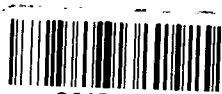




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



CSA716329

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones



Organización y
Digitalización CSA Ltda

SOLICITUD

PCT

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PATENTE DE INVENCION

09-2769

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-(AMINO-HETEROARIL)-3H-INDOL-2-

CARBOXAMIDAS, SU PREPARACION Y APLICACION

EN TERAPEUTICA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SANOFI-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. 09-002769- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Francia.Dirección: 174 Avenue de France,
75013 Paris,
FranciaDomicilio: Paris,
Francia**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: 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 DUBOIS**
c/o Sanofi Aventis,
Département des Brevets,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia3. **André MALANDA**
c/o Sanofi Aventis,
Département des Brevets,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia2. **Yannick EVANNO**
c/o Sanofi Aventis,
Département des Brevets,
174 Avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001250Fecha: 20 de julio de 2007Publicación Internacional No. WO 2008/012418 A1Fecha: 31 de enero de 2008

6

Título (54)**DERIVADOS DE N-(AMINO-HETEROARIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU
PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 401/012

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐FR24 de julio de 20060606742

9

Comprobante de pago No.: 09-3,062Fecha: 14 de enero de 2009Comprobante de pago No.: 09-2,942Fecha: 14 de enero de 200909- 3106 de enero de 2009

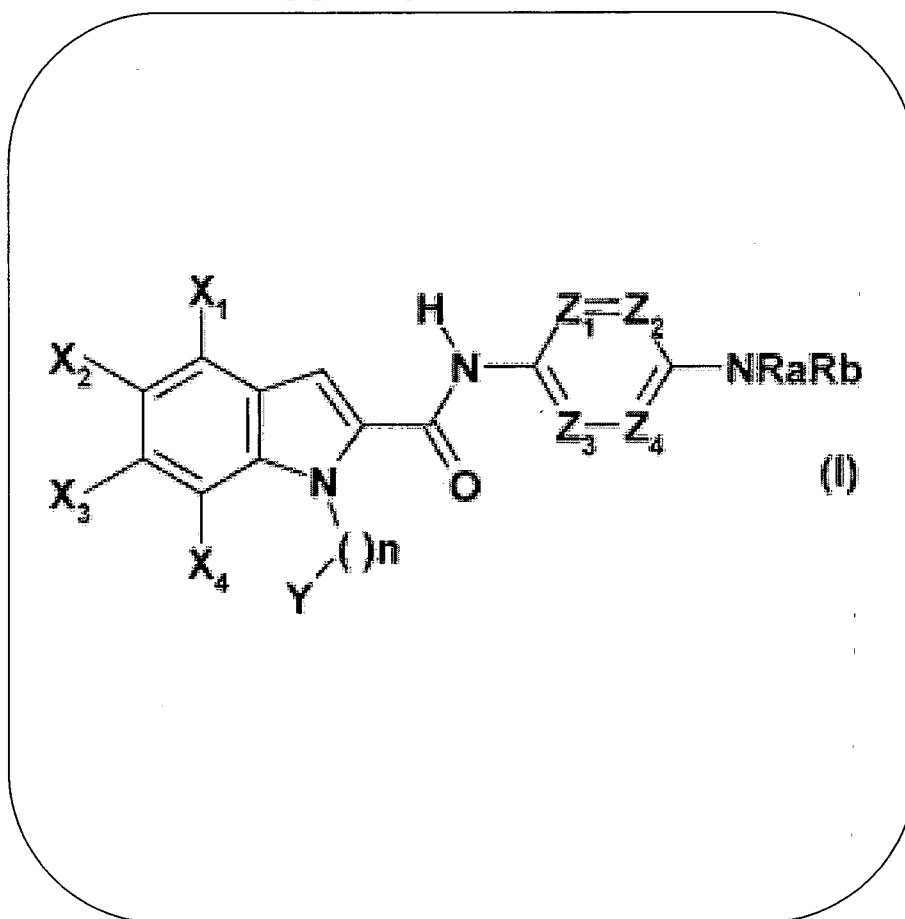
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540,000.00.
- ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de 5 reivindicaciones adicionales a la décimo quinta reivindicación por \$125.000,00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/012418 A1

Descripción:

Páginas 27 en el idioma original

Páginas 26 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

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

SANOPI-AVENTIS

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

E-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

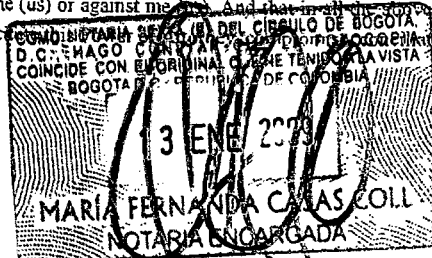
application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

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 párrafo 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 or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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



606357-19. 1997. 100 p. \$19.95.

100-443887-1000

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

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public

2. - a été signé par *Dr. Koenig*

3. - agissant en qualité de *NOTAIRE*

4. - est revêtu du sceau de *la Cour*

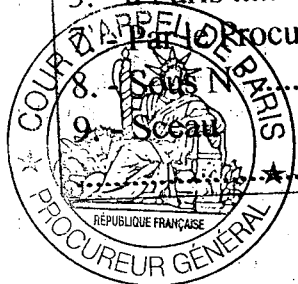
ATTESTE

5. - à Paris le **21 JUIN 2005**

Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. *81902/2005*

9. Sceau Le *signature*



notion
on the other hand
to the
to the

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

5. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

6. le

7. à

8. par

9. N°

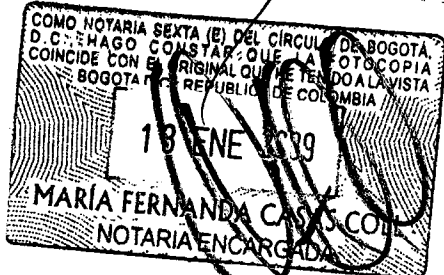
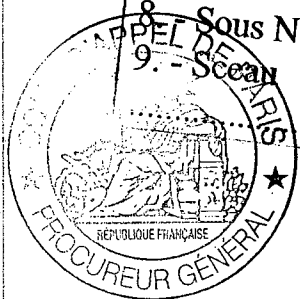
10. Sceau/cachet :

Signature :



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par *M^e Kœnig*
3. - agissant en qualité de *notaire*
4. - est revêtu du sceau de *A. C. U. D. E.*
5. - à Paris
6. - le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau
- Le. *[Signature]* signature



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

LEGALIZACIONES

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

(Firma ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

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

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

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente 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 No. 671 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 4118 DEL
5 DE SEPTIEMBRE DE 2003
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

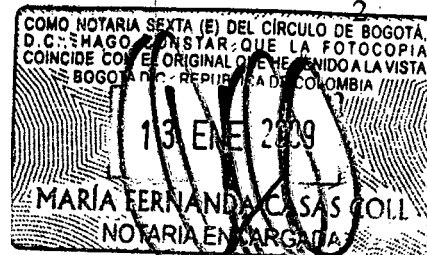
Certifica

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
RESOLUCION No. 671 SIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 118 DEL
5 DE SEPT. 2003
del Ministerio de Justicia



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

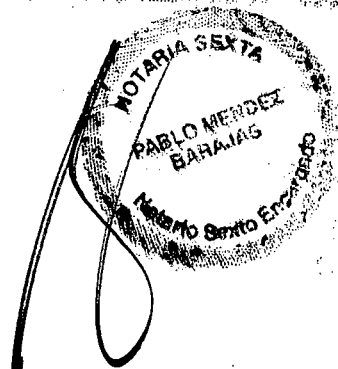
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Maria Eugenia Samin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SAN JEFFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Maria Eugenia Samin
IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)
ES(SON) AUTENTICA(S)
SANTAFE DE BOGOTA 12 JUL 2005



COMO NOTARIA SEXTA (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA,
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA, REPUBLICA DE COLOMBIA
13 ENE 2006
MARIA FERNANDA CASAS COLL
NOTARIA ENCARGADA

(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
31 janvier 2008 (31.01.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/012418 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/12 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS, Département des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : MOREL-PECHEUX, Muriel; SANOFI AVENTIS, Direction Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001250

(22) Date de dépôt international : 20 juillet 2007 (20.07.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0606742 24 juillet 2006 (24.07.2006) 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 des Brevets, 174 Avenue de France, F-75013 Paris (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o SANOFI AVENTIS,

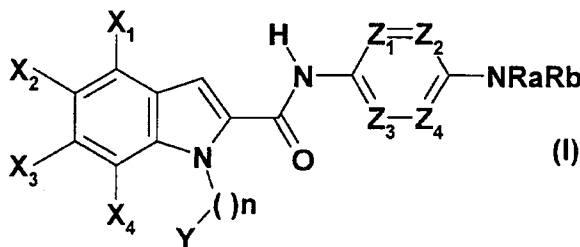
(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: N-(AMINOHETEROARYL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PREPARATION THEREOF AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE N- (AMINO-HETEROARYL) - 1H-INDOLE-2 - CARBOXAMIDES COMME ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE TYPE TRPV1 OU VR1



(57) Abstract: The invention relates to compounds of general formula (I): in which X₁ is a hydrogen or halogen atom or a (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkylene, (C₁-C₆)-fluoroalkyl, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, (C₁-C₆)-thioalkyl, -S(O)-(C₁-C₆)-alkyl, -S(O)₂-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂NR₁R₂, aryl-(C₁-C₆)-alkylene, aryl or heteroaryl group, the aryl and the heteroaryl being optionally substituted; X₂ is a hydrogen or halogen atom or a (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkylene, (C₁-C₆)-fluoroalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxyl, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, (C₁-C₆)-thioalkyl, -S(O)-(C₁-C₆)-alkyl, -S(O)₂-(C₁-C₆)-alkyl, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryl-(C₁-C₆)-alkylene, aryl or heteroaryl group, the aryl and the heteroaryl being optionally substituted; Z₁, Z₂, Z₃ and Z₄ are, independently of one another, a nitrogen atom or a C(R₆) group; n is equal to 0, 1, 2 or 3; Y is an optionally substituted aryl or heteroaryl; Ra and Rb are, independently of one another, a hydrogen atom or a (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₃)-alkylene, (C₁-C₆)-fluoroalkyl, hydroxyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₃-C₇)-cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkylene-O-, (C₁-C₆)-fluoroalkoxy, aryl or heteroaryl group, wherein Ra and Rb may be optionally substituted; in the form of a base or an addition salt with an acid, and also in the form of a hydrate or of a solvate. Process for the preparation thereof and therapeutic use.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I), à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat. Procédé de préparation et application en thérapeutique.

WO 2008/012418 A1



FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

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.

Publiée :

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

DERIVES DE *N*-(AMINO-HETEROARYL)-1*H*-INDOLE-2-CARBOXAMIDES, LEUR
PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE.

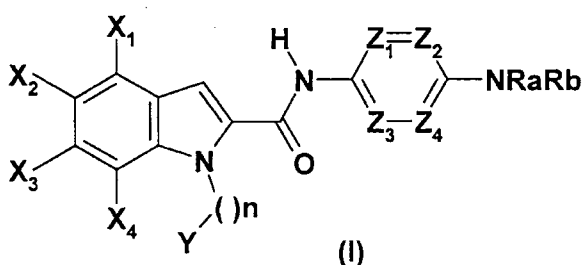
L'invention a pour objet des composés dérivés de *N*-(amino-hétéroaryl)-1*H*-indole-2-carboxamides, qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les
5 récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

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

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

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

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



15 dans laquelle

X_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou 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, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)$ - C_1 - C_6 -alkyle, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant
20 éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un 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 -alcoyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;

X_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou 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 -alcoyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, cyano, $C(O)NR_1R_2$, C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)$ - C_1 - C_6 -alkyle, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement
25 substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un 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 -alcoyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;

30 X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -

- alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoyle, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoyle, C₁-C₆-fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;
- 5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un au moins correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ;
- 10 n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
- 15 Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoyle, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle, l'aryle et l'aryle-C₁-C₆-alkylène étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoyle, C₁-C₆-fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;
- 20 Ra et Rb 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, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoyle, aryle ou hétéroaryle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;
- 30 Rc représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, cyano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₄, NR₃CONR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoyle, C₁-C₆-fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;
- 35

R₁ et R₂ 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-C₆-alkylène ou aryle ; ou R₁ et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 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 ou hétéroaryle ;

R₃ et R₄ 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-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryle, hydroxyle, thiol, oxo ou thio ;

R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle.

Dans les composés de formule générale (I), le ou les atomes d'azote peuvent être sous forme oxydée (N-oxyde).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un premier sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₁, X₂, X₃ et X₄ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un second sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₁, X₂, X₃ et X₄ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe trifluorométhyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un troisième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₁ et X₄ représentent un atome d'hydrogène ; X₂ et X₃ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle.

M

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X_1 et X_4 représentent un atome d'hydrogène ; X_2 et X_3 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe trifluorométhyle.

- 5 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un cinquième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C(R_6)$, deux d'entre eux au moins correspondant à un groupe $C(R_6)$; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant
- 10 éventuellement substitué par R_7 lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R_6 et R_7 étant tels que définis dans la formule générale (I).

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un sixième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_2 représentent un
- 15 groupe $C(R_6)$ et Z_3 et Z_4 représentent un atome d'azote ; R_6 étant tel que défini dans la formule générale (I).

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un septième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_2 représentent un groupe $C(R_6)$ et Z_3 et Z_4 représentent un atome d'azote ; R_6 correspondant à un atome
- 20 d'hydrogène.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C(R_6)$, l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe $C(R_6)$;
- 25 l'atome d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R_7 lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R_6 et R_7 étant tels que définis dans la formule générale (I).

