



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Q F
OK
26/8

Delegatura de Propiedad Industrial

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

División de Nuevas Creciones



SOLICITUD

PCT

PATENTE DE INVENCION

09-8274

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE N-(AMINO-HETEROARIL)-1 H-HINDOL-2-CARBOXAMIDAS,

SU PREPARACION Y SU 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. 09-008274- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE

Eve: 379 FASENACIONALI

Folios: 160

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.

☐ Capítulo I.

SOLICITUD DE:

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: SANOFI-AVENTIS

sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174, Avenue de France,

F-75013, París,

Francia

Domicilio: París,

Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

C.E.

☐

NIT

☐

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.

☒

C.E.

☐

NIT

☐

Otro

☐

Cual

Número

438.019

T.P

31.929

4

INVENTOR (ES)

(72)

1. Laurent DUBOIS

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

F-75013 París,

Francia

3. André MALANDA

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

F-75013 París,

Francia

5. Catherine GILLE

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

F-75013 París,

Francia

2. Yannick EVANNO

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

F-75013 París,

Francia

4. David MACHNIK

c/o Sanofi-Aventis,

Département Brevets,

174, avenue de France,

F-75013 París,

Francia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/FR2007/001316

Publicación Internacional No. WO 2008/015335 A1

Fecha: 30 de julio de 2007

Fecha: 7 de febrero de 2008

6

Título (54)

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

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/014

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		FR	31 de julio de 2006	0606988

9

Comprobante de pago No.: 09-3,079

Fecha: 14 de enero de 2009

Comprobante de pago No.: 09-3,114

Fecha: 14 de enero de 2009

Comprobante de pago No.: 09-3,115

Fecha: 14 de enero de 2009

Comprobante de pago No.: 09-3,116

Fecha: 14 de enero de 2009

Comprobante de pago No.: 09-3,117

Fecha: 14 de enero de 2009

Comprobante de pago No.: 09-3,118

Fecha: 14 de enero de 2009

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.

☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$125.000.oo

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes, si fuere el caso.

☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

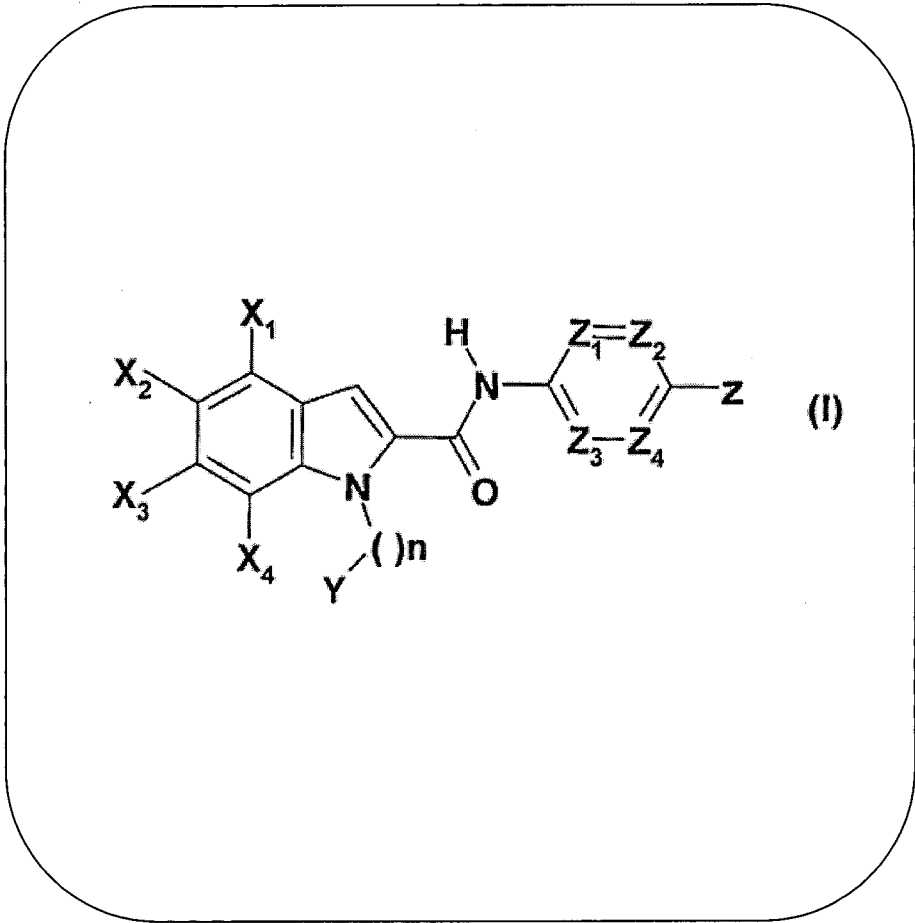
☒ Arte final 12x12

☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/015335 A1

Descripción:

Páginas 44 en el idioma original

Páginas 48 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Traducción Al Español De Los Anexos Presentados Junto Con El Informe Del Examen Preliminar Internacional.

4. ☒ Extracto de publicación.

**SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

1475
7604

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

F-75013 Paris, Francia, hereby ratify the patent

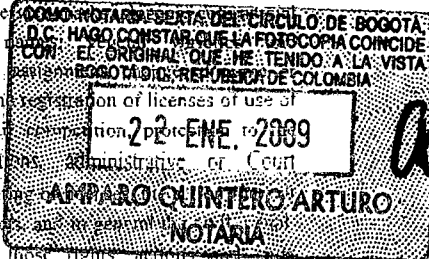
application No. 05,057,645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª No. 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.

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 4^a No. 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time

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 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; appellations of names, trade emblems, domain names, geographical indications, denominations of origin; its renewal, modification, extension, domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to consumer, oppositions or observations administrative or Court cancellation, nullity, infringement, grants of rights, trade secrets, and administrative suits relating to these rights, actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



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

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

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

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

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. - République Française
- Le présent acte public
- 2. - a été signé par M. Markus Jacobi
- 3. - agissant en qualité de NOTAIRE
- 4. - est revêtu du sceau de la Cour

ATTESTE

21 JUIN 2008

- 5. - à Paris
- 6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel
- 7. - Sous N° 81902/2005
- 8. - Sceau

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 ENE. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

f

CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

K. L. ASSOCIÉS

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

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

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

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

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)

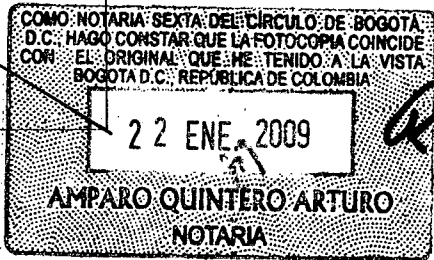


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
2. Le présent acte public
3. a été signé par
4. agissant en qualité de
est revêtu du sceau/cachet de/du

5. à
7. par
8. N°
9. Sceau/cachet :

Attesté
6. le
10. Signature :



24. 43 11. 11. E
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
- Le présent acte public
2. - a été signé par *M^e Koenig*
3. - agissant en qualité de *Notaire*
4. - est revêtu du sceau de *A. au. E. L. D. E.*
5. - à Paris
6. - le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81.203*
9. - Sceau
- Le. *[Signature]*

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 ENE. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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.

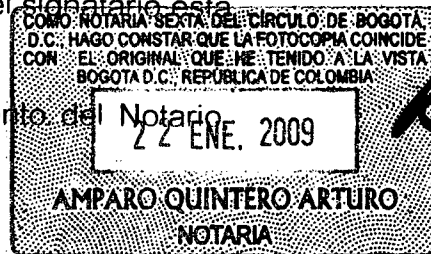
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

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

El Notario
(Firma – sello)

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

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RECIBI EL
9 DE SEPT. DEL 2005
del Ministerio de Justicia



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

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

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

Certifica

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

Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

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

MARIA EUGENIA SANINT
 TRADUCTORA OFICIAL
 BOGOTÁ D.C. No. 671-83
 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

[Firma manuscrita]
 BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
 22 ENE. 2009
 AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA

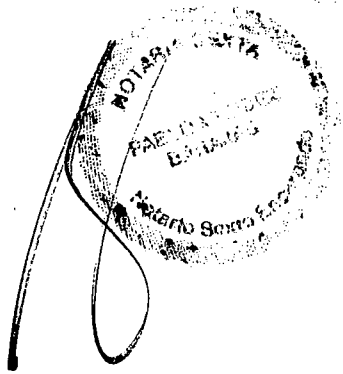
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIORES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Sant

IDENTIFICADOS CON C.C. No. (A)

ES UN(A) AUTENTICO(S)

12 JUL 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

ucs
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

Sant
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

22 ENE. 2009

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLÉE 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
7 février 2008 (07.02.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/015335 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 401/14 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)

Paris (FR). GILLE, Catherine [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : KUGEL, Dominique; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2007/001316

(22) Date de dépôt international : 30 juillet 2007 (30.07.2007)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0606988 31 juillet 2006 (31.07.2006) 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
Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
EVANNO, Yannick [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR). MALANDA, André [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis,
Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013
Paris (FR). MACHNIK, David [FR/FR]; c/o sanofi-aven-
tis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013

(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.

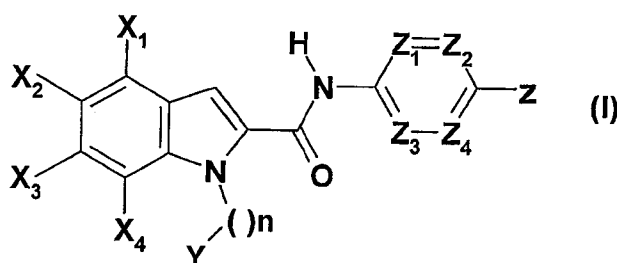
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, 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).

Publiée :

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

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

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



(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I) : wherein Z₁, Z₂, Z₃, and Z₄ represent, independently of one another, a nitrogen atom or a C(R₆) group, at least one of which corresponds to a nitrogen atom and at least one of which corresponds to a C(R₆) group, n is equal to 0, 1, 2 or 3, Y represents an optionally substituted aryl or heteroaryl, and Z represents a cyclic amine bound by the nitrogen atom of formula , in the base or acid addition salt state, and in the hydrate or solvate state. The invention also concerns a preparation method and a therapeutic application.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I) : dans laquelle 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); n est égal à 0, 1, 2 ou 3; Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué; Z représente une aminé cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule ; 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 2008/015335 A1

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

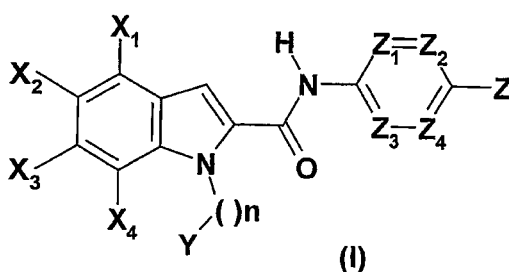
L'invention a pour objet des composés dérivés de *N*-(amino-hétéroaryl)-1*H*-indole-2-carboxamides, qui présentent une activité antagoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

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

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

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

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



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 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 -cycloalcoyle, 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 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 ;

- X₃ et X₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, 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 choisi 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 ;
- 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
- 10 azote de référence est substitué par un groupe oxo ou thio ;
- 15 n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;
- Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, hydroxyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, 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 l'aryle-C₁-C₆-alkylène étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substitutants choisi 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 ;
- 20 Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



- 30 dans laquelle A représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;
- B représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;
- L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ;
- 35 l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₀ ou R₁₁.
- les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

- 13
- 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, aryle ou hétéroaryle ; ou R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidinyne, 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 ;
- 5 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 ;
- 10 R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle ;
- 15 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-cycloalcoxyle, 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 ;
- 20 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle ;
- R₈, R₉ et R₁₀ sont définis tels que :
- deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;
- 25 deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;
- R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;
- R₈ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;
- R₉ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;
- 30 R₁₁ 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, hydroxyle, COOR₆, C(O)NR₁R₂, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi un
- 35 halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;
- R₁₂ représente un atome de fluor, un groupe C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué par un groupe R₁₃, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène,

- C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-cycloalk-1,1-diyle, C₃-C₇-hétérocycloalk-1,1-diyle éventuellement substitué sur un atome d'azote par un groupe R₁₁, C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoyle, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂,
 5 hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué 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, C₃-C₇-cycloalcoyle, C₁-C₆-fluoroalcoyle, nitro ou cyano ;
- 10 R₁₃ représente un C₁-C₆-alcoyle, C₃-C₇-cycloalcoyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle.

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

- 15 Dans les composés de formule générale (I), le ou les atomes de soufre peuvent être sous forme oxydée (S(O) ou S(O)₂).

- A titre d'exemples non limitatifs d'amines Z, on peut citer l'aziridine, l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, l'azépine, la morpholine, la thiomorpholine, la pipérazine,
 20 l'homopipérazine, les azabicyclo[3.3.0]octanes, les octahydrofuropyrroles, les octahydropyrrolopyrroles, l'octahydroindole, l'octahydroisoindole, les octahydropyrrolopyridines, la décahydroquinoléine, la décahydroisoquinoléine, les décahydronaphthyridines, l'octahydropyridopyrazine, les azabicyclo[3.1.0]hexanes, les azabicyclo[3.2.0]heptanes, les azabicyclo[3.1.1]heptanes, les diazabicyclo[2.2.1]heptanes,
 25 les azabicyclo[3.2.1]octanes, les diazabicyclo[3.2.1]octanes, les azabicyclo[3.3.1]nonanes.

- 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
 30 groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle.

- 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 d'halogène ou un
 35 groupe C₁-C₆-alkyle ou C₁-C₆-fluoroalkyle.

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, X₂, X₃ et X₄ sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène, de fluor ou de

chlore ou un groupe méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle, trifluorométhyle, thiométhyle, $-S(O)_2CH_3$.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatrième sous-
5 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels
 X_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ;
 X_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle,
 C_1-C_6 -fluoroalkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle ;
 X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou
10 d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoyle, NR_1R_2 , C_1-C_6 -
thioalkyle ;
 R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1-C_6 -alkyle.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un cinquième sous-
15 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels
 X_1 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle ;
 X_2 représente un atome d'hydrogène, de fluor ou de chlore ou un groupe méthyle,
isopropyle, tertiobutyle, trifluorométhyle, $-S(O)_2CH_3$;
 X_3 et X_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, de fluor ou
20 de chlore ou un groupe méthyle, éthyle, isopropyle, tertiobutyle, trifluorométhyle,
-O-isopropyle, NR_1R_2 , thiométhyle ;
 R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe méthyle.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un sixième sous-groupe
25 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 éventuellement substitué
par R_7 lorsque l'atome de carbone en position 2 ou 4 par rapport à cet azote de référence
30 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 septième sous-
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_3 représentent
35 un groupe $C(R_6)$ et Z_2 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 huitième sous-
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z_1 et Z_3 représentent

un groupe C(R₆) et Z₂ et Z₄ représentent un atome d'azote ; R₆ correspondant à un atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un neuvième sous-
5 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels 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
10 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).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dixième sous-
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z₄ représente un
15 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 tels que définis dans la formule générale (I).

20 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) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle,
25 C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoyle.

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
30 C(R₆) ; R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, trifluorométhyle ou méthoxy.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un treizième sous-
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels n est égal à 1.
35

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatorzième sous-
groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels 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 ou NR₁R₂ ;

R₁ et R₂ forment 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

5 hétéroaryle.

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 phényle ou un pyridinyle, le phényle étant éventuellement substitué par un groupe choisi

10 parmi un atome de fluor ou un groupe méthyle ou NR₁R₂ ;

R₁ et R₂ forment ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe pyrrolidinyle.

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

15 Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



dans laquelle A représente un groupe C₁-C₄-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;

20 B représente un groupe C₁-C₄-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;

L représente une liaison ou un atome d'oxygène ;

l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un

25 groupe R₁₂ ;

R₈ et R₉ sont définis tels que :

deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ; ou

deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ; ou

R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ;

30 R₁₂ représente un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;

R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle.

35 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

- Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un
- 5 groupe R_{12} ;
 R_{12} représente un groupe NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hydroxyle ;
 R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
 R_3 représente un atome d'hydrogène ;
 R_5 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle.

10

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dix-huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
- 15 l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un groupe R_{12} ;
 R_{12} représente un groupe NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hydroxyle ;
 R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
- 20 R_3 représente un atome d'hydrogène ;
 R_5 représente un groupe tertibutyle.

- 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
- 25 Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
les atomes de carbone de l'azétidine étant éventuellement substitués par un groupe hydroxyle ;
les atomes de carbone de la pyrrolidine étant éventuellement substitués par un groupe
- 30 NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hydroxyle ; l'atome d'azote de la pyrrolidine pouvant être sous forme N-oxyde ;
 R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
 R_3 représente un atome d'hydrogène ;
 R_5 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle.

35

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingtième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;

- les atomes de carbone de l'azétidine étant éventuellement substitués par un groupe hydroxyle ;
 les atomes de carbone de la pyrrolidine étant éventuellement substitués par un groupe NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hydroxyle ; l'atome d'azote de la pyrrolidine pouvant être sous forme
- 5 N-oxyde ;
 R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
 R_3 représente un atome d'hydrogène ;
 R_5 représente un groupe tertibutyle.

- 10 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
 Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



- 15 dans laquelle A représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;
 B représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_7$ -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;
 L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ;
 20 l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R_{10} ou R_{11} .
 les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre, R_{12} représentant un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle éventuellement substitué par un groupe R_{13} , NR_1R_2 , NR_3COOR_5 ;
 R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
 25 groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle ;
 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle ;
 R_5 représente un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkyle ;
 R_8 , R_9 et R_{10} sont définis tels que :
 deux groupes R_8 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -
 30 alkylène ; ou
 deux groupes R_9 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -
 alkylène ; ou
 R_8 et R_9 peuvent former ensemble une liaison ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylène ; ou
 R_8 et R_{10} peuvent former ensemble une liaison ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylène ; ou
 35 R_9 et R_{10} peuvent former ensemble une liaison ou un groupe $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alkylène ;
 R_{11} étant tel que défini dans la formule générale (I).

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

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



5

dans laquelle A représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ;
l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₁.

10 les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

R₁₁ et R₁₂ étant tels que définis dans la formule générale (I).

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-troisième sous-
15 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z représente un groupe azétidinyle, pyrrolidinyle, pipéridinyle, azépinyne, morpholinyle, thiomorpholinyle, pipérazinyle, homopipérazinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ; R₁₂ étant tel que défini dans la formule générale (I).

20

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-quatrième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels Z représente un groupe pyrrolidinyle, pipéridinyle, morpholinyle, pipérazinyle, ce groupe étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de
25 l'autre ; R₁₂ représentant un groupe C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué par un groupe R₁₃, NR₁R₂, NR₃COOR₅ ;

R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ;

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ;

30 R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle.

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

35

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un vingt-sixième 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 ; 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
- 5 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) ; et/ou
- n est égal à 1 ; et/ou
- 10 Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



- dans laquelle A représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;
- B représente un groupe C₁-C₇-alkylène ;
- 15 L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₁.
- les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;
- R₁₁ et R₁₂ étant tels que définis dans la formule générale (I).
- 20 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, on peut citer les composés suivants :
1. N-[6-(((R)-3-terbutoxycarbonylamino)-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 - 25 2. N-[6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 3. N-[6-((R)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 4. N-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-
 - 30 carboxamide
 5. N-[6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 6. N-[4-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 - 35 7. N-[6-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide
 8. N-[5-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

9. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-6-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide
10. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)-4-méthylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 11. *N*-[5-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
12. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[3-(pyrrolidin-1-yl)benzyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
13. *N*-[6-(piperidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
- 10 carboxamide
14. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide
15. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(6-méthylpyridin-2-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
- 15 16. *N*-[4-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
17. Chlorhydrate (1:1) de *N*-[6-(morpholin-4-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
18. *N*-[4-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-
- 20 indole-2-carboxamide
19. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(2-méthylpyridin-4-yl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide
20. *N*-[6-(1-oxy-pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 25 21. *N*-[2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
22. *N*-[6-(3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
23. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-indole-2-
- 30 carboxamide
24. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
25. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 35 26. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)méthyl]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamide
27. *N*-[2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

28. *N*-[6-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
29. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-(3-fluorobenzyl)-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide
- 5 30. *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-(3-fluorobenzyl)-6-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide
31. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(benzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
32. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4,6-diméthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 10 33. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-terbutyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
34. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-isopropyloxy-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
35. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-méthylsulfonyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
- 15 carboxamide
36. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-diméthylamino-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
37. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-méthylthio-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 20 38. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
39. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-7-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
40. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-
- 25 carboxamide
41. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
42. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 30 43. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-chloro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
44. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
45. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-4-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- 35 46. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
47. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-méthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

48. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-isopropyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
49. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-terbutyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
50. *N*-[6-(azétidin-1-yl)pyridin-3-yl]-6-éthyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
51. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-isopropyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
52. *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
53. *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)-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 :

- 15 - C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une chaîne carbonée pouvant 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 ;
- 20 - 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 ;
- 25 - un cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un hétérocycloalkyle : un groupe cyclique de 3 à 7 chaînons contenant de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi O, S ou N ;
- un cycloalk-1,1-diyle ou un hétérocycloalk-1,1-diyle : un groupe du type



- 30 où D est un groupe cycloalkyle ou hétérocycloalkyle ;
- 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 ;
- 35 - un cycloalcoyle : un radical -O-cycloalkyle où le groupe cycloalkyle 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'exemple, 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, quinoxalinyle ;
 - 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
5 le procédé illustré par le schéma 1 qui suit.

