 (m, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,11 (dxt, 1H); 7,23 (s, 1H); 7,3 - 7,52 (m, 3H); 7,63 (dxd, 1H); 7,84 (dxd, 1H); 7,97 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 10,28 (s, 1H).

5

Ejemplo 21 (N° 127 de la tabla 2)

N-(3,4-dihidro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

10 21.1 2-Amino-3-yodo-5-fluoropiridina

En un matraz de 2 bocas de 500 ml provisto de un agitador magnético, se introducen 5 g (44,6 mmol) de 2-amino-5-fluoropiridina, 13,9 g (44,6 mmol) de sulfato de plata y 400 ml de etanol. Después se añaden, en pequeñas porciones 11,31 g (44,6 mmol) de yodo en polvo. Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se
15 elimina por filtración el producto insoluble que se lava con etanol, y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo así obtenido se recoge en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y una solución de carbonato de sodio (200 ml). Después de separación, la fase orgánica se lava sucesivamente con una solución acuosa de tiosulfato sódico al 25%, después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,
20 después se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El sólido resultante se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de *n*-heptano y acetato de etilo. Se obtienen 2,67 g (11,22 mmol) del producto esperado.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 7,95 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 5,9 (s, NH₂).

25

21.2 Ácido 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxílico

En un tubo sellado de 25 ml, provisto de un agitador magnético y mantenido con burbujeo de argón, se introducen, 0,5 g (2,10 mmol) de 2-amino-3-yodo-5-fluoropiridina obtenida en la etapa 5.1, 0,55 g (6,3 mmol) de ácido pirúvico, 0,71 g (6,3
30 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 15 ml de dimetilformamida anhidra. Después de algunos minutos, se añaden 0,05 g (0,22 mmol) de acetato de paladio. La mezcla de reacción se mantiene con agitación y con burbujeo de argón durante 20 minutos y después se sella rápidamente y se mantiene a 100 °C durante 2 h 30 min. La solución enfriada se concentra a presión reducida. El residuo se recoge a
35 continuación con acetato de etilo (100 ml) y agua (75 ml). La fase orgánica se lava con

agua y después se extrae dos veces con 50 ml de una solución acuosa de sosa 2 N. Las fases acuosas básicas se reúnen, se enfrían a 0 °C y después se acidifican por adición de ácido clorhídrico (pH 3). Se extrae el medio con acetato de etilo (4x50 ml), las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. Se obtienen 0,158 g (0,88 mmol) del producto esperado en forma de un polvo amarillo.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 13,2 (s, 1H); 12,4 (s, 1H); 8,4 (d, 1H); 7,95 (dd, 1H); 7,1 (d, 1H).

10 21.3 5-Fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

En un balón de 100 ml, provisto de un agitador magnético, se introducen 0,2 g (1,11 mmol) de ácido obtenido en la etapa 21.2 y 10 ml de etanol. Se añade 1 ml de ácido sulfúrico concentrado a la mezcla de reacción que se mantiene a continuación a reflujo durante 18 horas. La solución enfriada se concentra a sequedad a presión reducida.

15 Se recoge el residuo con acetato de etilo (50 ml) que se lava sucesivamente con una solución acuosa de sosa normal (2 x 10 ml), con agua (10 ml) y después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. Se aíslan 0,21 g del producto esperado.

20 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 12,6 (s, NH) ; 8,4 (d, 1H); 8,0 (dd, 1H); 7,1 (d, 1H); 4,35 (c, 2H); 1,35 (t, 3H).

21.4 1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

El 1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo se ha preparado

25 según un método similar al descrito en el ejemplo 4.1 a partir de alcohol bencílico y 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo preparado en la etapa precedente. PF = 74 – 75 °C.

30 21.5 *N*-(3,4-dihidro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n° 127)

El compuesto n° 127 se prepara según un método similar al descrito en el ejemplo 4.2 a partir de 1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, descrito en la etapa precedente, y 7-amino-morfolino[4,3-*a*]bencimidazol (Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, **1970**, (6), 829 - 833).

35 PF = 231 – 232 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 4,15 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,9 (s, 2H); 7,02 - 7,26 (m, 5H); 7,35 (s, 1H); 7,5 (m, 2H); 8,01 (s, 1H); 8,12 (dxd, 1H); 8,46 (m, 1H); 10,44 (s, 1H).

Ejemplo 22 (Compuesto N° 128 de la tabla n° 2)

- 5 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

El compuesto n° 128 se prepara según un método similar al descrito en el ejemplo 4.2 a partir de 1-bencil-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, descrito en el ejemplo 21.4, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al.,
10 *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

PF = 259 - 260 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,59 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 4,05 (t, 2H); 5,89 (s, 2H); 7,01 - 7,24 (m, 5H); 7,35 (m, 2H); 7,45 (dxd, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,1 (dxd, 1H); 8,41 (m, 1H); 10,41 (s, 1H).

Ejemplo 23 (Compuesto N° 129 de la tabla n° 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida

- 20 23.1 3-amino-2-yodo-6-(trifluorometil)piridina

Se añaden en varias porciones 1,56 g (6,17 mmol) de yodo a una mezcla, agitada en atmósfera de argón a 20°C, de 1 g (6,17 mmol) de 3-amino-6-(trifluorometil)piridina y 1,25 g (6,17 mmol) de sulfato de plata en 40 ml de etanol. La agitación se mantiene durante 18 horas. Se elimina por filtración el producto insoluble que se lava con etanol,
25 el filtrado se concentra a presión reducida, el residuo se recoge en 100 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con 20 ml de una solución acuosa de sosa al 5%, 40 ml de agua y 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, se concentra a presión reducida y después se purifica por cromatografía en columna de sílice (eluyentes: heptano - acetato de etilo).

- 30 Se aíslan así 1,17 g del producto esperado que se utiliza como está en la continuación de la síntesis.

23.2 Ácido 5-trifluorometil-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico

- 35 En un tubo sellado se introducen en atmósfera de argón 0,5 g (1,74 mmol) de 3-amino-2-yodo-6-(trifluorometil)piridina, obtenido en la etapa 23.1, 0,45 g (5,21 mmol) de ácido

pirúvico, 0,51 ml (5,21 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y 10 ml de dimetilformamida seca. La solución se desgasifica durante algunos minutos y después se añaden 0,19 g (0,87 mmol) de acetato de paladio, se cierra el tubo y se mantiene a reflujo a 130 °C durante 4 horas. La solución enfriada se concentra después a presión reducida y el residuo se recoge en 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se extrae sucesivamente con 2 veces 50 ml de una solución acuosa de sosa 2 N. Las fases acuosas básicas se juntan, se enfrían a 0 °C, se acidifican por adiciones de ácido clorhídrico y después se extraen 4 veces con 50 ml de acetato de etilo. Estas fases orgánicas se reúnen, se lavan con 20 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. Se obtienen 0,22 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

23.3 5-(trifluorometil)pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

Se añade 1 ml (18,71 mmol) de ácido sulfúrico concentrado a una solución de 0,2 g (0,87 mmol) de ácido 5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxílico, obtenido en la etapa 23.2, en 10 ml de etanol. Se agita a reflujo durante 20 horas y después se enfría la solución que se concentra a presión reducida. El residuo resultante se recoge a continuación con 50 ml de diclorometano y después se lava sucesivamente con 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, 40 ml de agua y 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y después se concentra a presión reducida. Se obtienen 0,19 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

23.4 1-bencil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

El 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo se ha preparado según un método similar al descrito en el ejemplo 4.1 a partir del alcohol bencílico y el compuesto preparado en la etapa precedente.

23.5 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n° 129)

El compuesto n° 129 se prepara según un método similar al descrito en el ejemplo 4.2 a partir de 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, descrito en la etapa precedente, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

PF = 251 - 252 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 4,09 (t, 2H); 5,92 (s, 2H); 7,05 - 7,29 (m, 5H); 7,31 - 7,5 (m, 2H); 7,56 (s, 1H); 7,7 (d, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,29 (d, 1H); 10,51 (s, 1H).

5 **Ejemplo 24 (Compuesto N°130 de la tabla n° 2)**

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

24.1 1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

- 10 A una solución agitada a 20°C de 5 g (24,02 mmol) de 5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 21.3), 3,97 g (36,02 mmol) de (piridin-4-il)metanol y 7,5 g (36,02 mmol) de tributilfosfina en 150 ml de tolueno, se añadieron en un cuarto de hora 9,18 g (36,02 mmol) de 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. La mezcla de reacción se agita 16 horas a 20°C, se filtra por un tapón de celita, se concentra a presión reducida y después se recoge en 100 ml de diclorometano. La solución orgánica se lava 2 veces con 50 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 5%, después 1 vez con 50 ml de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida. El producto obtenido se cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y acetato de etilo, y se aíslan así 4,5 g del éster esperado.
- 15
- 20 PF = 120 – 121 °C

24.2 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n° 130)

El compuesto n° 130 se prepara según un método similar al descrito en

- 25 el ejemplo 1.2 a partir del 1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, descrito en la etapa precedente, y 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* **1966**, 3, (3), 257 - 259).

PF = 283 – 285 °C

- 30 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,62 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,09 (t, 2H); 5,93 (s, 2H); 7,01 (d, 2H); 7,38 (d, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,2 (d, 1H); 8,45 (m, 3H); 10,42 (s, 1H).

Ejemplo 25 (Compuesto N° 131 de la tabla n° 2)

N-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(piridin-4-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida

- 35

25.1 1-[(piridin-4-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24.1, a partir de 5 g (18, 4 mmol) de 5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (Ejemplo 23.3)

5 y 3,04 g (27,6 mmol) de (piridin-4-il)metanol, se aíslan 4,2 g del compuesto esperado.

PF = 130 – 131 °C

25.2 *N*-(2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-[(piridin-4-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida (Compuesto n° 131)

10 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 24.2, a partir de 0,3 g (0,86 mmol) del compuesto obtenido en la etapa precedente, y 0,178 g (1,03 mmol) de 6-amino-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]bencimidazol (Freedman et al., *J.Het.Chem.* 1966, 3, (3), 257 - 259), se aíslan 0,25 g del compuesto esperado en forma de un sólido blanco.

15 PF = 270 – 271 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 4,09 (t, 2H); 5,99 (s, 2H); 7,01 (d, 2H); 7,43 (m, 2H); 7,71 (s, 1H); 7,79 (d, 1H); 7,95 (s, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,43 (d, 2H); 10,51 (s, 1H).

20 **Ejemplo 26 (Compuesto N° 132 de la tabla n° 2)**

Clorhidrato (1:1) de *N*-(4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 132 se prepara según un procedimiento similar al del ejemplo 11.2, a partir de 0,312 g (1,09 mmol) del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-

25 carboxílico y 0,22 g (1,09 mmol) de 7-amino-4-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimido[1,2-*a*]bencimidazol (VII-m). Se aíslan así 0,41 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo pálido. El compuesto se recoge en 50 ml de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N en isopropanol. La solución obtenida se concentra a presión reducida y se aísla así el compuesto 139 en forma de un clorhidrato.

30 PF (HCl 1 : 1) = 343 – 349°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) :

Ejemplo 27 (Compuesto N° 24 de la tabla n° 2)

N-(3,4-dihidro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol-7-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-
35 pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxamida

El compuesto 24 se ha preparado según un método similar al descrito en el ejemplo 4.2, por reacción entre el 1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo, descrito en el ejemplo 4.1 y el 7-aminooxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol (Mullock, E.B. *J.Chem. Soc. Section C*, **1970**, (6), 829 - 833).

5 PF = 236 - 237 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,12 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,95 (s, 2H); 7,02 - 7,28 (m, 5H); 7,5 (m, 3H); 8,01 (d, 1H); 8,68 (d, 1H); 8,78 (d, 1H); 10,55 (s, 1H).

Ejemplo 28 (Compuesto N° 15 de la tabla n°2)

10 *N*-(3,4-dihidro-1*H*-oxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol-7-il)-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

El compuesto 15 se ha preparado según un método similar al descrito en el ejemplo 6, por reacción entre el 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo, obtenido en la etapa 2.1 y el 7-aminooxazino[1,4][4,3-*a*]bencimidazol (Mullock, E.B.

15 *J.Chem. Soc. Section C*, **1970**, (6), 829 - 833).

PF = 216 - 217 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,15 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 5,85 (s, 2H); 6,82 - 7,61 (m, 10H); 8 (s, 1H); 10,39 (s, 1H).

20 **Ejemplo 29 (Compuesto N° 133 de la tabla n°2)**

N-[2,3-dihidro-3-(terbutoxicarbonil)imidazo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il]-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida.

El compuesto 133 se prepara según un procedimiento descrito en el ejemplo 11, a partir del 6-amino-2,3-dihidro-1-terbutoxicarbonil-imidazo[1,2-*a*]bencimidazol (VII-d) y el 1-bencil-5-trifluorometil-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxilato de etilo (23.4).

25

PF = 169 - 174 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 1,51 (s, 9H), 4,27 (m, 4H), 5,94 (s, 2H); 7,09 - 7,31 (m, 6H); 7,42 (dxd, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,71 (d, 1H); 7,84 (s, 1H); 8,29 (d, 1H); 10,52 (s, 1H).

30

Ejemplo 30 (Compuesto N° 137 de la tabla n°2)

N-(2,3-dihidro-imidazo[1,2-*a*]bencimidazol-6-il)-1-bencil-5-trifluorometil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridina-2-carboxamida.

Una solución de 0,18 g (0,31 mmol) de compuesto 133 (Ejemplo 29) en 10 ml de ácido clorhídrico 2 M en éter dietílico, se agita 16 horas a 20°C. Después de este tiempo, se

35

aísla el producto 137 esperado filtrando un precipitado amarillo que se seca a presión reducida.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,3(m,4H), 5,98 (s,2H); 7,11 (m, 1H); 7,25 (m, 3H); 7,41 (d, 1H); 7,59 (dxd, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,89 (s, 1H); 8,35 (d, 1H); 9,39

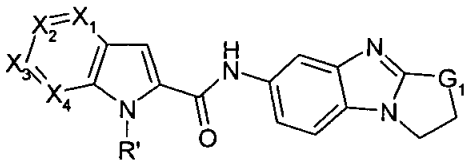
5 (s, 1H); 10,82 (s, 1H); 13,35 (s, 1H).