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un neuvième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_2 représentent un groupe $C(R_6)$ et Z_3 et Z_4 , indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un
- 30 groupe $C(R_6)$, l'un de Z_3 et Z_4 correspondant à un groupe $C(R_6)$; R_6 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -fluoroalkyle.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dixième sous-
- 35 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_2 représentent

15

un groupe C(R₆) et Z₃ et Z₄, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un de Z₃ et Z₄ correspondant à un groupe C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un onzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z₄ représente un atome d'azote et Z₁, Z₂ et Z₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R₆ et R₇ étant
10 tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un douzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z₄ représente un atome d'azote et Z₁, Z₂ et Z₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou
15 C₁-C₆-fluoroalkyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un treizième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z₄ représente un atome d'azote et Z₁, Z₂ et Z₃ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou de fluor ou un groupe méthyle ou
20 trifluorométhyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatorzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels n est égal à 1.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quinzième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Y représente un aryle
25 ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un seizième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Y représente un phényle ou un pyridinyle, le phényle étant éventuellement substitué par un atome d'halogène.

30 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-septième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Ra et Rb 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, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, Ra et Rb pouvant être

éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;

Rc représente un groupe C₁-C₆-alcoyle, NH₂ ou hydroxyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-huitième sous-
 5 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ; Rc représente un groupe oxo.

10 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-neuvième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, propyle, cyclopropyle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un groupe Rc où Rc représente un groupe oxo.

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

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, n, Y, Ra et Rb sont tels que définis dans la formule générale (I) ; à la condition que lorsque Y représente un phényle non substitué alors n est égal à 2 ou 3.

20 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-et-unième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, n, Y, Ra et Rb sont tels que définis dans les sous-groupes ci-dessus.

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

25 X₁, X₂, X₃ et X₄ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle ; et/ou Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1,
 30 étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R₆ et R₇ étant tels que définis dans la formule générale (I) ; et/ou n est égal à 1 ; et/ou

Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
 35 groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène,

17

C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;

Rc représente un groupe C₁-C₆-alcoxyle, NH₂ ou hydroxyle.

- 5 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, on peut citer les composés suivants :
1. N-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 2. Chlorhydrate (1 : 1) de N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-
10 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 3. N-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide
 4. N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-benzyl-1*H*-indole-2-carboxamide
 5. N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-6-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 - 15 6. N-[5-(diméthylamino)pyridin-2-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 7. N-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(2-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 8. Chlorhydrate (1 : 1) de N-[6-(1-propylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-
20 fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 9. Chlorhydrate (1 : 1) de N-[6-(cyclopropylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 10. N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide et son sel de chlorhydrate (1 : 1)
 - 25 11. N-[(6-acétylamino)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 12. N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 13. N-[6-(diméthylamino)-4-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
30 carboxamide
 14. N-[(6-acétylamino)-pyridin-3-yl]-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 15. N-[6-(méthylamino)-4-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 - 35 16. N-[6-(diméthylamino)-5-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
 17. N-[6-(diméthylamino)-4-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

18. *N*-[6-(méthylamino)-4-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
19. *N*-[6-(diméthylamino)-5-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 20. *N*-[6-(diméthylamino)-5-trifluorométhyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
21. *N*-[(6-méthylamino)-2-méthyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
22. *N*-[5-(diméthylamino)pyridazin-2-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
- 10 carboxamide et son sel de chlorhydrate (1 : 1)
23. *N*-[5-(diméthylamino)pyridazin-2-yl]-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
24. *N*-[5-(diméthylamino)pyridazin-2-yl]-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 25. Chlorhydrate (1 : 1) de *N*-[5-(diméthylamino)pyridazin-2-yl]-5-trifluorométhyl-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
26. *N*-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
27. *N*-[(6-diméthylamino)-5-fluoropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
- 20 carboxamide
28. *N*-[(6-diméthylamino)-4-trifluorométhyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

- C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une chaîne carbonée pouvant
- 25 avoir de t à z atomes de carbone, par exemple C_1-C_3 une chaîne carbonée qui peut avoir de 1 à 3 atomes de carbone ;
- un alkyle : un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié. A titre d'exemples, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle, etc ;
- 30 - un alkylène : un groupe alkyle divalent saturé, linéaire ou ramifié, par exemple un groupe C_{1-3} -alkylène représente une chaîne carbonée divalente de 1 à 3 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, par exemple un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- un cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les
- 35 groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un alcoyle : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment

défini ;

- un fluoroalcoyle : un groupe alcoyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
- un thioalkyle : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
- un aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle ;
- un hétéroaryle : un groupe cyclique aromatique de 5 à 10 chaînons contenant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N. A titre d'exemples, on peut citer les groupes imidazolyle, thiazolyle, oxazolyle, furanyle, thiophényle, oxadiazolyle, tétrazolyle, pyridinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, indolyle, benzofuranyle, benzothiophényle, benzoxazolyle, benzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzothiazolyle, benzotriazolyle, quinoléinyle, isoquinoléinyle, quinoxalinyne ;
- un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
- « oxo » signifie « = O » ;
- « thio » signifie « = S ».

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

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

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

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

Dans ce qui suit, on entend par groupe partant, 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 hydroxyle activé tel qu'un méthanesulfonate, benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes

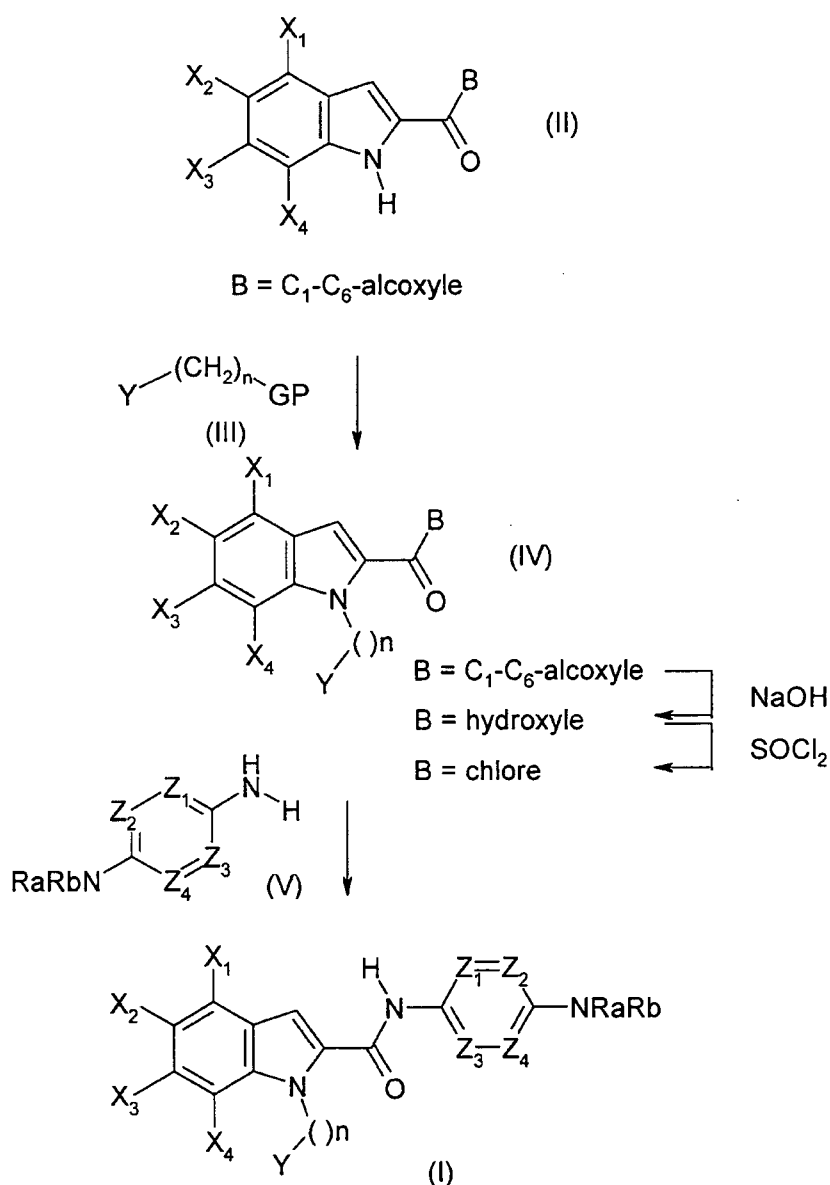
partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

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

- 5 Selon le schéma 1, les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxyle, avec un composé de formule générale (III), dans laquelle Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) et GP représente un groupe partant où GP représente un groupe
- 10 hydroxyle.

Les composés de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce ou préparés selon de nombreux procédés décrits dans la littérature (D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186 ; T.M. Williams *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (9), 1291 ; JP2001151771A2 par exemple).

Schéma 1



Lorsque le composé de formule générale (III), est défini tel que n est égal à 1, 2 ou 3 et GP représente un groupe partant tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode, la réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétone (n = 1 : Kolasa T., *Bioorg.Med.Chem.* **1997**, 5 (3) 507, n = 2 : Abramovitch R., *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (1), 1).

Lorsque le composé de formule générale (III) est défini tel que n est égal à 1, 2 ou 3 et GP représente un groupe hydroxyle, les composés de formule générale (IV), peuvent être obtenus par réaction du composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (III) en présence d'une phosphine telle que, par exemple, la

triphénylphosphine et d'un réactif tel que, par exemple, l'azodicarboxylate de diéthyle en solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne (O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28).

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

- Le composé de formule générale (IV), pour lequel B représente un groupe C₁-C₆-alcoyle, peut être transformé en composé de formule générale (IV), où B représente un
- groupe hydroxyle, par l'action d'une base telle que la soude ou la potasse en solution dans un solvant tel que l'éthanol. Le composé de formule générale (IV), où B représente
- 15 un groupe hydroxyle peut, par la suite, être transformé en composé de formule générale (IV), où B représente un atome de chlore, par l'action d'un agent chlorant tel que le chlorure de thionyle dans un solvant tel que le dichlorométhane.

- Le composé de formule générale (I) peut ensuite être obtenu, par exemple, par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un atome de chlore, tel qu'obtenu ci-
- 20 dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a et R_b sont tels que définis dans la formule générale (I), dans un solvant tel que le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne.

- Le composé de formule générale (I) peut également être obtenu par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un groupe hydroxyle, tel qu'obtenu ci-dessus,
- 25 avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a et R_b sont tels que définis dans la formule générale (I), en présence d'un agent de couplage tel que le diéthylcyanophosphonate, en présence d'une base telle que la triéthylamine, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

- Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X₁, X₂, X₃ et/ou X₄,
- 30 représentent un groupe cyano ou un aryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, réalisée sur les composés de formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X₁, X₂, X₃ et /ou X₄, représentent un groupe partant, par exemple un brome, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme de métier.

- 35 Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X₁, X₂, X₃ et/ou X₄, représentent un groupe C(O)NR₁R₂, peuvent être obtenus à partir des composés de

formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , représentent un groupe cyano, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et/ou R_6 correspondent à un groupe -S(O)-alkyle ou -S(O)₂-alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et/ou R_6 représentent un groupe C₁-C₆-thioalkyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

De même, les composés de formules générales (I) et (IV), dans lesquelles Y est substitué par un groupe -S(O)-alkyle ou -S(O)₂-alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formules générales (I) et (IV) correspondants, dans lesquelles Y est substitué par un groupe C₁-C₆-thioalkyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) dans lesquelles Z_1 , Z_2 , Z_3 et/ou Z_4 représentent un groupe C(R₆) où R₆ représente un groupe hydroxyle, peuvent être obtenus à partir des composés de formule générale (I) correspondants, dans lesquelles Z_1 , Z_2 , Z_3 et/ou Z_4 représentent un groupe C(R₆) où R₆ représente un groupe C₁-C₆-alcoyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , représentent un groupe NR₁R₂, NR₃COR₄ ou NR₃SO₂R₅, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , et/ou X_4 , représente un groupe nitro, par exemple par réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , représentent un groupe NR₁R₂, NR₃COR₄ ou NR₃SO₂R₅, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , et/ou X_4 , représentent, par exemple, 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 qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , représentent un groupe SO₂NR₁R₂ peuvent être obtenus par une méthode analogue à celle décrite dans *Pharmazie* 1990, 45, 346, ou selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

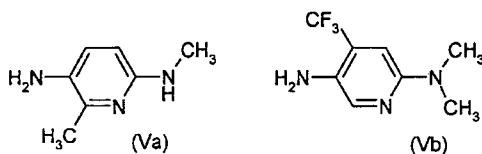
Les composés de formule générale (I) dans lesquelles NRaRb correspond à un groupe NH₂ peuvent être obtenus, selon des conditions connues de l'homme de l'art et décrites dans la littérature (Greene, Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-

Interscience) à partir de précurseurs de formule générale (I) où NRaRb = NH-GP, GP correspondant à un groupe protecteur tel qu'un groupe acétyle ou tertbutoxycarbonyle.

Les composés de formule générale (III) sont disponibles dans le commerce, décrits dans la littérature (Carling R.W. et al *J.Med.Chem.* **2004** (47), 1807 – 1822 ou Russel M.G.N. et al. *J.Med.Chem.* **2005** (48), 1367 – 1383) ou accessibles en utilisant des méthodes connues de l'homme du métier. Certains composés de formule générale (IV) sont décrits dans la littérature (WO2007/010144 par exemple). Les composés (V) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature (WO05028452, WO02048152, WO06040522, WO04052869, WO04/062665, JP540028330, GB870027, US4104385, WO04110985, *Heterocycles* **1977**, 6(12), 1999 - 2004, par exemple).