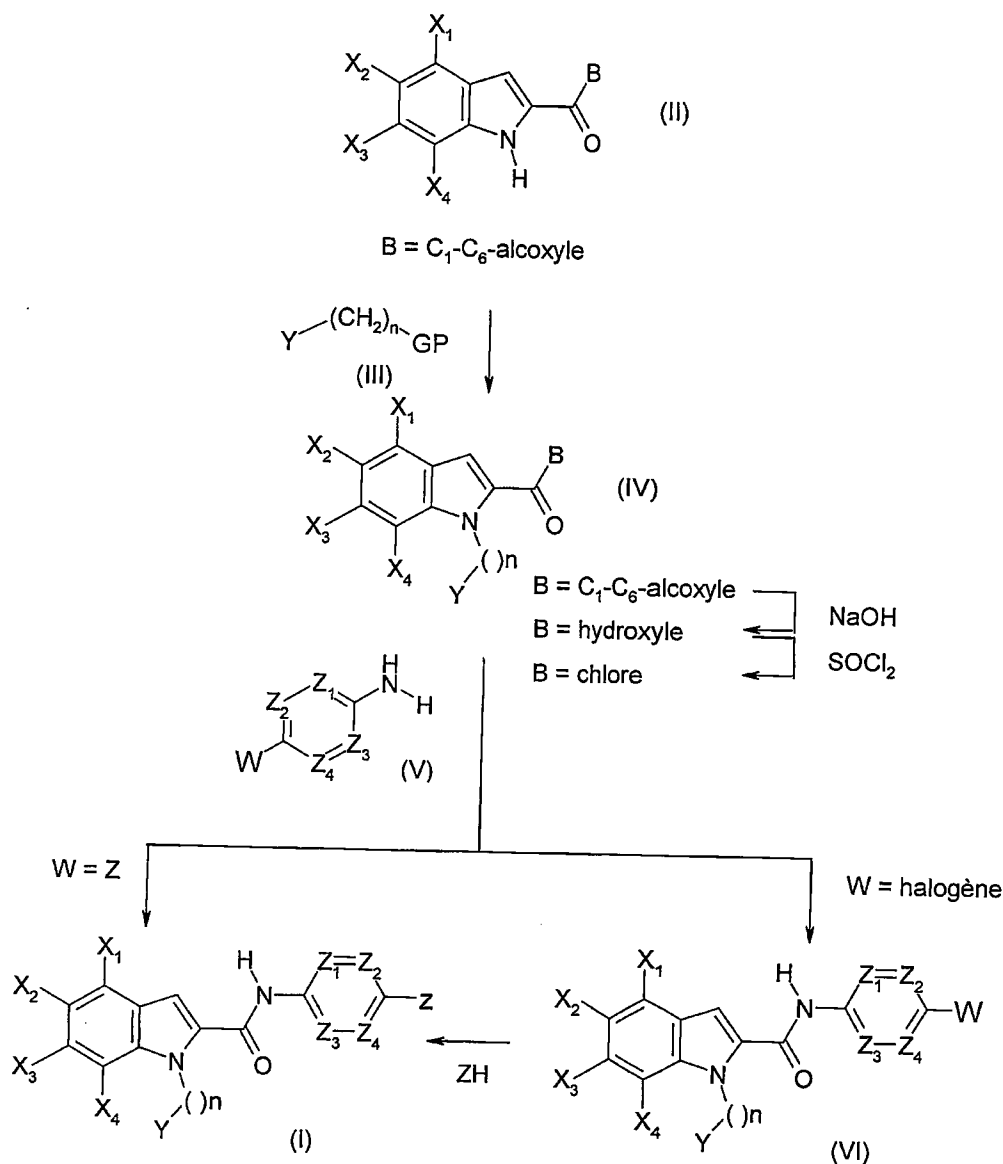
Selon le schéma 1, les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par
réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X_1, X_2, X_3, X_4 sont tels que
définis dans la formule générale (I) et B représente un groupe C_1-C_6 -alcoxyle, avec un
10 composé de formule générale (III),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

Les composés de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce ou préparés
15 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).

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
20 réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydruide 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).

25 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
30 solution dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne (O.
Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28).

Schéma 1



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

28

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 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.

Les composés de formule générale (I) et (VI) peuvent ensuite être obtenus, par exemple, par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un atome de chlore, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et W représente un atome d'halogène, tel qu'un chlore, un brome ou un iode, ou à une amine cyclique Z telle que définie dans la formule générale de (I), dans un solvant tel que le dichloroéthane, le toluène ou le tétrahydrofuranne.

Les composés de formule générale (I) et (VI) peuvent également être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (IV) où B est un groupe hydroxyle, tel qu'obtenu ci-dessus, avec une amine de formule générale (V), dans laquelle Z_1, Z_2, Z_3 et Z_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) et W représente un atome d'halogène, tel qu'un chlore, un brome ou un iode, ou à une amine cyclique Z tel que défini dans la formule générale de (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, ou en présence d'un agent de couplage tel que le *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide, en présence de *N*-1-hydroxybenzotriazole, dans un solvant tel que le diméthylformamide. Dans le cas où W représente un atome d'halogène, on obtient un composé de formule générale (VI). Dans le cas où W représente une amine cyclique Z telle que définie dans la formule générale de (I), on obtient un composé de formule générale (I).

Le composé de formule générale (I) peut également être obtenu par réaction d'un composé de formule générale (VI) où W représente un atome d'halogène, en présence d'une amine de formule ZH dans laquelle Z est une amine cyclique telle que définie dans la formule générale (I), sans solvant ou dans un solvant tel que la *N*-méthylpyrrolidinone, ou bien par application d'une méthode de *N*-arylation catalysée telle que celle décrite par J. Hartwig (J.F. Hartwig, *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371-1375), de préférence sous atmosphère inerte, en présence d'une base telle le bis-triméthylsilylamidure de lithium en présence d'une source de palladium en quantité catalytique, tel que le diacétate de palladium, et d'une quantité catalytique d'un ligand du palladium, telle qu'une phosphine, le tout en solution dans un solvant tel que le diméthoxyéthane (DME).

29

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , 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 X_1 , X_2 , X_3 et /ou X_4 ,
5 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.

Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 , représentent un groupe $C(O)NR_1R_2$, 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 ,
10 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
15 lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 et/ou R_6 représentent un groupe C_1 - C_6 -thioalkyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

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
20 lesquelles Y est substitué par un groupe C_1 - C_6 -thioalkyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.

Les composés de formule générale (I) dans lesquelles Z_1 , Z_2 , Z_3 et/ou Z_4 représentent un groupe $C-R_6$ correspondant à un groupe $C-OH$, peuvent être obtenus au départ des composés de formule générale (I) correspondants, dans lesquelles Z_1 , Z_2 , Z_3 et/ou Z_4
25 représentent un groupe $C-R_6$ correspondant à un groupe C_1 - C_6 -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 NR_1R_2 , NR_3COR_4 ou $NR_3SO_2R_5$, peuvent être obtenus à partir
30 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 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.

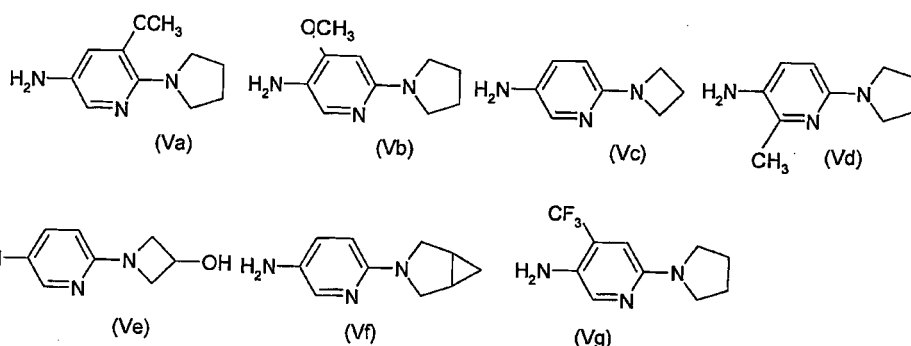
Les composés de formules générales (I), (II) et (IV), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 et/ou X_4 ,
35 représentent un groupe NR_1R_2 , NR_3COR_4 ou $NR_3SO_2R_5$, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (I), (II) et (IV) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , et/ou 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 $SO_2NR_1R_2$ 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 (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 (WO07/010144, 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, *Heterocycles* **1977**, 6(12), 1999 - 2004, *J.Chem.Soc. Perkin trans 1*, **1973** (1) 68-69, JP07/051121, WO05035526, WO07/011284, WO04/062665, GB870027, US4104385).

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



Les amines de formules (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) peuvent être préparées, par exemple selon le procédé décrit dans l'exemple n°5, par substitution nucléophile aromatique d'un précurseur 6-chloropyridine, éventuellement substitué (Va : par un groupe 5-méthoxy, Vb : par un groupe 4-méthoxy, Vd : par un groupe 2-méthyl, Vg : par un groupe 4-trifluorométhyl) avec une amine, telle que la pyrrolidine, par exemple dans un solvant tel que l'éthanol. L'accès aux amines Va-g peut ensuite nécessiter la réduction d'un groupe nitro, par exemple, par hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur tel que le palladium sur charbon, ou par toutes autres méthodes connues de l'homme de l'art, de réduction d'un groupe nitro en amine. Les amines de formules (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) ont été préparées à l'état de poudre ou d'huile, à l'état de

base ou de sel d'addition à un acide. Le tableau 1 rassemble les données RMN ¹H de ces amines.

Tableau 1

N°	R.M.N. ¹ H, δ (ppm):
Va	Dans le CDCl ₃ , δ (ppm): 2,5 (m, 4H) ; 3,23 (pic élargi, 2H) ; 3,49 (m, 4H) ; 3,91 (s, 3H) ; 5,90 (s, 1H) ; 7,71 (s, 1H).
Vb	Dans le DMSO D ₆ , δ (ppm): 1,81 (m, 4H) ; 3,29 (m, 4H) ; 3,71 (s, 3H) ; 4,52 (pic élargi, 2H) ; 6,61 (s, 1H) ; 7,16 (s, 1H).
Vc	Dans le DMSO D ₆ , δ (ppm): 2,21 (m, 2H) ; 3,78 (m, 4H) ; 4,42 (pic élargi, 2H) ; 6,20 (d, 1H) ; 6,89 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H).
Vd	Dans le CDCl ₃ , δ (ppm): 1.89 (m, 4H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,98 (pic élargi, 2H) ; 3,31 (m, 4H) ; 6,03 (d, 1H) ; 6,82 (d, 1H).
Ve	Dans le DMSO D ₆ , δ (ppm): 3,49 (m, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 4,48 (pic élargi, 3H) ; 5,48 (pic élargi, 1H) ; 6,22 (d, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H).
Vf	Dans le DMSO D ₆ , δ (ppm): 0,2 (m, 1H) ; 0,66 (m, 1H) ; 1,6 (m, 2H) ; 3,11 (m, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 4,32 (pic élargi, 2H) ; 6,25 (d, 1H) ; 6,99 (d, 1H) ; 7,55 (s, 1H).
Vg	Dans le DMSO D ₆ , δ (ppm): 2 (m, 4H) ; 3,52 (m, 4H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,49 (pic élargi, 2H) ; 7,92 (s, 1H); forme chlorydrate 1:1

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 2. 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-[[*(R)*-3-terbutoxycarbonylamino]-pyrrolidin-1-yl]-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
5 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.

10 1.2 *N*-{6-[(*R*)-3-terbutoxycarbonylamino]pyrrolidin-1-yl]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 0,47 g (1,64 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (obtenu à l'étape 1.1), de 0,5 g (1,8 mmole) de 3-amino-6-[(*R*)-3-terbutoxycarbonylamino]-pyrrolidin-1-yl]pyridine
15 (JP2004175739) et de 0,85 g (1,64 mmole) de tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (PYBOP) dans 20 mL de dichlorométhane, 0,85 mL (4,91 mmoles) de diisopropyléthylamine. Le mélange est agité 12 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 15 mL d'une solution saturée en
20 hydrogénocarbonate de sodium et 20 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide résultant est ensuite trituré dans l'éther éthylique. On obtient 0,788 g d'un solide qui est séché sous pression réduite.

25 Point de fusion : 207 – 209 °C

R.M.N. ¹H (DMSO *D*₆), δ (ppm): 1,49 (s, 9H) ; 1,85 (sext, 1H) ; 2,1 (sext, 1H) ; 3,2 (m, 4H) ; 4,09 (m, 1H) ; 5,88 (s, 2H) ; 6,41 (d, 1H) ; 7,04 (m, 7H) ; 7,61 (m, 2H) ; 7,8 (dxd, 1H) ; 8,31 (d, 1H) ; 10,19 (s, 1H).

30 **Exemple 2 (Composé N°2)**

N-[6-(pyrrolidin-1-yl)-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 0,402 g (1,4 mmole)
35 d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 0,274 g (1,68 mmole) de 3-amino-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridine (WO02/48152) dans 10 mL de diméthylformamide sec, 0,28 mL (1,68 mmole) de diéthylcyanophosphonate. Le mélange

est agité dix 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

5 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 0,527 g d'un solide qui est séché sous pression réduite.

Point de fusion : 199 – 201 °C

10 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,9 (m, 4H) ; 3,3 (m, 4H) ; 5,82 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 7,04 (m, 6H) ; 7,51 (m, 2H) ; 7,77 (dxd, 1H) ; 8,3 (d, 1H) ; 10,25 (s, 1H)

Exemple 3 (Composé N°4)

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

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

On ajoute à une solution, agitée à 20°C sous atmosphère d'argon, de 4,48 g (34,89 mmoles) de 6-chloro-3-aminopyridine dans 317 mL de toluène, 23,8 mL (47,57 mmoles)

20 d'une solution 2M de triméthylaluminium dans le toluène. On porte ensuite la solution à 120°C et on ajoute en plusieurs fois 10 g (31,71 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (WO2006/024776). Le mélange réactionnel est chauffé 4 heures à reflux puis est refroidi à 0°C. On additionne 15 mL d'eau au milieu réactionnel, que l'on extrait ensuite avec 2 fois 200 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques

25 sont réunies et lavées deux fois avec 50 mL d'eau et une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu est trituré dans 100 mL d'éther éthylique, on filtre et on recueille 10 g de produit attendu sous la forme d'une poudre.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 5,9 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,05 (txd, 1H) ; 7,2 (txd, 1H) ;

30 7,32 (m, 1H) ; 7,58 (m, 4H) ; 8,25 (d, 1H) ; 8,79 (s, 1H) ; 10,79 (s, 1H)

3.2 *N*-[6-(azétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n°4)

A un mélange, agité à 0°C sous atmosphère d'argon, de 0,7 g (1,76 mmole) de *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide, préparé à l'étape

35 3.1, de 0,123 g (2,11 mmoles) d'azétidine, de 8 mg (0,04 mmole) de palladium diacétate et de 19,5 mg (0,04 mmole) de (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-

(dicyclohexylphosphino)ferrocenyl]éthyliditerbutylphosphine dans 1,8 mL de diméthoxyéthane sec et dégazé sont additionnés 4,2 mL (4,2 mmoles) d'une solution de bis-triméthylsilylamidure de lithium 1M dans le tétrahydrofurane. Le réacteur est fermé puis chauffé 16 heures à 100°C. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 50 mL d'eau. On ajoute lentement 5 mL d'une solution molaire d'acide chlorhydrique puis 50 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Le mélange est extrait deux fois avec 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois par 50 mL d'une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. Le solide résultant est ensuite trituré dans 20 mL d'isopropanol chaud, recueilli par filtration puis recristallisé dans un mélange d'éthanol et de méthanol. On recueille par filtration 0,31 g d'un solide séché sous pression réduite. Point de fusion : 227 – 228 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,25 (pent, 2H) ; 3,9 (t, 4H) ; 6,01 (s, 2H) ; 6,35 (d, 1H) ; 6,89 (m, 2H) ; 7,01 (txd, 1H) ; 7,12 (txd, 1H) ; 7,19 (q, 1H) ; 7,34 (s, 1H) ; 7,52 (m, 2H) ; 7,82 (dxd, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 10,28 (s, 1H).

Exemple 4 (Composé N°7)

20

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

On chauffe durant 20 minutes dans un four microonde réglé à 200°C sous 300 watt, un mélange de 0,4 g (1,01 mmole) de *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide préparé à l'étape 3.1 et 0,81 mL (10,06 mmoles) de 3-hydroxypyrrolidine dans 1,2 mL de *N*-méthylpyrrolidinone. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 50 mL d'eau. On recueille un solide par filtration que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. Le solide résultant est ensuite recristallisé dans un mélange de méthanol et de dichlorométhane. On recueille par filtration 0,22 g d'un solide séché sous pression réduite.

Point de fusion : 229 – 230 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,9 (m, 1H) ; 2,04 (m, 1H) ; 3,3-3,47 (m, 4H) ; 4,49 (s, 1H) ; 4,92 (s, 1H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,47 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,05 (txd, 1H) ; 7,12 (txd, 1H) ; 7,31 (q, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,82 (dxd, 1H) ; 8,37 (s, 1H) ; 10,22 (s, 1H).

Exemple 5 (Composé N°8)

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

5

5.1 3-méthoxy-5-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)pyridine

On chauffe à 100°C durant 4 heures une solution de 3 g (15,91 mmoles) de 2-chloro-3-méthoxy-5-nitropyridine et 2 mL (23,86 mmoles) de pyrrolidine dans 30 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite
10 puis repris dans 100 mL d'eau et extrait trois fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies puis lavées deux fois par 50 mL d'eau puis une fois avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. On isole ainsi 3,47 g du composé attendu sous la forme d'une poudre orangée.

15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,9 (m, 4H) ; 3,79 (m, 4H) ; 3,88 (s, 3H) ; 7,62 (s, 1H) ; 8,69 (s, 1H).

5.2 3-méthoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-4-aminopyridine (composé Va)

Une suspension de 3,4 g (15,54 mmoles) de 3-méthoxy-5-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)-
20 pyridine, obtenu à l'étape 5.1, et de 0,33 g de palladium sur charbon 10% dans 40 mL d'éthanol est agitée 5 heures à 20°C sous 5,6 bars d'hydrogène. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur un tampon de célite, concentré sous pression réduite puis purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,9 g du composé attendu qui sera utilisé tel quel dans la
25 suite de la synthèse.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,5 (m, 4H) ; 3,23 (pic élargi, 2H) ; 3,49 (m, 4H) ; 3,91 (s, 3H) ; 5,90 (s, 1H) ; 7,71 (s, 1H).

5.3 *N*-[5-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 8)

On agite durant 15 minutes à 20°C une solution de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 1.1, de 0,33 g (1,74 mmole) de *N*-(3-diméthylaminopropyl)-*N'*-éthylcarbodiimide et de 0,23 g (1,74 mmole) de *N*-1-hydroxybenzotriazole dans 10 mL de diméthylformamide. On ajoute ensuite au milieu
35 réactionnel 0,43 g (2,26 mmoles) du composé (Va) préparé à l'étape 5.2. Le mélange réactionnel est ensuite agité 12 heures à 20°C puis concentré sous pression réduite, versé sur 100 mL d'eau et extrait deux fois avec 100 mL d'acétate d'éthyle. Les phases

organiques sont réunies puis lavées deux fois par 50 mL d'eau puis une fois avec 50 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,3 g du composé attendu.

Point de fusion : 172 – 174 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,85 (m, 4H) ; 3,61 (m, 4H) ; 3,78 (s, 3H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,07 (txd, 1H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,31 (q, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,58 (m, 3H) ; 8,08 (s, 1H) ; 10,3 (s, 1H).

10

Exemple 6 (Composé N°16)

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

15

6.1 4-méthoxy-5-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridine

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.1 à partir de 5,4 g (28,64 mmoles) de 2-chloro-4-méthoxy-5-nitropyridine (WO03/080610) et de 4,53 g (63 mmoles) de pyrrolidine. Le produit obtenu est, dans ce cas, purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 3 g du produit attendu.

20

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,17 (m, 4H) ; 3,65 (m, 4H) ; 4,07 (s, 3H) ; 5,79 (s, 1H) ; 8,98 (s, 1H).

6.2 4-méthoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-5-aminopyridine (Composé Vb)

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.2 à partir de 1,5 g (6,72 mmoles) de 4-méthoxy-5-nitro-2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridine, obtenu à l'étape 6.1, et de 0,15 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 1,25 g du produit attendu.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,81 (m, 4H) ; 3,29 (m, 4H) ; 3,71 (s, 3H) ; 4,52 (pic élargi, 2H) ; 6,61 (s, 1H) ; 7,16 (s, 1H).

30

6.3 *N*-[4-méthoxy-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 16)

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 0,424 g (2,09 mmoles) de 4-méthoxy-2-(pyrrolidin-1-yl)-5-aminopyridine, obtenue à l'étape 6.1 (Composé Vb). On isole ainsi 0,59 g du produit attendu.

35

Point de fusion : 196 – 198 °C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,01 (m, 4H) ; 3,49 (m, 4H) ; 3,91 (s, 3H) ; 5,86 (m, 3H) ; 6,79 (dxd, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,02 (m, 2H) ; 7,23 (m, 2H) ; 7,34 (dxd, 1H) ; 7,9 (m, 1H) ; 8,85 (s, 1H).

5

Exemple 7 (Composé N°20)

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

- 10 On agite pendant 24 heures à 20°C une solution de 0,5 g (1,16 mmole) de *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°2 préparé selon la méthode décrite dans l'exemple 2) et de 0,31 g (1,27 mmole) d'acide métachloroperbenzoïque (70%) dans 20 mL de dichlorométhane. On ajoute 100 ml de dichlorométhane au mélange réactionnel qui est ensuite lavé
- 15 successivement avec 20 mL d'une solution saturée en carbonate de sodium puis 3 fois avec 20 mL d'eau, séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Le produit obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,23 g du produit attendu.

- 20 Point de fusion : 140 – 143 °C

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 2,1 (m, 2H) ; 2,35 (m, 2H) ; 3,31 (m, 2H) ; 4,08 (m, 2H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,04 (txd, 1H) ; 7,2 (txd, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,62 (m, 2H) ; 8,41 (m, 2H) ; 8,8 (s, 1H) ; 10,91 (s, 1H)

25 **Exemple 8 (Composé N°21)**

N-[2-(pyrrolidin-1-yl)-pyrimidin-5-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 2-(pyrrolidin-1-yl)-5-aminopyrimidine (US20060281772).
- 30

Point de fusion : 220 – 222 °C

- R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 1,97 (m, 4H) ; 3,51 (m, 4H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,05 (txd, 1H) ; 7,16 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 8,61 (s, 2H) ;
- 35 10,32 (s, 1H).

Exemple 9 (Composé N°27)

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

5

9.1 2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyridine

On chauffe 2 heures à 110°C une suspension de 0,5 g (2,9 mmoles) de 6-chloro-3-nitro-2-picoline, de 0,73 mL (8,69 mmoles) de pyrrolidine et de 0,8 g (5,79 mmoles) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression
10 réduite puis versé sur 100 mL d'eau. On recueille par filtration un solide que l'on sèche pour obtenir 0,55 g du produit attendu sous la forme d'un solide jaune qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

9.2 2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-3-aminopyridine (composé n° Vd)

15 On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.2 à partir de 0,55 g (2,65 mmoles) de 2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyridine, préparé à l'étape 9.1, et de 0,1 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 0,34 g du produit attendu qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,89 (m, 4H) ; 2,23 (s, 3H) ; 2,98 (pic élargi, 2H) ; 3,31 (m,
20 4H) ; 6,03 (d, 1H) ; 6,82 (d, 1H).

9.3 *N*-[2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (Composé n° 27)

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 5.3 à partir de 0,4 g (1,39 mmole)
25 d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 0,32 g (1,81 mmole) de 2-méthyl-6-(pyrrolidin-1-yl)-3-aminopyridine (composé n° Vd), décrit à l'étape 9.2. On isole ainsi 0,3 g du produit attendu.

Point de fusion : 213 - 214 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,92 (m, 4H) ; 2,21 (s, 3H) ; 3,49 (m, 4H) ; 5,88 (s, 2H) ;
30 6,29 (d, 1H) ; 6,87 (d, 1H) ; 6,92 (d, 1H) ; 7,05 (txd, 1H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,38 (m, 2H) ;
7,39 (s, 1H) ; 7,52 (d, 1H) ; 7,67 (m, 1H) ; 9,91 (s, 1H).