Las siguientes tablas 2, 3 y 4 ilustran las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos ejemplos de compuestos según la invención.

En estas tablas:

- 10
- la columna « G₁ » representa un átomo o grupo de átomos que se leen de izquierda a derecha;
- la columna « PF (°C) o [MH]⁺ » indican los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C) o bien el pico obtenido en la espectrometría de masas después de ionización química;
- 15
- en la columna « Sal/base », « - » representa un compuesto en forma de la base libre, mientras que « HCl » representa un compuesto en forma de clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación de (ácido:base)
- « CH₃ » corresponde a un grupo metilo, « CF₃ » corresponde a un grupo trifluorometilo, « Et » corresponde a un grupo etilo, « t-Bu » a un grupo terc-butilo, « i-
- 20
- Pr » corresponde a un grupo isopropilo, « bencilo » a un grupo fenilmetilo;

Tabla 2



25

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
1.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	(CH ₂) ₂	-	292- 293
2.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	(CH ₂) ₂	-	286 – 287
3.	CH, CH, CH, N	bencilo	(CH ₂) ₂	-	233- 235
4.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	(CH ₂) ₂	-	241 – 243

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
5.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	266- 267
6.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	CH ₂	-	256 – 257
7.	CH, CH, CH, N	bencilo	CH ₂	-	251- 252
8.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	CH ₂	-	268 – 270
9.	CH, C-F, CH, CH	2-(piridin-3-il)etilo	CH ₂	-	251-252
10.	CH, C-F, CH, CH	H	CH ₂	-	350 – 352
11.	CH, C-F, CH, CH	4,6-dimetil-piridin-2-ilo	CH ₂	-	254 – 255
12.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	NH	-	[MH] ⁺ = 444
13.	CH, C-F, CH, CH	Metilo	CH ₂	-	269 - 270
14.	CH, C-CF ₃ , CH, N	H	CH ₂	-	380 - 385
15.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	CH ₂ O	-	216 - 217
16.	CH, C-F, CH, CH	(tiazol-2-il)metilo	CH ₂	-	248 - 249
17.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	CHOH	-	260 - 263
18.	CH, C-F, CH, CH	(3-metil-piridin-2-il)metilo	CH ₂	-	247 - 248
19.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	S	-	246 - 247
20.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂ O	-	283 - 284
21.	CH, C-F, CH, CH	(5-metil-piridin-2-il)metilo	CH ₂	-	257 - 260
22.	CH, C-F, CH, CH	(6-metil-piridin-2-il)metilo	CH ₂	-	277 - 279
23.	CH, C-F, CH, CH	(pirimidin-4-il)metilo	CH ₂	-	236 - 241
24.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	CH ₂ O	-	236 - 237
25.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	CH ₂ NH	HCl 1:1	276 - 284
26.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	NCH ₃	-	281 - 282
27.	CH, C-tBu, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	273 - 274
28.	C-OCH ₃ , CH, CH, C-CH ₃	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	304 - 305
29.	CH, CH, C-N(CH ₃) ₂ , CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	282 - 283
30.	CH, CH, C-CF ₃ , CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	284 - 285
31.	C-Br, CH, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	304 - 305
32.	CH, CH, C-tBu, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	241 - 242
33.	CH, CCl, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 442

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
34.	C-CH ₃ , CH, C-CH ₃ , CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	291 - 292
35.	CH, CH, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	290 - 291
36.	C-CH ₃ , CH, C-H, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	310 - 311
37.	CH, CH, C-SCH ₃ , CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	263 - 264
38.	CH, CH, C-iPr, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	262 - 263
39.	CH, CH, C-Et, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	255 - 256
40.	CH, CH, CBr, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	298 - 299
41.	CH, C-NO ₂ , CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 453
42.	C-CH ₃ , CH, CH, C- CH ₃	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	308 - 309
43.	CH, C-SO ₂ CH ₃ , CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 486
44.	C-F, CH, CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	275 - 276
45.	CH, CH, C-OiPr, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	257 - 258
46.	CH, CH, C-CH ₃ , CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	302 - 303
47.	C-CH ₃ , CH, C-O CH ₃ , C-CH ₃	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	311 - 312
48.	CH, CH, CH, C-iPr	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	210 - 211
49.	CH, C-CF ₃ , CH, N	3-fluorobencilo	CH ₂	-	253 - 254
50.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(quinolin-2-il)metilo	CH ₂	-	300 - 301
51.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(quinoxalin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 528
52.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(5-trifluorometil-furan-2- il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 534
53.	CH, C-CF ₃ , CH, N	3-(dimetilamino)bencilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 519
54.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
55.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(piridin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
56.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(6-metilpiridin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491
57.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(2-metilpiridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
58.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(2-metilpiridin-4-il)metilo	CH ₂	-	275 - 276
59.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(6-trifluorometil-piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 545
60.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(pirazin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
61.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(5-metilpirazin-2-il)metilo	CH ₂	-	316 - 317
62.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(tiazol-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 483
63.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(benzotiazol-2-il)metilo	CH ₂	-	307 - 308
64.	CH, C-CF ₃ , CH, N	[2-(morfolin-1-il)-piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 562
65.	CH, C-CF ₃ , CH, N	2-(dietilaminocarbonil)metilo	CH ₂	-	276 - 277
66.	CH, C-F, CH, CH	3-(dimetilamino)bencilo	CH ₂	-	292 - 293
67.	CH, C-F, CH, CH	2-fluorobencilo	CH ₂	-	250 - 251
68.	CH, C-F, CH, CH	4-fluorobencilo	CH ₂	-	218 - 219
69.	CH, C-F, CH, CH	4-(imidazol-1-il)bencilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 491
70.	CH, C-F, CH, CH	bencilo	CH ₂	-	232 - 233
71.	CH, C-F, CH, CH	(6-trifluorometil-piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	251 - 252
72.	CH, C-F, CH, CH	(2-metil-piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	291 - 292
73.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-2-il)etilo	CH ₂	-	180 - 181
74.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-4-il)etilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 440
75.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-3-il)propilo	CH ₂	-	208 - 209
76.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-4-il)propilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 454
77.	CH, C-F, CH, CH	(piridin-2-il)propilo	CH ₂	-	170 - 171
78.	CH, C-F, CH, CH	(6-metil-piridin-2-il)propilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 468
79.	CH, C-F, CH, CH	[2-(4-metil-feniltio)-piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 548
80.	CH, C-F, CH, CH	(quinolin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 476
81.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	CH ₂ N(CH ₃)	-	[MH] ⁺ 472
82.	CH, C-F, CH, CH	2-[5-metilpiridin-2-iloxi]etilo	CH ₂	-	209 - 210
83.	CH, C-F, CH, CH	2-[(5-trifluorometil)-piridin-2-iloxi]etilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 524
84.	CH, C-F, CH, CH	2-(benciloxi)etilo	CH ₂	-	186 - 187
85.	CH, CH, CH, N	3-metoxibencilo	CH ₂	-	407 - 408
86.	CH, CH, CH, N	2-fluorobencilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 426
87.	CH, CH, CH, N	4-fluorobencilo	CH ₂	-	350 - 351

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
88.	CH, CH, CH, N	3-clorobencilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 442
89.	CH, CH, CH, N	3-metilbencilo	CH ₂	-	211 - 212
90.	CH, CH, CH, N	(naft-1-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 458
91.	CH, CH, CH, N	2-(3-trifluorometil-fenil)etilo	CH ₂	-	281 - 282
92.	CH, CH, CH, N	2-(2-trifluorometil-fenil)etilo	CH ₂	-	230 - 231
93.	CH, CH, CH, N	2-(3-fluorofenil)etilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 440
94.	CH, CH, CH, N	2-(4-fluorofenil)etilo	CH ₂	-	233 - 234
95.	CH, CH, CH, N	3-fenilpropilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 436
96.	CH, CH, CH, N	(piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 409
97.	CH, CH, CH, N	(4-metil-2-fenil-pirimidin-5-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 500
98.	CH, CH, CH, N	(piridin-2-il)metilo	CH ₂	-	265 - 266
99.	CH, CH, CH, N	(6-metilpiridin-2-il)metilo	CH ₂	-	262 - 263
100.	CH, CH, CH, N	(2-metilpiridin-4-il)metilo	CH ₂	-	263 - 264
101.	CH, CH, CH, N	(2-metilpiridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
102.	CH, CH, CH, N	(6-trifluorometil-piridin-3-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 477
103.	CH, CH, CH, N	[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
104.	CH, CH, CH, N	[6-(<i>N</i> -dietilamino)piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	227 - 228
105.	CH, CH, CH, N	[2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 478
106.	CH, CH, CH, N	[6-(morfolin-1-il)piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	252 - 253
107.	CH, CH, CH, N	2-(piridin-2-il)etilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
108.	CH, CH, CH, N	2-(piridin-3-il)etilo	CH ₂	-	408 - 409
109.	CH, CH, CH, N	2-(piridin-4-il)etilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 423
110.	CH, CH, CH, N	3-(piridin-4-il)propilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 437
111.	CH, CH, CH, N	3-(piridin-3-il)propilo	CH ₂	-	217 - 218
112.	CH, CH, CH, N	3-(6-metilpiridin-2-il)propilo	CH ₂	-	182 - 183
113.	CH, CH, CH, N	(quinolin-2-il)metilo	CH ₂	-	254 - 255
114.	CH, CH, CH, N	(quinolin-3-il)metilo	CH ₂	-	275 - 276
115.	CH, CH, CH, N	(quinolin-4-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 459
116.	CH, CH, CH, N	(3,5-dimetil-4-metoxipiridin-2-il)metilo	CH ₂	-	275 - 276

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
117.	CH, CH, CH, N	(quinolin-6-il)metilo	CH ₂	-	286 - 287
118.	CH, CH, CH, N	3-(<i>N</i> -dimetilamino)bencilo	CH ₂	-	155 - 156
119.	CH, CH, CH, N	(quinoxalin-2-il)metilo	CH ₂	-	287 - 288
120.	CH, CH, CH, N	[2-(4-metilfeniltio)piridin-3-il]metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 531
121.	CH, CH, CH, N	(pirazin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 410
122.	CH, CH, CH, N	(5-metilpirazin-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 424
123.	CH, CH, CH, N	(benzotiazol-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 465
124.	CH, CH, CH, N	(tiazol-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 415
125.	CH, CH, CH, N	2-(dietilaminocarbonil)metilo	CH ₂	-	271 - 272
126.	CH, CH, CH, N	(5-trifluorometil-furan-2-il)metilo	CH ₂	-	[MH] ⁺ 466
127.	CH, C-F, CH, N	bencilo	CH ₂ O	-	231 - 232
128.	CH, C-F, CH, N	bencilo	CH ₂	-	259 - 260
129.	N, C-CF ₃ , CH, CH	bencilo	CH ₂	-	251 - 252
130.	CH, C-F, CH, N	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	283 - 285
131.	N, C-CF ₃ , CH, CH	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	270 - 271
132.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	N(CH ₃)CH ₂	HCl (1:1)	343 - 349
133.	N, C-CF ₃ , CH, CH	bencilo	NC(O)OtBu	-	169 - 174
134.	CH, C-F, CH, N	bencilo	NC(O)OtBu	-	160 - 164
135.	CH, C-F, CH, N	(piridin-4-il)metilo	NC(O)OtBu	-	303 - 308
136.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	NC(O)OtBu	-	[MH] ⁺ 544
137.	N, C-CF ₃ , CH, CH	bencilo	NH	HCl (2:1)	[MH] ⁺ 477
138.	CH, C-F, CH, N	bencilo	NH	HCl (1:1)	[MH] ⁺ 427
139.	CH, C-F, CH, N	(piridin-4-il)metilo	NH	-	[MH] ⁺ 428
140.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	N(Me)	HCl (1:1)	337 - 339
141.	CH, C-F, CH, N	bencilo	N(Me)	HCl (1:1)	330 - 333
142.	CH, C-F, CH, N	(piridin-4-il)metilo	N(Me)	HCl (3:2)	318 - 320

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R'	G ₁	Sal / Base	PF (°C) o [MH] ⁺
143.	CH, C-F, CH, CH	3-fluorobencilo	N(Me)(CH ₂) ₂	HCl 1:1	325 - 331
144.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	NH	HCl (1:1)	[MH] ⁺ 477
145.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	-	278- 279
146.	CH, C-CF ₃ , CH, N	(piridin-4-il)metilo	CH ₂ O	-	299 -300
147.	CH, C-CF ₃ , CH, N	bencilo	NC(O)OtBu	-	[MH] ⁺ 577

A continuación se indican los datos de RMN de algunos ejemplos de la tabla, a modo de ejemplo.

- 5
- RMN para el compuesto N°9 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,68 (m, 2H); 2,98 (t, 2H); 3,04 (t, 2H); 4,11 (t, 2H); 4,82 (t, 2H); 7,1 (dxt, 1H); 7,2 (m, 1H); 7,3 (s, 1H); 7,49 (m, 5H); 8 (s, 1H); 8,3 (s, 1H); 8,32 (d, 1H); 10,11 (s, 1H).

RMN para el compuesto N°10 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 4,08 (t, 2H); 7,05 (dxt, 1H); 7,41 (m, 5H); 8,03 (s, 1H); 10,19 (s, 1H); 11,8 (s, 1H).
- 10
- RMN para el compuesto N°11 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,32 (s, 3H); 2,4 (s, 3H); 2,61 (m, 2H); 2,8 (t, 2H); 4,06 (t, 2H); 7,11 (m, 3H); 7,41 (m, 5H); 7,89 (s, 1H); 10,4 (s, 1H);

RMN para el compuesto N°12 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 4,27 (m, 4H); 5,88 (s, 2H); 6,89 (m, 2H); 7,02 (txd, 1H) ; 7,14 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,59 (m,
- 15
- 3H); 7,99 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 10,61 (s, 1H) ;

RMN para el compuesto N°13 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H); 2,91 (t, 2H); 4,03 (s, 3H); 4,1 (t, 2H); 7,11 (dxt, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,48 (m, 4H); 8,1 (s, 1H) ;10,25 (s, 1H);

RMN para el compuesto N°14 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H); 2,90 (t,
- 20
- 2H); 4,08 (t, 2H); 7,4 (m, 3H); 8.01 (s, 1H); 8,6 (d, 2H); 10,3 (s, 1H) ;12,78 (s, 1H);

RMN para el compuesto N°17 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,39 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 5,07 (m, 1H); 5,85 (s, 2H); 6,8 (m, 2H); 6,97 - 7,32 (m, 3H); 7,34-7,6 (m, 5H); 8,02 (s, 1H).