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

15



Les amines Va et Vb sont préparées selon les procédés décrits dans les exemples n°8 et 10.

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

Exemple 1 (Composé N°1)

N-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

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

On ajoute une solution aqueuse de soude, préparée à partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de pastille de soude dans 50 mL d'eau, à une solution de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (WO2006/024776) dans 241 mL d'éthanol. Le mélange est chauffé durant deux heures puis concentré sous pression réduite. Le solide résultant est repris dans 200 mL d'eau. La solution est lavée avec deux fois 100 mL d'éther éthylique, acidifiée par ajouts successifs de petites quantités d'acide

chlorhydrique concentré puis extraite avec 200 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est finalement lavée deux fois avec 100 mL d'eau, une fois avec 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.

1.2 *N*-[6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°1)

On ajoute goutte à goutte, à 20°C sous argon, à une solution de 0,4 g (1,39 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (obtenu à l'étape 1.1) et de 0,216 g (1,67 mmole) de 3-amino-6-méthylamino-pyridine (WO2005/028452) dans 10 mL de diméthylformamide sec, 0,27 mL (1,67 mmole) de diéthylcyanophosphonate. Le mélange est agité 10 minutes puis on ajoute, au goutte à goutte, 0,43 mL (3,08 mmoles) de triéthylamine. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante, concentré sous pression réduite puis repris avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Cette solution est alors, successivement lavée avec trois fois 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 50 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans l'éther isopropylique à chaud. On obtient 0,471 g d'un solide qui est séché sous pression réduite.

Point de fusion : 225 – 227 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (d, 3H) ; 5,82 (s, 2H) ; 6,3 (q, 1H) ; 6,41 (d, 1H) ; 7,02 (m, 6H) ; 7,49 (m, 2H) ; 7,65 (dxd, 1H) ; 8,2 (d, 1H) ; 10,15 (s, 1H)

Exemple 2 (Composé N°2)

Chlorhydrate (1 : 1) de *N*-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

2.1. *N*-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute goutte à goutte, à 20°C sous argon, à une solution de 0,4 g (1,39 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (obtenu à l'exemple 1.1) et de 0,229 g (1,67 mmole) de 3-amino-6-diméthylamino-pyridine dans 3,5 mL de diméthylformamide sec, 0,27 mL (1,67 mmole) de diéthylcyanophosphonate. Le mélange est agité 10 minutes puis on ajoute, au goutte à goutte, 0,43 mL (3,06 mmoles) de triéthylamine. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante, concentré sous pression réduite puis repris avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Cette solution est alors

successivement lavée avec trois fois 20 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, 50 mL d'eau et 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le solide obtenu est trituré dans l'éther isopropylique à chaud. On recueille par filtration 0,423 g d'un solide qui est séché sous pression réduite et utilisé tel quel dans l'étape suivante.

2.2. Chlorhydrate (1 : 1) de *N*-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°2)

On agite à 0°C une suspension du solide obtenu à l'étape 2.1 dans de l'éther isopropylique et une solution d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On recueille le solide par filtration, on le sèche, on le triture à nouveau dans l'éther isopropylique à chaud, on le recueille par filtration et on le sèche sous pression réduite.

Point de fusion : 232 – 234 °C ; HCl (1 : 1)

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,2 (s, 6H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,80 (m, 2H) ; 7,0 (m, 1H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,5 (m, 3H) ; 8,2 (d, 1H) ; 8,5 (s, 1H) ; 10,85 (s, 1H)

Exemple 3 (Composé N°12)

N-[6-(diméthylamino)pyridin-3-yl]-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute goutte à goutte, à 20°C sous argon, à une solution de 0,35 g (1,04 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736), de 0,198 g (1,14 mmole) de chlorhydrate de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,165 g (1,14 mmole) de 1-hydroxybenzotriazole monohydrate dans 6 mL de diméthylformamide sec, 0,185 g (1,35 mmole) de 3-amino-6-diméthylamino-pyridine (WO2005/028452) dans 2 mL de diméthylformamide sec. Le mélange réactionnel est agité une nuit, versé sur 100 mL d'eau puis extrait trois fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite réunies, lavées trois fois avec 20 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,19 g du composé attendu.

Point de fusion : 192 – 193 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,01 (s, 6H) ; 5,93 (s, 2H) ; 6,68 (d, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 7,06 (txd, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,58 (d, 1H) ; 7,78 (d, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 10,39 (s, 1H).

25

Exemple 4 (Composé N°16)

N-[6-(diméthylamino)-5-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°16 à partir d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 3-amino-5-méthyl-6-diméthylaminopyridine (GB870027).

Point de fusion : 145 – 146 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,28 (s, 3H) ; 2,78 (s, 6H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,06 (txd, 1H) ; 7,26 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 10,39 (s, 1H).

Exemple 5 (Composé N°19)

N-[6-(diméthylamino)-5-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

5.1 Acide 5-fluoro-1-(pyridin-4-yl)-1*H*-indole-2-carboxylique

On chauffe, 2 heures à reflux, une solution de 2,1 g (7,04 mmoles) de 5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle et de 1,18 g (21,12 mmoles) de potasse dans 80 mL d'éthanol et 2 mL d'eau. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. On additionne 100 mL d'eau et on amène le pH de la solution à pH 8 par addition d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée. On recueille, par filtration, un précipité qui est lavé à l'eau puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 1,5 g du produit attendu.

Point de fusion : 282 – 283 °C.

5.2 *N*-[6-(diméthylamino)-5-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 19)

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°19 à partir d'acide 5-fluoro-1-(pyridin-4-yl-méthyl)-1*H*-indole-2-carboxylique synthétisé à l'étape 5.1 et de 3-amino-5-méthyl-6-diméthylamino-pyridine (GB870027).

Point de fusion : 164 – 165 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,28 (s, 3H) ; 2,75 (s, 6H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,99 (d, 2H) ; 7,26 (txd, 1H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,85 (s, 1H) ; 8,36 (s, 1H) ; 8,49 (d, 2H) ; 10,39 (s, 1H).

Exemple 6 (Composé N°20)

N-[6-(diméthylamino)-5-trifluorométhyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°20 à partir d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 3-amino-5-trifluorométhyl-6-diméthylamino-pyridine.

Point de fusion : 142 – 143 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,89 (s, 6H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,88 (m, 2H) ; 7,03 (txd, 1H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,59 (m, 2H) ; 8,4 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H) ; 10,65 (s, 1H).

Exemple 7 (Composé N°11)

N-[(6-acétylamino)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°11 à partir d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 6-acétylamino-3-aminopyridine.

Point de fusion : 252 – 254 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,08 (s, 3H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,89 (m, 2H) ; 7,01 (txd, 1H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,29 (m, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 8,06 (s, 2H) ; 8,68 (s, 1H) ; 10,42 (s, 1H) ; 10,56 (s, 1H).

Exemple 8 (Composé N°21)

N-[(6-méthylamino)-2-méthyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

8.1 6-méthylamino-2-méthyl-3-aminopyridine (composé n° Va)

Une suspension de 0,4 g (2,39 mmoles) de 6-méthylamino-2-méthyl-3-nitropyridine (Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wrocławiu (1988), 435, 119-28) et 0,1 g de palladium sur charbon à 10% dans 50 mL de méthanol est agitée 6 heures à 20°C sous 4 atmosphères d'hydrogène. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un tampon de célite puis concentré sous pression réduite. On isole ainsi 0,33 g du produit attendu sous la forme d'une huile qui sera engagée telle quelle dans la suite de la synthèse.

8.2 *N*-(6-méthylamino)-2-méthyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 21)

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°21 à partir d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 6-méthylamino-2-méthyl-3-aminopyridine (Va), préparé à l'étape 8.1.

- 5 Point de fusion : 229 – 230 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,18 (s, 3H) ; 2,75 (s, 3H) ; 5,86 (s, 2H) ; 6,26 (d, 1H) ; 6,36 (m, 1H) ; 6,85 (d, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 7,03 (txd, 1H) ; 7,13 (txd, 1H) ; 7,22 (d, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,51 (dxd, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 9,9 (s, 1H).

Exemple 9 (Composé N°27)

- 10 *N*-[(6-diméthylamino)-5-fluoropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°27 à partir de 0,3 g (1,04 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 0,3 g (1,57 mmole) de chlorhydrate de 6-

- 15 diméthylamino-5-fluoro-3-aminopyridine (WO2004/110986).

Point de fusion : 158 – 159 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,11 (s, 6H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,8 (dxt, 1H) ; 6,97 (m, 2H) ; 7,12 (m, 2H) ; 7,35 (m, 3H) ; 7,91 (m, 3H).

Exemple 10 (Composé N°28)

- 20 *N*-[(6-diméthylamino)-4-trifluorométhyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

10.1 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-pyridine-3-carboxylate de méthyle

- On chauffe à 100°C, pendant 1 heure, un mélange de 2,5 g (10,43 mmoles) de 6-chloro-4-trifluorométhyl-nicotinate de méthyle et de 18,4 mL (146 mmoles) d'une solution de
25 diméthylamine à 40% dans l'eau. On recueille ensuite par filtration du mélange refroidi un précipité que l'on lave avec 150 mL d'eau. On isole, après séchage sous pression réduite, 2,3 g du composé attendu.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 3,27 (s, 6H) ; 3,94 (s, 3H) ; 6,81 (s, 1H) ; 8,9 (s, 1H).

10.2 Acide 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-pyridine-3-carboxylique

- 30 On agite pendant 24 heures à 20°C un mélange de 2,3 g (9,27 mmoles) de 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-pyridine-3-carboxylate de méthyle, obtenu à l'étape 10.1, et de 0,78 g (13,9 mmoles) de potasse dans 50 mL de méthanol et 2 mL d'eau. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite. On ajoute ensuite 100 mL d'eau et

la solution est lavée avec 100 mL de dichlorométhane puis acidifiée à pH 4 par ajout d'acide chlorhydrique concentré. On recueille un précipité par filtration que l'on lave avec 50 mL d'eau. On isole, après séchage sous pression réduite, 1,7 g du composé attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,19 (s, 6H) ; 6,9 (s, 1H) ; 8,75 (s, 1H) ; 12,87 (pic élargi, 1H).

10.3 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-3-(terbutoxycarbonylamino)pyridine

On chauffe pendant 5 heures à 90°C un mélange de 1,7 g (7,26 mmoles) d'acide (6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-pyridine-3-carboxylique, obtenu à l'étape 10.2, de 2,03 mL (9,44 mmoles) de diphénylphosphorylazide et de 2,53 mL (18,15 mmoles) de triéthylamine dans 23 mL de terbutanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec 50 mL d'eau et extrait 3 fois avec 50 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, lavées avec 50 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,75 g du produit attendu.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,39 (s, 9H) ; 3,07 (s, 6H) ; 5,91 (pic élargi, 1H) ; 6,53 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

10.4 Chlorhydrate de 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-3-aminopyridine (amine Vb)

On agite 5 heures à reflux une solution de 0,73 g (2,39 mmoles) de 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-3-(terbutoxycarbonylamino)pyridine, préparée à l'étape 10.3, dans 8,5 mL d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On ajoute ensuite 200 mL d'éther éthylique au mélange réactionnel refroidi. On recueille 0,6 g d'un précipité par filtration.

Point de fusion : 198 – 201 °C ;

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,11 (s, 6H) ; 7,2 (s, 1H) ; 7,21 (pic élargi, 2H) ; 8,09 (s, 1H).

10.5 N-[(6-diméthylamino)-4-trifluorométhyl-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide (composé n° 28)

Selon un procédé similaire à celui décrit dans l'exemple n° 3, on prépare le composé n°28 à partir de 0,3 g (1,04 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 0,328 g (1,36 mmole) de chlorhydrate de 6-diméthylamino-4-trifluorométhyl-3-aminopyridine décrit à l'étape 10.4.

Point de fusion: 209 - 210 °C ;

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,2 (s, 6H) ; 5,86 (s, 2H) ; 6,75 (s, 1H) ; 6,82 (m, 1H) ; 6,98 (m, 2H) ; 7,12 (m, 2H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,41 (m, 1H) ; 7,66 (s, 1H) ; 8,61 (m, 1H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de

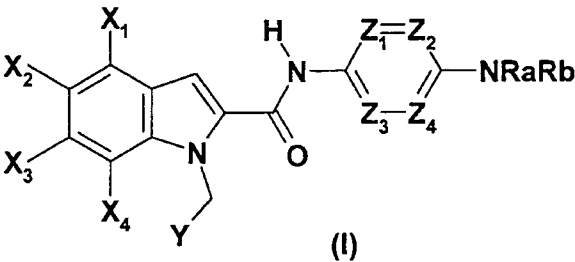
quelques composés de formule générale (I) selon l'invention.

Dans ce tableau :

- la colonne « PF » renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C) ;
- dans la colonne « Sel/base », « - » représente un composé sous forme de base libre,
- 5 alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base).
- « nPr » représente une chaîne propyle linéaire, « cycloPr » représente un groupe cyclopropyle, « Ac » représente un groupe acétyle.