Exemple 10 (Composé N°24)

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

5

10.1 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.1 à partir de 7 g (42,83 mmoles) de 2-chloro-5-nitropyridine et 5,75 g (51,4 mmoles) de chlorhydrate de 3-azétidinol. Dans ce cas, on ajoute également 13 g (128,45 mmoles) de triéthylamine. On isole ainsi 8 g du produit attendu.

10

Point de fusion : 175 - 176 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,85 (m, 2H) ; 4,36 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,88 (d, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 8,18 (dxd, 1H) ; 8,92 (s, 1H).

15 10.2 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine (Composé Ve)

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.2 à partir de 5,5 g (28,18 mmoles) de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine, préparé à l'étape 10.1, et de 0,5 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 4,5 g du produit attendu sous la forme de cristaux violets.

20 Point de fusion : 148 - 150 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,49 (m, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 4,48 (pic élargi, 3H) ; 5,48 (pic élargi, 1H) ; 6,22 (d, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H).

25 10.3 *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°24)

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 0,35 g (2,09 mmoles) de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine, obtenu à l'étape 10.2 (Composé Ve).

30

Point de fusion : 199 - 200 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,67 (m, 2H) ; 4,13 (m, 2H) ; 4,58 (m, 1H) ; 5,61 (m, 1H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,42 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 7,18 (txd, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,88 (dxd, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H).

35

Exemple 10 (Composé N°24)

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

5

10.1 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.1 à partir de 7 g (42,83 mmoles) de 2-chloro-5-nitropyridine et 5,75 g (51,4 mmoles) de chlorhydrate de 3-azétidinol. Dans ce cas, on ajoute également 13 g (128,45 mmoles) de triéthylamine. On isole ainsi 8 g du produit attendu.

10

Point de fusion : 175 - 176 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,85 (m, 2H) ; 4,36 (m, 2H) ; 4,62 (m, 1H) ; 5,88 (d, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 8,18 (dxd, 1H) ; 8,92 (s, 1H).

15 10.2 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine (Composé Ve)

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.2 à partir de 5,5 g (28,18 mmoles) de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-nitropyridine, préparé à l'étape 10.1, et de 0,5 g de palladium sur charbon à 10%. On obtient ainsi 4,5 g du produit attendu sous la forme de cristaux violets.

20 Point de fusion : 148 - 150 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,49 (m, 2H) ; 3,98 (m, 2H) ; 4,48 (pic élargi, 3H) ; 5,48 (pic élargi, 1H) ; 6,22 (d, 1H) ; 6,91 (d, 1H) ; 7,58 (s, 1H).

25 10.3 *N*-[6-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°24)

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (exemple 1.1) et de 0,35 g (2,09 mmoles) de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine, obtenu à l'étape 10.2

30 (Composé Ve).

Point de fusion : 199 - 200 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,67 (m, 2H) ; 4,13 (m, 2H) ; 4,58 (m, 1H) ; 5,61 (m, 1H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,42 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 7,18 (txd, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,58 (m, 2H) ; 7,88 (dxd, 1H) ; 8,39 (s, 1H) ; 10,35 (s, 1H).

35

Exemple 11 (Composé N°53)

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

5

11.1 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluorométhyl)pyridine-3-carboxylate de méthyle

On chauffe à 100°C, pendant 3 heures, un mélange de 2,5 g (10,43 mmoles) de 6-chloro-4-trifluorométhyl-nicotinate de méthyle, de 2,88 g (20,87 mmoles) de carbonate de potassium et de 2,61 mL (31,3 mmoles) de pyrrolidine dans 90 mL de diméthylformamide. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite puis repris dans 100 mL d'eau. On recueille, par filtration, un précipité que l'on lave avec 150 mL d'eau. On isole, après séchage sous pression réduite, 2,5 g du composé attendu. R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 2,11 (m, 4H) ; 3,61 (pic élargi, 4H) ; 3,93 (s, 3H) ; 6,69 (s, 1H) ; 8,89 (s, 1H).

15

11.2 Acide 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluorométhyl)pyridine-3-carboxylique

On agite pendant 24 heures à 20°C un mélange de 2,5 g (9,12 mmoles) de 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluorométhyl)pyridine-3-carboxylate de méthyle, obtenu à l'étape 11.1, et de 0,76 g (13,67 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 ajouts 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, 2,2 g du composé attendu. R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,99 (s, 4H) ; 3,51 (pic élargi, 4H) ; 6,71 (s, 1H) ; 8,72 (s, 1H).

25

11.3 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-trifluorométhyl-3-(terbutoxycarbonylamino)pyridine

On chauffe pendant 5 heures à 90°C un mélange de 2,2 g (8,45 mmoles) d'acide 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluorométhyl)pyridine-3-carboxylique, obtenu à l'étape 11.2, de 2,37 mL (10,99 mmoles) de diphénylphosphorylazide et de 2,95 mL (21,14 mmoles) de triéthylamine dans 25 mL de terbutanol. Le mélange réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite, repris avec 50 mL d'eau puis 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 1,05 g du produit attendu. R.M.N. ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,53 (s, 9H) ; 2,09 (m, 4H) ; 3,51 (m, 4H) ; 6,2 (pic élargi, 1H)

35

42

; 6,52 (s, 1H) ; 8,39 (pic élargi, 1H).

11.4 Chlorhydrate de 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-trifluorométhyl-3-aminopyridine (amine Vg)

On agite pendant 5 heures à reflux une solution de 1 g (3,02 mmoles) de 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-trifluorométhyl-3-(terbutoxycarbonylamino)pyridine, préparée à l'étape 11.3, dans 11 mL d'acide chlorhydrique 4N dans le dioxane. On ajoute ensuite 200 mL d'éther éthylique au mélange réactionnel refroidi. On recueille 0,8 g d'un précipité par filtration.

Point de fusion : 207 – 209 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2 (m, 4H) ; 3,52 (m, 4H) ; 7,1 (s, 1H) ; 7,49 (pic élargi, 2H) ; 7,92 (s, 1H).

11.5 N-[6-(pyrrolidin-1-yl)-4-trifluorométhylpyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide (composé n° 53)

On procède suivant la méthode décrite à l'étape 5.3, à partir de 0,3 g (1,04 mmole) d'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxylique (exemple 1.1), de 0,363 g (1,36 mmole) et de chlorhydrate de 6-(pyrrolidin-1-yl)-4-trifluorométhyl-3-aminopyridine, préparée à l'étape 11.4, en présence de 0,22 mL (1,57 mmole) de triéthylamine.

Point de fusion: 170 - 171 °C ;

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,99 (m, 4H) ; 3,49 (m, 4H) ; 5,87 (s, 2H) ; 6,7 (s, 1H) ; 6,86 – 7,22 (m, 4H) ; 7,31 (m, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,57 (dxd, 1H) ; 7,65 (m, 1H) ; 8,11 (s, 1H).

Exemple 12 (Composé N°28)

25 N-[6-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1H-indole-2-carboxamide

12.1 2-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-nitropyridine

On agite à température ambiante durant 36 heures une suspension de 0,2 g (1,26 mmole) de 2-chloro-5-nitropyridine, de 0,166 g (1,39 mmole) de chlorhydrate de 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexane (*Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, 15(8) 2093), et de 0,52 g (3,78 mmoles) de carbonate de potassium dans 5 mL de diméthylformamide. Le mélange est ensuite versé sur 5 mL d'eau puis extrait 3 fois avec 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,22 g du produit attendu que l'on utilise tel quel dans la suite de la synthèse.

12.2 2-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-aminopyridine (Vf)

On procède suivant la méthode utilisée à l'exemple 5.2 à partir de 0,2 g (0,97 mole) de 2-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-nitropyridine, décrit à l'étape 12.1, et de 0,5 g de palladium sur charbon à 10%. On isole ainsi 0,1 g du produit attendu qui sera utilisé tel quel dans l'étape suivante.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 0,2 (m, 1H) ; 0,66 (m, 1H) ; 1,6 (m, 2H) ; 3,11 (m, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 4,32 (pic élargi, 2H) ; 6,25 (d, 1H) ; 6,99 (d, 1H) ; 7,55 (s, 1H).

12.3 *N*-[6-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 28).

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de 0,15 g (0,52 mmole) de l'acide 5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique et de 0,1 g (0,57 mmole) de 2-(3-aza-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-5-aminopyridine, préparé à l'étape 12.2. On isole ainsi 0,17 g du produit attendu.

Point de fusion : 193 – 195 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 0,02 (m, 1H) ; 0,51 (m, 1H) ; 1,47 (m, 2H) ; 3,41 (d, 2H) ; 5,67 (s, 2H) ; 6,25 (d, 1H) ; 6,69 (m, 2H) ; 6,83 (m, 1H) ; 6,93 (m, 1H) ; 7,1 (m, 1H) ; 7,15 (s, 1H) ; 7,31 (dxd, 1H) ; 7,39 (m, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 8,11 (s, 1H) ; 10,03 (s, 1H).

20 **Exemple 13 (Composé N°29)**

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

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de l'acide 5-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique (WO2006/072736) et de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine, préparé à l'étape 10.2 de l'exemple 10 (Composé Ve).

Point de fusion : 194 – 196 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,68 (m, 2H) ; 4,17 (m, 2H) ; 4,59 (m, 1H) ; 5,6 (d, 1H) ; 5,93 (s, 2H) ; 6,42 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,09 (txd, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,55 (m, 2H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,88 (d, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 10,41 (s, 1H).

Exemple 14 (Composé N°30)

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

- 5 On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de d'acide 6-trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique et de 2-(3-hydroxyazétidin-1-yl)-5-aminopyridine, préparé à l'étape 10.2 de l'exemple 10 (Composé Ve).

Point de fusion : 253 – 255 °C

- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 3,67 (m, 2H) ; 4,17 (m, 2H) ; 4,59 (m, 1H) ; 5,6 (d, 1H) ;
 10 6,0 (s, 2H) ; 6,42 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,09 (txd, 1H) ; 7,36 (m, 1H) ; 7,47 (d, 1H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,85 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H) ; 8,06 (s, 1H) ; 8,33 (s, 1H) ; 10,41 (s, 1H).

Exemple 15 (Composé N°23)

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

15.1 Acide 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-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-
 20 4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (WO2007/010144) 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.

- 25 On obtient ainsi 1,5 g du produit attendu.

Point de fusion : 282 – 283 °C

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

- On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 2 à partir de 0,7 g (2,59 mmoles)
 30 d'acide 5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, obtenu à l'étape 15.1, et de 0,4 g (3,11 mmoles) de 2-chloro-5-aminopyridine. On isole 0,41 g de produit attendu.

Point de fusion : 244 – 246 °C

15.3 *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°23)

On procède suivant la méthode décrite dans l'exemple 3.2 à partir de 0,4 g (1,05 mmole) de *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide, obtenu à l'étape 15.2, et de 2,63 mL (31,51 mmoles) de pyrrolidine. On isole 0,24 g du produit attendu.

Point de fusion : 255 – 257 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,92 (m, 4H) ; 3,38 (m, 2H) ; 5,92 (s, 4H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,0 (d, 2H) ; 7,16 (txd, 1H) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,81 (m, 1H) ; 8,31 (s, 1H) ; 8,48 (d, 2H) ; 10,22 (s, 1H).

Exemple 16 (Composé N°14)

N-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide

16.1 Acide 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

On procède suivant la méthode décrite à l'exemple 15.1 à partir de 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (WO07/010144). Le produit obtenu est utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

16.2 *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède suivant la méthode décrite à l'exemple 3.1 à partir de 0,5 g (1,56 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, préparé à l'étape 16.1, et de 0,22 g (1,72 mmole) de 2-chloro-5-aminopyridine. On isole par cette méthode 0,5 g du produit attendu qui est utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

16.3 *N*-[6-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n° 14)

On procède suivant la méthode décrite à l'exemple 4 à partir de 0,5 g (1,16 mmole) de *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-1-[(pyridin-4-yl)-méthyl]-5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxamide, obtenu à l'étape 16.2, et de 2,91 mL (34,82 mmoles) de pyrrolidine. Le mélange est placé dans un tube à pression que l'on chauffe 50 minutes à 170 °C sous 200 watts, au moyen d'un four microonde. Le mélange est ensuite concentré sous pression réduite, repris par 100 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite lavée deux fois avec 30 mL d'eau puis une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate

de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol. On isole ainsi 0,24 g du produit attendu.

Point de fusion : 248 – 250 °C

- 5 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,95 (m, 4H) ; 3,41 (m, 4H) ; 5,98 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 7,59 (m, 2H) ; 7,73 (d, 1H) ; 7,81 (d, 1H) ; 8,19 (s, 1H) ; 8,32 (s, 1H) ; 8,49 (d, 2H).

Exemple 17 (Composé N°22)

10

N-[6-(3-aza-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-pyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide

- On chauffe durant 90 minutes dans un four microonde réglé à 150°C sous 150 watt, un mélange de 0,2 g (0,5 mmole) de *N*-[6-chloropyridin-3-yl]-5-fluoro-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide préparé à l'étape 3.1, de 0,0806 g (0,6 mmoles) de 3-aza-bicyclo[3.2.0]heptane (*J.Med.Chem.* 1967, 10(4), 621) et de 0,0564 g (1,01 mmole) de potasse dans 0,5 mL de *N*-méthylpyrrolidinone. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans 20 mL d'eau. Le mélange est extrait par trois fois 30 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 30 mL d'eau, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite. Le solide résultant est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange de *n*-heptane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 35 mg du produit attendu.
- 15
- 20

Point de fusion : 163 – 165 °C

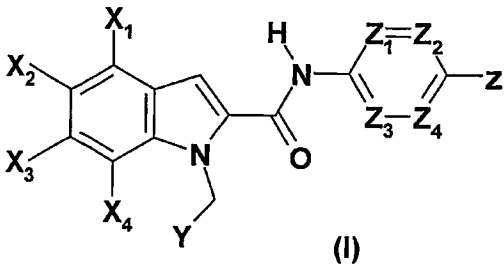
- R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,71 (m, 2H) ; 2,23 (m, 2H) ; 3,02 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 3,63 (d, 2H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,62 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,05 (txd, 1H) ; 7,16 (txd, 1H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,54 (dxd, 1H) ; 7,6 (m, 1H) ; 7,88 (dxd, 1H) ; 8,4 (s, 1H) ; 10,3 (s, 1H).
- 25

- Le tableau 2 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (I) selon l'invention.
- 30

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, alors que « HCl » représente un composé sous forme de chlorhydrate et le rapport entre parenthèses est le rapport (acide:base).
 - « t-Bu » correspond à un groupe tertiobutyle, « iPr » à un groupe isopropyle, « Et » à un groupe éthyle.
- 35

Tableau 2



5

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sel / base	PF (°C)
1	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	(R)-N-(3-terbutoxy carbonylamino)-pyrrolidinyle	-	207 - 209
2	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	199 - 201
3	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	(R)-3-amino-pyrrolidinyle	-	192 - 194
4	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	227 - 228
5	H, CF ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	185 - 186
6	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-CH ₃ , CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	176 - 178
7	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-hydroxy-pyrrolidinyle	-	229 - 230
8	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, C-OCH ₃ , CH, N	pyrrolidinyle	-	172 - 174
9	H, H, CF ₃ , H	Pyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	261 - 262
10	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	C-CH ₃ , CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	115 - 120
11	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	CH, C-OCH ₃ , CH, N	pyrrolidinyle	-	213 - 215
12	H, F, H, H	3-(pyrrolidin-1yl)phényle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	225 - 227
13	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	pipéridinyle	-	190 - 192
14	H, CF ₃ , H, H	Pyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	248 - 250
15	H, F, H, H	6-méthylpyridin-2-yle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	241 - 243
16	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-OCH ₃ , CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	196 - 198
17	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	morpholinyle	HCl (1:1)	246 - 250
18	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	C-OCH ₃ , CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	225 - 226
19	H, F, H, H	2-méthylpyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	213 - 215

47

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sel / base	PF (°C)
20	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	1-oxy-pyrrolidinyle	-	140 - 143
21	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, N, CH, N	pyrrolidinyle	-	220 - 222
22	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-azabicyclo [3.2.0]heptyle	-	163 - 165
23	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	255 - 257
24	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-hydroxy-azétidinyle	-	199 - 200
25	H, CF ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	222 - 224
26	H, F, H, H	Pyridin-4-yle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	212 - 214
27	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, C-CH ₃ , N	pyrrolidinyle	-	213 - 214
28	H, F, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-azabicyclo [3.1.0]hexyle	-	193 - 195
29	H, CF ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-hydroxy-azétidinyle	-	194 - 196
30	H, H, CF ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	3-hydroxy-azétidinyle	-	253 - 255
31	H, F, H, H	phényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	208 - 210
32	CH ₃ , H, CH ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	234 - 236
33	H, H, t-Bu, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	204 - 206
34	H, H, O-iPr, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	198 - 200
35	H, SO ₂ CH ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	258 - 260
36	H, H, N(CH ₃) ₂ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	256 - 258
37	H, H, SCH ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	206 - 208
38	F, H, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	214 - 216
39	H, H, H, F	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	244 - 246
40	H, H, F, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	210 - 212
41	Cl, H, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	226 - 228
42	H, H, Cl, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	218 - 220
43	H, Cl, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	226 - 228
44	H, H, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	328 - 330
45	CH ₃ , H, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	246 - 248

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sel / base	PF (°C)
46	H, H, CH ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	228 - 230
47	H, CH ₃ , H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	236 - 238
48	H, iPr, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	204 - 206
49	H, t-Bu, H, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	212 - 214
50	H, H, Et, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	196 - 198
51	H, H, iPr, H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	184 - 186
52	H, H, CF ₃ , H	3-fluorophényle	CH, CH, CH, N	azétidinyle	-	220 - 222
53	H, F, H, H	3-fluorophényle	C-CF ₃ , CH, CH, N	pyrrolidinyle	-	170 - 171

Les données RMN de certains composés du tableau sont décrites à la suite, à titre d'exemples.

5 Composé n° 25 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 3,92 (t, 4H) ; 5,92 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,94 (m, 2H) ; 7,09 (txd, 1H) ; 7,37 (m, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,79 (d, 1H) ; 7,87 (dxd, 1H) ; 8,2 (s, 1H) ; 8,36 (d, 2H) ; 10,41 (s, 1H).

10 Composé n° 26 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,32 (m, 2H) ; 3,92 (t, 4H) ; 5,91 (s, 2H) ; 6,38 (d, 1H) ; 6,99 (d, 2H) ; 7,15 (txd, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,81 (m, 1H) ; 8,43 (m, 1H) ; 8,46 (d, 2H) ; 10,4 (s, 1H).

15 Composé n° 35 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,32 (m, 2H) ; 3,21 (s, 3H) ; 3,92 (t, 4H) ; 5,98 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,92 (d, 2H) ; 7,09 (txd, 1H) ; 7,35 (m, 1H) ; 7,6 (s, 1H) ; 7,81 (m, 3H) ; 8,39 (m, 2H) ; 10,42 (s, 1H).

Composé n° 38 :

20 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 3,92 (t, 4H) ; 5,92 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,93 (m, 3H) ; 7,08 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,41 (m, 1H) ; 7,61 (s, 1H) ; 7,86 (dxd, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 10,3 (s, 1H).

Composé n° 40 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 3,90 (t, 4H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,06 (m, 2H) ; 7,33 (m, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 7,47 (dxd, 1H) ; 7,78 (m, 1H) ; 7,86 (m, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 10,23 (s, 1H).

5

Composé n° 45 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 2,56 (s, 3H) ; 3,91 (t, 4H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,91 (m, 3H) ; 7,04 (txd, 1H) ; 7,18 (m, 1H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,88 (m, 1H) ; 8,38 (s, 1H) ; 10,25 (s, 1H).

10

Composé n° 46 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 2,41 (s, 3H) ; 3,91 (t, 4H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,82-7,09 (m, 4H) ; 7,35 (m, 3H) ; 7,61 (d, 1H) ; 7,83 (dxd, 1H) ; 8,36 (s, 1H) ; 10,21 (s, 1H).

15

Composé n° 47 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,29 (m, 2H) ; 2,4 (s, 3H) ; 3,91 (t, 4H) ; 5,89 (s, 2H) ; 6,39 (d, 1H) ; 6,82-6,91 (m, 2H) ; 7,02 (txd, 1H) ; 7,12 (dxd, 1H) ; 7,31 (m, 2H) ; 7,41 (d, 1H) ; 7,51 (s, 1H) ; 7,87 (dxd, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 10,23 (s, 1H).

20

Composé n° 49 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,32 (s, 9H) ; 2,3 (m, 2H) ; 3,91 (t, 4H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,38 (d, 1H) ; 6,92 (m, 2H) ; 7,03 (txd, 1H) ; 7,35 (m, 4H) ; 7,66 (s, 1H) ; 7,85 (dxd, 1H) ; 8,43 (s, 1H) ; 10,19 (s, 1H).

25

Composé n° 52 :

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H) ; 3,91 (t, 4H) ; 6 (s, 2H) ; 6,39 (d, 1H) ; 6,91 (m, 2H) ; 7,07 (txd, 1H) ; 7,32 (m, 1H) ; 7,45 (d, 1H) ; 7,49 (s, 1H) ; 7,82 (dxd, 1H) ; 7,92 (d, 1H) ; 8,02 (s, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 10,41 (s, 1H).

30

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*.

35

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

15 - Electrophysiologie :

Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont placées sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X. Les chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 ml/min) à l'aide d'un distributeur de
20 solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique, constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp a été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000). Les courants globaux
25 (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.

30 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
35 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 microM) 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 3).
Les composés de l'invention sont donc des antagonistes efficaces in vitro des
5 récepteurs de type TRPV1.

Tableau 3

N°composé	% inhibition en patch DRG
2	46% (1 nM)
4	89% (1 nM)
7	85% (10 nM)
21	79% (10 nM)

10 Test d'irritation cornéenne souris

Le caractère irritant de la capsaïcine est aisément apprécié au niveau de la cornée puisque cet organe est un des plus 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
15 nombre de comportements stéréotypés liés à l'irritation et qu'il est facile de répertorier. Parmi ceux-ci, on note : clignement de l'œil, frottement de l'œil instillé par la patte avant ipsilatérale, frottement de la face avec les deux pattes avant, grattement de la face ipsilatérale par la patte arrière. La durée de ces comportements ne dépasse pas les 2 minutes d'observation, et l'animal reprend alors son activité normale. Son aspect est par
20 ailleurs également normal. La souris n'est pas recluse dans un coin avec les poils hérissés et ne développe aucun signe observable de souffrance. On peut en conclure que la durée d'action de la capsaïcine à ces doses est inférieure à 2 minutes.