RMN para el compuesto N°18 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,4 (s, 3H); 2,59 (m,
- 25
- 2H); 2,9 (t, 2H); 4,05 (t, 2H); 5,95 (s, 2H); 6,92 - 7,11 (m, 2H); 7,27 - 7,58 (m, 6H); 7,89 (d, 1H); 8,02 (d, 1H); 10,09 (s, 1H).

RMN para el compuesto N°49 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,66 (m, 2H); 2,95 (dxd, 2H); 4,11 (dxd, 2H); 6 (s, 2H); 6,93 (m, 2H); 7,05 (dxt, 1H); 7,3 - 7,5 (m, 3H); 7,59 (s, 1H); 7,95 (d, 1H); 8,71 (d, 1H); 8,81 (d, 1H); 10,55 (s, 1H).

5 RMN para el compuesto N°136 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 1,51 (s, 9H); 4,27 (m, 4H); 5,92 (s, 2H); 7,09 - 7,3 (m, 6H); 7,41 (dxd, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,85 (s, 1H); 8,66 (s, 1H); 8,79 (s, 1H); 10,45 (s, 1H).

RMN para el compuesto N°138 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 4,3 (m, 4H); 5,92 (s, 2H); 7,1 (m, 2H); 7,21 (m, 3H); 7,39 (d, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,17 (dxd, 1H); 8,49 (s, 1H); 9,3 (s, 1H); 10,62 (s, 1H).

10 RMN para el compuesto N°139 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 4,03 (m, 4H); 5,92 (s, 2H); 6,92 (s, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,23 (d, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,56 (s, 1H); 8,19 (dxd, 1H); 8,41 (d, 3H); 10,32 (s, 1H).

15 RMN para el compuesto N°143 : R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,25 (m, 4H); 3,41 (s, 3H); 3,49 (m, 2H); 4,24 (m, 2H); 6,15 (s, 2H); 7,01 - 7,37 (m, 6H); 7,41 - 7,65 (m, 3H); 7,79 (m, 2H); 8,25 (s, 1H).

RMN para el compuesto N°144 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 4,29 (m, 4H); 5,98 (s, 2H); 7,11 (m, 2H); 7,25 (m, 3H); 7,4 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,57 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,71 (s, 1H); 8,8 (s, 1H); 9,26 (s, 1H); 10,74 (s, 1H).

20 RMN para el compuesto N°145 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 2,61 (m, 2H); 2,92 (t, 2H); 4,09 (t, 2H); 5,98 (s, 2H); 7,01 (d, 2H); 7,41 (m, 2H); 7,62 (s, 1H); 7,9 (s, 1H); 8,39 (d, 2H); 8,71 (d, 2H); 10,55 (s, 1H).

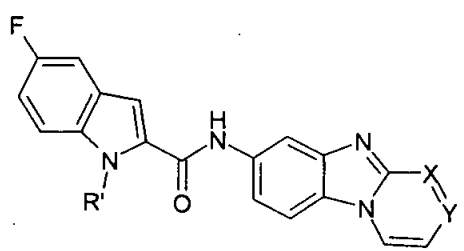
RMN para el compuesto N°146 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 4,19 (m, 4H); 4,95 (s, 2H); 6 (s, 2H); 7,05 (m, 2H); 7,51 (m, 2H); 7,66 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,44 (d, 2H); 8,78 (d, 2H).

25

30

35

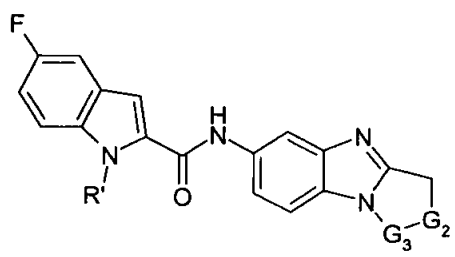
Tabla 3



N°	X	Y	R'	Sal / Base	PF (°C)
148.	CH	CH	3-fluorobencilo	-	261 - 262
149.	CH	CH	(piridin-4-il)metilo	-	277 - 278
150.	N	CH	3-fluorobencilo	-	295 - 298
151.	CH	N	3-fluorobencilo	HCl 1:1	225 - 230

5

Tabla 4



N°	R'	G ₂	G ₃	Sal /Base	PF (°C) o [MH] ⁺
152.	(piridin-4-il)metilo	CH ₂	CH(CH ₃)	HCl 1:1	285 - 290
153.	(piridin-4-il)metilo	CHOH	CH ₂	HCl 1:1	295 - 300
154.	3-fluorobencilo	CHOCH ₃	CH ₂	HCl 1:1	220 - 225

10 A continuación se indican los datos de RMN de algunos ejemplos de la tabla, a modo de ejemplo:

RMN para el compuesto N°152 : R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 1,59 (d, 3H); 2,38 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 3,33 (m, 2H); 4,87 (m, 1H); 6,5 (s, 2H); 7,2 (dxt, 1H); 7,36 (d,

2H); 7,5-7,7 (m, 3H); 7,84 (m, 2H); 8,35 (s, 1H); 8,65 (d, 2H).

RMN para el compuesto N°153 : R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm) : 3,11 (d, 1H); 3,62 (dxd, 1H); 4,2 (dxd, 1H); 4,49 (dxd, 1H); 5,1 (m, 1H); 6,09 (s, 2H); 7,19 (dxt, 1H); 7,43 (d, 2H); 7,5-7,7 (m, 3H); 7,81 (d, 2H); 8,32 (s, 1H); 8,7 (d, 2H); 10,7 (s, 1H).

5

Los compuestos según la invención han sido objeto de ensayos farmacológicos in vitro e in vivo que han puesto de manifiesto su interés como sustancias con actividades terapéuticas. Estos compuestos presentan una actividad antagonista o agonista para los receptores TRPV1 (o VR1).

10

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

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

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

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 vuelven a suspender en un medio de cultivo basal Eagle que contiene suero de ternero fetal al 10%, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, gentamicina 100 $\mu\text{g/ml}$ y NGF 50 ng/ml, y después se disponen sobre los cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina ($0,25 \times 10^6$ células por cubreobjetos) que después se ponen en cajas de 12 pozos Corning. Las células se incuban a 37 °C en atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO_2 y 95 % de aire. Se añadió β -D-arabinósido de citosina (1 μM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de las células no neuronales. Las láminas se transfirieron a las cámaras experimentales para los estudios de pinzamiento zonal de membrana después de 7-10 días de cultivo.

25

- 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 con ópticas 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 ha usado la configuración de "célula completa" de la técnica de pinzamiento zonal de membrana. Las pipetas de vidrio borosilicatado (resistencia 5-10 MOhm) se aproximan a la célula gracias a un micromanipulador piezoelectrico 3D

35

(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
5 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 catiónica entrante. Con el fin de minimizar la desensibilización de los receptores, se respeta el intervalo mínimo de un minuto
10 entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un periodo de control (estabilización de la respuesta a la capsaicina sola), los compuestos de la invención que se van a ensayar se aplican solos con una concentración dada (concentración de 10 nM o 1 nM) durante un periodo de 4 a 5 minutos, en el transcurso de cual se realizan varios ensayos de capsaicina + compuesto (obtención de la inhibición máxima). Los
15 resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta de capsaicina control.

En los caso de los compuestos antagonistas de VR1, los porcentajes de inhibición de la respuesta de la capsaicina (1 micoM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención, ensayados con concentraciones de 0,1 a 10 nM. Por lo tanto, son antagonistas eficaces de los receptores de tipo TRPV1. La
20 tabla 5 da algunos ejemplos de los % de inhibición obtenidos con los compuestos de la invención.

Tabla 5

N°compuesto	% de inhibición en pinzamiento del GRD
1	37 % (10 nM)
5	53 % (10 nM)

25 El efecto propio agonista de los compuestos puede evaluarse por la medida de la corriente inducida a diferentes concentraciones de compuesto sobre el GRD de rata, en presencia o no de capsazepina.

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 μ l con una concentración 160 μ M) 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 retoma entonces su actividad normal. Su aspecto es además igualmente normal. El ratón no está recluso 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.

15 Resumen de la metodología:

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 diluye inicialmente a 25 mM en DMSO, y se diluye para el uso final en suero fisiológico con Tween 80 a 10%. Parece, a partir de los estudios de los controles, que en estas condiciones, el disolvente no tiene ningún efecto.

En la práctica, el producto que se va a ensayar, preparado en DMSO con concentración 25 mM, se diluye para su uso final en suero fisiológico con Tween 80 al 10% a la concentración más alta de 500 μ M, se administra por aplicación local en la superficie de la córnea con un volumen de 2 μ l, 10 minutos antes de aplicar la capsaicina. El animal recibe la instilación ocular de 2 μ l de una solución de capsaicina 160 μ M preparada como se ha indicado antes. En el transcurso de una observación de los 2 minutos después de la instilación, se cuenta el número de frotamientos del ojo instilado con la pata anterior ipsilateral para cada animal.

30 Para un grupo dado, el porcentaje de protección se calcula como sigue:

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

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).

35 Los porcentajes de protección evaluados en este modelo para los compuestos de la

invención más activos, usados con concentración 500µM, están comprendidos entre 20% y 100% (véase el ejemplo en la tabla 6) :

Tabla 6

N°compuesto	% P 500 µM
8	71%
15	56%
26	46%

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

10 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.

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

Así pues, la invención tiene como objetivo medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, o también un 20 hidrato o un solvato de dicho compuesto.

Estos medicamentos son útiles en el tratamiento terapéutico, en particular en la prevención y/o el tratamiento del dolor y la inflamación, el dolor crónico, neuropático (traumático, diabético, metabólico, infeccioso, tóxico, inducido por tratamiento 25 anticancerígeno o hiatrógeno), (osteo-)artrítico, reumático, de fibromialgias, dolor de espalda, dolor ligado al cáncer, neuralgia facial, cefaleas, migraña, dolor dental, quemaduras, golpe de calor, mordedura o picadura, neuralgia postherpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o cerebral, isquemia (de la médula y/o cerebral), neurodegeneración, accidentes 30 vasculares hemorrágicos (de la médula y/o cerebral), dolor después de apoplejía.

Los compuestos de la invención se pueden usar también para prevenir y/o tratar

trastornos metabólicos tales como la diabetes.

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

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

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

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

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

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

Los compuestos de la invención también se pueden usar para tratar enfermedades del sistema nervioso central tales como la esclerosis en placas.

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

Dichos excipientes se eligen de entres los excipientes habituales que conoce el experto en la técnica, de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseados.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intratraqueal, intranasal, transdérmica o rectal. Estas composiciones se pueden administrar en forma unitaria, mezcladas con excipientes farmacéuticos clásicos. Están dirigidas a la 35 administración a animales y a seres humanos para la profilaxis o tratamiento de los

trastornos o enfermedades citados anteriormente.

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

A 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.

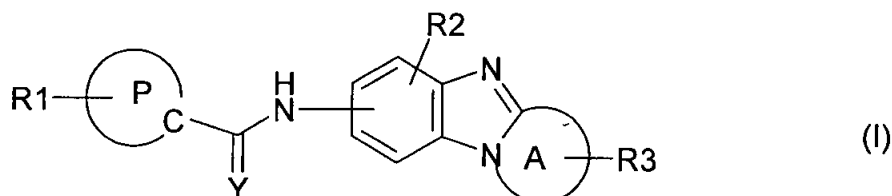
Puede haber casos particulares en los que son apropiadas dosis más altas o más bajas; y dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosificación apropiada para cada paciente está determinada por el medico según el modo de administración, el peso y la respuesta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

Los compuestos de la invención se pueden utilizar también 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, tales como los mencionados antes.

La presente invención, según otro de sus aspectos, se refiere también a un método de tratamiento de las patologías indicadas antes, que comprende administrar a un paciente una dosis eficaz de al menos un compuesto según la invención, o una de sus

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general(I)



5 en la que:

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 4 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

P representa un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8, 9, 10 u 11 eslabones, que comprende de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; estando P unido al grupo -C(Y)- por un átomo de carbono;

15 con la condición de que cuando A represente un heterociclo saturado de 7 eslabones, P sea diferente del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, grupo 1-benzopirano-2-ona, grupo isoindol;

R₁ representa de uno a cuatro átomos o grupos, iguales o diferentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-alquilo(C₁-C₆), heteroariloxi-alquilo(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), ariltio-alquilo(C₁-C₆), heteroariltio-alquilo(C₁-C₆), aril-alquilen(C₁-C₃)-tio-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilen(C₁-C₃)-tio-alquilo(C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), fluoroalcoxi C₁-C₆, ciano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, tioalquilo C₁-C₆, cicloalquilo(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-tio, -S(O)-alquil(C₁-C₆), -S(O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -S(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₅), heteroaril-alquilen(C₁-C₅), ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio; estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R₁ opcionalmente sustituidos con uno o

varios sustituyentes R_9 , iguales o diferentes entre sí;
 con la condición de que cuando R_1 esté unido a un átomo de nitrógeno de P, entonces
 R_1 sea diferente de un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, ciano, nitro, SF_5 , NR_4R_5 ,
 tioalquilo C_1-C_6 , tioarilo, tioheteroarilo, alcoxi C_1-C_6 , ariloxi, heteroariloxi, $-NR_6COR_7$ y
 5 $NR_6SO_2R_8$;

Y representa un átomo de oxígeno o azufre;

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo
 10 C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo C_1-C_6 o alcoxi
 C_1-C_6 ;

R_3 representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un
 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 ,
 15 cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 ,
 cicloalquiloxi C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)-alquilenoxi(C_1-C_3), cuando R_3 está en un átomo
 de carbono;

o
 R_3 representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un
 20 átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 ,
 cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo C_1-C_6 , aril-C(O)-, alquil(C_1-C_6)-C(O)-,
 cicloalquil(C_3-C_7)-C(O)-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3)-C(O)-, fluoroalquil(C_1-C_6)-
 C(O)-, aril-S(O)₂-, alquil(C_1-C_6)-S(O)₂-, fluoroalquil(C_1-C_6)-S(O)₂-, cicloalquil(C_3-C_7)-
 S(O)₂-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3)-S(O)₂-, alquil(C_1-C_6)-O-C(O)-, aril-
 25 alquil(C_1-C_3)-O-C(O)-, cicloalquil(C_3-C_7)-O-C(O)-, cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3)-O-
 C(O)-, fluoroalquil(C_1-C_6)-O-C(O)-, aril-O-C(O)-, heteroaril-O-C(O)-, cuando R_3 está
 en un átomo de nitrógeno;

R_4 y R_5 , representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo
 30 alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-
 alquilen(C_1-C_5) o arilo;

o R_4 y R_5 junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo azetidina,
 pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina,
 estando el grupo NR_4R_5 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 ,
 35 cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo,

heteroarilo, aril-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, aril-C(O)-, alquil(C₁-C₆)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-C(O)-, hidroxilo, alquiloxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-
 5 alquilen(C₁-C₆), ariloxi, heteroariloxi-alquilen(C₁-C₆), heteroariloxi;

R₆ y R₇, representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;

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

R₈ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;

15 o R₆ y R₈ juntos forman una sultama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo S(O)₂ que los lleva;

R₉ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆,
 20 nitro, ciano, NR₄R₅, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NR₄R₅, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃).