Tableau 1

10



N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	NR _a R _b	PF (°C)	Sel / Base
1	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	225 - 227	-
2	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	232 - 234	HCl (1:1)
3	H, F, H, H	phényle	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	246 - 247	-
4	H, F, H, H	phényle	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	196 - 197	-
5	H, H, F, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	194 - 195	-
6	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, N, CH	N(CH ₃) ₂	190 - 192	-
7	H, F, H, H	2-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	253 - 254	-
8	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHnPr	132 - 134	HCl (1:1)
9	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHcycloPr	120 - 140	HCl (1:1)
10	H, F, H, H	4-fluorophényle	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	208- 209	-
					228 - 229	HCl (1:1)
11	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHAc	252 - 254	-
12	H, CF ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	192 - 193	-
13	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	183 - 185	-

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	NR _a R _b	PF (°C)	Sel / Base
14	H, H, CF ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	NHAc	293 - 295	-
15	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	215 - 217	-
16	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	145 - 146	-
17	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	217 - 219	-
18	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	218 - 220	-
19	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	164 - 165	-
20	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, C-CF ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	142 - 143	-
21	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, C-CH ₃ , N	NHCH ₃	229 - 230	-
22	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	239 - 241	HCl (1:1)
					169 - 170	-
23	H, CF ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	138 - 139	-
24	H, H, CF ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	265 - 267	-
25	H, CF ₃ , H, H	Pyridin-4-yle	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	268 - 272	HCl (1:1)
26	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	220 - 222	-
27	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, C-F, CH, N	N(CH ₃) ₂	158 - 159	-
28	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-CF ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	209 - 210	-

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

Les composés de l'invention présentent également des caractéristiques de solubilité dans l'eau qui favorise une bonne activité *in vivo*.

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

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

Les neurones du DRG expriment naturellement le récepteur TRPV1.

Les cultures primaires de DRG de rats nouveaux nés sont préparées à partir de ratons de un jour. Brièvement, après dissection, les ganglions sont trypsinés et les cellules

10 dissociées mécaniquement par trituration ménagée. Les cellules sont re-suspendues dans un milieu de culture basal Eagle contenant 10 % de sérum de veau fœtal, 25 mM KCl, 2 mM glutamine, 100 µg/ml gentamicine et 50 ng/ml de NGF, puis déposées sur des

lamelles de verre recouvertes de laminine (0.25 x 10⁶ cellules par lamelle) qui sont ensuite placées dans des boîtes 12 puits Corning. Les cellules sont incubées à 37°C en atmosphère humidifiée contenant 5% de CO₂ et 95% d'air. De la cytosine β -D-arabinoside (1 μ M) est ajoutée 48 h après la mise en culture, pour prévenir le développement des cellules non neuronales. Les lamelles sont transférées dans les chambres expérimentales pour les études de patch-clamp après 7-10 jours de culture.

- Electrophysiologie :

Les chambres de mesure (volume 800 μ l) 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 μ m) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

L'application d'une solution micromolaire de capsaïcine provoque sur les cellules de DRG (voltage fixé à -70 mV) un courant cationique entrant. Afin de minimiser la désensibilisation des récepteurs, l'intervalle d'une minute minimum entre deux applications de capsaïcine est respecté. Après une période contrôle (stabilisation de la réponse capsaïcine seule), les composés à tester sont appliqués seuls à une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 0,1 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 réponse capsaïcine contrôle.

Les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (1 μ M) sont compris entre 20% et 100% pour les composés les plus actifs de l'invention testés à la concentration de 10 nM à 0,1 nM (voir exemple dans le tableau 2).

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

34

Tableau 2

N°composé	% inhibition en patch DRG
1	53% (1 nM)
12	100% (1 nM)
17	60% (10 nM)
19	33% (10 nM)

Test d'irritation cornéenne souris

Le caractère irritant de la capsaïcine est aisément apprécié au niveau de la cornée
5 puisque cet organe est un des plus innervé 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 µM) à la surface de la cornée d'un animal entraîne un certain
nombre de comportements stéréotypés liés à l'irritation et qu'il est facile de répertorier.
Parmi ceux-ci, on note : clignement de l'œil, frottement de l'œil instillé par la patte avant
10 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
15 que la durée d'action de la capsaïcine à ces doses est inférieure à 2 minutes.

Résumé de la méthodologie :

Le principe de la série d'expériences est de déterminer si les composés de l'invention
peuvent influencer la réponse comportementale induite par une quantité donnée de
capsaïcine. La capsaïcine est initialement diluée à 25 mM dans le DMSO et diluée, pour
20 son utilisation finale, dans le sérum physiologique avec du Tween 80 à 10%. Il apparaît,
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 µM, est administré en application locale à la surface de la cornée
25 sous un volume de 2 µl, 10 minutes avant l'application de la capsaïcine. L'animal reçoit
l'instillation oculaire de 2 µl d'une solution de capsaïcine à 160 µM 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.

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

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

Ce pourcentage de protection est moyenné pour chaque groupe d'animaux (n = nombre

d'animaux testés avec le composé de l'invention).

Les pourcentages de protection évalués, dans ce modèle, pour les composés de l'invention les plus actifs, utilisés à la concentration de 500µM, sont compris entre 20% et 100% (voir exemple dans le tableau 3) :

5

Tableau 3

n°composé	% P (<u>500µM</u>)
1	23%

Les résultats de ces essais montrent que les composés les plus actifs de l'invention bloquent 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.

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

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

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

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

36

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

5 colique hépatique.

Les composés de l'invention peuvent également être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter le diabète.

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

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

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

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

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I)

25 ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou des maladies citées ci-dessus.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale

30 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

35 composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

37

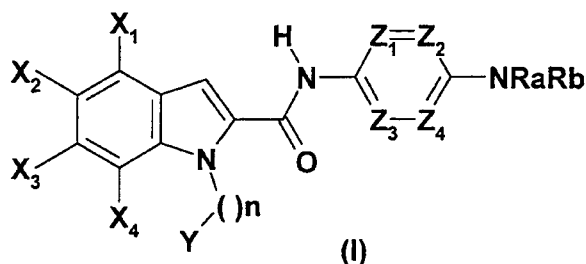
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

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

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de
10 0,001 à 30 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, le poids et la réponse dudit patient.

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

REVENDICATIONS**1. Composé répondant à la formule (I)**

5 dans laquelle

X_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou 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, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)-C_1$ - C_6 -alkyle, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un

10 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 -alcoxyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

X_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou 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 -alcoxyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, C_1 - C_6 -fluoroalcoxyle, cyano, $C(O)NR_1R_2$, C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)-C_1$ - C_6 -alkyle, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un 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 -alcoxyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

20 X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, C_1 - C_6 -fluoroalcoxyle, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)-C_1$ - C_6 -alkyle, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -alkyle, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un 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 -alcoxyle, C_1 - C_6 -fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

30 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C(R_6)$, l'un au moins correspondant à un atome d'azote et l'un au moins correspondant à un groupe $C(R_6)$; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement

substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs

- 5 groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, thiol, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle, l'aryle et
10 l'aryle-C₁-C₆-alkylène étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substitutants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

- Ra et Rb représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
15 groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle ou hétéroaryle, Ra et Rb pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes Rc identiques ou différents l'un de l'autre ;

- Rc représente un atome d'halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-
20 cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, cyano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₄, NR₃CONR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitué
25 par un ou plusieurs substituants choisis parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

- R₁ et R₂ 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-
30 C₁-C₆-alkylène ou aryle ; ou R₁ et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, 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 ou hétéroaryle ;

- 35 R₃ et R₄ 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-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

40
R₆ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène, hétéroaryle, hydroxyle, thiol, oxo ou thio ;

R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle ;

le ou les atomes d'azote du composé de formule générale (I) pouvant être sous forme oxydée ;

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

2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X₁, X₂, X₃ et X₄ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle.

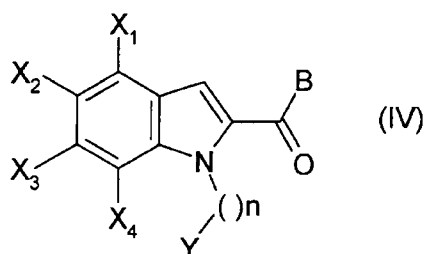
15 3. Composé de formule (I) selon la revendication 2, caractérisé en ce que X₁ et X₄ représentent un atome d'hydrogène ; X₂ et X₃ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-fluoroalkyle.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), deux d'entre eux au moins correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote ou un des atomes d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R₆ et R₇ étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

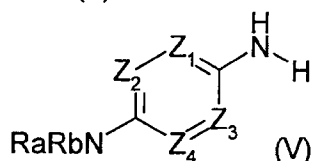
25 5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z₁ et Z₂ représentent un groupe C(R₆) et Z₃ et Z₄ représentent un atome d'azote ; R₆ correspondant à un atome d'hydrogène.

6. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe C(R₆), l'un correspondant à un atome d'azote et les autres correspondant à un groupe C(R₆) ; l'atome d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant éventuellement substitué par R₇ lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ; R₆ et R₇ étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

- 41
7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, caractérisé en ce que Z_1 et Z_2 représentent un groupe $C(R_6)$ et Z_3 et Z_4 , indépendamment l'un de l'autre, un atome d'azote ou un groupe $C(R_6)$, l'un de Z_3 et Z_4 correspondant à un groupe $C(R_6)$; R_6 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou
- 5 C_1 - C_6 -fluoroalkyle.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 7, caractérisé en ce que Z_4 représente un atome d'azote et Z_1 , Z_2 et Z_3 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe $C(R_6)$; R_6 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou C_1 - C_6 -fluoroalkyle.
- 10 9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que n est égal à 1.
10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.
- 15 11. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que R_a et R_b représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, hydroxyle, C_1 - C_6 -alcoxyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, R_a et R_b pouvant être éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_c
- 20 identiques ou différents l'un de l'autre ;
 R_c représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxyle, NH_2 ou hydroxyle.
12. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que R_a et R_b représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, R_a et R_b pouvant être
- 25 éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_c identiques ou différents l'un de l'autre ;
 R_c représente un groupe oxo.
13. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule
- 30 générale (IV)

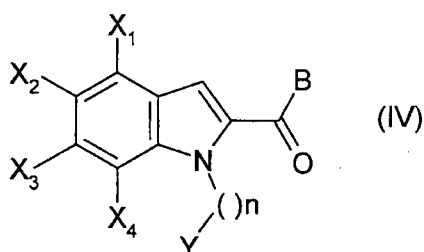


dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec une amine de formule générale (V)

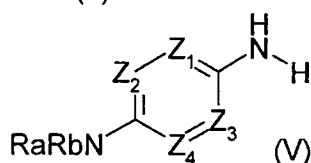


dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_a et R_b sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, dans un solvant.

14. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)

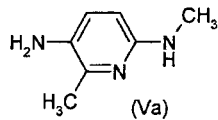


dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, avec une amine de formule générale (V)



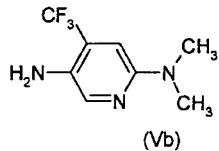
dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , R_a et R_b sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et d'une base dans un solvant.

15. Composé de formule (Va) :



5

16. Composé de formule (Vb) :



10

17. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).

18. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de
15 formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies
20 dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

20. Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur, l'inflammation, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastrointestinaux, des désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations
25 dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, ou à traiter la dépression ou le diabète.

DERIVADOS DE N-(AMINO-HETEROARIL)-1H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA.

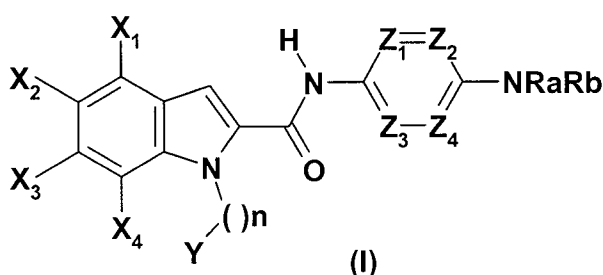
La invención tiene como objetivo compuestos derivados N-(amino-heteroaril)-1H-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* frente a los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

Un primer objetivo de la invención se refiere a los compuestos que responden a la siguiente fórmula general (I).

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

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

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



en la que:

- X₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;
- X₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;
- X₃ y X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquilo C₃-C₇-

alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilenos C₁-C₆ o arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo

5 opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

- Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de

10 nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno al menos a un átomo de nitrógeno y correspondiendo uno al menos a un grupo C(R₆); estando el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presentes en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio;

15 - n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

- Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, ciano,

20 C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo C₁-C₆, tiol, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilenos C₁-C₆ o arilo, estando el arilo y el aril-alquilenos C₁-C₆ opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆,

25 fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

- Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente

30 sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro;

- Rc representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, ciano, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄,

35 NR₃SO₂R₅, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₄, NR₃CONR₁R₂, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo

alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, fluoroalcoxilo C₁-C₆, nitro o ciano;

- 5 - R₁ y R₂, representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, aril-alquilenos C₁-C₆ o arilo; o R₁ y R₂ forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo azetidinio, pirrolidinio, piperidinio, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino u homopiperazino, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo;
- 10 - R₃ y R₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo;
- R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo;
- 15 - R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilenos C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;
- 20 - R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilenos C₁-C₆ o heteroarilo.

25 En los compuestos de la fórmula general (I), el o los átomos de nitrógeno pueden estar en forma oxidada (N-óxido).

 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un primer sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

30 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un segundo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo.

35 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un tercer sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁ y X₄ representan un átomo de hidrógeno; y X₂ y X₃ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un cuarto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1 y X_4 representan un átomo de hidrógeno; y X_2 y X_3 se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo trifluorometilo.

- 5 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un quinto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo dos de entre ellos al menos a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como
- 10 nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 tal como se han definido en la fórmula general (I).

- Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un sexto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2
- 15 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; siendo R_6 tal como se ha definido en la fórmula general (I).

- Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un séptimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno;
- 20 correspondiendo R_6 a un átomo de hidrógeno.

- Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un octavo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un
- 25 grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 tal como se han definido en la fórmula general (I).

- Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un noveno sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2
- 30 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 , independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno entre Z_3 y Z_4 a un grupo $C(R_6)$; y R_6 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 o fluoroalquilo- C_1-C_6 .

- 35 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un décimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 , independientemente uno de otro, un átomo de

nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno entre Z₃ y Z₄ a un grupo C(R₆); y R₆ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo metilo o trifluorometilo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un undécimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z₄ representa un átomo de nitrógeno y Z₁, Z₂ y Z₃ representan, independientemente uno de otro, un grupo C(R₆); estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ tal como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un duodécimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z₄ representa un átomo de nitrógeno y Z₁, Z₂ y Z₃ representan, independientemente uno de otro, un grupo C(R₆); y R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo-C₁-C₆ o fluoroalquilo-C₁-C₆.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimotercer sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z₄ representa un átomo de nitrógeno y Z₁, Z₂ y Z₃ representan, independientemente uno de otro, un grupo C(R₆); y R₆ representa un átomo de hidrógeno o de flúor o un grupo metilo o trifluorometilo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimocuarto sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que n es igual a 1.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoquinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimosexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un fenilo o un piridinilo, estando el fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno.

Entre los compuesto de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoséptimo sub-grupo está constituido por los compuestos para los que Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro; Rc representa un grupo alcoxilo C₁-C₆, NH₂ o hidroxilo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimoctavo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro; Rc representa un grupo oxo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un decimonoveno sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, propilo o ciclopropilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con un grupo Rc, donde Rc representa un grupo oxo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un vigésimo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que: X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, n, Y, Ra y Rb son tales como se han definido en la fórmula general (I); con la condición de que cuando Y representa un fenilo no sustituido, entonces n es igual a 2 ó 3.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un vigésimo primer sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, n, Y, Ra y Rb son tales como se han definido en los sub-grupos anteriores.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, un vigésimo segundo sub-grupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que:

- X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆; y/o
- Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un grupo C(R₆); estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ tal como se han definido en la fórmula general (I); y/o
- n es igual a 1; y/o
- Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆ o cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-

pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro;

- Rc representa un grupo alcoxilo C₁-C₆, NH₂ o hidroxilo.

Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivo de la invención, se pueden

5 citar los siguientes compuestos:

1. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
2. Hidrocloruro (1:1) de (*N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
3. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 4. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-bencil-1*H*-indol-2-carboxamida
5. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
6. *N*-[5-(dimetilamino)piridin-2-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 7. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(2-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
8. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(1-propilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
9. Hidrocloruro (1:1) de *N*-[6-(ciclopropilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 10. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida y su sal de hidrocloruro (1:1)
11. *N*-[(6-acetilamino)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
12. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 13. *N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
14. *N*-[(6-acetilamino)-piridin-3-il]-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 15. *N*-[6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
16. *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
17. *N*-[6-(dimetilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 35 18. *N*-[6-(metilamino)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- 57
19. *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
20. *N*-[6-(dimetilamino)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 21. *N*-[(6-metilamino)-2-metil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
22. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida y su sal de hidrocloreto (1:1)
23. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 24. *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
25. Hidrocloreto (1:1) de *N*-[5-(dimetilamino)piridazin-2-il]-5-trifluorometil-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 26. *N*-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxamida
27. *N*-[(6-dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
28. *N*-[(6-dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida.
- 20

En el marco de la presente invención se entiende por:

- C_t-C_z , donde *t* y *z* pueden tomar los valores de 1 a 7, una cadena carbonada que puede tener de *t* a *z* átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_3 una cadena carbonada que puede tener de 1 a 3 átomos de carbono;
- 25 - un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplo, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, etc.;
- un alquileo: un grupo alquilo divalente saturado, lineal o ramificado, por ejemplo un grupo alquileo C_{1-3} representa una cadena carbonada divalente de 1 a 3 átomos de carbono, lineal o ramificada, por ejemplo un metileno, etileno, 1-metiletileno o propileno;
- 30 - un cicloalquilo: un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos 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 con un átomo de flúor;
- 35 - un alcoxilo: un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;

- un fluoroalcoxilo: un grupo alcoxilo en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido con un átomo de flúor;
- un tioalquilo: un radical -S-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- 5 - un arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilos se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;
- 10 - un heteroarilo: un grupo aromático cíclico de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S o N. Como ejemplo se pueden citar los grupos imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotiazolilo, isobenzotiazolilo, benzotriazolilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo o quinoxalinilo;
- 15 - un átomo de halógeno: un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo;
- "oxo" significa "=O";
- "tio" significa "=S".

Los compuestos de la fórmula (I) pueden comprender uno o varios átomos de carbono asimétricos. Pueden existir por lo tanto en forma de enantiómeros o de diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, 20 incluidas las mezclas racémicas, forman parte de la invención.

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

Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo, para la purificación o el 25 aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) forman parte igualmente de la invención.

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

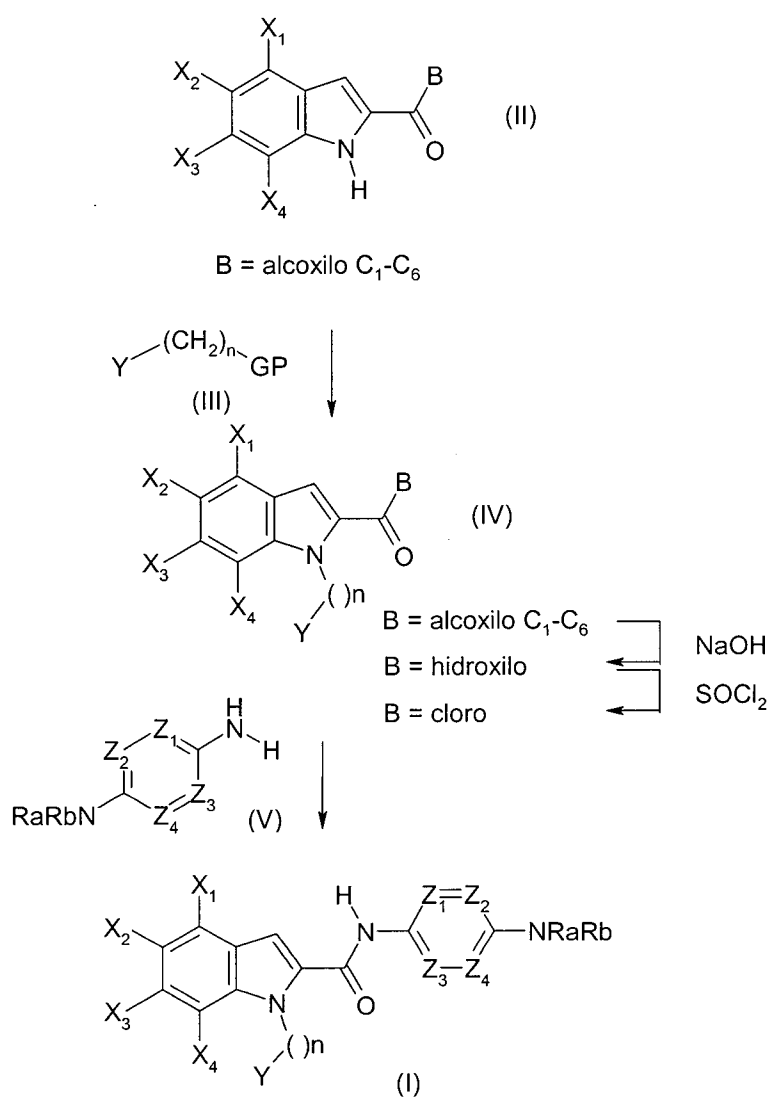
30 En el texto que sigue, se entiende por grupo lábil un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de un enlace heterolítico, con separación de un par electrónico. Este grupo puede ser así reemplazado fácilmente por otro grupo, por ejemplo en el caso de una reacción de sustitución. Dichos grupos lábiles son, por ejemplo, los halógenos o un grupo hidroxilo activado, tal como un 35 metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Ejemplos de grupos lábiles así como referencias para su preparación se dan en "*Advances in Organic Chemistry*", J. March, 5ª Edición, Wiley Interscience, 2001.

Según la invención, se pueden preparar los compuestos de la fórmula general (I) según el procedimiento ilustrado en el esquema 1 siguiente.

Según el esquema 1, los compuestos de la fórmula general (IV) se pueden obtener por reacción de un compuesto de la fórmula general (II), en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son tales como se han definido en la fórmula general (I) y B representa un grupo alcoxilo C_1 - C_6 , con un compuesto de la fórmula general (III), en la que Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) y GP representa un grupo lábil o GP representa un grupo hidroxilo.

Los compuestos de la fórmula general (II) están disponibles en el comercio o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2, 186; T. M. Williams *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (9), 1291; JP2001151771A2 por ejemplo).

Esquema 1



Cuando el compuesto de la fórmula general (III), se define de tal modo que n es igual a 1, 2 ó 3 y GP representa un grupo lábil, tal como un átomo de cloro, bromo o yodo, se puede realizar la reacción en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente polar tal como dimetilformamida, dimetilsulfóxido o acetona (n = 1: Kolasa T., *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, 5 (3) 507, n = 2: Abramovitch R., *Synt. Commun.*, **1995**, 25 (1), 1).

Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 ó 3 y GP representa un grupo hidroxilo, los compuestos de la fórmula general (IV), se pueden obtener por reacción del compuesto de la fórmula general (II) con un compuesto de la fórmula general (III) en presencia de una fosfina tal como, por ejemplo, la trifenilfosfina y de un reactivo tal como, por ejemplo, el azodicarboxilato de dietilo en disolución en un disolvente, tal como diclorometano o tetrahidrofurano (O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28).

Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 0, GP representa un grupo lábil, tal como un átomo de cloro, de bromo o de yodo, y la reacción se puede realizar a una temperatura comprendida entre 80°C y 250°C, en presencia de un catalizador a base de cobre, tal como el bromuro de cobre o el óxido de cobre, así como de una base, tal como el carbonato de potasio (Murakami Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43 (8), 1281). Se pueden utilizar igualmente las condiciones más suaves, descritas en S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11684.

El compuesto de la fórmula general (IV) para el que B representa un grupo alcoxilo C₁-C₆ se puede transformar en el compuesto de la fórmula general (IV) en el que B representa un grupo hidroxilo por acción de una base, tal como la sosa o la potasa, en disolución en un disolvente, tal como el etanol. El compuesto de la fórmula general (IV) en el que B representa un hidroxilo se puede transformar a continuación en un compuesto de la fórmula general (IV) en el que B representa un átomo de cloro por acción de un agente clorante, tal como el cloruro de tionilo, en un disolvente tal como el diclorometano.

El compuesto de la fórmula general (I) se puede obtener a continuación, por ejemplo, por reacción de un compuesto de la fórmula general (IV) en el que B es un átomo de cloro, tal como el obtenido anteriormente, con una amina de la fórmula general (V) en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I), en un disolvente tal como el dicloroetano, el tolueno o el tetrahidrofurano.

El compuesto de la fórmula general (I) se puede obtener igualmente por reacción de un compuesto de la fórmula general (IV) en el que B es un grupo hidroxilo, tal como el obtenido anteriormente, con una amina de la fórmula general (V) en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I), en presencia de un

agente de acoplamiento, tal como el dietilcianofosfonato, en presencia de una base, tal como la trietilamina, en un disolvente, tal como la dimetilformamida.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 representan un grupo ciano o un arilo, se pueden obtener por una reacción de acoplamiento, catalizada por un metal tal como paladio, realizada sobre los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo lábil, por ejemplo un bromo, según los métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo $C(O)NR_1R_2$, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo ciano, según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y R_6 corresponden a un grupo $-S(O)$ -alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo se pueden obtener por oxidación de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y R_6 representan un grupo tioalquilo C_1-C_6 , según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Igualmente, los compuestos de las fórmulas generales (I) y (IV) en las que Y está sustituido con un grupo $-S(O)$ -alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de las fórmulas generales (I) y (IV) correspondientes en las que Y está sustituido con un grupo tioalquilo C_1-C_6 según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) en los que Z_1 , Z_2 , Z_3 y/o Z_4 representan un grupo $C(R_6)$ o R_6 representa un grupo hidroxilo se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula general (I) correspondientes en los que Z_1 , Z_2 , Z_3 y/o Z_4 representan un grupo $C(R_6)$, en el que R_6 representa un grupo alcoxilo C_1-C_6 , según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo NR_1R_2 , NR_3COR_4 o $NR_3SO_2R_5$, se pueden obtener a partir de los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , y/o X_4 , representan un grupo nitro, por ejemplo por reducción, y después acilación o sulfonilación, según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo NR_1R_2 , NR_3COR_4 o $NR_3SO_2R_5$, se pueden obtener a partir de

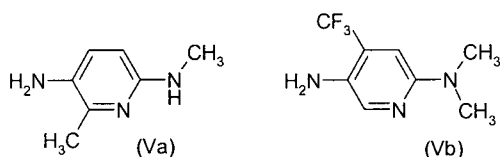
los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes en las que X_1 , X_2 , X_3 , y/o X_4 , representan, por ejemplo, un átomo de bromo, por reacción de acoplamiento respectivamente con una amina, una amida o una sulfonamida en presencia de una base, de una fosfina y de un catalizador a base de paladio, según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ se pueden obtener por un método análogo al descrito en *Pharmazie* **1990**, 45, 346, o según métodos que están descritos en la bibliografía o que son conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la fórmula general (I) en las que NRaRb corresponde a un grupo NH_2 pueden obtenerse según las condiciones conocidas por los expertos en la técnica y que están descritas en la bibliografía (Greene, Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, Wiley-Interscience) a partir de precursores de la fórmula general (I) en los que $\text{NRaRb} = \text{NH-GP}$, correspondiendo GP a un grupo protector, tal como un grupo acetilo o terbutoxicarbonilo.