Résumé de la méthodologie :

Le principe de la série d'expériences est de déterminer si les composés de l'invention
25 peuvent influencer la réponse comportementale induite par une quantité donnée de capsaïcine. La capsaïcine est initialement diluée à 25 mM dans le DMSO et diluée, pour son utilisation finale, dans le sérum physiologique avec du Tween 80 à 10%. Il apparaît, 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
30 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 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.

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

5
$$P = 100 - ((\text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le composé} / \text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le solvant}) \times 100)$$

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
10 l'invention les plus actifs, utilisés à la concentration de 500µM, sont compris entre 20% et 100% (voir exemple dans le tableau 4) :

Tableau 4

n°composé	% P 500µM
2	72%

15 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
20 médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

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
25 encore un hydrate ou un solvat dudit composé.

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
30 traitement anticancéreux ou hiatrogène), (ostéo-) arthritique, rhumatismale, des fibromyalgies, de la douleur du dos, de la douleur liée au cancer, de la névralgie faciale, des céphalées, de la migraine, de la douleur dentaire, de la brûlure, du coup de soleil, 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
35 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 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

5 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.

On peut également utiliser ces produits pour la préparation d'un médicament destiné à

10 prévenir et/ou à traiter les désordres gastrointestinaux tels que le désordre du réflexe gastroesophagique, l'ulcère de l'estomac, l'ulcère du duodénum, la dyspepsie fonctionnelle, la colite, l'IBS, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'oesophagite, la colique hépatique.

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

15 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 bronchoconstriction et les désordres inflammatoires. Ces produits peuvent également être utilisés pour prévenir et/ou traiter le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques,

20 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.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions

25 pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable. Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration

30 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)

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

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration 5 topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

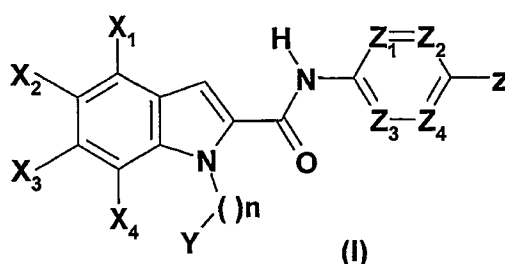
A titre d'exemple, une forme unitaire d'administration d'un composé selon l'invention sous 10 forme de comprimé peut comprendre les composants suivants :

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

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

20 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.

25 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 -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 -cycloalcoyle, 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 substitués par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un

15

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 -alcoyle, C_3 - C_7 -cycloalcoyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_6 -alkylène-O-, C_1 - C_6 -fluoroalcoyle, 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

25

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 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-cycloalcoxyle, 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 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 ;

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

15



dans laquelle A représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₈ ;

B représente un groupe C₁-C₇-alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R₉ ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R₁₀ ou R₁₁.

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R₁₂ identiques ou différents l'un de l'autre ;

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, aryle ou hétéroaryle ; ou R₁ et R₂ forment 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-cycloalcoxyle, 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle ;

R₈, R₉ et R₁₀ sont définis tels que :

deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₈ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₉ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₁₁ 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, hydroxyle, COOR₅, C(O)NR₁R₂, 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-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₁₂ représente un atome de fluor, un groupe C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué par un groupe R₁₃, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-cycloalk-1,1-diyle, C₃-C₇-hétérocycloalk-1,1-diyle éventuellement substitué sur un atome d'azote par un groupe R₁₁, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué 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, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₁₃ représente un C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;

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

le ou les atomes de soufre 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.

- 5 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 , X_2 , X_3 et X_4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -thioalkyle, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 -alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- 10 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 X_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ;

X_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, $-S(O)_2$ - C_1 - C_6 -alkyle ;

- 15 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_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoyle, NR_1R_2 , C_1 - C_6 -thioalkyle ;

R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1 - C_6 -alkyle ;

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

20

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

- 25 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) selon la revendication 1 ;

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

- 30 5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z_1 et Z_3 représentent un groupe $C(R_6)$ et Z_2 et Z_4 représentent un atome d'azote ; R_6 correspondant à un atome d'hydrogène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

- 35 6. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que 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 $C(R_6)$; 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) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5

7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, 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 un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_1 - C_6 -fluoroalkyle ou C_1 - C_6 -alcoyle ;

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

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que n est égal à 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

15

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou NR_1R_2 ;

20 R_1 et R_2 forment 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 C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, aryle- C_1 - C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

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

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :

30



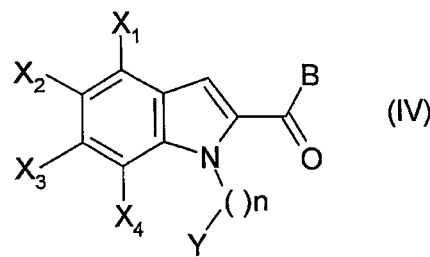
dans laquelle A représente un groupe C_1 - C_4 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;

B représente un groupe C_1 - C_4 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;

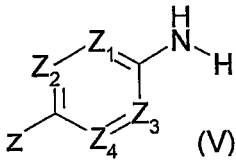
35

- L représente une liaison ou un atome d'oxygène ;
l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un groupe R₁₂ ;
- 5 R₈ et R₉ sont définis tels que :
deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ; ou
deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ; ou
R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ;
R₁₂ représente un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;
- 10 R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 15 11. Composé de formule (I) selon la revendication 10, caractérisé en ce que
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un
- 20 groupe R₁₂ ;
R₁₂ représente un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;
R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
12. Composé de formule (I) selon la revendication 11, caractérisé en ce que
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
- 30 les atomes de carbone de l'azétidine étant éventuellement substitués par un groupe hydroxyle ;
les atomes de carbone de la pyrrolidine étant éventuellement substitués par un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ; l'atome d'azote de la pyrrolidine pouvant être sous forme N-oxyde ;
- 35 R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

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 générale (IV)

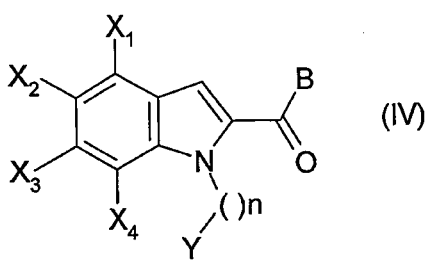


5 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec une amine de formule générale (V)

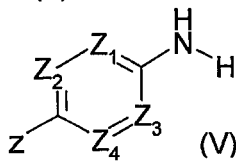


10 dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, dans un solvant.

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)



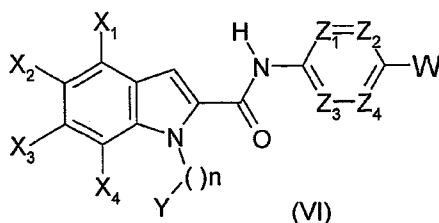
dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, avec une amine de formule générale (V)



20 dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z 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.

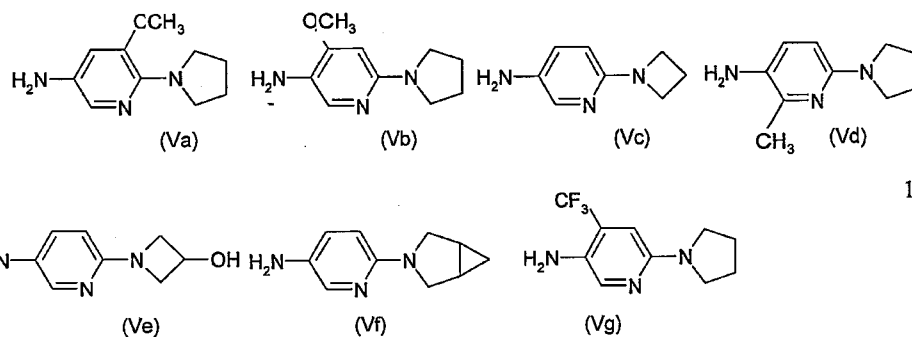
52

15. 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 (VI)



5 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et W représente un atome d'halogène, en présence d'une amine de formule ZH dans laquelle Z est une amine cyclique telle que définie dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

10 **16.** Amine de formule générale (V) choisie parmi les amines suivantes :



à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

20

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).

25 **18.** Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de 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.

30 **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 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 dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, ou à traiter la dépression ou le diabète.

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2008/015335 A1

(43) Fecha de publicación internacional
7 Febrero 2008 (07.02.2008)

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 401/14 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 13/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) C07D 213/74 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
- (21) Número de solicitud internacional:
PCT/FR2007/001316
- (22) Fecha de presentación internacional:
30 Julio 2007 (30.07.2007)
- (25) Idioma de la presentación:
Francés
- (26) Idioma de la publicación:
Francés
- (30) Datos de prioridad:
0606988 31 Julio 2006 (31.07.2006) FR
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EE.UU.): **SANOFI AVENTIS** [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (solamente para EE.UU.): **DUBOIS, Laurent** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **EVANNO, Yannick** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MALANDA, André** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MACHNIK, David** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

Paris (FR). **GILLE, Catherine** [FR/FR]; c/o Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Agente: **KUGEL, Dominique**; Sanofi-aventis, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

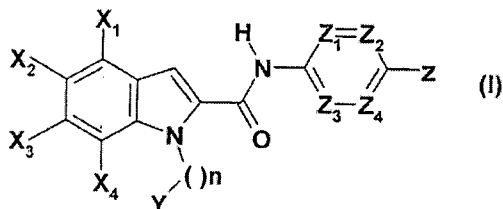
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, 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).

Publicada:

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

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



(57) Resumen: La invención se refiere a los compuestos de fórmula general (I) : en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno del otro, un átomo de 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); n es igual a 0, 1, 2 ó 3; Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido; Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula ;; en estado de base o de sal de adición a un ácido, así como en estado de hidrato o de solvato. Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

Derivados de *N*-(amino-heteroaril)-1*H*-indol-2-carboxamidas, su preparación y su aplicación en terapéutica.

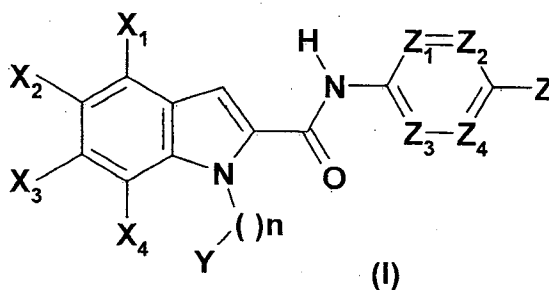
La invención tiene por objetivo compuestos derivados de *N*-(amino-heteroaril)-1*H*-indol-2-carboxamidas, que presentan una actividad antagonista *in vitro* e *in vivo* para los receptores de tipo TRPV1 (o VR1).

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

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

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)-alquilen(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-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), ciano, $C(O)NR_1R_2$, tioalcoxilo(C_1-C_6), $-S(O)$ -alquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6), $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, estando eventualmente sustituidos el arilo o el heteroarilo con uno o varios sustituyentes

elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

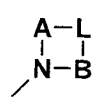
5 X₃ y X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tilalcoxilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando
10 el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

15 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de 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 eventualmente sustituido el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un
20 grupo oxo o tio;

n es igual a 0, 1, 2 ó 3;

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-,
25 fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), tiol, -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo, estando el arilo y el aril-alquilen(C₁-C₆) eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo
30 alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquileo(C₁-C₇) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₈;

B representa un grupo alquileo(C₁-C₇) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₉;

- 5 L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R₁₀ o R₁₁.

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R₁₂ idénticos o diferentes uno del otro;

- 10 R₁ y R₂ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo; o R₁ y R₂ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo
15 eventualmente sustituido con un alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

R₃ y R₄ representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

- 20 R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₃), aril-alquileo(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)-alquileo(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₆)-O-,
25 fluoroalcoxilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), arilo, aril-alquileo(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)-alquileo(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquileo(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), arilo, aril-
30 alquileo(C₁-C₆) o heteroarilo;

R₈, R₉ y R₁₀ están definidos de tal manera que:

dos grupos R₈ pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C₁-C₆);

dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_6);

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_6);

R_8 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_6);

5 R_9 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileno(C_1-C_6);

10 R_{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquileno(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquileno(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, $COOR_5$, $C(O)NR_1R_2$, aril-alquileno(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente 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)-alquileno(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

15 R_{12} representa un átomo de flúor, un grupo alquilo(C_1-C_6) eventualmente sustituido con un grupo R_{13} , cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquileno(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_1-C_6)-1,1-diilo, heterocicloalquil(C_3-C_7)-1,1-diilo eventualmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un grupo R_{11} , alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquileno(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , $NR_3CONR_1R_2$, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquileno(C_1-C_6), arilo, estando el arilo eventualmente sustituido 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)-alquileno(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

25 R_{13} representa un alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquileno(C_1-C_6)-O-, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , hidroxilo.

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

30 En los compuestos de fórmula general (I), el o los átomos de azufre pueden estar en forma oxidada (S(O) o S(O)₂).

Como ejemplos no limitantes de aminas Z se puede citar aciridina, acetidina, pirrolidina, piperidina, acepina, morfolina, tiomorfolina, piperacina, homopiperacina, azabíciclo[3.3.0]octanos, octahidrofupirroles, octahidropirrolpirroles, octahidroindol,

octahidroisindol, octahidropirrolpiridinas, decahidroquinoleina, decahidro-isoquinoleina, decahidronaftiridinas, octahidropiridopiracina, azabicyclo[3.1.0]hexanos, azabicyclo[3.2.0]heptanos, azabicyclo[3.1.1]heptanos, diazabicyclo[2.2.1]heptanos, les azabicyclo[3.2.1]octanos, diazabicyclo[3.2.1]octanos, azabicyclo[3.3.1]nonanos.

- 5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un primer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno de otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), tioalquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6).
- 10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un segundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) o fluoroalquilo(C_1-C_6).
- Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un tercer subgrupo
- 15 de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o un grupo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, tiometilo, $-S(O)_2CH_3$.
- Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un cuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que
- 20 X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);
 X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6);
 X_3 y X_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), NR_1R_2 ,
- 25 tioalquilo(C_1-C_6);
 R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo(C_1-C_6).
- Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un quinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que
- X_1 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o un grupo metilo;
- 30 X_2 representa un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o un grupo metilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, $-S(O)_2CH_3$;
 X_3 y X_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno, de flúor o de cloro o un grupo metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo,

-O-isopropilo, NR_1R_2 , tiometilo;

R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un grupo metilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un sexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$, correspondiendo al menos dos de ellos a un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$; el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, estando eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio; siendo R_6 y R_7 tales como se han definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un séptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_3 representan un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$ y Z_2 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 fórmula general (I) objetivos de la invención, un octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 y Z_3 representan un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$ y Z_2 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R_6 a un átomo de hidrógeno.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un noveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$, correspondiendo uno a un átomo de nitrógeno y correspondiendo los otros a un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un décimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $\text{C}(\text{R}_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un décimoprimer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa

un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6) o alcoxilo(C_1-C_6).

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un duodécimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z_4 representa un átomo de nitrógeno y Z_1 , Z_2 y Z_3 representan, independientemente uno del otro, un grupo $C(R_6)$; R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, trifluorometilo o metoxi.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un décimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que n es igual a 1.

15 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un decimocuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) o NR_1R_2 ;

20 R_1 y R_2 forman conjuntamente con el átomo de nitrógeno que les lleva un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7 -alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo.

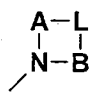
Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un decimoquinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Y representa un fenilo o un piridinilo, estando el fenilo eventualmente sustituido con un grupo elegido entre un átomo de flúor o un grupo metilo o NR_1R_2 ;

25 R_1 y R_2 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que les lleva, un grupo pirrolidinilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un decimosexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:

30



f2

en la que A representa un grupo alquileo(C_1-C_4) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_8 ;

B representa un grupo alquileo(C_1-C_4) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_9 ;

5 L representa un enlace o un átomo de oxígeno;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R_{12} ;

10 R_8 y R_9 se definen de manera que:

dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace; o

dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace; o

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un decimoséptimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

20 Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R_{12} ;

25 R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención un decimo-octavo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

30

Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R_{12} ;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo terc-butilo.

10 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un decimonoveno subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

15 estando los átomos de carbono de acetidina eventualmente sustituidos con un grupo hidroxilo;

estando los átomos de carbono de la pirrolidina eventualmente sustituidos con un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo; pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la pirrolidina en forma de N-óxido;

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

20 R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigésimo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

25 Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

estando los átomos de carbono de acetidina eventualmente sustituidos con un grupo hidroxilo;

30 estando los átomos de carbono de la pirrolidina eventualmente sustituidos con un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo; pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la pirrolidina en forma de N-óxido;

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

7A

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo terc-butilo.

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimoprimer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

- 5 Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquileo(C_1-C_7) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_8 ;

- 10 B representa un grupo alquileo(C_1-C_7) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_9 ;

L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R_{10} o R_{11} .

- 15 estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_{12} idénticos o diferentes uno del otro, representando R_{12} un grupo alquilo(C_1-C_6) eventualmente sustituido con un grupo R_{13} , NR_1R_2 , NR_3COOR_5 ;

representando R_1 y R_2 , independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);

R_3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);

- 20 R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);

R_8 , R_9 y R_{10} están definidos de tal manera que:

dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C_1-C_6); o

- 25 dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C_1-C_6); o

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C_1-C_6); o

R_8 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C_1-C_6); o

R_9 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquileo(C_1-C_6);

siendo R_{11} como se ha definido en la fórmula general (I).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimosegundo subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



5

en la que A representa un grupo alquileo(C₁-C₇);

B representa un grupo alquileo(C₁-C₇);

L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R₁₁.

10

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R₁₂ idénticos o diferentes uno del otro;

siendo R₁₁ y R₁₂ como se han definido en la fórmula general (I).

15

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimotercer subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z representa un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con uno o varios grupos R₁₂ idénticos o diferentes uno del otro; siendo R₁₂ tal como se ha definido en la fórmula general (I).

20

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimocuarto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que Z representa un subgrupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pipericinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con uno o varios grupos R₁₂ idénticos o diferentes uno del otro; representando R₁₂ un grupo alquilo(C₁-C₆) eventualmente sustituido con un grupo R₁₃.

25

NR₁R₂, NR₃COOR₅;

representando R₁ y R₂, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

R₃ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆);

R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆).

Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimoquinto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , n , Y y Z son como se han definido en los subgrupos anteriores.

5 Entre los compuestos de fórmula general (I) objetivos de la invención, un vigesimosexto subgrupo de compuestos está constituido por los compuestos para los que

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) o fluoroalquilo(C_1-C_6); y/o

10 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno del 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 de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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); y/o

n es igual a 1; y/o

15 Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquileo(C_1-C_7);

B representa un grupo alquileo(C_1-C_7);

20 L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R_{11} .

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_{12} idénticos o diferentes uno del otro;

siendo R_{11} y R_{12} como se han definido en la fórmula general (I).

25 Entre los compuestos de la fórmula general (I) objetivos de la invención, se pueden citar los siguientes compuestos:

1. N -{6-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino]-pirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
2. N -[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-
- 30 carboxamida

3. *N*-{6-[(*R*)-3-aminopirrolidin-1-il]-piridin-3-il}-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
4. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
5. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
6. *N*-[4-metil-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
7. *N*-[6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 8. *N*-[5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
9. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)metil]-6-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 10. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)-4-metilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
11. *N*-[5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
12. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-[3-(pirrolidin-1-il)bencil]-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 13. *N*-[6-(piperidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
14. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)metil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 15. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-5-fluoro-1-[(6-metilpiridin-2-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
16. *N*-[4-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
17. Cloridrato (1:1) de *N*-[6-(morfolin-4-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 18. *N*-[4-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida

19. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-5-fluoro-1-[(2-metilpiridin-4-il)metil]-1*H*-indol-2-carboxamida
20. *N*-[6-(1-oxi-pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 21. *N*-[2-(pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
22. *N*-[6-(3-aza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
23. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 24. *N*-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
25. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 26. *N*-[6-(acetidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)metil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida
27. *N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
28. *N*-[6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 20 29. *N*-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il]-1-(3-fluorobencil)-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida
30. *N*-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il]-1-(3-fluorobencil)-6-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida
- 25 31. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-yl]-5-fluoro-1-(bencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
32. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-4,6-dimetil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
33. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-terc-butyl-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 30 34. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-isopropiloxi-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

35. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-metilsulfonil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
36. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-dimetilamino-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 5 37. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-metiltio-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
38. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-4-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
39. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-7-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
40. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 10 41. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-4-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
42. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
43. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-cloro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
44. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
45. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-4-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
- 15 46. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
47. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-metil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
48. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-isopropil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
49. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-terc-butil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-
- 20 carboxamida
50. *N*-[6-(acetidin-1-il)piridin-3-il]-6-etil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
51. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-isopropil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida
52. *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-6-trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-
- 25 carboxamida
53. *N*-[6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

En el marco de la presente invención se entiende por:

- C_t-C_z en el que t y z pueden tomar los valores de 1 a 7, una cadena carbonada
- 30 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;

- un alquilo: un grupo alifático saturado lineal o ramificado. Como ejemplos se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-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, propileno;
- un cicloalquilo: un grupo carbonado cíclico. Como ejemplos se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.;
- un heterocicloalquilo: un grupo cíclico de 3 a 7 eslabones que contienen de 1 a 2 heteroátomos elegidos entre O, S o N;
- 10 - un cicloalquil-1,1-diilo, o un heterocicloalquil-1,1-diilo: un grupo del tipo



en donde D es un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo;

- un fluoroalquilo: un grupo alquilo del que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- 15 - un alcoxilo : un radical -O-alquilo en el que el grupo alquilo es tal como se ha definido anteriormente;
- un cicloalcoxilo: un radical -O-cicloalquilo en donde el grupo cicloalquilo es como se ha definido anteriormente;
- un fluoroalcoxilo : un grupo alcoxilo del que uno o varios átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor;
- 20 - un tioalquilo: un radical -S-alquilo en donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente;
- un arilo: un grupo aromático cíclico que comprende entre 6 y 10 átomos de carbono. Como ejemplos de grupos arilo se pueden citar los grupos fenilo o naftilo;
- 25 - un heteroarilo: un grupo cíclico aromático de 5 a 10 eslabones que contiene de 1 a 4 heteroátomos elegidos entre O, S o N. A título de 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,
- 30 isoquinoleinilo, quinoxalinilo ;

- un átomo de halógeno: un flúor, un cloro, un bromo o un yodo;
- « oxo » significa « =O »;
- « tio » significa « =S ».

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

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

10 Esas sales se preparan convenientemente con ácidos farmacéuticamente aceptables, pero las sales de otros ácidos útiles, por ejemplo para la purificación o aislamiento de compuestos de fórmula (I) forman parte también de la invención.