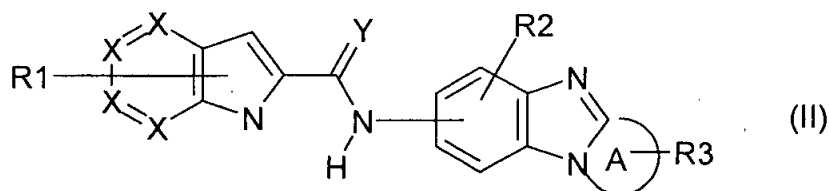
25 el o los átomos de azufre del heterociclo A pueden estar en forma oxidada (S(O) o S(O)₂);

el o los átomos de nitrógeno pueden estar en forma oxidada (N-óxido).

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

30.

2. Compuesto de la invención según la reivindicación 1, caracterizado porque responde a la fórmula general (II):



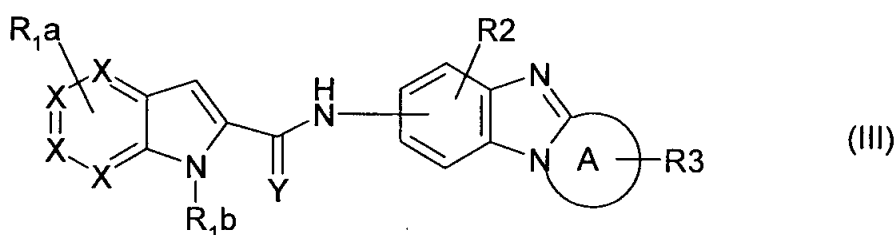
en la que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 2;

- 5 R₁, R₂, R₃, Y y A son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, pudiendo estar R₁ unido al resto de 6 elementos o de 5 elementos del biciclo.

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

- 10 3. Compuesto de la invención según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque responde a la fórmula general (III):



- 15 en la que:

R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂, NR₄R₅, nitro ;

- 20 R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, heteroariloxi-alquil(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₆) o heteroaril-alquilen(C₁-C₆);

estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R₉, iguales o diferentes entre sí;

- 25 R₉ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, NR₄R₅, ariltio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano,

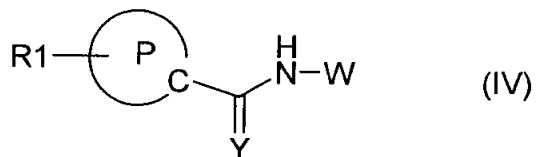
R_4R_5N -alquileo(C_1-C_3);

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , X e Y son como se definen en la fórmula general (II) según la reivindicación 2 ;

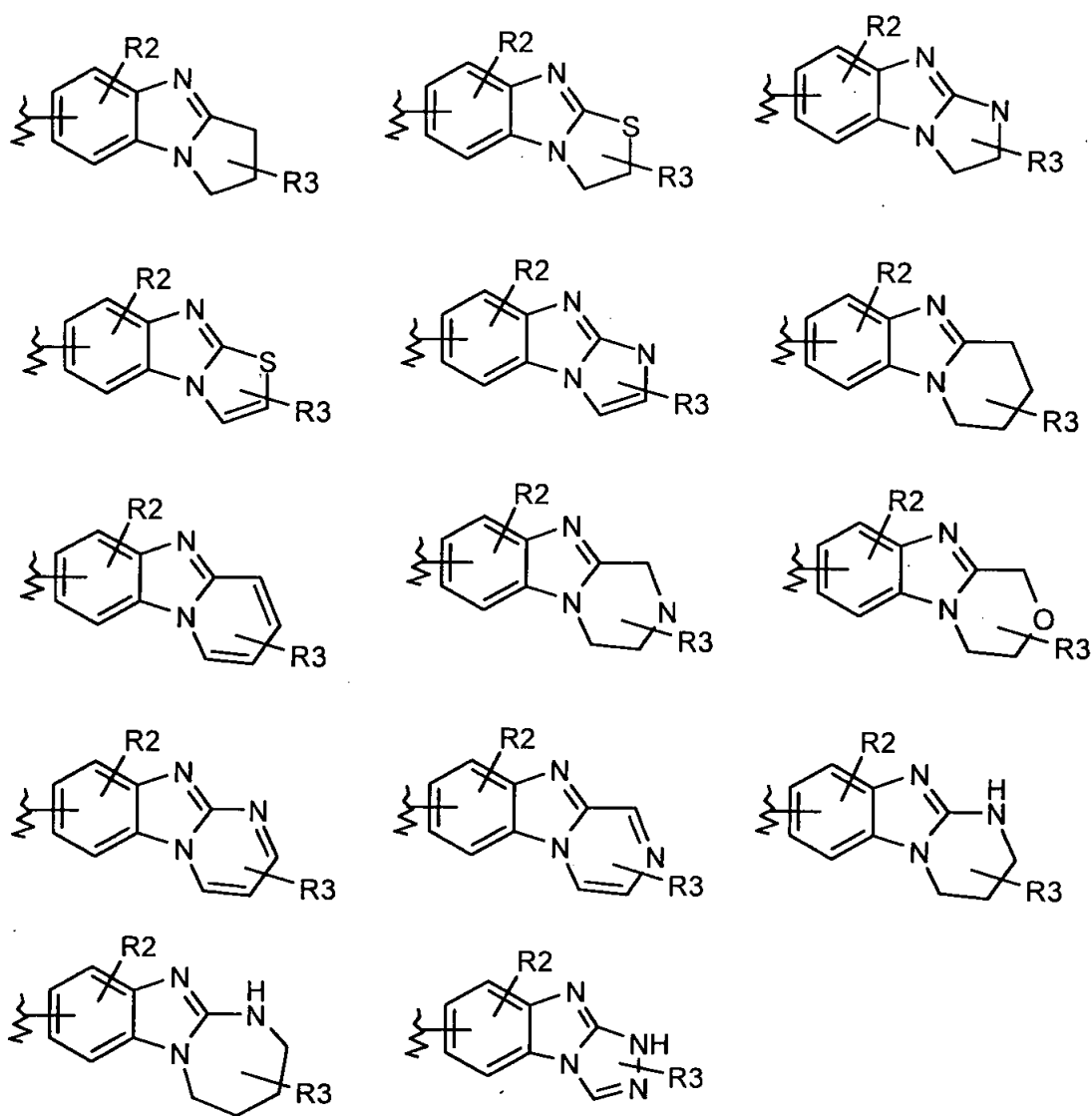
en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

5

4. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque responde a la fórmula general (IV) :



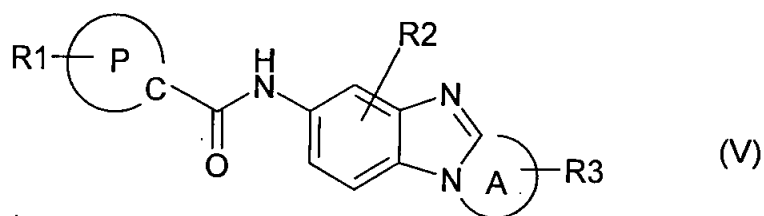
10 en la que W es un heterociclo tricíclico o un heteroarilo tricíclico elegido entre:



R₁, R₂, R₃, P e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1;

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

5. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) :

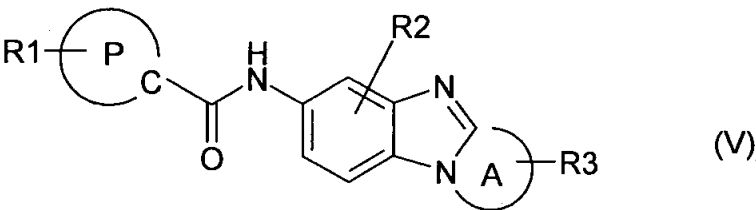


en la que:

R₁, R₂, R₃, A y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1;

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

6. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) :



en la que:

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

R₃ representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo, cuando R₃ está en un átomo de carbono;

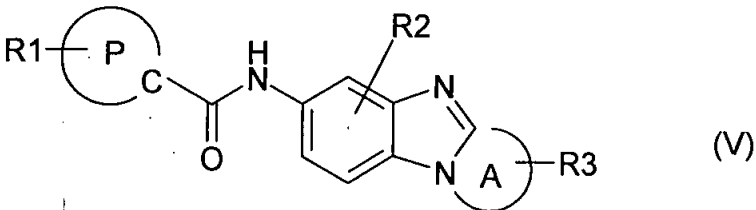
o

R₃ representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, aril-alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

R₁, A y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1;

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

7. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) .:



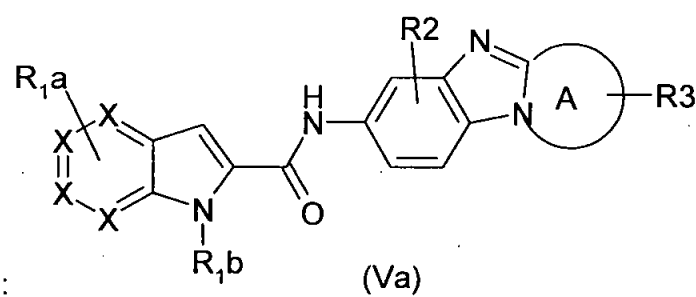
en la que:

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones,

que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

R₁, R₂, R₃, y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

8. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque responde a la fórmula general (Va) :



A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones, que contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 1;

R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;

R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, heteroariloxi-alquil(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₆) o heteroaril-alquilen(C₁-C₆); estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R₉, iguales o diferentes entre sí;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R₃ representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo, cuando R₃ está en un átomo de carbono; o

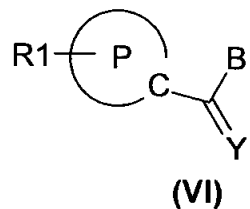
R₃ representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

R₄ y R₅, representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;
o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidina o morfolina;

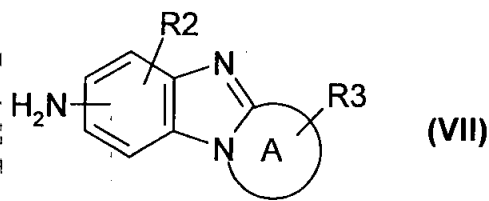
R₉ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆,
5 fluoroalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, NR₄R₅, ariltio, estando dichos grupos arilo
opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆;
en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o
de solvato.

10 9. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,
caracterizado porque responde a la fórmula general (I), en la que a la vez R₁ y/o R₂ y/o
R₃, y/o A, y/o P y/o Y son como se definen en las reivindicaciones 1 a 8 ;
en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o
de solvato.

15 10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una
cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se hace reaccionar un
compuesto de fórmula general (VI) :



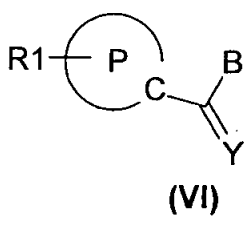
20 en la que P, R₁ e. Y son como se definen en la fórmula general (I), según la
reivindicación 1 y B representa un grupo alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇,
cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), aril-alquilenoxi(C₁-C₃), con un amiduro del
compuesto de fórmula general (VII) :



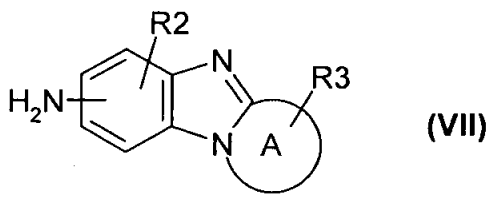
25 en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la
reivindicación 1, a reflujo de un disolvente, preparándose el amiduro del compuesto de
fórmula general (VII) por acción previa de trimetilaluminio en las aminas de fórmula

general (VII).