Los compuestos de la fórmula general (III) están disponibles comercialmente, descritos en la bibliografía (Carling R. W. et al *J. Med. Chem.* **2004** (47), 1807–1822 o Russel M. G. N. et al. *J. Med. Chem.* **2005** (48), 1367–1383) o son accesibles utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos compuestos de la fórmula general (IV) están descritos en la bibliografía (por ejemplo, en el documento WO2007/010144). Los compuestos (V) y los otros reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles comercialmente o se describen en la bibliografía (por ejemplo en los documentos WO05028452, WO02048152, WO06040522, WO04052869, WO04/062665, JP540028330, GB870027, US4104385, WO04110985 y en *Heterocycles* **1977**, 6 (12), 1999-2004).

La invención, según otro de sus aspectos, también tiene como objetivo los compuestos de las fórmulas generales (Va) y (Vb). Estos compuestos son útiles como intermedios de síntesis de los compuestos de la fórmula (I).



Las aminas Va y Vb se preparan según los procedimientos descritos en los ejemplos nº 8 y 10.

Los ejemplos que siguen describen la preparación de determinados compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitantes y sólo sirven para ilustrar la

S7

presente invención. Los números de los compuestos de los ejemplos reenvían a los dados en la tabla 1. Los microanálisis elementales, los análisis por LC-MS (cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masas) los espectros de I.R. o los espectros de R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

5 **Ejemplo 1 (Compuesto N° 1)**

N-[6-(metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

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

Se añade una disolución acuosa de sosa, preparada a partir de 1,15 g (28,92 mmoles) de lentejas de sosa en 50 mL de agua, a una disolución de 7,6 g (24,10 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (véase el documento WO2006/024776) en 241 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 disolución se lava con 2 veces con 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 disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se obtienen, después de secar a 50°C a presión reducida, 6,4 g del producto esperado en forma de un sólido que se usará como está en la siguiente etapa.

1.2 *N*-[(6-metilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 1)

Se añaden gota a gota, a 20°C en atmósfera de argón, 0,27 mL (1,67 mmoles) de dietilcianofosfonato a una disolución de 0,4 g (1,39 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (obtenido en la etapa 1.1) y de 0,216 g (1,67 mmoles) de 3-amino-6-metilamino-piridina (véase el documento WO2005/028452) en 10 mL de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se añaden, gota a gota, 0,43 mL (3,08 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se recoge con 50 mL de acetato de etilo. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con tres veces 20 mL de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, 50 mL de agua y 20 mL de una disolución saturada de cloruro de potasio y luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a presión reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico en caliente. Se obtienen 0,471 g de un sólido que se seca a presión reducida.

Punto de fusión: 225–227°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,61 (d, 3H); 5,82 (s, 2H); 6,3 (q, 1H); 6,41 (d, 1H); 7,02 (m, 6H); 7,49 (m, 2H); 7,65 (dxd, 1H); 8,2 (d, 1H); 10,15 (s, 1H)

Ejemplo 2 (Compuesto N° 2)

Hidrocloreto (1:1) de *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

2.1. *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- 5 Se añaden gota a gota, a 20°C en atmósfera de argón, 0,27 mL (1,67 mmoles) de dietilcianofosfonato a una disolución de 0,4 g (1,39 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (obtenido en el ejemplo 1.1) y de 0,229 g (1,67 mmoles) de 3-amino-6-metilamino-piridina en 3,5 mL de dimetilformamida seca. La mezcla se agita durante 10 minutos y luego se añaden, gota a gota, 0,43 mL (3,06
- 10 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y se recoge con 50 mL de acetato de etilo. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con tres veces 20 mL de una disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, 50 mL de agua y 20 mL de una disolución saturada de cloruro de potasio y luego se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra a
- 15 presión reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico en caliente. Se recogen por filtración 0,423 g de un sólido que se seca a presión reducida y se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

2.2. Hidrocloreto (1:1) de *N*-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-22-carboxamida (compuesto n° 2)

- 20 Se agita a 0°C una suspensión del sólido obtenido en la etapa 2.1 en éter isopropílico y una disolución de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se recoge el sólido por filtración, se seca y se tritura de nuevo en éter isopropílico en caliente, se recoge por filtración y se seca a presión reducida.

Punto de fusión: 232-234 °C. HCl (1:1)

- 25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,2 (s, 6H); 5,85 (s, 2H); 6,80 (m, 2H); 7,0 (m, 1H); 7,2 (m, 3H); 7,5 (m, 3H); 8,2 (d, 1H); 8,5 (s, 1H); 10,85 (s, 1H)

Ejemplo 3 (Compuesto N° 12)

N-[6-(dimetilamino)piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- 30 Se añaden gota a gota, a 20°C en atmósfera de argón, 0,185 g (1,35 mmoles) de 3-amino-6-dimetilamino-piridina (véase el documento WO2005/028452) en 2 mL de dimetilformamida seca a una disolución de 0,35 g (1,04 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736), de 0,198 g (1,14 mmoles) de hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodiimida y de 0,165 g (1,14 mmoles) de 1-hidroxibenzotriazol monohidrato en 6 mL de
- 35 dimetilformamida seca. La mezcla de reacción se agita durante una noche, se vierte en 100 mL de agua y luego se extrae 3 veces con 50 mL de acetato de etilo. A continuación, se reúnen las fases orgánicas, se lavan tres veces con 20 mL de agua, se secan sobre

sulfato de sodio y luego se concentran a presión reducida. El producto esperado se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,19 g del compuesto esperado.

Punto de fusión: 192-193°C.

- 5 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,01 (s, 6H); 5,93 (s, 2H); 6,68 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,06 (txd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 7,85 (d, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 10,39 (s, 1H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 16)

N-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- 10 Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3 se prepara el compuesto n° 16 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736) y de 3-amino-5-metil-6-dimetilaminopiridina (véase el documento GB870027).

Punto de fusión: 145-146°C.

- 15 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 2,78 (s, 6H); 5,91 (s, 2H); 6,91 (m, 2H); 7,06 (txd, 1H); 7,26 (txd, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,88 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 10,39 (s, 1H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 19)

N-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-

- 20 carboxamida

5.1 Ácido 5-fluoro-1-(piridin-4-il)-1*H*-indol-2-carboxílico

- Se calienta durante 2 horas a reflujo una disolución de 2,1 g (7,04 mmoles) de 5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo y de 1,18 g (21,12 mmoles) de potasa en 80 mL de etanol y 2 mL de agua. Después la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se añaden 100 mL de agua y se lleva el pH de la disolución a pH 8 por adición de una disolución de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge un precipitado por filtración que se lava con agua y después se seca a presión reducida. Se obtienen así 1,5 g del producto esperado.

Punto de fusión: 282-283 °C.

- 30 5.2 *N*-[6-(dimetilamino)-5-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(piridin-4-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 19)

- Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3 se prepara el compuesto n° 19 a partir de ácido 5-fluoro-1-(piridin-4-il-metil)-1*H*-indol-2-carboxílico sintetizado en la etapa 5.1 y de 3-amino-5-metil-6-dimetilaminopiridina (véase el documento GB870027).

Punto de fusión: 164-165°C.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,28 (s, 3H); 2,75 (s, 6H); 5,91 (s, 2H); 6,99 (d, 2H); 7,26 (txd, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,85 (s, 1H); 8,36 (s, 1H); 8,49 (d, 2H); 10,39 (s, 1H).

Ejemplo 6 (Compuesto N° 20)

- 5 *N*-[6-(dimetilamino)-5-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3 se prepara el compuesto n° 20 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736) y de 3-amino-5-trifluorometil-6-dimetilaminopiridina.

Punto de fusión: 142-143°C.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,89 (s, 6H); 5,89 (s, 2H); 6,88 (m, 2H); 7,03 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,59 (m, 2H); 8,4 (s, 1H); 8,72 (s, 1H); 10,65 (s, 1H).

- 15 **Ejemplo 7 (Compuesto N° 11)**

N-[(6-acetilamino)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3 se prepara el compuesto n° 11 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736) y de 6-acetilaminopiridina.

Punto de fusión: 252-254°C.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,08 (s, 3H); 5,89 (s, 2H); 6,89 (m, 2H); 7,01 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 8,06 (s, 2H); 8,68 (s, 1H); 10,42 (s, 1H); 10,56 (s, 1H).

Ejemplo 8 (Compuesto N° 21)

- 25 *N*-[(6-metilamino)-2-metil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

8.1 6-metilamino-2-metil-3-aminopiridina (compuesto n° Va)

Se agita durante 6 horas a 20°C en 4 atmósferas de hidrógeno una suspensión de 0,4 g (2,39 mmoles) de 6-metilamino-2-metil-3-nitropiridina (Prace Naukowe Akademii Ekonomicznej imienia Oskara Langego we Wrocławiu (1988), 435, 119-28) y 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% en 50 mL de metanol. La mezcla de reacción se filtra a continuación sobre un tampón de celita y luego se concentra a presión reducida. Se aíslan así 0,33 g del producto esperado, en forma de un aceite que se usará tal como está en la continuación de la síntesis.

8.2 *N*-(6-metilamino)-2-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-

- 35 carboxamida (compuesto n° 21)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3 se prepara el compuesto n° 21 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico

(véase el documento WO2006/072736) y de 6-metilamino-2-metil-3-aminopiridina (Va) preparado en la etapa 8.1.

Punto de fusión: 229-230°C.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,18 (s, 3H); 2,75 (s, 3H); 5,86 (s, 2H); 6,26 (d, 1H); 6,36 (m, 1H); 6,85 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,03 (txd, 1H); 7,13 (txd, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,35 (s, 1H); 7,51 (dxd, 1H); 7,6 (m, 1H); 9,9 (s, 1H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 27)

N-[(6-dimetilamino)-5-fluoropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo n° 3, se prepara el compuesto n° 27 a partir de 0,3 g (1,04 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736) y de 0,3 g (1,57 mmoles) de hidrocloreuro de 6-dimetilamino-5-fluoro-3-aminopiridina (véase el documento WO2004/110986).

Punto de fusión: 158-159°C.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,11 (s, 6H); 5,89 (s, 2H); 6,8 (dxt, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,35 (m, 3H); 7,91 (m, 3H).

Ejemplo 10 (Compuesto N° 28)

N-[(6-dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida.

10.1 6-Dimetilamino-4-trifluorometil-piridin-3-carboxilato de metilo

Se calienta a 100°C durante 1 hora una mezcla de 2,5 g (10,43 mmoles) de 6-cloro-4-trifluorometil-nicotinato de metilo y de 18,4 mL (146 mmoles) de una disolución de dimetilamina al 40% en agua. A continuación se recoge por filtración de la mezcla enfriada un precipitado y se lava con 150 mL de agua. Se aíslan, después de secado a presión reducida, 2,3 g del compuesto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,27 (s, 6H); 3,94 (s, 3H); 6,81 (s, 1H); 8,9 (s, 1H).

10.2 Ácido 6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridin-3-carboxílico

Se agita durante 24 horas a 20°C una mezcla de 2,3 g (9,27 mmoles) de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridina-3-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 10.1, y de 0,78 g (13,9 mmoles) de potasa en 50 mL de metanol y 2 mL de agua. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida. A continuación se añaden 100 mL de agua y la disolución se lava con 100 mL de diclorometano y luego se acidifica a pH 4 por adición de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge por filtración un precipitado que se lava con 50 mL de agua. Se aíslan, después de secado a presión reducida, 1,7 g del compuesto esperado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,19 (s, 6H); 6,9 (s, 1H); 8,75 (s, 1H); 12,87 (pico

ancho, 1H).

10.3 6-Dimetilamino-4-trifluorometil-3-(terbutoxicarbonilamino)piridina

Se agita durante 5 horas a 90°C una mezcla de 1,7 g (7,26 mmoles) de ácido (6-dimetilamino-4-trifluorometil-piridina-3-carboxílico, obtenido en la etapa 10.2, y de 2,03 mL (9,44 mmoles) de difenilfosforilazida y de 2,53 mL (18,15 mmoles) de trietilamina en 23 mL de terbutanol. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida, se recoge con 50 mL de agua y se extrae 3 veces con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen, se lavan con 50 mL de agua, se secan sobre sulfato de sodio y después se concentran a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se aíslan así 0,75 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,39 (s, 9H); 3,07 (s, 6H); 5,91 (pico ancho, 1H); 6,53 (s, 1H); 8,31 (s, 1H).

10.4 Hidrocloruro de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-aminopiridina (amina Vb)

Se agita durante 5 horas a reflujo una disolución de 0,73 g (2,39 mmoles) de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-(terbutoxicarbonilamino)piridina, preparada en la etapa 10.3, en 8,5 mL de ácido clorhídrico 4N en dioxano. A continuación se añaden 200 mL de éter etílico a la mezcla de reacción enfriada. Se recogen 0,6 g de un precipitado por filtración.

Punto de fusión: 198-201°C.

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 3,11 (s, 6H); 7,2 (s, 1H); 7,21 (pico ancho, 2H); 8,09 (s, 1H).