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

20 En el texto que sigue, se entiende por grupo lábil, un grupo que puede ser escindido fácilmente de una molécula por ruptura de una unión heterolítica, con separación de un par de electrones. Así ese grupo se puede reemplazar fácilmente por otro grupo durante una reacción de sustitución, por ejemplo. Tales grupos eliminables son, por ejemplo, halógenos o un grupo hidroxilo activado tal como un metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, triflato, acetato, etc. Se dan ejemplos de grupos eliminables así como preferencias para su preparación en « Advances in Organic Chemistry », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

25 De acuerdo con la invención se pueden preparar los compuestos de fórmula general (I) conforme al procedimiento ilustrado por el esquema 1 que sigue.

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

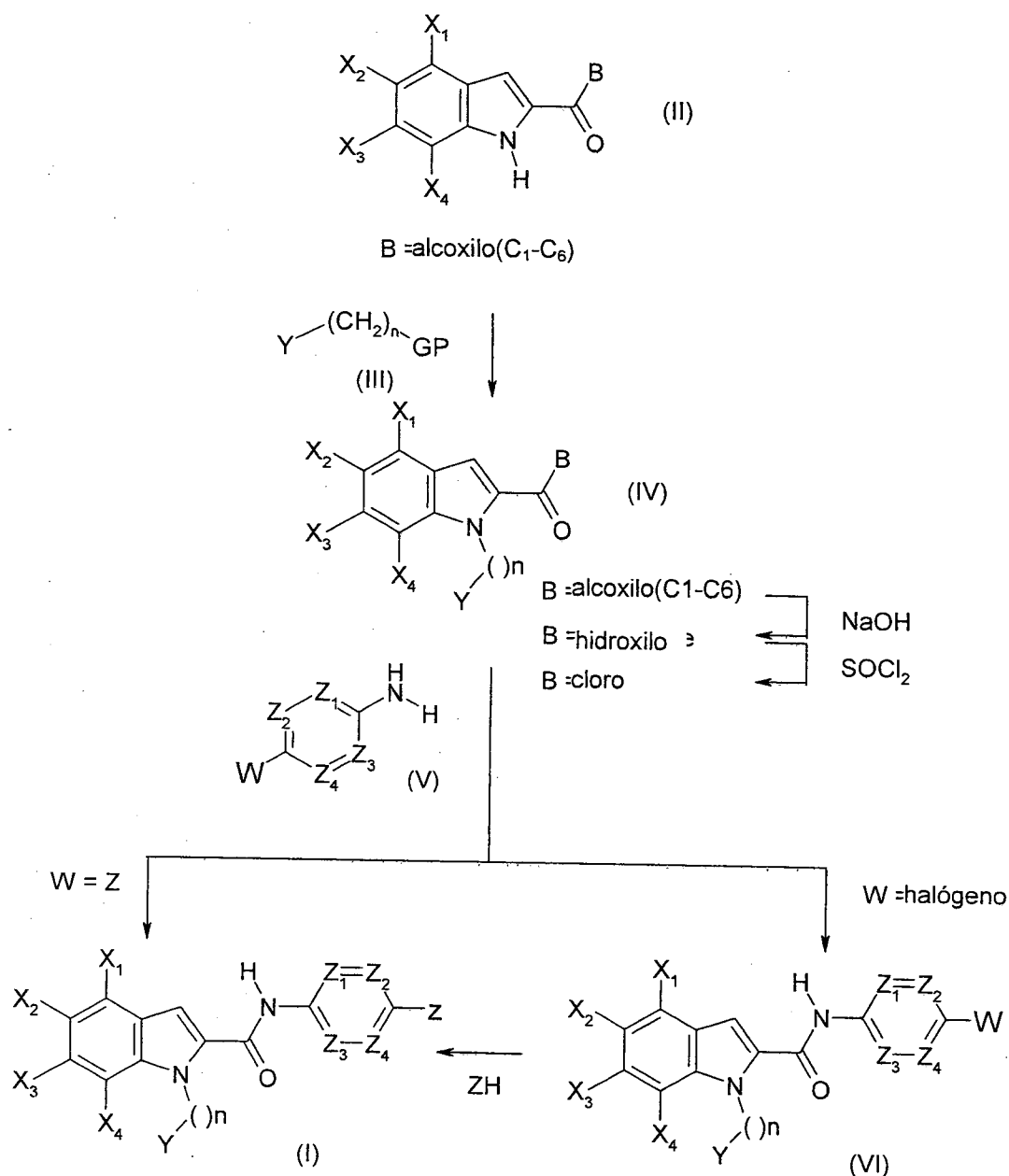
Los compuestos de la fórmula general (II) están disponibles en el comercio o se preparan según numerosos procedimientos descritos en la bibliografía (D. Knittel

Synthesis **1985**, 2, 186; T.M. Williams *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (9), 1291; JP2001151771A2 por ejemplo).

5 Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 o 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).

10 Cuando el compuesto de la fórmula general (III) se define de tal modo que n es igual a 1, 2 o 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, 15 *Synthesis*, **1981**, 1-28).

Esquema 1



- 5 Cuando el compuesto de fórmula general (III) se define de manera que n es igual a 0, GP representa un grupo eliminable 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 bromuro de cobre u óxido de cobre así como de una base tal como carbonato potásico (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.
- 10 El compuesto de fórmula general (IV), para la que B representa un grupo alcoxilo(C₁-C₆), se puede transformar en compuesto de fórmula general (IV), en donde B representa un grupo hidroxilo, por la acción de una base tal como sosa o potasa en disolución en un

disolvente tal como etanol. El compuesto de fórmula general (IV), en donde B representa un grupo hidroxilo, puede después transformarse en compuesto de fórmula general (IV), en donde B representa un átomo de cloro, por la acción de un agente clorante tal como cloruro de tionilo en un disolvente tal como diclorometano.

- 5 Los compuestos de fórmula general (I) y (VI) se pueden obtener después, por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula general (IV) en donde B es un átomo de cloro, tal como se ha obtenido anteriormente, con una amina de fórmula general (V) en la que Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 son como se han definido en la fórmula general (I) y W representa un átomo de halógeno, tal como un cloro, un bromo o un yoduro, o una amina cíclica Z tal como se ha definido en la fórmula general (I), en un disolvente tal como dicloroetano, tolueno o tetrahidrofurano.

- 15 Los compuestos de fórmula general (I) y (VI) se pueden obtener también por reacción de un compuesto de fórmula general (IV) en donde B es un grupo hidroxilo, tal como se ha obtenido anteriormente, con una amina de fórmula general (V), en la que Z_1, Z_2, Z_3 y Z_4 son como se han definido en la fórmula general (I) y W representa un átomo de halógeno, tal como un cloro, un bromo o un yoduro, o una amina cíclica Z tal como se ha definido en la fórmula general (I), en presencia de un agente de copulación tal como dietilcianofosfonato, en presencia de una base tal como trietilamina, en un disolvente tal como dimetilformamida, o en presencia de un agente de copulación tal como N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, en presencia de N-1-hidroxibenzotriazol, en un disolvente tal como dimetilformamida. En el caso en que W representa un átomo de halógeno se obtiene un compuesto de fórmula general (VI). En el caso en que W representa una amina cíclica Z tal como se ha definido en la fórmula general de (I), se obtiene un compuesto de fórmula general (I).

- 25 El compuesto de fórmula general (I) se puede obtener también por reacción de un compuesto de fórmula general (VI) en donde W representa un átomo de halógeno, en presencia de una amina de fórmula ZH en la que Z es una amina cíclica tal como se ha definido en la fórmula general (I), sin disolvente o en un disolvente tal como N-metilpirrolidona, o bien por aplicación de un método de N-arilación catalizada tal como la descrita por J. Hartwig (J.F. Hartwig, *Angew Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1371-1375), preferentemente en atmósfera inerte, en presencia de una base tal como bis-trimetilsililamiduro de litio en presencia de una fuente de paladio en cantidad catalítica, tal como diacetato de paladio, y de una cantidad catalítica de un ligando de paladio, tal como una fosfina, la totalidad en disolución en un disolvente tal como dimetoxietano (DME).
- 30
- 35

Los compuestos de 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 copulación catalizada por un metal tal como paladio, realizada sobre los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 representan un grupo eliminable, por ejemplo un bromo, de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

Los compuestos de las fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las cuales 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 cuales 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 fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y/o R_6 corresponden a un grupo $-S(O)$ -alquilo o $-S(O)_2$ -alquilo, se pueden obtener por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y/o R_6 representan un grupo tioalquilo(C_1-C_6), de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

Del mismo modo, los compuestos de fórmulas generales (I) y (IV), en las que Y se sustituye con un grupo $-S(O)$ -alquilo ou $-S(O)_2$ -alquilo, pueden obtenerse por oxidación de los compuestos de fórmulas generales (I) y (IV) correspondientes, en las que Y se sustituye con un grupo tioalquilo(C_1-C_6), de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

Los compuestos de fórmula general (I) en los que Z_1 , Z_2 , Z_3 y/o Z_4 representan un grupo $C-R_6$ correspondiente a un grupo $C-OH$, se pueden obtener al comienzo de los compuestos de fórmula general (I) correspondientes, en los cuales Z_1 , Z_2 , Z_3 y/o Z_4 representan un grupo $C-R_6$ correspondiente a un grupo alcoxilo(C_1-C_6), de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

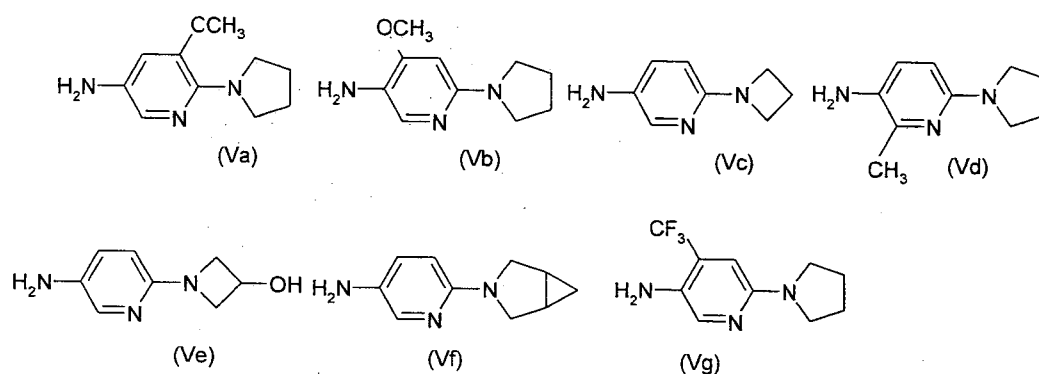
Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las que X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 representan un grupo NR_1R_2 , NR_3COR_4 o $NR_3SO_2R_5$, pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV) correspondientes, en las que X_1 , X_2 , X_3 , y/o X_4 representan un grupo nitro, por ejemplo por reducción, después acilación o sulfonilación, de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

Los compuestos de 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 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 copulación 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, de acuerdo con métodos que están descritos en la literatura o que se conocen por el experto en la técnica.

- Los compuestos de fórmulas generales (I), (II) y (IV), en las cuales X_1 , X_2 , X_3 y/o X_4 , representan un grupo $SO_2NR_1R_2$, 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 fórmula general (III) están disponibles en el comercio, descritos en la literatura (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 accesibles utilizando métodos conocidos por el experto en la técnica. Ciertos compuestos de fórmula general (IV) están descritos en la literatura (WO07/010144, por ejemplo). Los compuestos (V) y los otros reactivos, cuando su modo de preparación no está descrito, están disponibles en el comercio o descritos en la literatura (WO05028452, WO02048152, WO06040522, WO04052869, *Heterocycles* **1977**, 6(12), 1999 - 2004, *J.Chem.Soc. Perkin trans 1*, **1973** (1) 68-69, JP07/051121, WO05035526, WO07/011284, WO04/062665, GB870027, US4104385).

La invención, según otro de sus aspectos, tiene también por objetivo los compuestos de fórmulas (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg). Esos compuestos son útiles como intermediarios de síntesis de los compuestos de fórmula (I).



- Las aminas de fórmulas (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) se pueden preparar por ejemplo de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo nº 5, por sustitución nucleofílica aromática de un precursor 6-cloropiridina, eventualmente sustituida (Va: por un grupo 5-metoxi, Vb: por un grupo 4-metoxi, Vd: por un grupo 2-metilo, Vg: por un grupo 4-trifluorometil) con una amina, tal como pirrolidina, por ejemplo en un disolvente

84

tal como etanol. El acceso a las aminas Va-g puede necesitar después la reducción de un grupo nitro, por ejemplo, por hidrogenación catalítica en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono, o por cualquier otro método conocido por el experto en la técnica, de reducción de un grupo nitro en amina. Las aminas de fórmulas (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf), (Vg) se han preparado en estado de polvo o aceite, en estado de base o de sal de adición a un ácido. La tabla 1 reúne los datos RMN ¹H de esas aminas.

Tabla 1

N°	R.M.N. ¹ H, □ (ppm):
Va	En CDCl ₃ , δ (ppm): 2,5 (m, 4H); 3,23 (pico ensanchado, 2H) ; 3,49 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 7,71 (s, 1H).
Vb	En DMSO D ₆ , δ (ppm): 1,81 (m, 4H); 3,29 (m, 4H); 3,71 (s, 3H); 4,52 (pico ensanchado, 2H) ; 6,61 (s, 1H); 7,16 (s, 1H).
Vc	En DMSO D ₆ , δ (ppm): 2,21 (m, 2H); 3,78 (m, 4H); 4,42 (pic élargi, 2H); 6,20 (d, 1H); 6,89 (d, 1H); 7,58 (s, 1H).
Vd	En CDCl ₃ , δ (ppm): 1.89 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,98 (pic élargi, 2H); 3,31 (m, 4H); 6,03 (d, 1H); 6,82 (d, 1H).
Ve	En DMSO D ₆ , δ (ppm): 3,49 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,48 (pic élargi, 3H); 5,48 (pico ensanchado, 1H) ; 6,22 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,58 (s, 1H).
Vf	En DMSO D ₆ , δ (ppm): 0,2 (m, 1H); 0,66 (m, 1H); 1,6 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,51 (d, 2H); 4,32 (pico ensanchado, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,55 (s, 1H).
Vg	En DMSO D ₆ , δ (ppm): 2 (m, 4H); 3,52 (m, 4H); 7,1 (s, 1H); 7,49 (pico ensanchado 2H); 7,92 (s, 1H); forma clorhidrato 1:1

Los ejemplos siguientes describen la preparación de ciertos compuestos de acuerdo con la invención. Esos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención. Los números de los compuestos ejemplificados remiten a los datos de la tabla 2. Los microanálisis elementales, los análisis LC-MS (cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas) los espectros I.R. o los espectros R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Ejemplo 1 (Compuesto N°1)

N-{6-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino]-pirrolidin-1-il]-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

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

1.2 *N*-{6-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino]pirrolidin-1-il]piridin-3-il}-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°1)

- A 20°C bajo argón se añaden gota a gota 0,85 mL (4,91 mmoles) de diisopropiletilamina a una disolución de 0,47 g (1,64 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (obtenido en la etapa 1.1), de 0,5 g (1,8 mmoles) de 3-amino-6-[(*R*)-3-terc-butoxicarbonilamino]-pirrolidin-1-il]piridina (JP2004175739) y de 0,85 g (1,64 mmoles) de tris-pirrolidino-fosfonio hexafluorofosfato (PYBOP) en 20 mL de diclorometano. La mezcla se agita 12 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y después se
- 25 recoge con 50 mL de acetato de etilo. Esta disolución se lava entonces sucesivamente con tres veces 15 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico y 20 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido
- 30 resultante se tritura después en éter etílico. Se obtienen 0,788 g de un sólido que se seca a presión reducida.

Punto de fusión: 207 – 209°C

- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,49 (s, 9H); 1,85 (sext, 1H); 2,1 (sext, 1H); 3,2 (m, 4H); 4,09 (m, 1H); 5,88 (s, 2H); 6,41 (d, 1H); 7,04 (m, 7H); 7,61 (m, 2H); 7,8 (dxd, 1H); 8,31 (d, 1H); 10,19 (s, 1H).
- 35

Ejemplo 2 (Compuesto N° 2)

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

A 20°C bajo argón se añaden gota a gota 0,28 mL (1,68 mmoles) de cianofosfonato de dietilo a una disolución de 0,402 g (1,4 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1) y de 0,274 g (1,68 mmoles) de 3-amino-6-(pirrolidin-1-il)-piridina (WO02/48152) en 10 mL de dimetilformamida seca. La mezcla se agita diez minutos, después se añaden gota a gota 0,43 mL (3,08 mmoles) de trietilamina. La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida y después 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 bicarbonato sódico, 50 mL de agua y 20 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida. El sólido obtenido se tritura en éter isopropílico en caliente. Se obtienen 0,527 g de un sólido que se seca a presión reducida.

Punto de fusión: 199 – 201°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,9 (m, 4H); 3,3 (m, 4H); 5,82 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 7,04 (m, 6H); 7,51 (m, 2H); 7,77 (dxd, 1H); 8,3 (d, 1H); 10,25 (s, 1H)

Ejemplo 3 (Compuesto N° 4)

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

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

A 20°C con agitación bajo atmósfera de argón se añade a una disolución de 4,48 g (34,89 mmoles) de 6-cloro-3-aminopiridina en 317 mL de tolueno 23,8 mL (47,57 mmoles) de una disolución 2 M de trimetilaluminio en tolueno. Se lleva después la disolución a 120°C y se añade en varias veces 10 g (31,71 mmoles) de 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (WO2006/024776). La mezcla de reacción se calienta 4 horas a reflujo, después se enfría a 0°C. Se añaden 15 mL de agua al medio de reacción, que se extrae después con 2 veces 200 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan dos veces con 50 mL de agua y una vez con 50 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, después se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a presión reducida. El residuo obtenido se tritura en 100 mL de éter etílico, se filtra y se recogen 10 g de producto esperado en forma de un polvo.

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 5,9 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,05 (txd, 1H); 7,2 (txd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,58 (m, 4H); 8,25 (d, 1H); 8,79 (s, 1H); 10,79 (s, 1H)

3.2 *N*-[6-(acetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto nº 4)

A una mezcla, agitada a 0°C bajo atmósfera de argón, de 0,7 g (1,76 mmoles) de *N*-[6-cloropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida, preparada en la etapa 3.1, de 0,123 g (2,11 mmoles) de acetidina, de 8 mg (0,04 mmoles) de diacetato de paladio y de 19,5 mg (0,04 mmoles) de (*R*)-(-)-1-[(*S*)-2-(diciclohexilfosfino)ferrocenil]etiliditerc-butilfosfina en 1,8 mL de dimetoxietano seco y desgasificado se añaden 4,2 mL (4,2 mmoles) de una disolución bis-trimetilsililamiduro de litio 1M en tetrahidrofurano. Se cierra el reactor, después se calienta 16 horas a 100°C. La mezcla de reacción se vierte después en 50 mL de agua. Se añaden lentamente 5 mL de una disolución molar de ácido clorhídrico, después 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla se extrae dos veces con 50 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, después se lavan dos veces por 50 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato magnésico, después se concentran a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetona. El sólido resultante se tritura después en 20 mL de isopropanol caliente, se recoge por filtración, después se recrystaliza en una mezcla de etanol y de metanol. Se recogen por filtración 0,31 g de un sólido secado a presión reducida.

Punto de fusión: 227 – 228°C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,25 (pent, 2H); 3,9 (t, 4H); 6,01 (s, 2H); 6,35 (d, 1H); 6,89 (m, 2H); 7,01 (txd, 1H); 7,12 (txd, 1H); 7,19 (c, 1H); 7,34 (s, 1H); 7,52 (m, 2H); 7,82 (dxd, 1H); 8,31 (s, 1H); 10,28 (s, 1H).

Ejemplo 4 (Compuesto N° 7)

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

Se calienta durante 20 minutos en un horno de microondas regulado a 200°C bajo 300 watt una mezcla de 0,4 g (1,01 mmoles) de *N*-[6-cloropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida preparada en la etapa 3.1 y 0,81 mL (10,06 mmoles) de 3-hidroxipirrolidina en 1,2 mL de *N*-metilpirrolidinona. La mezcla de reacción se vierte después en 50 mL de agua. Se recoge un sólido por filtración que se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. El sólido resultante se recrystaliza después en una mezcla de metanol y de diclorometano. Se recogen por filtración 0,22 g de un sólido secado a presión reducida.

Punto de fusión: 229 – 230°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,9 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 3,3-3,47 (m, 4H); 4,49 (s, 1H); 4,92 (s, 1H); 5,9 (s, 2H); 6,47 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,05 (txd, 1H); 7,12 (txd, 1H); 7,31 (c, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,82 (dxd, 1H); 8,37 (s, 1H); 10,22 (s, 1H).

Ejemplo 5 (Compuesto N° 8)

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

5.1 3-metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)piridina

10 Se calienta a 100°C durante 4 horas una disolución de 3 g (15,91 mmoles) de 2-cloro-3-metoxi-5-nitropiridina y 2 mL (23,86 mmoles) de pirrolidina en 30 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida, después se recoge en 100 mL de agua y se extrae tres veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, después se lavan dos veces por 50 mL de agua, después una vez con 50 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, después se concentran a presión reducida. Se aíslan así 3,47 g del
15 compuesto esperado en forma de un polvo anaranjado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,9 (m, 4H); 3,79 (m, 4H); 3,88 (s, 3H); 7,62 (s, 1H); 8,69 (s, 1H).

5.2 3-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)-4-aminopiridina (compuesto Va)

20 Una suspensión de 3,4 g (15,54 mmoles) de 3-metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)-piridina, obtenida en la etapa 5.1, y de 0,33 g de paladio sobre carbono 10% en 40 mL de etanol se agita 5 horas a 20°C bajo $5,6 \times 10^5$ Pa de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtra después sobre un tapón de celita, se concentra a presión reducida, después se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se aíslan así 0,9 g del compuesto esperado que se utilizará tal cual a lo largo
25 de la síntesis.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,5 (m, 4H); 3,23 (pico ensanchado, 2H); 3,49 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 5,90 (s, 1H); 7,71 (s, 1H).

5.3 *N*-[5-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 8)

30 Se agita durante 15 minutos a 20°C una disolución de 0,5 g (1,74 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico, preparado en la etapa 1.1, de 0,33 g (1,74 mmoles) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida y de 0,23 g (1,74 mmoles) de *N*-1-hidroxibenzotriazol en 10 mL de dimetilformamida. Se añaden después al medio de reacción 0,43 g (2,26 mmoles) del compuesto (Va) preparado en la etapa 5.2. La

mezcla de reacción se agita después 12 horas a 20°C, después se concentra a presión reducida, se vierte sobre 100 mL de agua y se extrae dos veces con 100 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen, después se lavan dos veces por 50 mL de agua, después una vez con 50 mL de una disolución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico, después se concentran a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,3 g del compuesto esperado.

Punto de fusión: 172 – 174°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,85 (m, 4H); 3,61 (m, 4H); 3,78 (s, 3H); 5,91 (s, 2H); 6,91 (m, 2H); 7,07 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1H); 7,31 (q, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,58 (m, 3H); 8,08 (s, 1H); 10,3 (s, 1H).