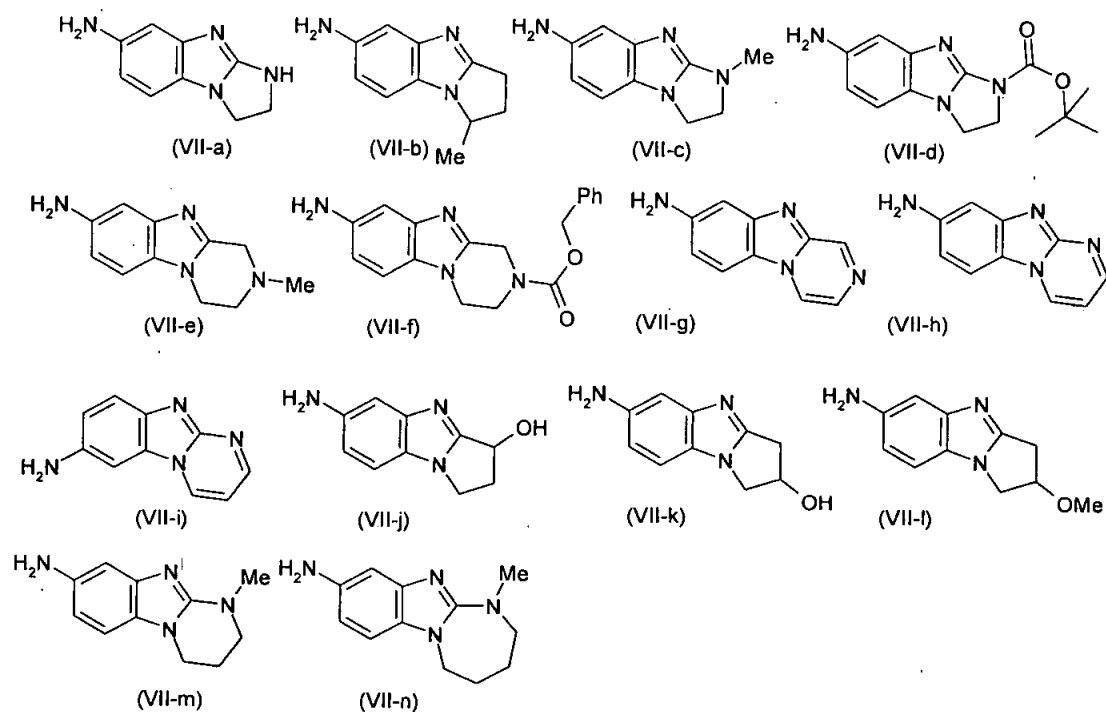
11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se transforma un
5 compuesto de fórmula general (VI) :



- en la que P, R₁ y Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y B representa un grupo hidroxilo, en cloruro de ácido por acción de cloruro de tionilo a reflujo de un disolvente, y porque se hace reaccionar en presencia
10 de una base el compuesto de fórmula general (VI) obtenido, en la que P, R₁ e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro, con el compuesto de fórmula general (VII):



- 15 en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1;
o bien porque se lleva a cabo la reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (VI) en la que P, R₁ e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo, y el compuesto de fórmula
20 general (VII) en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base, en un disolvente.
- 25 12. Compuesto de fórmula general (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe), (VIIf), (VIIg), (VIIh), (VIIi), (VIIj), (VIIk), (VIII), (VIIIm), (VIIn):



13. Medicamento caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).
14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.
16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, inflamación, trastornos metabólicos, trastornos urológicos, trastornos ginecológicos, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, psoriasis, pruritos, irritaciones dérmicas, de los ojos o mucosas, herpes, zona, esclerosis en placas y depresión.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000183

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D235/02 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/437 A61K31/4188
A61P29/00

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

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07D A61K A61P

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

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2005/028445 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; FLETCHER, STEPHEN, ROBERT; HOLLINGWORTH,) 31 mars 2005 (2005-03-31) le document en entier	1-16
A	WO 2005/105798 A (GRUENENTHAL GMBH; SUNDERMANN, BERND; SUNDERMANN, CORINNA; HENNIES, HAG) 10 novembre 2005 (2005-11-10) le document en entier	1-16
A	EP 1 535 922 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 1 juin 2005 (2005-06-01) le document en entier	1-16
	----- -/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

- * Catégories spéciales de documents cités:
- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 20 juin 2007	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 27/06/2007
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Usellini, Ambrogio

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000183

174

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO,US; 24 janvier 2006 (2006-01-24), XP002399484 extrait de STN Database accession no. 2006:2135904 Order Number: T5496162 le document en entier & "Enamine Screening Library" 24 janvier 2006 (2006-01-24), ENAMINE , KIEV	1

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000183

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2005028445	A	31-03-2005	AU 2004274230 A1	31-03-2005
			CA 2538454 A1	31-03-2005
			CN 1856304 A	01-11-2006
			EP 1675587 A2	05-07-2006
			JP 2007505877 T	15-03-2007
			US 2007078156 A1	05-04-2007
WO 2005105798	A	10-11-2005	DE 102004021716 A1	01-12-2005
			EP 1756105 A1	28-02-2007
			US 2007099896 A1	03-05-2007
EP 1535922	A	01-06-2005	AU 2003281044 A1	02-02-2004
			WO 2004007495 A1	22-01-2004
			US 2006167038 A1	27-07-2006

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER voir le formulaire PCT/PEA/416	
Demande internationale No. PCT/FR2007/000183	Date du dépôt international (jour/mois/année) 01.02.2007	Date de priorité (jour/mois/année) 03.02.2006
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D235/02		
Déposant Sanofi-Aventis		
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend <u>5</u> feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) <u>10</u> feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listing de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listing de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).		
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☐ Cadre n° VI Certains documents cités ☐ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale		
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 2007-12-03	Date d'achèvement du présent rapport 21.04.2008	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Usuelli, Ambrogio N° de téléphone +49 89 2399-7366 	

Case No. 1 Base du rapport

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base
- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
 - ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante ,
qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
 - ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))
2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport.*) :

Description, Pages[illegible]

Revendications, No.

1-16 reçue(s) le 03.12.2007 avec lettre du 29.11.2007

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.
3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos.
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos.
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
5. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 70.2 e)).

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2007/000183

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	<u>1-16</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	<u>1-16</u>
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-16</u>
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1- Il est fait référence aux documents suivants :

- d1: WO 2005/028445 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; FLETCHER, STEPHEN, ROBERT; HOLLINGWORTH,) 31 mars 2005 (2005-03-31)
- d2: WO 2005/105798 A (GRUENENTHAL GMBH; SUNDERMANN, BERND; SUNDERMANN, CORINNA; HENNIES, HAG) 10 novembre 2005 (2005-11-10)
- d3: EP-A-1 535 922 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 1 juin 2005 (2005-06-01)
- d4: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO,US; 24 janvier 2006 (2006-01-24), XP002399484 extrait de STN Database accession no. 2006:2135904

2- Nouveauté

D4 est un extrait d'un catalogue de produits chimiques. Ce document montre que la société Enamine offre en vente un dérivé de la 1,3-dioxo-isoindoline qui ne tombe pas dans les revendications par effet du disclaimer de la revendication 1.

Les composés de formule (I) se distinguent par rapport aux composés de d1 à d3 en raison du noyau tricyclique.

Les composés de la revendication 12 ne sont pas décrits dans l'état de l'art.

3- Activité inventive

3.1- L'invention se rapporte au problème de fournir des composés qui présentent une activité agoniste ou antagoniste pour les récepteurs VR1 (récepteurs vanilloïdes). D1, d2 et d3 sont regardés comme l'état de l'art le plus proche.

Par rapport à cet état de l'art le problème technique réside dans la mise à disposition de nouveaux ligands des récepteurs VR1.

Dans la présente opinion, il n'est pas discuté si les composés de l'invention sont effectivement des ligands des récepteurs VR1.

Par conséquent, il est accepté que les composés de l'invention représentent une

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ
(FEUILLE SÉPARÉE)**

Demande internationale n°

PCT/FR2007/000183

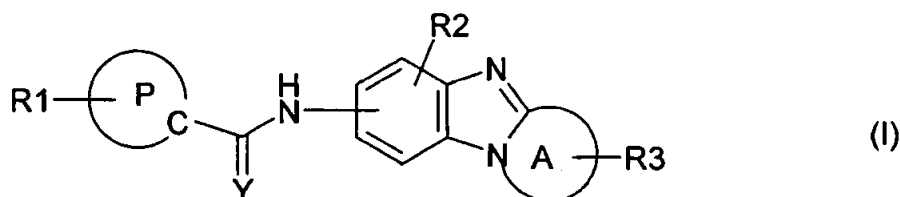
solution du problème technique défini ci-dessus.

3.2- Aucun des documents cités ne suggère que des dérivés tricycliques contenant en motif benzimidazole, puissent être utilisés comme agoniste ou antagoniste des récepteurs VR1.

Les revendications 1 à 16 sont donc inventives.

REVENDECATIONS

1. Composé répondant à la formule générale (I)



5 dans laquelle :

A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 4 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif

10 benzimidazole ;

P représente un hétérocycle bicyclique ou hétéroaryle bicyclique à 8-, 9-, 10- ou 11 chaînons, comprenant de 1 à 6 hétéroatomes sélectionnés parmi N, O et S ; P étant lié au groupe -C(Y)- par un atome de carbone ;

15 à la condition que, lorsque A représente un hétérocycle saturé à 7 chaînons, P est différent du groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxane, du groupe 1-benzopyran-2-one, du groupe isoindole ;

R₁ représente de un à quatre atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis
 20 parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe oxo, thio, C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, arylthio-C₁-C₆-alkyle, hétéroarylthio-C₁-C₆-alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, hétéroaryl-C₁-C₃-alkylène-thio-C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy,
 25 C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, C₃-C₇-cycloalkylthio, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-thio, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)-C₃-C₇-cycloalkyle, -S(O)-C₁-C₃-alkylène-C₃-C₇-cycloalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈,
 30 R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₅-alkylène, hétéroaryl-C₁-C₅-alkylène, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy ou hétéroarylthio ;

les dits groupes hétéroaryle ou aryle de R₁ étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;

à la condition que lorsque R₁ est attaché à un atome d'azote de P, alors R₁ est différent

d'un atome d'halogène, d'un groupe oxo, thio, cyano, nitro, SF₅, NR₄R₅, C₁-C₆-thioalkyle, thioaryle, thiohétéroaryle, C₁-C₆-alcoxy, aryloxy, hétéroaryloxy, -NR₆COR₇ et NR₆SO₂R₈ ;

Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ;

5

R₂ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoxy ;

R₃ représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis
10 parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxy, C₃-C₇-cycloalkyloxy, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylénoxy, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;

ou

15 R₃ représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-,
20 C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, aryle-C₁-C₃-alkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-O-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-O-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-O-C(O)-, aryle-O-C(O)-, hétéroaryl-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;

25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₅-alkylène ou aryle ;

ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine,

30 le groupe NR₄R₅ étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryle-S(O)₂-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-,
35 hydroxyle, C₁-C₆-alkyloxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryloxy-C₁-C₆-alkylène, aryloxy, hétéroaryloxy-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryloxy ;

R_6 et R_7 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ;

ou R_6 et R_7 forment ensemble un lactame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote
5 et le groupe C(O) qui les portent ;

R_8 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène ou aryle ;

ou R_6 et R_8 forment ensemble un sultame de 4 à 7 chaînons comprenant l'atome d'azote
10 et le groupe S(O)₂ qui les portent ;

R_9 représente un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR_4R_5 , R_4R_5N - C_1 - C_3 -alkylène, aryle, hétéroaryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryloxy

15 ou hétéroarylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy, nitro, cyano, NR_4R_5 , R_4R_5N - C_1 - C_3 -alkylène ;

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

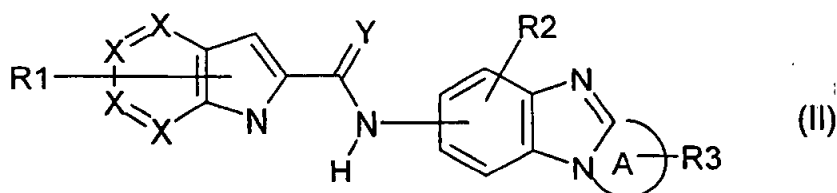
le ou les atomes d'azote peuvent être sous forme oxydée (N-oxyde) ;

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

le 2-(2-chlorophényl)-1,3-dioxo-N-(7,8,9,10-tétrahydro-6H-azepino[1,2-a]benzimidazol-3-yl)isoindoline-5-carboxamide étant exclu.

25

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



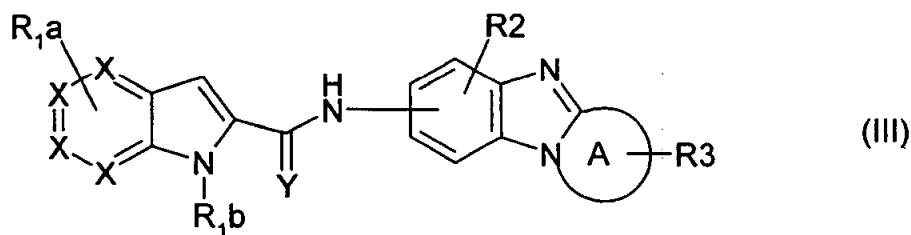
dans laquelle

30 X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 2 ;

R_1 , R_2 , R_3 , Y et A étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, R_1 pouvant être lié au motif à 6 éléments ou à 5 éléments du bicyclic ;

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

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



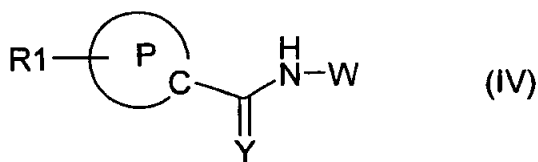
5

dans laquelle :