10.5 *N*-[6-dimetilamino)-4-trifluorometil-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto nº 28)

Según un procedimiento similar al descrito en el ejemplo nº 3, se prepara el compuesto nº 28 a partir de 0,3 g (1,04 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (véase el documento WO2006/072736) y de 0,328 g (1,36 mmoles) de hidrocloruro de 6-dimetilamino-4-trifluorometil-3-aminopiridina, descrito en la etapa 10.4.

Punto de fusión: 209-210°C.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 3,2 (s, 6H); 5,86 (s, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,82 (m, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 7,3 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,66 (s, 1H); 8,61 (m, 1H).

La tabla 1 siguiente ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de la fórmula general (I) según la invención.

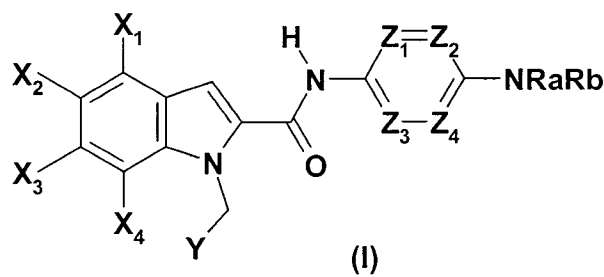
En esta tabla:

- la columna "PF" señala los puntos de fusión de los productos en grados Celsius (°C);

- en la columna "Sal/base", " - " representa un compuesto en forma de base libre, mientras que "HCl" representa un compuesto en forma de hidrocloruro y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base);

- "nPr" representa una cadena propilo lineal, "cicloPr" representa un grupo ciclopipilo y "Ac" representa un grupo acetilo.

Tabla 1



N.º	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	NR _a R _b	PF (°C)	Sal /Base
1	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	225 - 227	-
2	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	232 - 234	HCl (1:1)
3	H, F, H, H	fenilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	246 - 247	-
4	H, F, H, H	fenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	196 - 197	-
5	H, H, F, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	194 - 195	-
6	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, N, CH	N(CH ₃) ₂	190 - 192	-
7	H, F, H, H	2-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	253 - 254	-
8	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHnPr	132 - 134	HCl (1:1)
9	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHciclo Pr	120 - 140	HCl (1:1)
10	H, F, H, H	4-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	208 - 209	-
					228 - 229	HCl (1:1)
11	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHAc	252 - 254	-
12	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	192 - 193	-
13	H, F, H, H	3-fluorofenilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	183 - 185	-
14	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenilo	CH, CH, CH, N	NHAc	293 - 295	-
15	H, F, H, H	3-fluorofenilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	215 - 217	-

N.º	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	NR _a R _b	PF (°C)	Sal /Base
16	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	145 - 146	-
17	H, F, H, H	piridin-4-ilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	217 - 219	-
18	H, F, H, H	piridin-4-ilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	NHCH ₃	218 - 220	-
19	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, C-CH ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	164 - 165	-
20	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, C-CF ₃ , CH, N	N(CH ₃) ₂	142 - 143	-
21	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, C-CH ₃ , N	NHCH ₃	229- 230	-
22	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	239- 241	HCl (1:1)
					169 - 170	-
23	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenilo	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	138 - 139	-
24	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenilo	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	265 - 267	-
25	H, CF ₃ , H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, N, N	N(CH ₃) ₂	268 - 272	HCl (1:1)
26	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	NHCH ₃	220 - 222	-
27	H, F, H, H	3-fluorofenilo	CH, C-F, CH, N	N(CH ₃) ₂	158 - 159	-
28	H, F, H, H	3-fluorofenilo	C-CF ₃ , CH, CH, N	N(CH ₃) ₂	209 - 210	-

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

5 Los compuestos de la invención presentan igualmente características de solubilidad en agua que favorecen una buena actividad *in vivo*.

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

- Cultivo primario de células de ganglios de la raíz dorsal (denominados abreviadamente DRG por sus iniciales en inglés: dorsal root ganglion) de rata:

10 Las neuronas de los DRG expresan de forma natural el receptor TRPV1.

Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se prepararon a partir de ratas pequeñas de un día de edad. Brevemente, después de la disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se ponen de nuevo en suspensión en un medio de cultivo basal de Eagle
15 que contiene 10% de suero de ternera fetal, KCl 25mM, glutamina 2mM, 100 µg/mL de gentamicina y 50 ng/mL de NGF y después se depositan sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina (0,25 x 10⁶ células por cubreobjeto) que se ponen a continuación

en placas de 12 pocillos Corning. Las células se incuban a 37°C en atmósfera humidificada que contiene 5% de CO₂ y 95% de aire. Se añade citosina β -D-arabinosida (1 μ M) 48 horas después de la puesta en cultivo para prevenir el desarrollo de las células no neuronales. Los cubreobjetos se transfieren a las cámaras experimentales para los estudios de análisis de potencial de membrana después de 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología:

Las cámaras de medida (volumen 800 μ L) 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 se perfunden continuamente por gravedad (2,5 mL/min) por medio de un distribuidor de disoluciones que acepta 8 entradas y cuya única salida, constituida por un tubo de polietileno (apertura 500 μ m), se sitúa 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 mediante un micromanipulador piezoeléctrico 3D (Burleigh, PC1000). Las corrientes globales (potencial de membrana fijado a -60 mV) se registran con un amplificador Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster City, California), conectado a un PC controlado por los programas informáticos de Pclamp8 (Axon Instrument). Las trazas de corriente se registran sobre papel y se digitalizan simultáneamente (frecuencia de muestreo 15 a 25 Hz) y se graban en el disco duro del PC.

La aplicación de una disolución micromolar de capsaicina provoca 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 entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un período de control (estabilización de la respuesta de capsaicina sola), los compuestos que se van a ensayar se aplican solos a una concentración dada (concentración 10nM o 1nM) con una duración de 4 a 5 minutos, a lo largo de los cuales se realizan varios ensayos de capsaicina + compuesto (obtención de la inhibición máxima). Los resultados se expresan en % de inhibición de la respuesta de la capsaicina de control.

Los porcentajes de inhibición de la respuesta de capsaicina (1microM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a la concentración de 0,1nM (véase el ejemplo en la tabla 2).

Por lo tanto, los compuestos de la invención son antagonistas eficaces *in vitro* de los receptores de tipo TRPV1.

Tabla 2

N° de compuesto	% de inhibición en el pinzamiento del DRG
1	53% (1nM)
12	100% (1nM)
17	60% (10nM)
19	33 % (10nM)

Ensayo de irritación de la córnea en ratones

El carácter irritante de la capsaicina se aprecia fácilmente a nivel de la córnea ya que 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 pequeña de capsaicina (2 µL con una concentración 160µM) a la superficie de la córnea de un animal entraña varios comportamientos estereotipados ligados a la irritación y que son fáciles de indexar. Entre estos, se nota: guiño de ojo, frotamiento del ojo instilado con 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 recluido en un rincón con los pelos erizados y no desarrolla ningún signo observable de sufrimiento. Se puede concluir que la duración de la acción de la capsaicina a estas dosis es inferior a 2 minutos.

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 25mM en DMSO, y se diluye para el uso final en suero fisiológico con Tween 80 al 10%. Parece, a partir de los estudios de control, 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 25mM, y diluido para su uso final en suero fisiológico con Tween 80 al 10% a la concentración más alta de 500µM, se administra por aplicación local en la superficie de la córnea con un volumen de 2 µL, 10 minutos antes de aplicar la capsaicina. El animal recibe la instilación ocular de 2 µL de una disolución de capsaicina 160µM preparada como se ha indicado anteriormente. En el transcurso de una observación de 2 minutos después de la instilación, se cuenta el número de frotamientos del ojo instilado con la pata anterior ipsilateral para cada animal.

Para un grupo dado, el porcentaje de protección se calcula como sigue:

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

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).

5 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 3):

Tabla 3

Nº de compuesto	%P (500µM)
1	23 %

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

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

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

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

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

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para la preparación de un medicamento destinado a prevenir y/o a tratar los trastornos ginecológicos como la vulvodinia, los dolores ligados a la salpingitis y a las dismenorreas.

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

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

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

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

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

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

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

35 Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas blandas o duras, polvos, gránulos y disoluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual, bucal, 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.

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

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

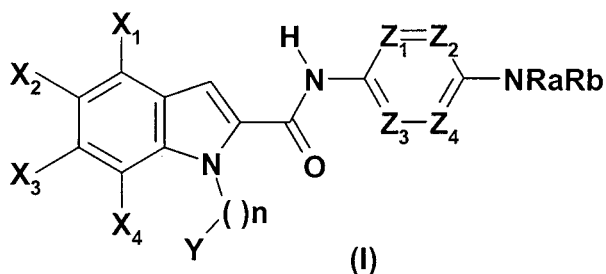
Dichas formas unitarias se dosifican para permitir una administración diaria de 0,001 a 30 mg de principio activo por kg de peso corporal, según la forma galénica.

15 Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosis mayores o menores, dichas dosis no están fuera del alcance de la invención. Según la práctica habitual, la dosis apropiada para cada paciente la determina el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I):



en la que:

- 5 - X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , fluoroalcoxilo C_1-C_6 , nitro o ciano;
- 10 - X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6 -O-, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , fluoroalcoxilo C_1-C_6 , nitro o ciano;
- 15 - X_3 y X_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6 -O-, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$, aril-alquilenos C_1-C_6 o arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , fluoroalcoxilo C_1-C_6 , nitro o ciano;
- 20 - Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno al menos a un átomo de nitrógeno y correspondiendo uno al menos a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presentes en el ciclo, definido como nitrógeno en
- 25
- 30

posición 1, opcionalmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio;

- n es igual a 0, 1, 2 ó 3;
- 5 - Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6-O -, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo C_1-C_6 , tiol, $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$, aril-alquilenos C_1-C_6 o arilo, estando el arilo y el aril-alquilenos C_1-C_6 opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , fluoroalcoxilo C_1-C_6 , nitro o ciano;
- 10 - Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6-O -, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro;
- 15 - Rc representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6-O -, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$, $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_4 , $NR_3CONR_1R_2$, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , fluoroalcoxilo C_1-C_6 , nitro o ciano;
- 20 - R_1 y R_2 , representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , aril-alquilenos C_1-C_6 o arilo; o R_1 y R_2 forman juntos, con el átomo de nitrógeno que les soporta, un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino, azepino, morfolino, tiomorfolino, piperazino u homopiperazino, estando este grupo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo;
- 25 - R_3 y R_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo;
- 30 - R_3 y R_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo;
- 35 - R_3 y R_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo;

- R₅ representa un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, aril-alquilenos C₁-C₆, arilo o heteroarilo;
 - R₆ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆,
5 cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, -S(O)-alquilo C₁-C₆, -S(O)₂-alquilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilenos C₁-C₆, heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;
 - R₇ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, cicloalquil C₃-C₇-alquilenos C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-
10 alquilenos C₁-C₆-O-, fluoroalcoxilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilenos C₁-C₆ o heteroarilo;
- pudiendo estar el o los átomos de nitrógeno del compuesto de la fórmula general (I) en forma oxidada;
- en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 15
2. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado porque X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.
- 20
3. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 2, caracterizado porque X₁ y X₄ representan un átomo de hidrógeno; X₂ y X₃ se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo fluoroalquilo C₁-C₆.
- 25
4. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo C(R₆), correspondiendo dos de entre ellos al menos a un grupo C(R₆); estando el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presentes en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de
30 referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R₆ y R₇ tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.
- 35
5. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque Z₁ y Z₂ representan un grupo C(R₆) y Z₃ y Z₄ representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R₆ a un átomo de hidrógeno.

6. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 4, caracterizado porque Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno en posición 1, opcionalmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1.

7. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 6, caracterizado porque Z_1 y Z_2 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_3 y Z_4 , independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno de entre Z_3 y Z_4 a un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo- C_1-C_6 o fluoroalquilo- C_1-C_6 .

8. Compuesto de la fórmula (I) según la reivindicación 7, caracterizado porque Z_4 representan un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno de otro, un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo C_1-C_6 .

9. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque n es igual a 1.

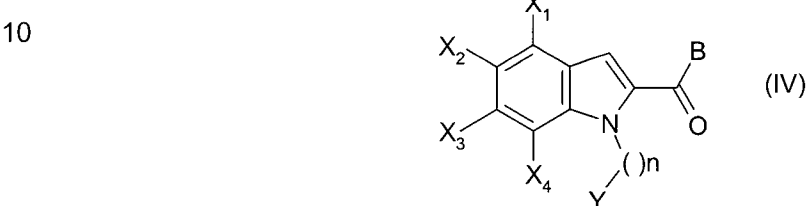
10. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o varios átomos de halógeno.

11. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque R_a y R_b representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6-O -, pudiendo estar R_a y R_b opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos R_c idénticos o diferentes uno de otro; R_c representa un grupo alcoxilo C_1-C_6 , NH_2 o hidroxilo.

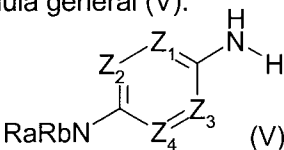
35

12. Compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque Ra y Rb representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, pudiendo estar Ra y Rb opcionalmente sustituidos con uno o varios grupos Rc idénticos o diferentes uno de otro; Rc representa un grupo oxo.

13. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):

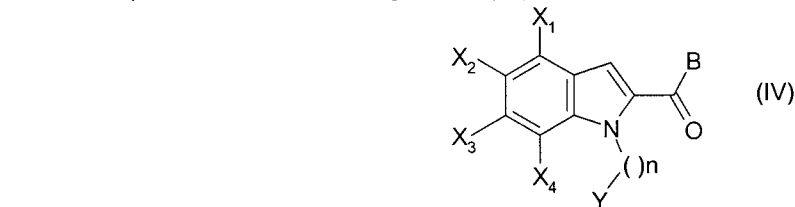


15 en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro, con una amina de la fórmula general (V):



20 en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en un disolvente.

14. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general (IV):

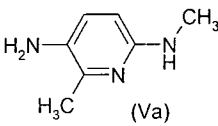


30 en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son tal como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo, con una amina de la fórmula general (V):

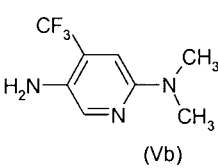


en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, R_a y R_b son tales como se han definido en la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en presencia de un agente de acoplamiento y de una base en un disolvente.

5 15. Compuesto de la fórmula (Va):



10 16. Compuesto de la fórmula (Vb):



15 17. Medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, o también un hidrato o un solvato del compuesto de la fórmula (I).

20 18. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato o un solvato de este compuesto, así como al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 19. Utilización de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1 .

30 20. Utilización de un compuesto de la fórmula (I), según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o a tratar el dolor, la inflamación, los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, los trastornos respiratorios, la psoriasis, el prurito, las irritaciones dérmicas, de los ojos o de las mucosas, el herpes, el zona, o a tratar la depresión o la diabetes.

35

RESUMEN

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I): en la que X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos; X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6 -O-, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos; X_3 y X_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6 -O-, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , ciano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalquilo C_1-C_6 , $-S(O)$ -alquilo C_1-C_6 , $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_6 , $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$, aril-alquilenos C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo opcionalmente sustituidos; Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$; n es igual a 0, 1, 2 ó 3; Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido; R_a y R_b representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxilo C_1-C_6 , cicloalquil C_3-C_7 -alquilenos C_1-C_6 -O-, fluoroalcoxilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo, pudiendo estar R_a y R_b opcionalmente sustituidos; en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2007/001250

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV. C07D401/12	A61K31/435	A61P25/00	A61P29/00	A61P17/00
A61P3/00	A61P15/00	A61P13/00	A61P31/00	A61P11/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED				
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
A	WO 2006/072736 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 13 July 2006 (2006-07-13) the whole document			1-14, 17-20
A	WO 2005/028445 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; FLETCHER STEPHEN ROBERT [GB]; HOLLINGWORTH G) 31 March 2005 (2005-03-31) the whole document			1-14, 17-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.				
* Special categories of cited documents :				
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance				
E earlier document but published on or after the international filing date				
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)				
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means				
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention				
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone				
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.				
Z document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 4 décembre 2007			Date of mailing of the international search report 12/12/2007	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Fritz, Martin	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2007/001250

78

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072736 A	13-07-2006	AR 052450 A1	21-03-2007
		AU 2006204405 A1	13-07-2006
		EP 1841737 A1	10-10-2007
		FR 2880625 A1	14-07-2006
		KR 20070094833 A	21-09-2007
		US 2007259946 A1	08-11-2007
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

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001250

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
INV. C07D401/12 A61P3/00	A61K31/435 A61P15/00	A61P25/00 A61P13/00	A61P29/00 A61P31/00	A61P17/00 A61P11/00
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, WPI Data, CHEM ABS Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
A	WO 2006/072736 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 13 juillet 2006 (2006-07-13) le document en entier			1-14, 17-20
A	WO 2005/028445 A (MERCK SHARP & DOHME [GB]; FLETCHER STEPHEN ROBERT [GB]; HOLLINGWORTH G) 31 mars 2005 (2005-03-31) le document en entier			1-14, 17-20
☐ 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			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
4 décembre 2007			12/12/2007	
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 Fritz, Martin	

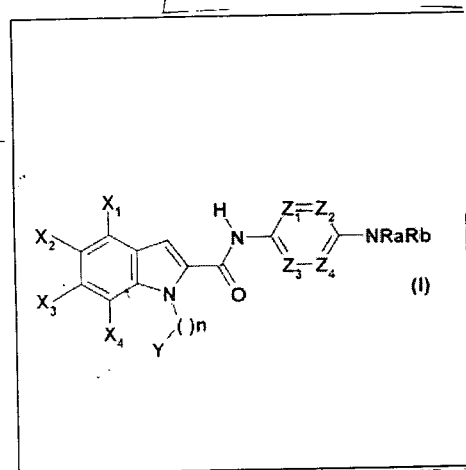
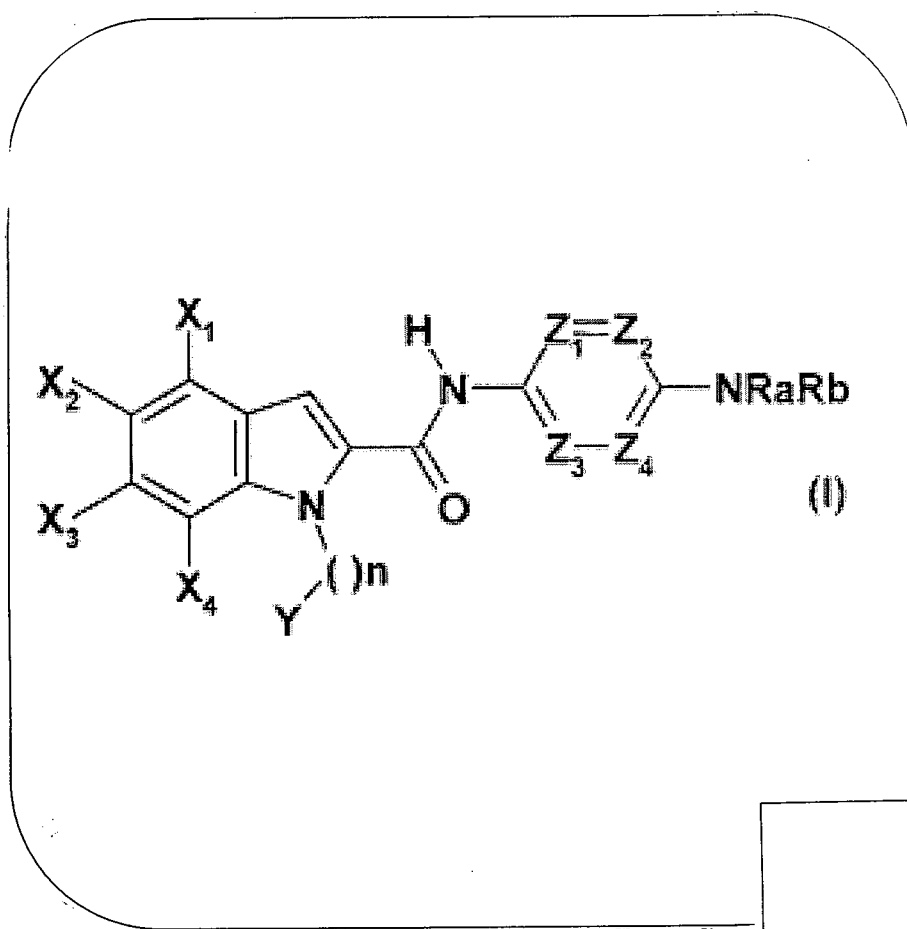
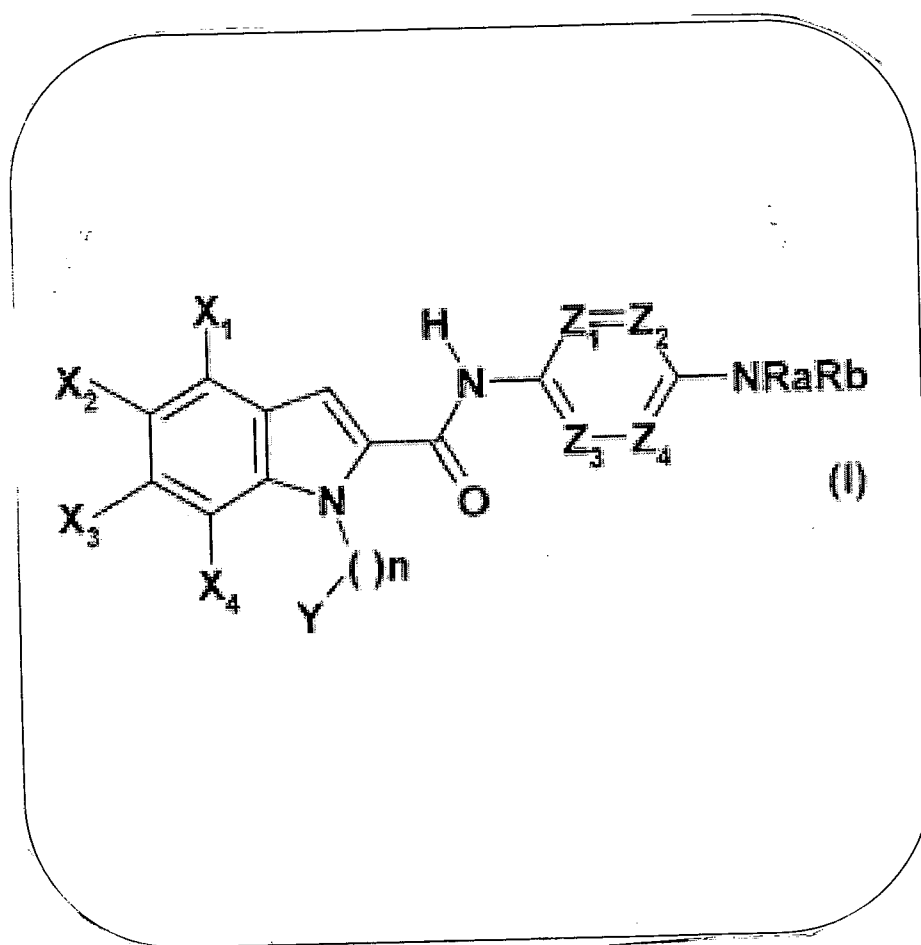
RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2007/001250

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2006072736 A	13-07-2006	AR 052450 A1	21-03-2007
		AU 2006204405 A1	13-07-2006
		EP 1841737 A1	10-10-2007
		FR 2880625 A1	14-07-2006
		KR 20070094833 A	21-09-2007
		US 2007259946 A1	08-11-2007
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



Para distinguir: "Carne, pescado, aves y caza; extractos de carne; frutas y legumbres en conserva, secas y cocidas; jaleas, mermeladas, compotas; huevos, leche y productos lácteos; aceites y grasas comestibles", productos comprendidos en la clase 29 de la Clasificación Internacional de Niza.

Titular: PRODUCTOS NATURALES DE LA SABANA S.A. - LA ALQUERÍA S.A.

Dirección: Sin Establecer

Domicilio: Bogotá D.C. - Colombia

Vigencia: Diez (10) años contados a partir de la fecha de la presente resolución.

Certificado Nº:

ARTÍCULO CUARTO: Notifíquese personalmente a los doctores Ernesto Cavellier Franco, apoderado de la sociedad solicitante; y Enrique Aranguren Laurens y Andrés Leonardo Montealegre González, apoderados de las sociedades opositoras, o a quienes hagan sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándoles copia de la misma, advirtiéndoles que contra ella proceden los recursos de reposición, ante la Jefe de la División de Signos Distintivos, y el de apelación, ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de la notificación.

ARTÍCULO QUINTO: Asignar número de certificado al derecho concedido, previa la anotación en el Registro de la Propiedad Industrial.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dado en Bogotá, D.C., a los

La Jefe de la División de Signos Distintivos,

Zoraida Fonseca
Paola María Posada Cuello

Nombre
Dirección
Ciudad

Emesio Cavellier Franco
Cra. 9 No. 74 - 08 Of. 504
Bogotá D.C.

Enrique Aranguren Laurens
Cra. 13 No. 93 - 19 Of. 202
Bogotá D.C.

Andrés Leonardo Montealegre González
Calle 64 No. 3 - 41
Bogotá D.C.

83

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,062
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002769- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08 Dep. 2020 NUECREACION:
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

660 14775-841-081-4

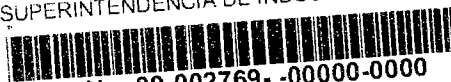
84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 2,942
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002769- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08 Dep: 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

060 14775-841-081-4

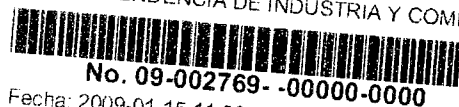
85

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 310
FECHA : ENERO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002769-00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218933	05/01/2009	89,730,020.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	12,000.00
TOTAL :			\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 14775-841-081-4

86

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,138
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002769- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYli Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 86

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	102218922	13/01/2009	61,689,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	998 VALOR COMPLEMENTO TARIFA A#D ANTR
TOTAL :			\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Do 14775-841-081-4

87

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-002769- -00000-0000

Fecha: 2009-01-15 11:50:08

Dep. 2020 NUECREACIONI

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 86

comercio
DENCIA

REQUISITOS MIN

ADMISSION 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 ☐

Sando Balguera
Firma Responsable

Fecha ENE 15-08

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

87

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI AVENTIS

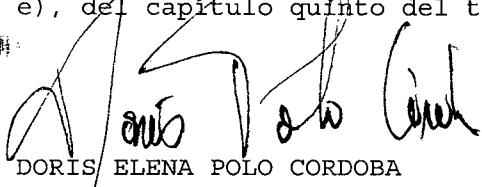
REFERENCIA	Radicación No.	9 2769
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/001250
	Fecha inicio fase nacional	24/02/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3167

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 13 MAR. 2009
adpall