Ejemplo 6 (Compuesto N°16)

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

6.1 4-metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)-piridina

Se procede según el método descrito en la etapa 5.1 a partir de 5,4 g (28,64 mmoles) de 2-cloro-4-metoxi-5-nitropiridina (WO03/080610) y de 4,53 g (63 mmoles) de pirrolidina. El producto obtenido se purifica en ese caso por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de heptano y de acetato de etilo. Se aíslan así 3 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,17 (m, 4H); 3,65 (m, 4H); 4,07 (s, 3H); 5,79 (s, 1H); 8,98 (s, 1H).

6.2 4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-aminopiridina (Compuesto Vb)

Se procede según el método descrito en la etapa 5.2 a partir de 1,5 g (6,72 mmoles) de 4-metoxi-5-nitro-2-(pirrolidin-1-il)-piridina, obtenido en la etapa 6.1, y de 0,15 g de paladio sobre carbón al 10%. Se obtiene así 1,25 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,81 (m, 4H); 3,29 (m, 4H); 3,71 (s, 3H); 4,52 (pico ensanchado, 2H); 6,61 (s, 1H); 7,16 (s, 1H).

6.3 *N*-[4-metoxi-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 16)

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de 0,5 g (1,74 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1) y de 0,424 g (2,09

mmoles) de 4-metoxi-2-(pirrolidin-1-il)-5-aminopiridina, obtenido en la etapa 6.1 (Compuesto Vb). Se aíslan así 0,59 g del producto esperado.

Punto de fusión: 196 – 198°C

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,01 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 3,91 (s, 3H); 5,86 (m, 3H); 6,79 (dxd 1H); 6,9 (m, 2H); 7,02 (m, 2H); 7,23 (m, 2H); 7,34 (dxd, 1H); 7,9 (m, 1H); 8,85 (s, 1H).

Ejemplo 7 (Compuesto N° 20)

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

Se agita durante 24 horas a 20°C una disolución de 0,5 g (1,16 mmoles) de *N*-[6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°2 preparado según el método descrito en el ejemplo 2) y de 0,31 g (1,27 mmoles) de ácido metacloroperbenzoico (70%) en 20 mL de diclorometano. Se añaden 100 mL de diclorometano a la mezcla de reacción que se lava después sucesivamente con 20 mL de una disolución saturada en carbonato sódico, después 3 veces con 20 mL de agua, se seca sobre sulfato magnésico, después se concentra a presión reducida. El producto se purifica después por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se aíslan así 0,23 g del producto esperado.

Punto de fusión: 140 – 143°C

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 2,1 (m, 2H); 2,35 (m, 2H); 3,31 (m, 2H); 4,08 (m, 2H); 5,91 (s, 2H); 6,9 (m, 2H); 7,04 (txd, 1H); 7,2 (txd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,62 (m, 2H); 8,41 (m, 2H); 8,8 (s, 1H); 10,91 (s, 1H)

Ejemplo 8 (Compuesto N° 21)

N-[2-(pirrolidin-1-il)-pirimidin-5-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1) y de 2-(pirrolidin-1-il)-5-aminopirimidina (US20060281772).

Punto de fusión: 220 – 222°C

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 1,97 (m, 4H); 3,51 (m, 4H); 5,89 (s, 2H); 6,91 (m, 2H); 7,05 (txd, 1H); 7,16 (txd, 1H); 7,31 (m, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,57 (m, 2H); 8,61 (s, 2H); 10,32 (s, 1H).

Ejemplo 9 (Compuesto N° 27)

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

9.1 2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-3-nitropiridina

Se calienta durante 2 horas a 110°C una suspensión de 0,5 g (2,9 mmoles) de 6-cloro-3-nitro-2-picolina, de 0,73 mL (8,69 mmoles) de pirrolidina y de 0,8 g (5,79 mmoles) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida, después se vierte sobre 100 mL de agua. Se recoge por filtración un sólido que se seca para obtener 0,55 g del producto esperado en forma de un sólido amarillo que se utilizará tal cual a lo largo de la síntesis.

9.2 2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-3-aminopiridina (compuesto n° Vd)

Se procede según el método descrito en la etapa 5.2 a partir de 0,55 g (2,65 mmoles) de 2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-3-nitropiridina, preparado en la etapa 9.1, y de 0,1 g de paladio sobre carbono al 10%. Se obtienen así 0,34 g del producto esperado que se utilizará tal cual a lo largo de la síntesis.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,89 (m, 4H); 2,23 (s, 3H); 2,98 (pic élargi, 2H); 3,31 (m, 4H); 6,03 (d, 1H); 6,82 (d, 1H).

9.3 *N*-[2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (Compuesto n° 27)

Se procede según el método descrito en el ejemplo 5.3 a partir de 0,4 g (1,39 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1) y de 0,32 g (1,81 mmoles) de 2-metil-6-(pirrolidin-1-il)-3-aminopiridina (compuesto n° Vd), descrito en la etapa 9.2. Se aíslan así 0,3 g del producto esperado.

Punto de fusión: 213 – 214°C

R.M.N. ^1H ($\text{DMSO } D_6$), δ (ppm): 1,92 (m, 4H); 2,21 (s, 3H); 3,49 (m, 4H); 5,88 (s, 2H); 6,29 (d, 1H); 6,87 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,05 (txd, 1H); 7,15 (txd, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,67 (m, 1H); 9,91 (s, 1H).

25 Ejemplo 10 (Compuesto N° 24)

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

10.1 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-nitropiridina

Se procede según el método descrito en la etapa 5.1 a partir de 7 g (42,83 mmoles) de 2-cloro-5-nitropiridina y 5,75 g (51,4 mmoles) de clorhidrato de 3-acetidinol. En ese caso, se añade también 13 g (128,45 mmoles) de trietilamina. Se aíslan así 8 g del producto esperado.

Punto de fusión: 175 – 176°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,85 (m, 2H); 4,36 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 5,88 (d, 1H); 6,4 (d, 1H); 8,18 (dxd, 1H); 8,92 (s, 1H).

10.2 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-aminopiridina (Compuesto Ve)

Se procede según el método descrito en la etapa 5.2 a partir de 5,5 g (28,18 mmoles) de 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-nitropiridina, preparado en la etapa 10.1, y de 0,5 g de paladio sobre carbón al 10%. Se obtienen así 4,5 g del producto esperado en forma de cristales violeta.

Punto de fusión: 148 – 150°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,49 (m, 2H); 3,98 (m, 2H); 4,48 (pic élargi, 3H); 5,48 (pico ensanchado, 1H); 6,22 (d, 1H); 6,91 (d, 1H); 7,58 (s, 1H).

10.3 N-[6-(3-hidroxiacetidin-1-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida (compuesto n°24)

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de 0,5 g (1,74 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1) y de 0,35 g (2,09 mmoles) de 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-aminopiridina, obtenido en la etapa 10.2 (Compuesto Ve).

Punto de fusión: 199 – 200 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,67 (m, 2H); 4,13 (m, 2H); 4,58 (m, 1H); 5,61 (m, 1H); 5,91 (s, 2H); 6,42 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,05 (m, 1H); 7,18 (txd, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,58 (m, 2H); 7,88 (dxd, 1H); 8,39 (s, 1H); 10,35 (s, 1H).

Ejemplo 11 (Compuesto N° 53)

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

11.1 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo.

Se calienta a 100°C durante 3 horas una mezcla de 2,5 g (10,43 mmoles) de 6-cloro-4-trifluorometil-nicotinato de metilo, de 2,88 g (20,87 mmoles) de carbonato potásico y de 2,61 mL (31,3 mmoles) de pirrolidina en 90 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida, después se recoge en 100 mL de agua. Se recoge por filtración un precipitado que se lava con 150 mL de agua. Se aíslan tras secado a presión reducida 2,5 g del compuesto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 2,11 (m, 4H); 3,61 (pic élargi, 4H); 3,93 (s, 3H); 6,69 (s, 1H); 8,89 (s, 1H).

1.2 Ácido 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico

Se agita durante 24 horas a 20°C una mezcla de 2,5 g (9,12 mmoles) de 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxilato de metilo, obtenido en la etapa 11.1, y de 0,76 g (13,67 mmoles) de potasa en 50 mL de metanol y 2 mL de agua. La mezcla se concentra después a presión reducida. Se añaden después 100 mL de agua y la disolución se lava con 100 mL de diclorometano, después se acidifica a pH 4 por adiciones de ácido clorhídrico concentrado. Se recoge un precipitado por filtración que se lava con 50 mL de agua. Se aíslan tras secado a presión reducida 2,2 g del compuesto esperado.

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,99 (s, 4H); 3,51 (pico ensanchado, 4H); 6,71 (s, 1H); 8,72 (s, 1H).

11.3 6-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil-3-(terc-butoxicarbonilamino)piridina

Se calienta durante 5 horas a 90°C una mezcla de 2,2 g (8,45 mmoles) de ácido 6-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)piridin-3-carboxílico, obtenido en la etapa 11.2, de 2,37 mL (10,99 mmoles) de difenilfosforilazida y de 2,95 mL (21,14 mmoles) de trietilamina en 25 mL de terc-butanol. La mezcla de reacción se concentra después a presión reducida, se recoge con 50 mL de agua, después 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 sódico, después se concentran a presión reducida. El aceite obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 1,05 g del producto esperado.

R.M.N. ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,53 (s, 9H); 2,09 (m, 4H); 3,51 (m, 4H); 6,2 (pico ensanchado, 1H); 6,52 (s, 1H); 8,39 (pico ensanchado, 1H).

11.4 Clorhidrato de 6-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil-3-aminopiridina (amina Vg)

Se agita durante 5 horas a reflujo una disolución de 1 g (3,02 mmoles) de 6-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil-3-(terc-butoxicarbonilamino)piridina, preparada en la etapa 11.3, en 11 mL de ácido clorhídrico 4N en dioxano. Se añaden después 200 mL de éter etílico a la mezcla de reacción enfriada. Se recogen 0,8 g de un precipitado por filtración.

Punto de fusión: 207 – 209 °C;

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2 (m, 4H); 3,52 (m, 4H); 7,1 (s, 1H); 7,49 (pico ensanchado 2H); 7,92 (s, 1H).

11.5 N-[6-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometilpiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1H-indol-2-carboxamida (compuesto n° 53)

Se procede según el método descrito en la etapa 5.3, a partir de 0,3 g (1,04 mmoles) de

ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (ejemplo 1.1), de 0,363 g (1,36 mmoles) y de clorhidrato de 6-(pirrolidin-1-il)-4-trifluorometil-3-aminopiridina, preparada en la etapa 11.4, en presencia de 0,22 mL (1,57 mmoles) de trietilamina.

Punto de fusión: 170 - 171 °C;

- 5 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,99 (m, 4H); 3,49 (m, 4H); 5,87 (s, 2H); 6,7 (s, 1H); 6,86 - 7,22 (m, 4H); 7,31 (m, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,57 (dxd, 1H); 7,65 (m, 1H); 8,11 (s, 1H).

Ejemplo 12 (Compuesto N° 28)

N-[6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

- 10 12.1 2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-5-nitropiridina

Se agita a temperatura ambiente durante 36 horas una suspensión de 0,2 g (1,26 mmoles) de 2-cloro-5-nitropiridina, de 0,166 g (1,39 mmoles) de clorhidrato de 3-aza-biciclo[3.1.0]hexano (*Bioorg.&Med.Chem. Lett.* **2005**, 15(8) 2093), y de 0,52 g (3,78 mmoles) de carbonato potásico en 5 mL de dimetilformamida. La mezcla se vierte
15 después sobre 5 mL de agua, después se extrae 3 veces con 20 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen después, se secan sobre sulfato magnésico, después se concentran a presión reducida. Se obtienen así 0,22 g del producto esperado, que se utiliza tal cual a lo largo de la síntesis.

12.2 2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-5-aminopiridina (Vf)

- 20 Se procede según el método utilizado en el ejemplo 5.2 a partir de 0,2 g (0,97 moles) de 2-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-5-nitropiridina, descrito en la etapa 12.1, y de 0,5 g de paladio sobre carbón al 10%. Se aíslan así 0,1 g del producto esperado, que se utilizará tal cual en la etapa siguiente.

- 25 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 0,2 (m, 1H); 0,66 (m, 1H); 1,6 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,51 (d, 2H); 4,32 (pico ensanchado, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,99 (d, 1H); 7,55 (s, 1H).

12.3 *N*-[6-(3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 28).

- Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de 0,15 g (0,52 mmoles) del ácido 5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico y de 0,1 g (0,57 mmoles) de 2-
30 (3-aza-biciclo[3.1.0]hex-3-il)-5-aminopiridina, preparado en la etapa 12.2. Se aíslan así 0,17 g del producto esperado.

Punto de fusión: 193 - 195 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 0,02 (m, 1H); 0,51 (m, 1H); 1,47 (m, 2H); 3,41 (d, 2H); 5,67 (s, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,69 (m, 2H); 6,83 (m, 1H); 6,93 (m, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,15 (s, 1H); 7,31 (dxd, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,11 (s, 1H); 10,03 (s, 1H).

Ejemplo 13 (Compuesto N° 29)

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

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir del ácido 5- trifluorometil-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxílico (WO2006/072736) y de 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-aminopiridina, preparado en la etapa 10.2 del ejemplo 10 (Compuesto Ve).

- 10 Punto de fusión: 194 – 196°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,68 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,59 (m, 1H); 5,6 (d, 1H); 5,93 (s, 2H); 6,42 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,09 (txd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,88 (d, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 10,41 (s, 1H).

Ejemplo 14 (Compuesto N° 30)

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

Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de ácido 6- trifluorométhyl-1-(3-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxylique et de 2-(3-hidroxiacetidin-1-il)-5-aminopiridina, preparado en la etapa 10.2 del ejemplo 10 (Compuesto Ve).

- 20 Punto de fusión: 253 – 255°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 3,67 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 4,59 (m, 1H); 5,6 (d, 1H); 6,0 (s, 2H); 6,42 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,09 (txd, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,47 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,99 (d, 1H); 8,06 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 10,41 (s, 1H).

Ejemplo 15 (Compuesto N° 23)

- 25 *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida

15.1 Ácido 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxílico

- 30 Se calienta, 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 (WO2007/010144) 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 por filtración un precipitado que se lave con agua, después se seca a presión reducida. Se obtiene así 1,5 g del producto esperado.

Punto de fusión: 282 – 283°C

15.2 *N*-[6-cloropiridin-3-il]-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxamida

- 5 Se procede según el método descrito en el ejemplo 2 a partir de 0,7 g (2,59 mmoles) de ácido 5-fluoro-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxílico, obtenido en la etapa 15.1, y de 0,4 g (3,11 mmoles) de 2-cloro-5-aminopiridina. Se aíslan 0,41 g del producto esperado.

Punto de fusión: 244 – 246°C

- 10 15.3 *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-fluoro-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n°23)

Se procede según el método descrito en el ejemplo 3.2 a partir de 0,4 g (1,05 mmoles) de *N*-[6-cloropiridin-3-il]-5-fluoro-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxamida, obtenido en la etapa 15.2, y de 2,63 mL (31,51 mmoles) de pirrolidina. Se aíslan 0,24 g del producto esperado.

- 15 Punto de fusión: 255 – 257 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 1,92 (m, 4H); 3,38 (m, 2H); 5,92 (s, 4H); 6,45 (d, 1H); 7,0 (d, 2H); 7,16 (txd, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,57 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 8,31 (s, 1H); 8,48 (d, 2H); 10,22 (s, 1H).

Ejemplo 16 (Compuesto N° 14)

- 20 *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida

16.1 Ácido 5-trifluorometil-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxílico

- 25 Se procede según el método descrito en el ejemplo 15.1 a partir de 5-trifluorometil-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (WO07/010144). El producto obtenido se utiliza tal cual a lo largo de la síntesis.

16.2 *N*-[6-cloropiridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida

- 30 Se procede según el método descrito en el ejemplo 3.1 a partir de 0,5 g (1,56 mmoles) de ácido 5-trifluorometil-1-[(piridin-4-il)-metil]-1*H*-indol-2-carboxílico, preparado en la etapa 16.1, y de 0,22 g (1,72 mmole) de 2-cloro-5-aminopiridina. Se aíslan por este método 0,5 g de producto esperado, que se utiliza tal cual a lo largo de la síntesis.

16.3 *N*-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida (compuesto n° 14)

Se procede según el método descrito en el ejemplo 4 a partir de 0,5 g (1,16 mmoles) de *N*-[6-cloropiridin-3-il]-1-[(piridin-4-il)-metil]-5-trifluorometil-1*H*-indol-2-carboxamida, obtenido en la etapa 16.2, y de 2,91 mL (34,82 mmoles) de pirrolidina. La mezcla se coloca en un tubo a presión que se calienta 50 minutos a 170°C bajo 200 watts, mediante un horno de microondas. La mezcla se concentra después a presión reducida, se recoge por 100 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lava después dos veces con 30 mL de agua, después una vez con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico, después se concentra a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se aíslan así 0,24 g del producto esperado.

Punto de fusión: 248 – 250°C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,95 (m, 4H); 3,41 (m, 4H); 5,98 (s, 2H); 6,45 (d, 1H); 7,03 (d, 2H); 7,59 (m, 2H); 7,73 (d, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,19 (s, 1H); 8,32 (s, 1H); 8,49 (d, 2H).

15 Ejemplo 17 (Compuesto N° 22)

N-[6-(3-aza-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-piridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida

Se calienta durante 90 minutos en un horno microondas regulado a 150°C bajo 150 watt, una mezcla de 0,2 g (0,5 mmoles) de *N*-[6-cloropiridin-3-il]-5-fluoro-1-(3-fluorobencil)-1*H*-indol-2-carboxamida preparado en la etapa 3.1, de 0,0806 g (0,6 mmoles) de 3-aza-biciclo[3.2.0]heptano (*J.Med.Chem.* 1967, 10(4), 621) y de 0,0564 g (1,01 mmoles) de potasa en 0,5 mL de *N*-metilpirrolidinona. La mezcla de reacción se vierte después en 20 mL de agua. La mezcla se extrae por tres veces 30 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 mL de agua, se secan sobre sulfato sódico, después se concentran a presión reducida. El sólido resultante se purifica después por cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de *n*-heptano y de acetato de etilo. Se aíslan así 35 mg del producto esperado.

Punto de fusión: 163 – 165°C

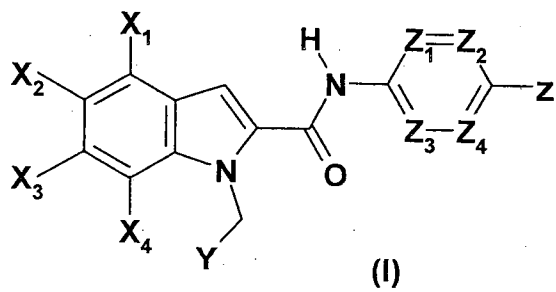
R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,71 (m, 2H); 2,23 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 3,2 (m, 2H); 3,63 (d, 2H); 5,9 (s, 2H); 6,62 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,05 (txd, 1H); 7,16 (txd, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,4 (s, 1H); 7,54 (dxd, 1H); 7,6 (m, 1H); 7,88 (dxd, 1H); 8,4 (s, 1H); 10,3 (s, 1H).

La Tabla 2 que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos de fórmula general (I) según la invención.

En esa 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 clorhidrato y la relación entre paréntesis es la relación (ácido:base).
- 5 - « t-Bu » corresponde a un grupo terc-butilo, « iPr » a un grupo isopropilo, « Et » a un grupo etilo.

Tabla 2



N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sal/b ase	PF (°C)
1	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	(R)-N-(3-terc-butoxi carbonilamino) -pirrolidinilo	-	207 - 209
2	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	199 - 201
3	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	(R)-3-amino-pirrolidinilo	-	192 - 194
4	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	227 - 228
5	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	185 - 186
6	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-CH ₃ , CH, CH, N	pirrolidinilo	-	176 - 178
7	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-hidroxi-pirrolidinilo	-	229 - 230

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sal/b ase	PF (°C)
8	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, C-OCH ₃ , CH, N	pirrolidinilo	-	172 - 174
9	H, H, CF ₃ , H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	261 - 262
10	H, F, H, H	piridin-4-ilo	C-CH ₃ , CH, CH, N	pirrolidinilo	-	115 - 120
11	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, C-OCH ₃ , CH, N	pirrolidinilo	-	213 - 215
12	H, F, H, H	3-(pirrolidin- 1il)fenilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	225 - 227
13	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	piperidinilo	-	190 - 192
14	H, CF ₃ , H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	248 - 250
15	H, F, H, H	6-metilpiridin- 2-ilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	241 - 243
16	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-OCH ₃ , CH, CH, N	pirrolidinilo	-	196 - 198
17	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	morfolinilo	HCl (1:1)	246 - 250
18	H, F, H, H	Piridin-4-ilo	C-OCH ₃ , CH, CH, N	pirrolidinilo	-	225 - 226
19	H, F, H, H	2-metilpiridin- 4-ilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	213 - 215
20	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	1-oxi- pirrolidinilo	-	140 - 143
21	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, N, CH, N	pirrolidinilo	-	220 - 222

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sal/b ase	PF (°C)
22	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-azabicciclo [3.2.0]heptilo	-	163 - 165
23	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	pirrolidinilo	-	255 - 257
24	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-hidroxi- acetidinilo	-	199 - 200
25	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	222 - 224
26	H, F, H, H	piridin-4-ilo	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	212 - 214
27	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, C- CH ₃ , N	pirrolidinilo	-	213 - 214
28	H, F, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-azabicciclo [3.1.0]hexilo	-	193 - 195
29	H, CF ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-hidroxi- acetidinilo	-	194 - 196
30	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	3-hidroxi- acetidinilo	-	253 - 255
31	H, F, H, H	fenilo	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	208 - 210
32	CH ₃ , H, CH ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	234 - 236
33	H, H, t-Bu, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	204 - 206
34	H, H, O-iPr, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	198 - 200
35	H, SO ₂ CH ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	258 - 260

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sal/b ase	PF (°C)
36	H, H, N(CH ₃) ₂ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	256 - 258
37	H, H, SCH ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	206 - 208
38	F, H, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	214 - 216
39	H, H, H, F	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	244 - 246
40	H, H, F, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	210 - 212
41	Cl, H, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	226 - 228
42	H, H, Cl, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	218 - 220
43	H, Cl, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	226 - 228
44	H, H, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	328 - 330
45	CH ₃ , H, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	246 - 248
46	H, H, CH ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	228 - 230
47	H, CH ₃ , H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	236 - 238
48	H, iPr, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	204 - 206
49	H, t-Bu, H, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	212 - 214

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	Y	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄	Z	Sal/b ase	PF (°C)
50	H, H, Et, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	196 - 198
51	H, H, iPr, H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	184 - 186
52	H, H, CF ₃ , H	3-fluorofenil	CH, CH, CH, N	acetidinilo	-	220 - 222
53	H, F, H, H	3-fluorofenil	C-CF ₃ , CH, CH, N	pirrolidinilo	-	170 - 171

Los datos de RMN de ciertos compuestos de la tabla se describen a continuación como ejemplos.