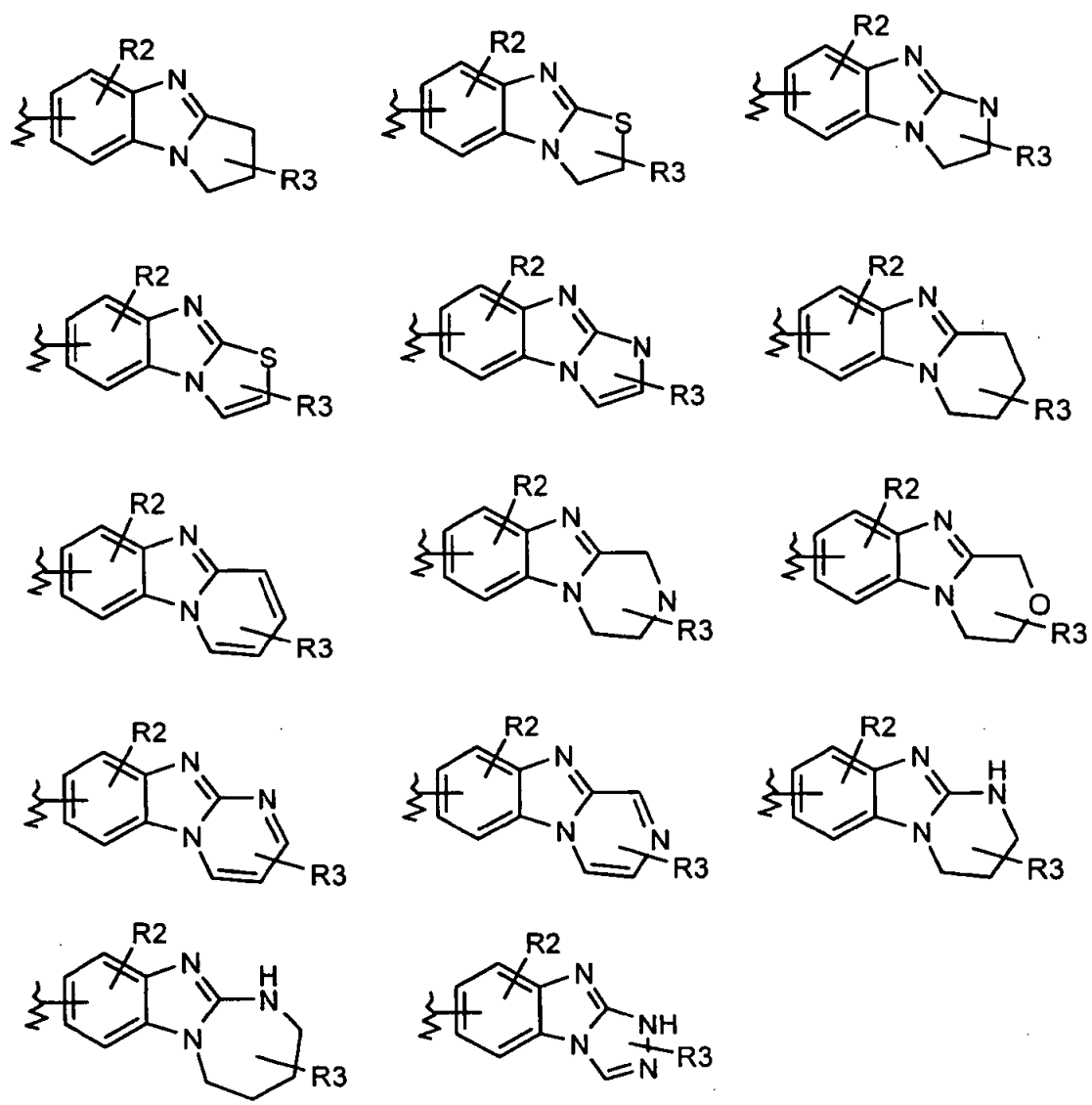
- R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_1-C_6 -thioalkyle, C_1-C_6 -alkyle- $S(O)_2$ -, NR_4R_5 , nitro ;
- R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, hétéroaryloxy- C_1-C_6 -alkyle, aryl- C_1-C_3 -alkylénoxy- C_1-C_6 -alkyle, $R_4R_5NC(O)-C_1-C_3$ -alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl- C_1-C_6 -alkylène ou hétéroaryl- C_1-C_6 -alkylène ;
- lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R_9 , identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R_9 représente un atome d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_1-C_6 -fluoroalkyle, aryle, hétéroaryle, NR_4R_5 , arylthio, lesdits groupes hétéroaryle ou aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un atome d'halogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_3 -alkylène, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoxy, C_1-C_6 -fluoroalcoxy, nitro, cyano, $R_4R_5N-C_1-C_3$ -alkylène ;
- R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , X et Y étant tels que définis dans la formule générale (II) selon la revendication 2 ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

25

4. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (IV) :

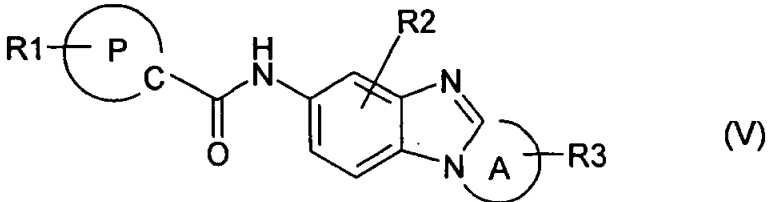


dans laquelle W est un hétérocycle tricyclique ou un hétéroaryle tricyclique choisi parmi :



R₁, R₂, R₃, P et Y étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

- 5
5. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)

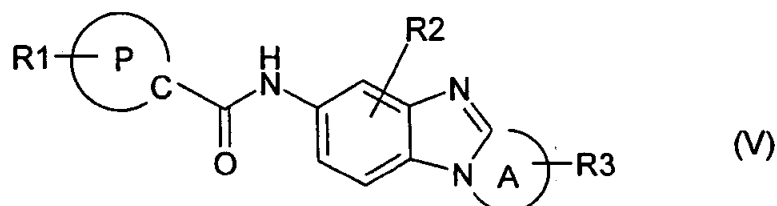


dans laquelle :

- 10 R₁, R₂, R₃, A et P sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

6. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)



5

dans laquelle :

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle ou C_1-C_6 -alcoxy ;

R_3 représente de un à trois atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -alcoxy ou hydroxyle,

10 lorsque R_3 est porté par un atome de carbone ;

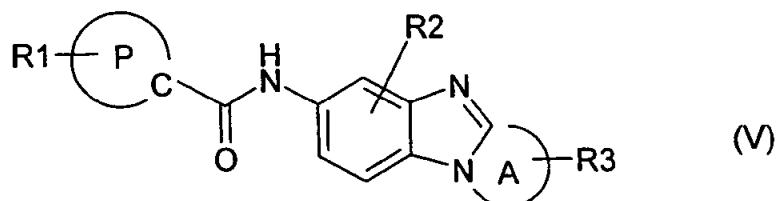
ou

R_3 représente de un à deux atomes ou groupes, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -alkyle-O-C(O)-, aryl- C_1-C_3 -alkyle-O-C(O)-, lorsque R_3 est porté par un atome d'azote ;

15 R_1 , A et P étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

7. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (V)



20

dans laquelle :

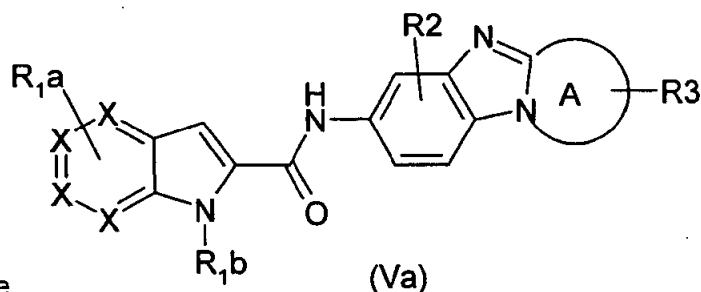
A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif

25 benzimidazole ;

R_1 , R_2 , R_3 et P étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

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

8. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (Va) :



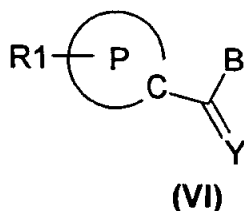
dans laquelle

- 5 A représente, avec la liaison C-N du motif benzimidazole auquel il est fusionné, un hétérocycle monocyclique ou un hétéroaryle monocyclique de 5 à 7 chaînons, contenant de un ou deux hétéroatomes choisis parmi O, S ou N, y compris l'atome d'azote du motif benzimidazole ;
- X représente un atome de carbone ou un atome d'azote ; lesdits X étant identiques
- 10 ou différents entre eux et le nombre de X = N n'étant pas supérieur à 1 ;
- R_{1a} représente un ou plusieurs atomes ou groupes, identiques ou différents, choisi parmi un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-thioalkyle, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;
- R_{1b} représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, hétéroaryloxy-C₁-C₆-
- 15 alkyle, aryl-C₁-C₃-alkylénoxy-C₁-C₆-alkyle, R₄R₅NC(O)-C₁-C₃-alkylène, aryle, hétéroaryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryl-C₁-C₆-alkylène ;
- lesdits groupes hétéroaryle ou aryle de R_{1b} étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants R₉, identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R₂ représente un atome d'hydrogène ;
- 20 R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy ou hydroxyle, lorsque R₃ est porté par un atome de carbone ;
- ou
- R₃ représente de un atome ou groupe choisi parmi un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alkyle-O-C(O)-, lorsque R₃ est porté par un atome d'azote ;
- 25 R₄ et R₅, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C₁-C₆-alkyle ;
- ou R₄ et R₅ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidine ou morpholine ;
- R₉ représente un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, hétéroaryle, NR₄R₅, arylthio, lesdits groupes aryle étant
- 30 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes C₁-C₆-alkyle ;
- à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

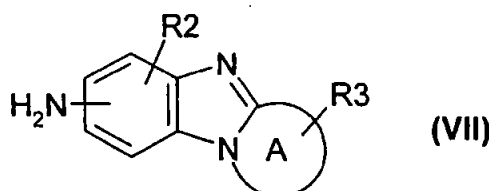
9. Composé de l'invention selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (I) dans laquelle à la fois R_1 et/ou R_2 et/ou R_3 , et/ou A, et/ou P et/ou Y sont tels que définis dans les revendications 1 à 8 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvate.

5

10. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (VI) :



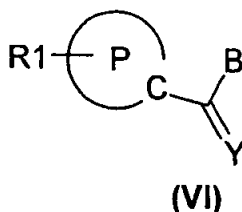
10 dans laquelle P, R_1 et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxy, C_3 - C_7 -cycloalkyloxy, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylénoxy, aryle- C_1 - C_3 -alkylénoxy, avec un amidure du composé de formule générale (VII) :



15

dans laquelle A, R_2 et R_3 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 (VII) étant préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les amines de formule
20 générale (VII).

11. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'on transforme un composé de formule générale (VI) :

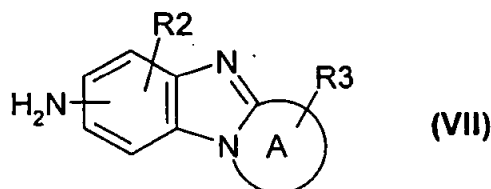


25

dans laquelle P, R_1 et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, 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 (VI) obtenu, dans laquelle P, R₁ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec le composé de formule générale (VII) :

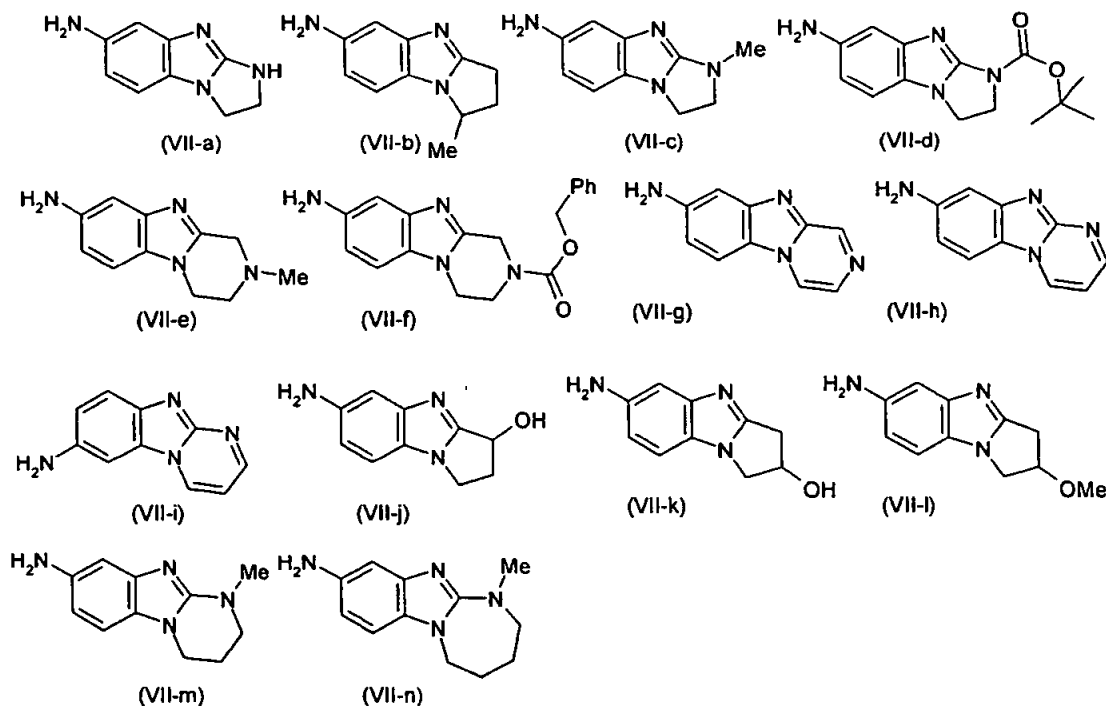
5



dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;

- 10 ou bien en ce que l'on effectue une réaction de couplage entre un composé de formule générale (VI) dans laquelle P, R₁ et Y sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, et le composé de formule générale (VII) dans laquelle A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et d'une base, dans un
- 15 solvant.

12. Composé de formule générale (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe), (VIIf), (VIIg), (VIIh), (VIIi), (VIIj), (VIIk), (VIIl), (VIIm), (VIIn) :



20

13. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel d'addition de ce composé à un acide pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvate du composé de formule (I).

5

14. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvate de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

10

15. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à la prévention et au traitement des pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

15 16. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres métaboliques, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastro-intestinaux, les désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le
20 zona, la sclérose en plaques et la dépression.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Capítulo II del tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(Artículo 36 y regla 70 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del agente	PARA ACCIÓN ADICIONAL Véase la notificación de transmisión del informe de examen preliminar internacional (formulario PCT/IPEA/416)	
Solicitud internacional n° PCT/FR2007/000183	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 01.02.2007	Fecha de prioridad (día/mes/año) 03.02.2006
Clasificación internacional de patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional y CIP INV. C07D235/02		
Solicitante Sanofi-Aventis		

1.	El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
2.	Este INFORME comprende 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3.	Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden: a. ☒ un total de (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) <u>10</u> hojas descritas a continuación: ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607). ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario. b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)) , que contiene una lista de secuencias y/o tabla(s) relativas(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).
4.	El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes: ☒ Recuadro I Base del informe ☐ Recuadro II Prioridad ☐ Recuadro III Ausencia de formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicabilidad industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición de examen preliminar Internacional 03-12-2007	Fecha de terminación del presente informe 21.04.2008
Nombre y dirección postal de la administración encargada del examen preliminar internacional  Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Usuelli, Ambrogio  Número de teléfono: +49 89 2399-7366

192

Recuadro I. Base del informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó

- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se ha solicitado
- ☐ de una traducción de la solicitud internacional al idioma siguiente, que es el idioma de una traducción proporcionada con los fines de:
- ☐ la búsqueda internacional (según Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4.a))
 - ☐ el examen preliminar internacional (según Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, este informe se basa en *(las hojas de reemplazo que se han enviado a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el artículo 14 se denominan en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, páginas:

1-68

como se depositaron inicialmente

Reivindicaciones, N°:

1-16

recibida(s) el 03.12.2007 con carta de 29.11.2007

- ☐ en lo que se refiere a una lista de secuencia(s) y/o tabla(s) relativa(s), ver recuadro suplementario relativo a la lista de secuencia(s)

3. ☐ Las modificaciones han ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, nos
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, N^{os}
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (*precisar*)
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (*precisar*)

* En caso de que se aplique el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

Recuadro V. Declaración motivada según el artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración Novedad	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-16</u>
	No:	Reivindicaciones	
Actividad inventiva	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-16</u>
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial	Sí:	Reivindicaciones	<u>1-16</u>
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
véase hoja separada

Con relación al punto V

Declaración motivada en cuanto a la novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial, citas y explicaciones que apoyan esta declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

- d1: WO 2005/028445 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED; FLETCHER, STEPHEN, ROBERT; HOLLINGWORTH,) 31 Marzo 2005 (31-03-2005)
- d2: WO 2005/105798 A (GRUENENTHAL GMBH; SUNDERMANN, BERND; SUNDERMANN, CORINNA; HENNIES, HAG) 10 Noviembre 2005 (10-11-2005)
- d3: EP-A-1 535 922 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 1 Junio 2005 (01-06-2005)
- d4: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO,US; 24 Enero 2006 (24-01-2006), XP002399484 extraído de STN nº de entrada de base de datos 2006:2135904

2- Novedad

D4 es un extracto de un catálogo de productos químicos, Este documento muestra que la empresa Enamine comercializa un derivado de la 1,3-dioxo-isoindolina que no cae dentro de las reivindicaciones por efecto del "disclaimer" de la reivindicación1.

Los compuestos de fórmula (I) se distinguen con relación a los compuestos de d1 a d3 por el anillo tricíclico.

Los compuestos de la reivindicación 12 no están descritos en el estado de la técnica.

3- Actividad Inventiva

3.1- La invención se refiere al problema de proporcionar compuestos que presentan una actividad agonista o antagonista para los receptores VR1 (receptores vaniloides). D1, d2 et d3 se consideran el estado de la técnica más próximo.

Con relación a este estado de la técnica, el problema técnico reside en la puesta a disposición de nuevos ligandos de los receptores VR1.

En la presente opinión, no se discute si los compuestos de la invención son efectivamente ligandos de los receptores VR1.

Por consiguiente, se acepta que los compuestos de la invención presentan una solución del

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

195
Solicitud internacional nº
PCT/FR2007/000183

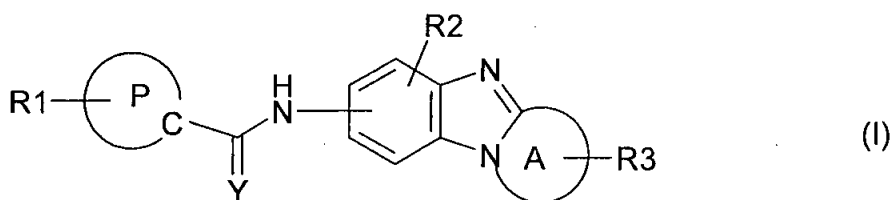
problema técnico definido anteriormente.

3.2- Ninguno de estos documentos citados sugiere que los derivados tricíclicos que contienen un resto de bencimidazol puedan utilizarse como agonista o antagonista de los receptores VR1. Las reivindicaciones 1 a 16 son por tanto inventivas.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula general(I)



5 en la que:

A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 4 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del
10 resto de bencimidazol;

P representa un heterociclo bicíclico o heteroarilo bicíclico de 8, 9, 10 u 11 eslabones, que comprende de 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O y S ; estando P unido al grupo -C(Y)- por un átomo de carbono;

15 con la condición de que cuando A represente un heterociclo saturado de 7 eslabones, P sea diferente del grupo 2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, grupo 1-benzopiran-2-ona, grupo isoindol;

R₁ representa de uno a cuatro átomos o grupos, iguales o diferentes elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-alquilo(C₁-C₆),
20 heteroariloxi-alquilo(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), ariltio-alquilo(C₁-C₆), heteroariltio-alquilo(C₁-C₆), aril-alquilen(C₁-C₃)-tio-alquilo(C₁-C₆), heteroaril-alquilen(C₁-C₃)-tio-alquilo(C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), fluoroalcoxi C₁-C₆, ciano,
25 C(O)NR₄R₅, nitro, NR₄R₅, tioalquilo C₁-C₆, cicloalquiltio C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-tio, -S(O)-alquil(C₁-C₆), -S(O)-cicloalquilo(C₃-C₇), -S(O)-alquilen(C₁-C₃)-cicloalquilo(C₃-C₇), alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₅), heteroaril-alquilen(C₁-C₅), ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio;
30 estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R₁ opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R₉, iguales o diferentes entre sí;

con la condición de que cuando R₁ esté unido a un átomo de nitrógeno de P, entonces R₁ sea diferente de un átomo de halógeno, un grupo oxo, tio, ciano, nitro, SF₅, NR₄R₅, tioalquilo C₁-C₆, tioarilo, tioheteroarilo, alcoxi C₁-C₆, ariloxi, heteroariloxi, -NR₆COR₇ y NR₆SO₂R₈;

5 Y representa un átomo de oxígeno o azufre;

R₂ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

10 R₃ representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), cuando R₃ está en un átomo de carbono;

o

15 R₃ representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, aril-C(O)-, alquil(C₁-C₆)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-C(O)-, aril-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-,
20 cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, aril-alquil(C₁-C₃)-O-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-O-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-O-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, aril-O-C(O)-, heteroaril-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

R₄ y R₅, representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo
25 alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₃) o arilo;

o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo azetidina, pirrolidina, piperidina, azepina, morfolina, tiomorfolina, piperazina, homopiperazina, estando el grupo NR₄R₅ opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,

30 cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-S(O)₂-, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, fluoroalquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-S(O)₂-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-S(O)₂-, aril-C(O)-, alquil(C₁-C₆)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-C(O)-, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃)-C(O)-, fluoroalquil(C₁-C₆)-C(O)-, hidroxilo, alquiloxi C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, ariloxi-alquilen(C₁-C₆), ariloxi, heteroariloxi-alquilen(C₁-C₆),
35 heteroariloxi;

R₆ y R₇, representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;

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

R₈ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo;

o R₆ y R₈ juntos forman una sultama de 4 a 7 eslabones que comprende el átomo de nitrógeno y el grupo S(O)₂ que los lleva;

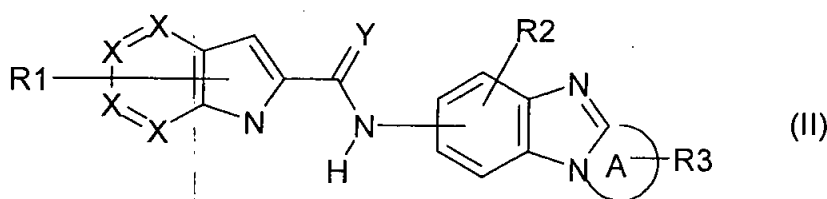
R₉ representa un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NR₄R₅, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, ariloxi, ariltio, heteroariloxi o heteroariltio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, nitro, ciano, NR₄R₅, R₄R₅N-alquilen(C₁-C₃).

el o los átomos de azufre del heterociclo A pueden estar en forma oxidada (S(O) o S(O)₂);

el o los átomos de nitrógeno pueden estar en forma oxidada (N-óxido).

en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato; estando excluido en 2-(2-clorofenil)-1,3-dioxo-N-(7,8,9,10-tetrahidro-6H-azepino[1,2-a]bencimidazol-3-il)isoindol-5-carboxamida.

2. Compuesto de la invención según la reivindicación 1, caracterizado porque responde a la fórmula general (II) :



en la que:

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 2;

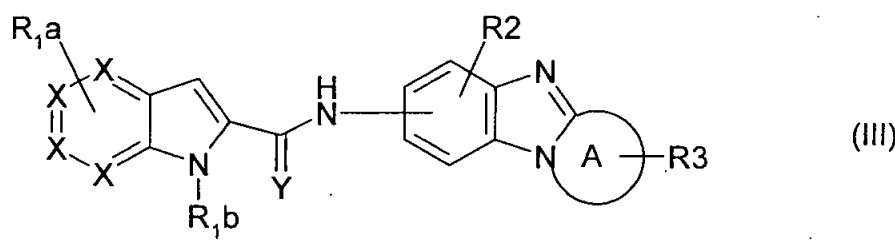
R₁, R₂, R₃, Y y A son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, pudiendo estar R₁ unido al resto de 6 elementos o de 5 elementos del biciclo.

en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de

solvato.

3. Compuesto de la invención según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque responde a la fórmula general (III):

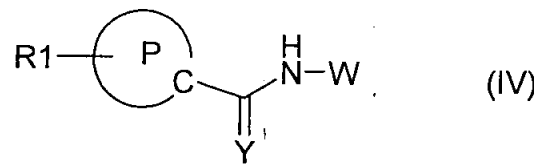
5



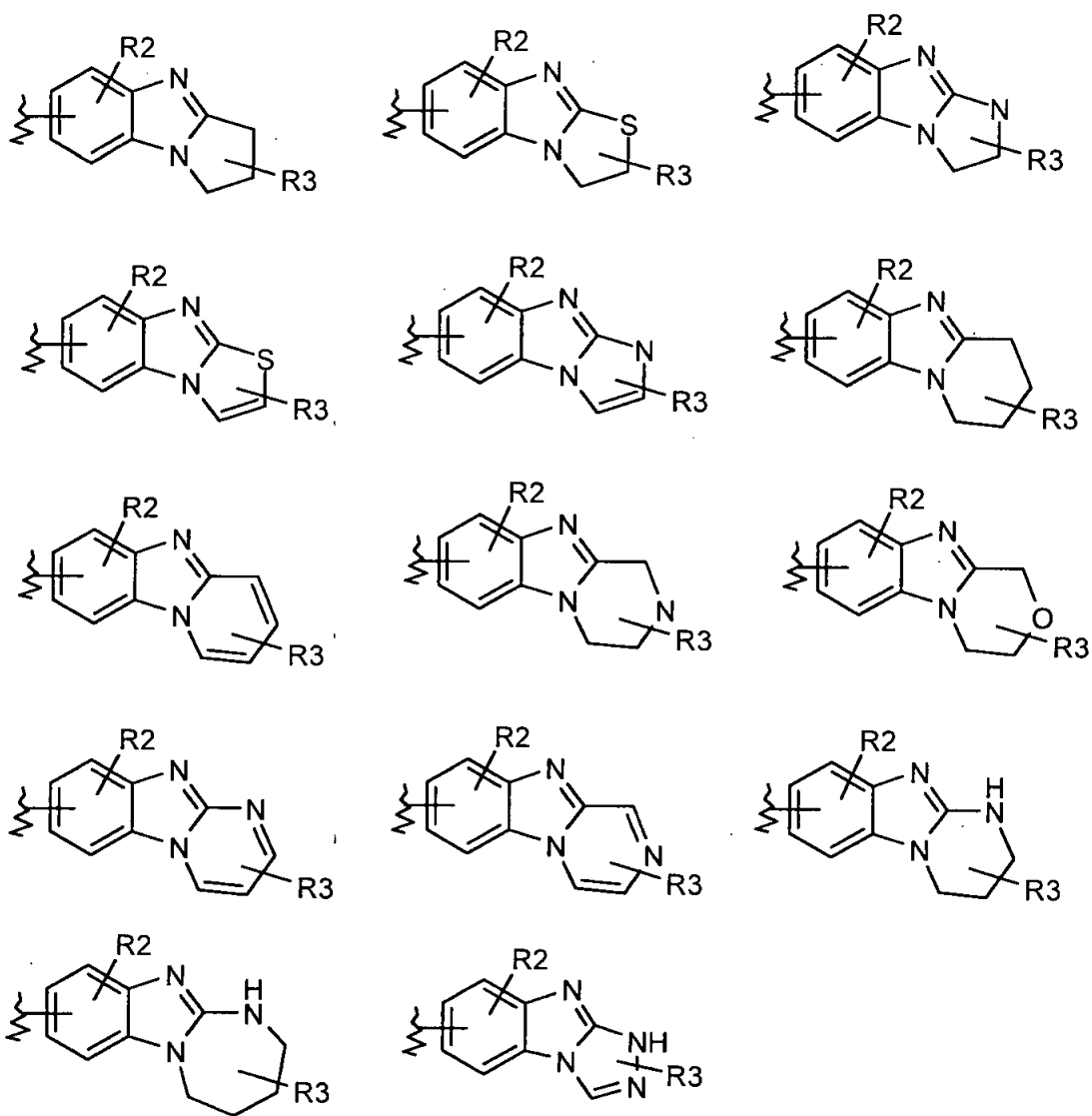
en la que:

- 10 R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)- $S(O)_2$, NR_4R_5 , nitro ;
- R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , heteroariloxi-alquil(C_1-C_6), aril-alquilenoxi(C_1-C_3)-alquilo(C_1-C_6), $R_4R_5NC(O)$ -alquilen(C_1-C_3), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C_1-C_6) o heteroaril-alquilen(C_1-C_6);
- 15 estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R_9 , iguales o diferentes entre sí;
- R_9 representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, NR_4R_5 , arilitio, estando dichos grupos heteroarilo o arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un átomo de
- 20 halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , nitro, ciano, R_4R_5N -alquilen(C_1-C_3);
- R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , A , X e Y son como se definen en la fórmula general (II) según la reivindicación 2 ;
- 25 en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

4. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque responde a la fórmula general (IV) :

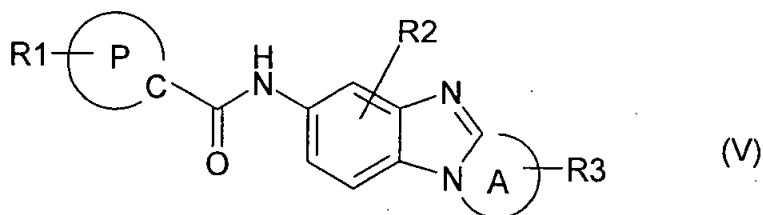


en la que W es un heterociclo tricíclico o un heteroarilo tricíclico elegido entre:



R₁, R₂, R₃, P e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

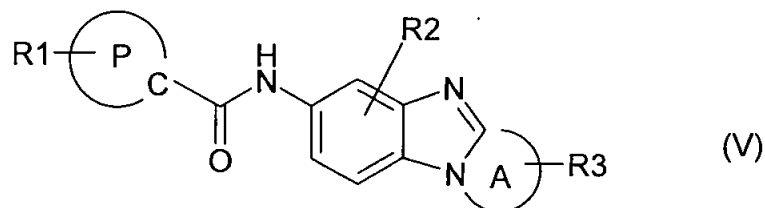
5. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) :



en la que:

R_1 , R_2 , R_3 , A y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

- 5 6. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) :



en la que:

R_2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

- 10 R_3 representa de 1 a 3 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 o hidroxilo, cuando R_3 está en un átomo de carbono;

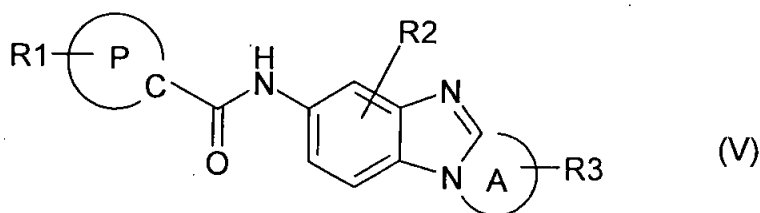
o

- 15 R_3 representa de 1 a 2 átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , alquil(C_1-C_6)-O-C(O)-, aril-alquil(C_1-C_3)-O-C(O)-, cuando R_3 está en un átomo de nitrógeno;

R_1 , A y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; en el estado de base o de sal de adición de ácido, así como en el estado de hidrato o de solvato.

20

7. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque responde a la fórmula general (V) :



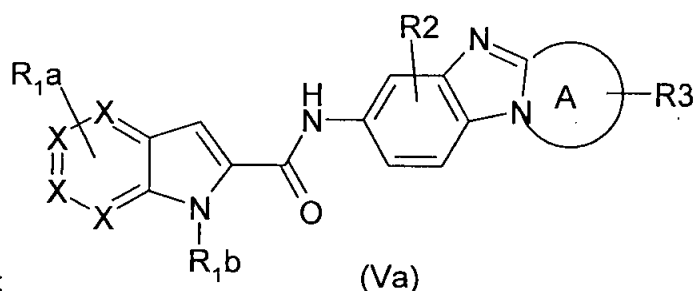
en la que:

- 25 A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones, que contiene de 1 a 3 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

R_1 , R_2 , R_3 , y P son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1;

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

8. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
5 caracterizado porque responde a la fórmula general (Va) :



en la que:

- 10 A junto con el enlace C-N del resto de bencimidazol al que está condensado, representa un heterociclo monocíclico o un heteroarilo monocíclico de 5 a 7 eslabones, que contiene 1 ó 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N, incluido el átomo de nitrógeno del resto de bencimidazol;

X representa un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; siendo dichos X iguales o diferentes entre sí, y siendo el número de X = N no superior a 1;

- 15 R_{1a} representa uno o varios átomos o grupos, iguales o diferentes, elegidos entre un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-S(O)₂-, NR₄R₅, nitro ;

R_{1b} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, heteroariloxi-alquil(C₁-C₆), aril-alquilenoxi(C₁-C₃)-alquilo(C₁-C₆), R₄R₅NC(O)-alquilen(C₁-C₃), arilo, heteroarilo, aril-alquilen(C₁-C₆) o heteroaril-alquilen(C₁-C₆);

- 20 estando dichos grupos heteroarilo o arilo de R_{1b} opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes R₉, iguales o diferentes entre sí;

R₂ representa un átomo de hidrógeno;

R₃ representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo, cuando R₃ está en un átomo de carbono;

- 25 o

R₃ representa un átomo o grupo elegido entre un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)-O-C(O)-, cuando R₃ está en un átomo de nitrógeno;

R₄ y R₅, representan, independientemente entre sí, un grupo alquilo C₁-C₆;

- 30 o R₄ y R₅ junto con el átomo de nitrógeno que los lleva, forman un grupo pirrolidina o morfolina;

R₉ representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalquilo

C₁-C₆, arilo, heteroarilo, NR₄R₅, ariltio, estando dichos grupos arilo opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos alquilo C₁-C₆;

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

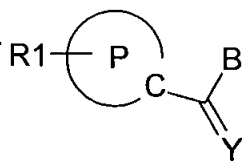
5

9. Compuesto de la invención según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque responde a la fórmula general (I), en la que a la vez R₁ y/o R₂ y/o R₃, y/o A, y/o P y/o Y son como se definen en las reivindicaciones 1 a 8 ;

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

10

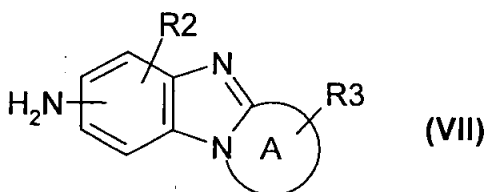
10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) :



(VI)

15

en la que P, R₁ e Y son como se definen en la fórmula general (I), según la reivindicación 1 y B representa un grupo alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenoxi(C₁-C₃), aril-alquilenoxi(C₁-C₃), con un amiduro del compuesto de fórmula general (VII) :



(VII)

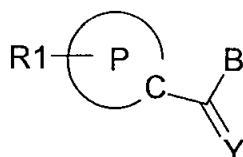
20

en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, a reflujo de un disolvente, preparándose el amiduro del compuesto de fórmula general (VII) por acción previa de trimetilaluminio en las aminas de fórmula general (VII).

25

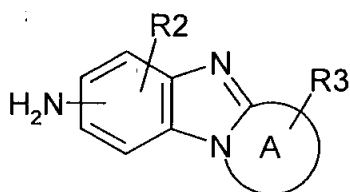
11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se transforma un compuesto de fórmula general (VI) :

77



(VI)

en la que P, R₁ y Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, y B representa un grupo hidroxilo, en cloruro de ácido por acción de cloruro de tionilo a reflujo de un disolvente, y porque se hace reaccionar en presencia de una base el compuesto de fórmula general (VI) obtenido, en la que P, R₁ e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro, con el compuesto de fórmula general (VII):

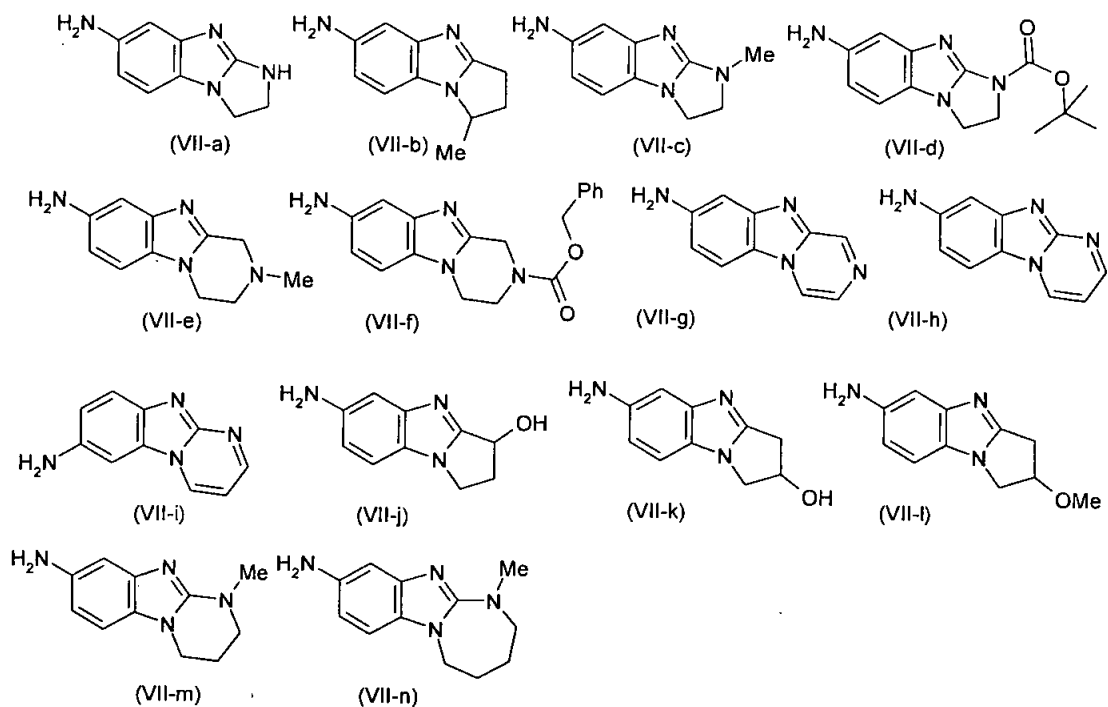


(VII)

en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1; o bien porque se lleva a cabo la reacción de acoplamiento entre un compuesto de fórmula general (VI) en la que P, R₁ e Y son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo, y el compuesto de fórmula general (VII) en la que A, R₂ y R₃ son como se definen en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base, en un disolvente.

12. Compuesto de fórmula general (VIIa), (VIIb), (VIIc), (VIId), (VIIe), (VIIf), (VIIg), (VIIh), (VIIi), (VIIj), (VIIk), (VIII), (VIIIm), (VIIIn):

78

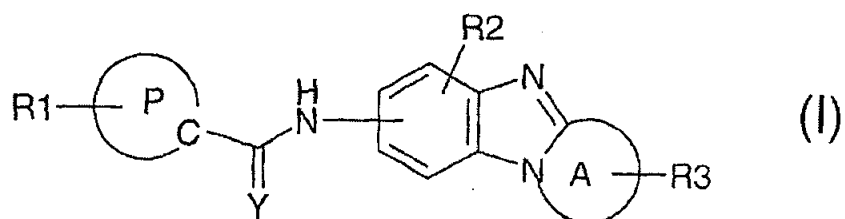
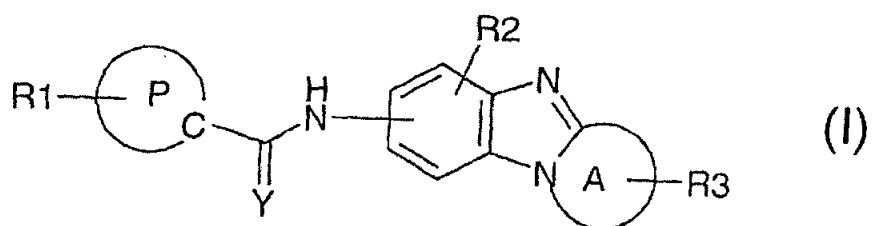


13. Medicamento caracterizado porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal de adición de este compuesto a un ácido farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de fórmula (I).

14. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

16. Uso de un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, inflamación, trastornos metabólicos, trastornos urológicos, trastornos ginecológicos, trastornos gastrointestinales, trastornos respiratorios, psoriasis, pruritos, irritaciones dérmicas, de los ojos o mucosas, herpes, zona, esclerosis en placas y depresión.



FECHA	25/01/2010		26/01/2010		27/01/2010	
NOMBRE	DOCUMENTOS	FOLIOS	DOCUMENTOS	FOLIOS	DOCUMENTOS	FOLIOS
JAIRO BARBOSA	37	545				
YULY SANCHEZ	23	416	26	398		
MARISOL SALAZAR	33	461	37	548		
ALEXANDER CORTES	24	328				
DAURY CIFUENTES	32	337				
CAROLINA SABOGAL	37	504	38	533		
TOTAL DIARIO	186	2591	101	1479		
TOTAL PROCESO						

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079295- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 17:16:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 58,103
FECHA : JULIO 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664062	21/07/2008	50,380,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

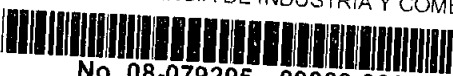
SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

COLO: 14775-841-070-7

210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-079295- -00000-0000

Fecha: 2008-07-30 17:16:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE!YII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA [] INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

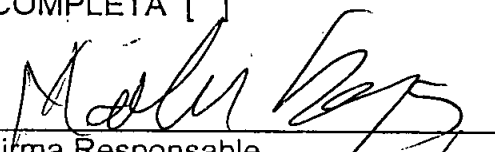
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las 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 30 dic / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

211

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

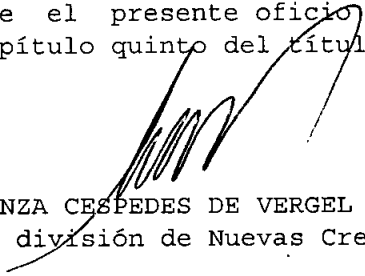
REFERENCIA	Radicación No.	8 79295
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/000183
	Fecha inicio fase nacional	03/09/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11588

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall 12 SET. 2008