Compuesto n° 25:

- 5 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 3,92 (t, 4H); 5,92 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,09 (txd, 1H); 7,37 (m, 1H) ;7,57 (m, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,87 (dxd, 1H); 8,2 (s, 1H); 8,36 (d, 2H); 10,41 (s, 1H).

Compuesto n° 26:

- 10 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,32 (m, 2H); 3,92 (t, 4H); 5,91 (s, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,99 (d, 2H); 7,15 (txd, 1H); 7,41 (s, 1H) ;7,57 (m, 2H); 7,81 (m, 1H); 8,43 (m, 1H); 8,46 (d, 2H); 10,4 (s, 1H).

Compuesto n° 35:

- 15 R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,32 (m, 2H); 3,21 (s, 3H); 3,92 (t, 4H); 5,98 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,92 (d, 2H); 7,09 (txd, 1H); 7,35 (m, 1H,); 7,6 (s, 1H). 7,81 (m, 3H); 8,39 (m, 2H); 10,42 (s, 1H).

Compuesto n° 38:

- R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 3,92 (t, 4H); 5,92 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,93 (m, 3H); 7,08 (txd, 1H) ; 7,31 (m, 2H); 7,41 (m, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,86 (dxd, 1H); 8,38 (s, 1H); 10,3 (s, 1H).

Compuesto n° 40:

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 3,90 (t, 4H); 5,89 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,06 (m, 2H); 7,33 (m, 1H); 7,41 (s, 1H); 7,47 (dxd, 1H); 7,78 (m, 1H); 7,86 (m, 1H); 8,35 (s, 1H); 10,23 (s, 1H).

5 Compuesto n° 45:

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 2,56 (s, 3H); 3,91 (t, 4H); 5,9 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,91 (m, 3H); 7,04 (txd, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,49 (s, 1H); 7,88 (m, 1H); 8,38 (s, 1H); 10,25 (s, 1H).

Compuesto n° 46:

10 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 2,41 (s, 3H); 3,91 (t, 4H); 5,85 (s, 2H); 6,4 (d, 1H); 6,82-7,09 (m, 4H); 7,35 (m, 3H); 7,61 (d, 1H); 7,83 (dxd, 1H); 8,36 (s, 1H); 10,21 (s, 1H).

Compuesto n° 47:

15 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,29 (m, 2H); 2,4 (s, 3H); 3,91 (t, 4H); 5,89 (s, 2H); 6,39 (d, 1H); 6,82-6,91 (m, 2H); 7,02 (txd, 1H); 7,12 (dxd, 1H); 7,31 (m, 2H); 7,41 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,87 (dxd, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,23 (s, 1H).

Compuesto n° 49:

20 R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 1,32 (s, 9H); 2,3 (m, 2H); 3,91 (t, 4H); 5,85 (s, 2H); 6,38 (d, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,03 (txd, 1H); 7,35 (m, 4H); 7,66 (s, 1H); 7,85 (dxd, 1H); 8,43 (s, 1H); 10,19 (s, 1H).

Compuesto n° 52:

R.M.N. ^1H (DMSO D_6), δ (ppm): 2,31 (m, 2H); 3,91 (t, 4H); 6 (s, 2H); 6,39 (d, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,07 (txd, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,82 (dxd, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,02 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 10,41 (s, 1H).

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

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

30 - Cultivo primario de células de ganglios de raíz dorsal (DRG) de rata:

Las neuronas de DRG expresan naturalmente el receptor TRPV1.

Los cultivos primarios de DRG de ratas recién nacidas se preparan a partir de ratones de un día. Brevemente, después de disección, los ganglios se tratan con tripsina y las células se disocian mecánicamente por trituración controlada. Las células se resuspenden en un medio de cultivo basal de Eagle que contiene 10 % de suero de ternera fetal, KCl 25 mM, glutamina 2 mM, gentamicina 100 µg/ml y 50 ng/ml de NGF, después se depositan sobre cubreobjetos de vidrio recubiertos de laminina (0,25 x 10⁶ células por cubreobjeto) que se ponen a continuación en cajas de 12 pocillos Corning. Las células se incuban a 37 °C en atmósfera humidificada que contiene 5 % de CO₂ y 95 % de aire. Se añade β-D-arabinósido de citosina (1 µM) 48 h después de la puesta en cultivo, para prevenir el desarrollo de células no neuronales. Los cubreobjetos se transfieren en las cámaras experimentales para los estudios de pinzamiento zonal de membrana tras 7-10 días de cultivo.

- Electrofisiología:

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

La aplicación de una 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 insensibilización de los receptores, se respeta el intervalo de un minuto mínimo entre dos aplicaciones de capsaicina. Después de un período de control (estabilización de la respuesta de capsaicina sola), los compuestos a ensayar se aplican solos a una concentración dada (concentración 10 nM o 1 nM) 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

capsaicina control.

Los porcentajes de inhibición de la respuesta de capsaicina (1 microM) están comprendidos entre 20% y 100% para los compuestos más activos de la invención ensayados a la concentración de 10 nM a 0,1 nM (ver ejemplo en la tabla 3).

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

Tabla 3

N° de compuesto	% de inhibición zonal de membrana de DRG
2	46 % (1 nM)
4	89 % (1 nM)
7	85 % (10 nM)
21	79 % (10 nM)

Ensayo de irritación corneal en ratón

- El carácter irritante de la capsaicina se aprecia fácilmente a nivel de la córnea porque este órgano es uno de los más inervados por las fibras C. En ese contexto, según experiencias preliminares, la aplicación de una cantidad muy pequeña de capsaicina (2 µl a una concentración de 160 µM) en la superficie de la córnea de un animal conlleva un cierto número de comportamientos estereotipados ligados a la irritación y que es fácil de recopilar. Entre estos, se nota: guiño de ojo, frotamiento del ojo instilado por la pata
- 10 15 20 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 de ello que la duración de acción de la capsaicina a esas 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 de comportamiento inducida por una cantidad dada de capsaicina. La capsaicina se diluye inicialmente a 25 mM en DMSO, y se diluye
- 25

para el uso final en suero fisiológico con Tween 80 al 10%. A partir de estudios controlados parece que en esas condiciones el disolvente no tiene efecto alguno.

En la práctica, el producto que se va a ensayar, preparado en DMSO con concentración 25 mM, y diluido para su uso final en suero fisiológico con Tween 80 al 10% a la concentración más alta de 500 µM, 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 solución de capsaicina 160 µM preparada como se ha indicado antes. 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:

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

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

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 4) :

Tabla 4

n°de compuesto	% P 500 µM
2	72%

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

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

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

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, quemaduras, golpes de sol, mordeduras o picaduras, neuralgia post-herpética, dolor muscular, compresión nerviosa (central y/o periférica), traumatismos de la médula y/o del cerebro, isquemia (de la médula y/o del cerebro), neurodegeneración, de accidentes vasculares hemorrágicos (de la médula y/o del cerebro), dolor post-ictus.

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

Los compuestos de la invención 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 salpingitis, a dismenorreas.

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

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

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

Según otro de sus aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, un compuesto de acuerdo con 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

l l l

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

Dichos excipientes se eligen, de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado, entre los excipientes habituales que se conocen por el experto en la técnica.

5

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

10

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, formas de administración sublingual, bucal, intratraqueal, intraocular, intranasal, por inhalación, formas de administración tópica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa, formas de administración rectal e implantes. Para la aplicación tópica se pueden utilizar los compuestos de acuerdo con la invención en cremas, geles, pomadas o lociones.

15

Como ejemplo, una forma unitaria de administración de un compuesto de acuerdo con la invención en forma de comprimido puede comprender los componentes siguientes:

20

Compuesto según la invención 50,0 mg

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

25

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

Puede haber casos particulares en los que sean apropiadas dosificaciones más elevadas o más bajas; tales dosificaciones no salen del marco de la invención. De acuerdo con la práctica habitual, la dosificación apropiada a cada paciente está determinada por el médico según el modo de administración, el peso y la respuesta de dicho paciente.

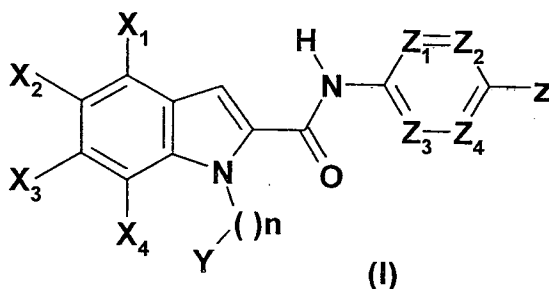
30

112

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

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



5 en la que

10 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, tioalquilo(C_1-C_6), $-S(O)$ -alquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6), $SO_2NR_1R_2$, aryl-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un

15 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), cyano, $C(O)NR_1R_2$, tioalcoxilo(C_1-C_6), $-S(O)$ -alquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6), $SO_2NR_1R_2$, aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, estando eventualmente sustituidos el arilo o el heteroarilo con uno o varios sustituyentes

20 elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

25 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , tioalcoxilo(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-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes

30 elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7),

cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de 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 eventualmente sustituido el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, con R₇ cuando el átomo de carbono en posición 2 o 4 con respecto a este nitrógeno de referencia está sustituido con un grupo oxo o tio;

10 n es igual a 0, 1, 2 ó 3 ;

Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), hidroxilo, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-,
15 fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalquilo(C₁-C₆), tiol, -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆) o arilo, estando el arilo y el aril-alquilen(C₁-C₆) eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃),
20 fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquilen(C₁-C₇) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₈;

25 B representa un grupo alquilen(C₁-C₇) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₉;

L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R₁₀ o R₁₁.

30 estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R₁₂ idénticos o diferentes uno del otro;

5 R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo; o R_1 y R_2 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;

10 R_3 y R_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;

15 R_6 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(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), arilo, aril-alquilen(C_1-C_6), heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;

20 R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), arilo, aril-alquilen(C_1-C_6) o heteroarilo;

R_8 , R_9 y R_{10} están definidos de tal manera que:

25 dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

R_8 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

R_9 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

30 R_{11} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, COOR₅, C(O)NR₁R₂, aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo, estando el

arilo y el heteroarilo eventualmente 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

- 5 R_{12} representa un átomo de fluor, un grupo alquilo(C_1-C_6) eventualmente sustituido con un grupo R_{13} , cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), cicloalquil(C_1-C_6)-1,1-diilo, heterocicloalquil(C_3-C_7)-1,1-diilo eventualmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un grupo R_{11} , alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-,
- 10 fluoroalcoxilo(C_1-C_6), $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , $NR_3CONR_1R_2$, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilen(C_1-C_6), arilo, estando el arilo eventualmente sustituido 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7),
- 15 fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

R_{13} representa un alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, $C(O)NR_1R_2$, NR_1R_2 , NR_3COR_4 , $OC(O)NR_1R_2$, NR_3COOR_5 , hidroxilo;

pudiendo estar el o los átomos de nitrógeno del compuesto de fórmula general (I) en forma oxidada;

- 20 pudiendo estar el o los átomos de azufre del compuesto de 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.

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), tioalquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6);
- 25

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

- 30 3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque

X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);

X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6);

X_3 y X_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), NR_1R_2 , tioalquilo(C_1-C_6);

R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo(C_1-C_6);

- 5 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo al menos dos de ellos a un grupo $C(R_6)$; el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, estando eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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) de acuerdo con la reivindicación 1;
- 10
- 15 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z_1 y Z_3 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_2 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R_6 a un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 20
6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z_1 , Z_2 , Z_3 , 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 otro a un grupo $C(R_6)$; estando el átomo de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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) de acuerdo con la reivindicación 1;
- 25
- en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 30
7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque Z_4 representa 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 un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6) o alcoxilo(C_1-C_6);

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

8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque n es igual a 1;

5 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

9. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆) ou

10 NR₁R₂;

R₁ y R₂ forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇-alquilen(C₁-C₃), aril-

15 alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo;

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

10. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque

20 Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquilen(C₁-C₄) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₈;

B representa un grupo alquilen(C₁-C₄) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R₉;

25

L representa un enlace o un átomo de oxígeno;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R₁₂;

30

R₈ y R₉ se definen de manera que:

dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace; o

dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace; o

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);

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

10 11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un

15 grupo R_{12} ;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);

20 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

12. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque

Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

25 estando los átomos de carbono de acetidina eventualmente sustituidos con un grupo hidroxilo;

estando los átomos de carbono de la pirrolidina eventualmente sustituidos con un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo; pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la pirrolidina en forma de N-óxido;

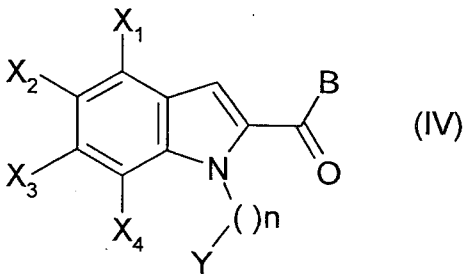
30 R_1 y R_2 , representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno;

R₃ representa un átomo de hidrógeno;

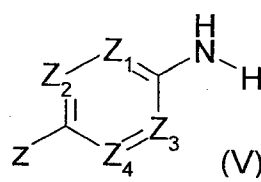
R₅ representa un grupo alquilo(C₁-C₆);

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

- 5 13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)

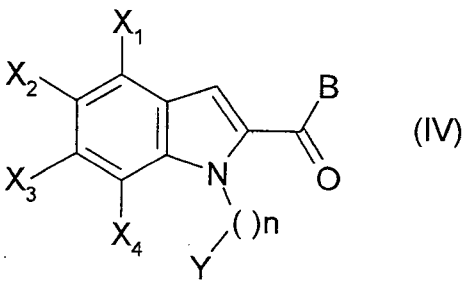


- 10 en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro,
con una amina de fórmula general (V)



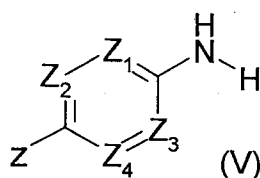
en la que Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en un disolvente.

- 15 14. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (IV)



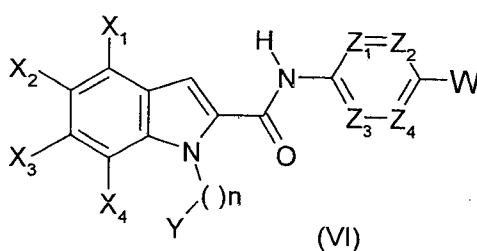
- 20 en la que X₁, X₂, X₃, X₄, Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo,

con una amina de fórmula general (V)



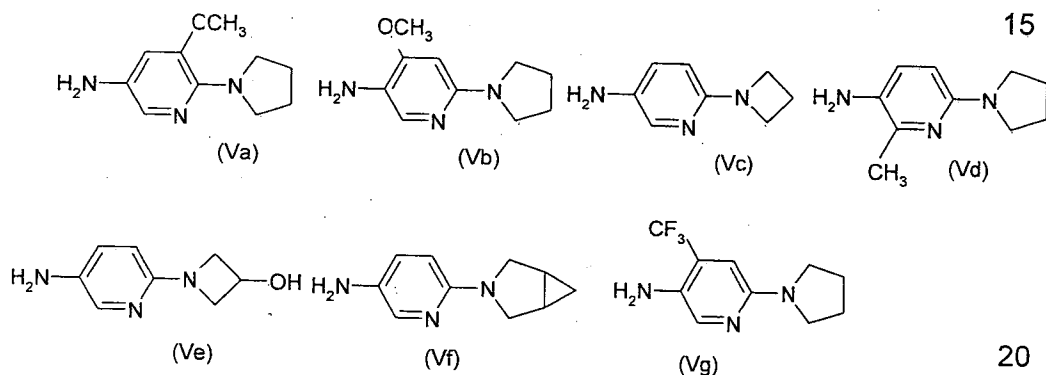
5 en la que Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en presencia de un agente de copulación y de una base en un disolvente.

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)



10 en la que $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Y$ y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y W representa un átomo de halógeno, en presencia de una amina de fórmula ZH en la que Z es una amina cíclica tal como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

16. Amina de fórmula general (V) elegida entre las aminas siguientes:



en estado de base o de sal de adición a un ácido.

17. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con 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).

- 5 **18.** Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con 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.
- 10 **19.** La 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 tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.
- 15 **20.** La utilización de un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o 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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional
PCT/FR2007/001316

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D401/14 C07D401/12 A61K31/4439 A61P29/00 A61P25/24
A61P25/04 A61P17/00 A61P15/00 A61P13/00 A61P11/00
A61P3/10 C07D213/74 C07D401/04 C07D403/12

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de la clasificación)
C07D A61P A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones NO
A	W02006/072736 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 13 Julio 2006 (13-07-2006) página 1 páginas 29-30; tabla 1 -----	1,12-16
A	BRANDS ET AL: "Novel, selective indole-based ECE inhibitors: Lead optimization via solid-phase and classical synthesis" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, No. 19, 1 Octubre 2005 (01-10-2005), páginas 4201-4205, XP005038874 ISSN: 0960-894X Página 4203 - página 4204; tablas 1, 2 --- -/--	1

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de los documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional

3 Diciembre 2007

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

12/12/2007

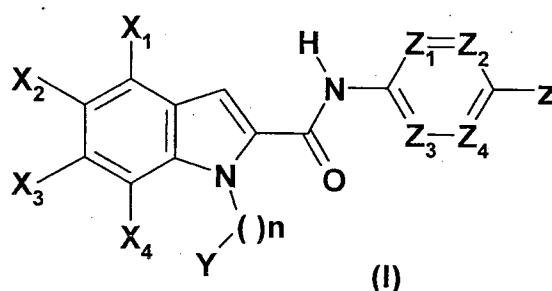
Nombre y dirección postal de la ISA
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HL Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-2040

Funcionario autorizado

Duval. Fric

Recuadro IV Texto del resumen (continuación del punto 5 de la primera hoja)

La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (I):



en la que Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 representan, independientemente uno de otro un grupo $C(R_6)$, correspondiendo uno al menos a un átomo de nitrógeno y correspondiendo uno al menos a un grupo $C(R_6)$; n es igual a 0, 1, 2 ó 3; Y representa un arilo o un heteroarilo opcionalmente sustituido; Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



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

Procedimiento de preparación y aplicación en terapéutica.

128

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

N° de solicitud internacional
PCT/FR2007/001316

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones NO
P,X	WO 2007/060140 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BOLIN DAVID ROBERT [US]; CHEUNG ADRIAN WAI-HIN) 31 Mayo 2007 (31-05-2007) página 161; ejemplo 131 -----	16

926

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familia de patentes

No. de solicitud internacional
PCT/FR2007/001316

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
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 2007060140 A	31-05-2007	NINGUNO	

PCT

RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL SUR LA BREVETABILITÉ

(chapitre II du Traité de coopération en matière de brevets)

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE À DONNER		voir le formulaire PCT/IPEA/416
Demande internationale No. PCT/FR2007/001316	Date du dépôt international (jour/mois/année) 30.07.2007	Date de priorité (jour/mois/année) 31.07.2006	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB INV. C07D401/14			
Déposant Sanofi-Aventis			
1. Le présent rapport est le rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international en vertu de l'article 35 et transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend <u>6</u> feuilles, y compris la présente feuille de couverture. 3. Ce rapport est accompagné d'ANNEXES, qui comprennent : a. ☒ un total de (envoyées au déposant et au Bureau international) <u>9</u> feuilles, définies comme suit : ☒ les feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou des feuilles contenant des rectifications autorisées par la présente administration (voir la règle 70.16 et l'instruction administrative 607). ☐ des feuilles qui remplacent des feuilles précédentes, mais dont la présente administration considère qu'elles contiennent une modification qui va au-delà de l'exposé de l'invention qui figure dans la demande internationale telle qu'elle a été déposée, comme il est indiqué au point 4 du cadre n° I et dans le cadre supplémentaire. b. ☐ (envoyées au Bureau international seulement) un total de (préciser le type et le nombre de support(s) électronique(s)) , qui contiennent un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, déposés sous forme électronique seulement, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences (voir l'instruction administrative 802).			
4. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants : ☒ Cadre n° I Base du rapport ☐ Cadre n° II Priorité ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention ☒ Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration ☒ Cadre n° VI Certains documents cités ☒ Cadre n° VII Certaines irrégularités dans la demande internationale ☐ Cadre n° VIII Certaines observations relatives à la demande internationale			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire international 2008-05-22		Date d'achèvement du présent rapport 21.11.2008	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tél. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Fonctionnaire autorisé Duval, Eric N° de téléphone +31 70 340-9518 	

1. En ce qui concerne la **langue**, le présent rapport est établi sur la base

- ☒ de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée
- ☐ d'une traduction de la demande internationale dans la langue suivante ,
qui est la langue d'une traduction remise aux fins de :
- ☐ la recherche internationale (selon les règles 12.3.a) et 23.1.b))
 - ☐ la publication de la demande internationale (selon la règle 12.4.a))
 - ☐ l'examen préliminaire international (selon la règle 55.2.a) ou 55.3.a))

2. En ce qui concerne les **éléments*** de la demande internationale, le présent rapport est établi sur la base des éléments suivants (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport*) :

1-44

telles qu'initialement déposées

1-20

reçue(s) le 22.05.2008 avec lettre du 20.05.2008

- ☐ En ce qui concerne un listage de la ou des séquences ou un ou des tableaux y relatifs, voir le cadre supplémentaire relatif au listage de la ou des séquences.
3. ☐ Les modifications ont entraîné l'annulation :
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
4. ☐ Le présent rapport a été établi abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué dans le cadre supplémentaire (règle 70.2.c)).
- ☐ de la description, pages
 - ☐ des revendications, nos
 - ☐ des dessins, feuilles/fig.
 - ☐ du listage de la ou des séquences (*préciser*) :
 - ☐ d'un ou de tous les tableaux relatifs au listage de la ou des séquences (*préciser*) :
5. ☐ La présente opinion a été établie en prenant en considération la **rectification d'une erreur évidente** autorisée par ou notifiée à la présente administration en vertu de la règle 91 (règle 70.2 e)).

129

**RAPPORT PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL
SUR LA BREVETABILITÉ**

Demande internationale n°
PCT/FR2007/001316

Cadre n° V Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui:	Revendications	<u>1-20</u>
	Non:	Revendications	
Activité inventive	Oui:	Revendications	<u>1-20</u>
	Non:	Revendications	
Possibilité d'application industrielle	Oui:	Revendications	<u>1-20</u>
	Non:	Revendications	

2. Citations et explications (règle 70.7) :

voir feuille séparée

Cadre n° VI Certains documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)

et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

Cadre n° VII Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :

voir feuille séparée

Concernant le point V

**Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité
d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

1. Etat de la technique

Il est fait référence aux documents suivants:

D1: WO 2006/072736 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR];
EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA) 13 juillet 2006 (2006-07-13)

D2: BRANDS ET AL: "Novel, selective indole-based ECE inhibitors: Lead
optimization via solid-phase and classical synthesis" BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 15, no. 19, 1 octobre
2005 (2005-10-01), pages 4201-4205, XP005038874 ISSN: 0960-894X

2. Nouveauté et Activité Inventive

Le document D1, qui est considéré comme étant l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, décrit (voir tableau 1 page 29; revendication 1) des dérivés de N-(heteroaryl fusionné)-1H-indole-2-carboxamide présentant une affinité pour les récepteurs vanilloïde TRPV1, pour le traitement de conditions médicales diverses.

L'objet de la revendication 1 diffère des composés décrits dans D1 en ce que le groupement heteroaryl fusionné est remplacé par un groupe heteroaryl-amine cyclique.

Le document D2 divulgue (voir tableaux 1 et 2, pages 4203-4204) des dérivés de N-phényle ou N-pyridyl -1H-indole-2-carboxamide inhibant l'enzyme de conversion de l'endotheline ECE, pour le traitement de conditions telles que l'hypertension ou le cancer. Ledit document D2 ne fait état d'aucun composé comportant un groupe heteroaryl-amine cyclique.

L'objet de la revendication 1 est donc nouveau. Par voie de conséquence, l'objet des revendications dépendantes 2-12, ainsi que les procédés, compositions et utilisations des revendications 13-15 et 17-20 sont également nouveaux. Les intermédiaires de synthèse de la revendication 16 ne sont également pas décrits dans l'état de la technique.

La présente demande ne démontrant aucun effet technique surprenant des composés de l'invention en comparaison avec ceux décrits dans D1, le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la mise à disposition de composés alternatifs pour le traitement de conditions impliquant les récepteurs vanilloïdes TRPV1.

Ce problème technique est résolu par les composés de la présente revendication 1 (voir la description, pages 40-42).

La solution de ce problème proposée dans la revendication 1 de la présente demande est considérée comme impliquant une activité inventive, et ce pour les raisons suivantes: l'état de la technique ne fait état d'aucun ligand des récepteurs vanilloïdes TRPV1 possédant un tel groupe heteroaryl-amine cyclique Z. Les dérivés d'indole-2-carboxamide décrits dans D1, possédant un groupe heteroaryl fusionné, possèdent une structure qui diffère de manière significative, et ne permettraient pas à l'homme du métier d'attendre la même activité des composés de la présente revendication 1.

Les revendications 2-12 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également aux conditions en ce qui concerne l'activité inventive, de même que les procédés, compositions et utilisations des revendications 13-15 et 17-20.

Les intermédiaires de la revendication 16 comprennent dans leur structure le groupe heteroaryl-amine cyclique, caractéristique inventive des composés finaux de la revendication 1. Les dits intermédiaires sont donc également inventifs.

Concernant le point VI
Certains documents cités

Le document suivant décrit (cf. page 161, exemple 131) l'hydrogénation du 1-(5-nitro-pyridin-2-yl)-azetidin-3-ol, et donc implicitement le 1-(5-amino-pyridin-2-yl)-azetidin-3-ol. La revendication 16 ne revendique pas ce composé, et n'est donc pas anticipée par ce document.

Certains documents publiés

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
-------------------------	--	------------------------------------	--

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/FR2007/001316

WO2007/060140

31.05.2007

17.11.2006

28.11.2005

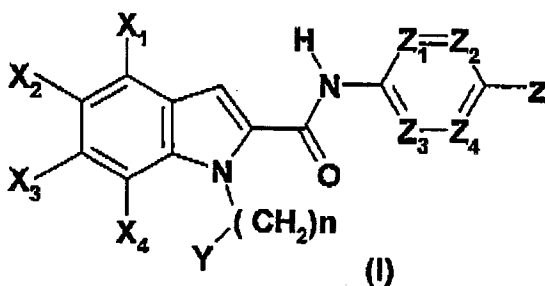
Concernant le point VII

Certaines irrégularités relevées dans la demande

Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans le document D1 et ne cite pas ce document.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)



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 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 -cycloalcoxyle, 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 ;

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 -cycloalcoxyle, 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 ;

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

134

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 ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène 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 -alcoyle, C_3-C_7 -cycloalcoyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_6 -alkylène-O-, C_1-C_6 -fluoroalcoyle, cyano, $C(O)NR_1R_2$, nitro, NR_1R_2 , C_1-C_6 -thioalkyle, thiol, $-S(O)-C_1-C_6$ -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 ou aryle, l'aryle et l'aryle- C_1-C_6 -alkylène étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis 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 ;

Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



dans laquelle A représente un groupe C_1-C_7 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;

B représente un groupe C_1-C_7 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;

L représente une liaison, un atome de soufre, d'oxygène ou d'azote ; l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un groupe R_{10} ou R_{11} .

les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes R_{12} identiques ou différents l'un de l'autre ;

R_1 et R_2 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, aryle- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ; ou R_1 et R_2 forment 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 C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_3 -alkylène, aryle- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R_3 et R_4 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, aryle- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R_5 représente un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_3 -alkylène, aryle- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

R_6 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,

C₃-C₇-cycloalcoxyle, 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, aryle, aryl-C₁-C₆-alkylène ou hétéroaryle ;

R₈, R₉ et R₁₀ sont définis tels que :

deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₈ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₉ et R₁₀ peuvent former ensemble une liaison ou un groupe C₁-C₆-alkylène ;

R₁₁ 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-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, hydroxyle, COOR₅, C(O)NR₁R₂, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle ou hétéroaryle, l'aryle et l'hétéroaryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₁₂ représente un atome de fluor, un groupe C₁-C₆-alkyle éventuellement substitué par un groupe R₁₃, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-cycloalk-1,1-diyle, C₃-C₇-hétérocycloalk-1,1-diyle éventuellement substitué sur un atome d'azote par un groupe R₁₁, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, hydroxyle, thiol, oxo, thio, aryle-C₁-C₆-alkylène, aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₁-C₆-fluoroalcoxyle, nitro ou cyano ;

R₁₃ représente un C₁-C₆-alcoxyle, C₃-C₇-cycloalcoxyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₆-alkylène-O-, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;

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

le ou les atomes de soufre 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.

- 5 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que X_1 , X_2 , X_3 et X_4 sont choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -thioalkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 10 3. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que
 X_1 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ;
 X_2 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle, $-S(O)_2-C_1-C_6$ -alkyle ;
15 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_1-C_6 -fluoroalkyle, C_1-C_6 -alcoyle, NR_1R_2 , C_1-C_6 -thioalkyle ;
 R_1 et R_2 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe C_1-C_6 -alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
20 4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que 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
25 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) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
30 5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que Z_1 et Z_3 représentent un groupe $C(R_6)$ et Z_2 et Z_4 représentent un atome d'azote ; R_6 correspondant à un atome d'hydrogène ; à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
35 6. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que 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 $C(R_6)$;
l'atome d'azote présent dans le cycle, défini comme azote de position 1, étant

131

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) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5

7. Composé de formule (I) selon la revendication 6, 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 un groupe C_1-C_6 -alkyle, C_1-C_6 -fluoroalkyle ou C_1-C_6 -alcoyle ;

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

8. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que n est égal à 1 ;

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

15

9. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que Y représente un aryle ou un hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'halogène ou un groupe C_1-C_6 -alkyle ou NR_1R_2 ;

20 R_1 et R_2 forment 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 C_1-C_6 -alkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle, C_3-C_7 -cycloalkyle- C_1-C_3 -alkylène, aryle- C_1-C_6 -alkylène, aryle ou hétéroaryle ;

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

10. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que

30 Z représente une amine cyclique reliée par l'atome d'azote, de formule :



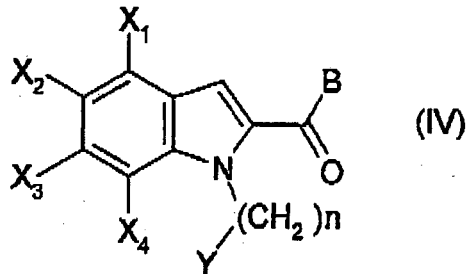
dans laquelle A représente un groupe C_1-C_4 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_8 ;

35 B représente un groupe C_1-C_4 -alkylène éventuellement substitué par un ou deux groupes R_9 ;

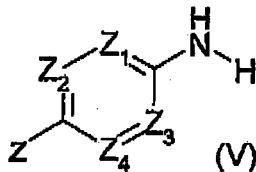
138

- L représente une liaison ou un atome d'oxygène ;
l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un groupe R₁₂ ;
- 5 R₈ et R₉ sont définis tels que :
deux groupes R₈ peuvent former ensemble une liaison ; ou
deux groupes R₉ peuvent former ensemble une liaison ; ou
R₈ et R₉ peuvent former ensemble une liaison ;
R₁₂ représente un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;
- 10 R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
- 15 11. Composé de formule (I) selon la revendication 10, caractérisé en ce que
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
l'atome d'azote de l'amine cyclique Z pouvant être sous forme N-oxyde ;
les atomes de carbone de l'amine cyclique Z étant éventuellement substitués par un
- 20 groupe R₁₂ ;
R₁₂ représente un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ;
R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
- 25 à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.
12. Composé de formule (I) selon la revendication 11, caractérisé en ce que
Z représente une amine cyclique choisie parmi l'azétidine, la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, l'azabicyclo[3.1.0]hexane et l'azabicyclo[3.2.0]heptane ;
- 30 les atomes de carbone de l'azétidine étant éventuellement substitués par un groupe hydroxyle ;
les atomes de carbone de la pyrrolidine étant éventuellement substitués par un groupe NR₁R₂, NR₃COOR₅, hydroxyle ; l'atome d'azote de la pyrrolidine pouvant être sous forme N-oxyde ;
- 35 R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ;
R₃ représente un atome d'hydrogène ;
R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

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 générale (IV)

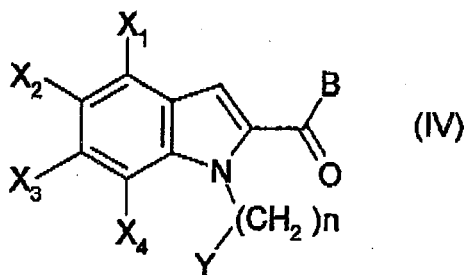


5 dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un atome de chlore, avec une amine de formule générale (V)

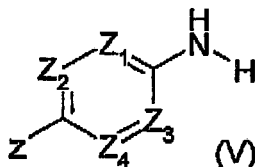


10 dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, dans un solvant.

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
15 générale (IV)

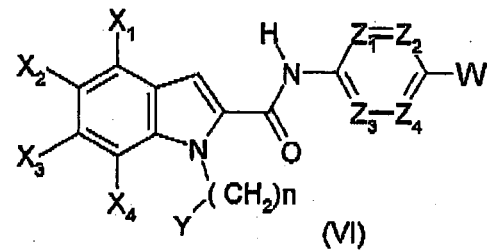


dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxyle, avec une amine de formule générale (V)



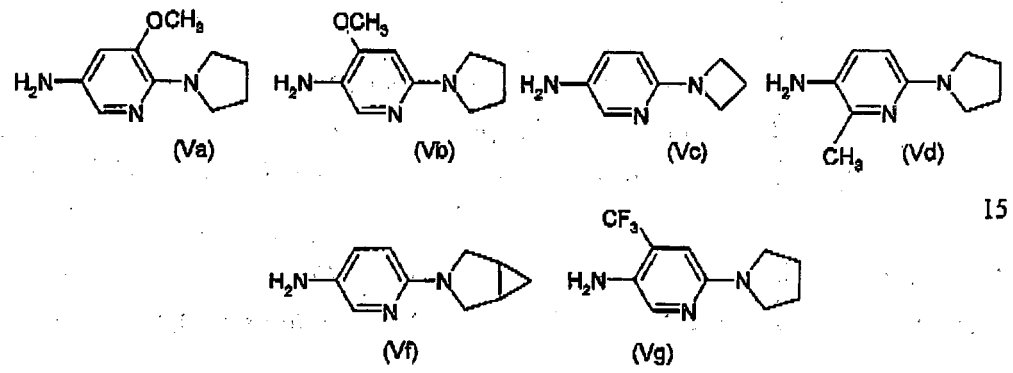
20 dans laquelle Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et d'une base dans un solvant.

15. 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 (VI)



5 dans laquelle X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Y et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et W représente un atome d'halogène, en présence d'une amine de formule ZH dans laquelle Z est une amine cyclique telle que définie dans la formule générale (I) selon la revendication 1.

10 16. Amine de formule générale (V) choisie parmi les amines suivantes :



à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

20

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).

25 18. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de 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.

30 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 dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

20. Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1
35 à 12, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur,

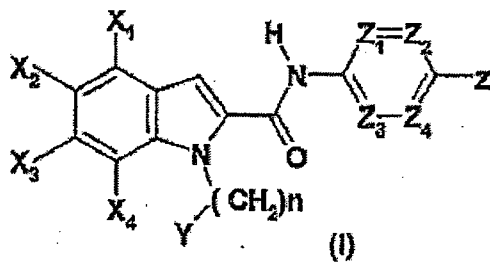
141

l'inflammation, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastrointestinaux, des désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona, ou à traiter la dépression ou le diabète.

**REIVINDICACIONES MODIFICADAS
PARA REALIZAR EL EXAMEN DE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



5 en la que

10 X₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aryl-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

15 X₂ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), cyano, C(O)NR₁R₂, tioalcoxilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando eventualmente sustituidos el arilo o el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;

20 X₃ y X₄ representan, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tioalcoxilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando

el arilo y el heteroarilo eventualmente 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

- 5 Z_1, Z_2, Z_3, 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 eventualmente sustituido el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, con R_7 cuando el átomo de carbono en
- 10 posición 2 o 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;

- Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6),
- 15 cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), hidroxilo, alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(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-
- 20 alquilen(C_1-C_6) o arilo, estando el arilo y el aril-alquilen(C_1-C_6) eventualmente 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), fluoroalcoxilo(C_1-C_6), nitro o ciano;

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



- 25 en la que A representa un grupo alquilen(C_1-C_7) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_8 ;

B representa un grupo alquilen(C_1-C_7) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_9 ;

- 30 L representa un enlace, un átomo de azufre, de oxígeno o de nitrógeno; estando el átomo de nitrógeno eventualmente sustituido con un grupo R_{10} o R_{11} .

HOJA MODIFICADA

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con uno o varios grupos R_{12} idénticos o diferentes uno del otro;

- 5 R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo; o R_1 y R_2 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;
- 10 R_3 y R_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;
- R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;
- 15 R_6 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)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(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), arilo, aril-alquilen(C_1-C_6), heteroarilo, hidroxilo, tiol, oxo o tio;
- 20 R_7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_3), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), cicloalcoxilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7)-alquilen(C_1-C_6)-O-, fluoroalcoxilo(C_1-C_6), arilo, aril-alquilen(C_1-C_6) o heteroarilo;
- R_8 , R_9 y R_{10} están definidos de tal manera que:
- 25 dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);
dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);
- R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);
- 30 R_8 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);
 R_9 y R_{10} pueden formar conjuntamente un enlace o un grupo alquilen(C_1-C_6);

- 5 R₁₁ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), hidroxilo, COOR₅, C(O)NR₁R₂, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;
- 10 R₁₂ representa un átomo de fluor, un grupo alquilo(C₁-C₆) eventualmente sustituido con un grupo R₁₃, cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), cicloalquil(C₁-C₆)-1,1-diilo, heterocicloalquil(C₃-C₇)-1,1-diilo eventualmente sustituido en un átomo de nitrógeno con un grupo R₁₁, alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, NR₃CONR₁R₂, hidroxilo, tiol, oxo, tio, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo, estando el arilo eventualmente sustituido con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;
- 15
- 20 R₁₃ represeta un alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, C(O)NR₁R₂, NR₁R₂, NR₃COR₄, OC(O)NR₁R₂, NR₃COOR₅, hidroxilo;
- pudiendo estar el o los átomos de nitrógeno del compuesto de fórmula general (I) en forma oxidada;
- 25 pudiendo estar el o los átomos de azufre del compuesto de 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.
- 30 2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X₁, X₂, X₃ y X₄ se eligen, independientemente uno del otro, entre un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), fluoroalquilo(C₁-C₆), tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆);
- en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque
- X_1 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6);
- X_2 representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), $-S(O)_2$ -alquilo(C_1-C_6);
- 5 X_3 y X_4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6), alcóxido(C_1-C_6), NR_1R_2 , tioalquilo(C_1-C_6);
- R_1 y R_2 representan, independientemente uno del otro, un grupo alquilo(C_1-C_6);
- 10 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 representan, independientemente uno de otro, un átomo de nitrógeno o un grupo $C(R_6)$, correspondiendo al menos dos de ellos a un grupo $C(R_6)$; el átomo de nitrógeno o uno de los átomos de nitrógeno presente en el
- 15 ciclo, definido como nitrógeno de posición 1, estando eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en posición 2 ó 4 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) de acuerdo con la reivindicación 1;
- 20 en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z_1 y Z_3 representan un grupo $C(R_6)$ y Z_2 y Z_4 representan un átomo de nitrógeno; correspondiendo R_6 a un átomo de hidrógeno; en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.
- 25 6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque Z_1 , Z_2 , Z_3 , 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 de posición 1, eventualmente sustituido con R_7 cuando el átomo de carbono en
- 30 posición 2 ó 4 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) de acuerdo con la reivindicación 1;

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

7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque

5 Z_4 representa 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 un grupo alquilo(C_1-C_6), fluoroalquilo(C_1-C_6) o alcoxilo(C_1-C_6);

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

10 8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque n es igual a 1;

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

15 9. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque Y representa un arilo o un heteroarilo eventualmente sustituido con uno o varios grupos elegidos entre un átomo de halógeno o un grupo alquilo(C_1-C_6) ou NR_1R_2 ;

20 R_1 y R_2 forman conjuntamente, con el átomo de nitrógeno que los lleva, un grupo acetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, acepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperacinilo, homopiperacinilo, estando ese grupo eventualmente sustituido con un grupo alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_7), cicloalquil(C_3-C_7 -alquilen(C_1-C_3), aril-alquilen(C_1-C_6), arilo o heteroarilo;

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

25 10. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque

Z representa una amina cíclica unida por el átomo de nitrógeno, de fórmula:



en la que A representa un grupo alquilen(C_1-C_4) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_8 ;

B representa un grupo alquileo(C_1-C_4) eventualmente sustituido con uno o dos grupos R_9 ;

L representa un enlace o un átomo de oxígeno;

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

5

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R_{12} ;

R_8 y R_9 se definen de manera que:

dos grupos R_8 pueden formar conjuntamente un enlace; o

10

dos grupos R_9 pueden formar conjuntamente un enlace; o

R_8 y R_9 pueden formar conjuntamente un enlace;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

15

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);

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

11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado porque

Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

20

pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la amina cíclica Z en forma de N-óxido;

estando los átomos de carbono de la amina cíclica Z eventualmente sustituidos con un grupo R_{12} ;

R_{12} representa un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo;

25

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

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo(C_1-C_6);

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

HOJA MODIFICADA

12. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque Z representa una amina cíclica elegida entre acetidina, pirrolidina, piperidina, morfolina, azabicyclo[3.1.0]hexano y azabicyclo[3.2.0]heptano;

estando los átomos de carbono de acetidina eventualmente sustituidos con un grupo hidroxilo;

estando los átomos de carbono de la pirrolidina eventualmente sustituidos con un grupo NR_1R_2 , NR_3COOR_5 , hidroxilo; pudiendo estar el átomo de nitrógeno de la pirrolidina en forma de N-óxido;

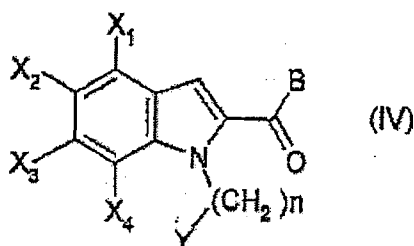
R_1 y R_2 , representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno;

R_3 representa un átomo de hidrógeno;

R_5 representa un grupo alquilo (C_1-C_6);

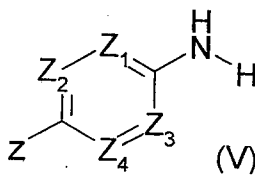
en forma de base o de sal de adición a un ácido, así como en forma de hidrato o de solvato.

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



en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y B representa un átomo de cloro,

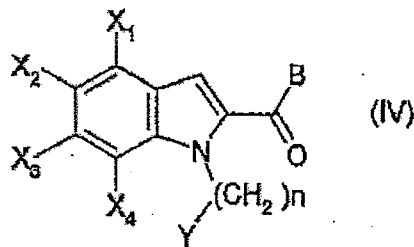
con una amina de fórmula general (V)



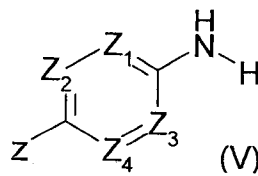
en la que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en un disolvente.

HOJA MODIFICADA

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

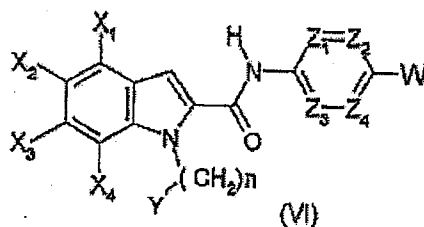


- 5 en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y B representa un grupo hidroxilo, con una amina de fórmula general (V)



- 10 en la que Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en presencia de un agente de copulación y de una base en un disolvente.

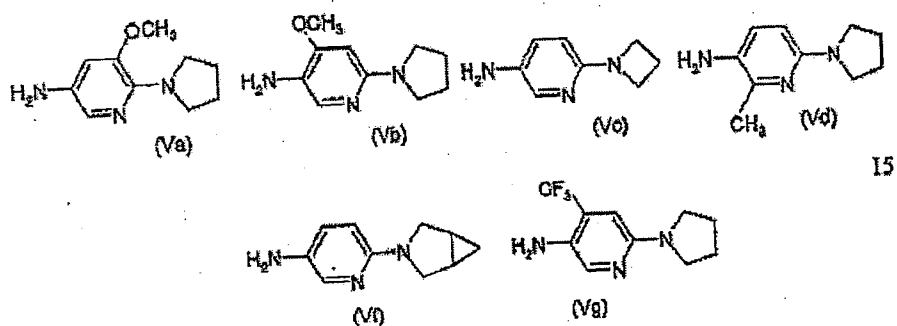
15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (VI)



- 15 en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Y y n son como se han definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y W representa un átomo de halógeno, en presencia de una amina de fórmula ZH en la que Z es una amina cíclica tal como se ha definido en la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1.

- 20 16. Amina de fórmula general (V) elegida entre las aminas siguientes:

HOJA MODIFICADA



15

en estado de base o de sal de adición a un ácido.

17. Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con 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).

18. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con 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.

19. La 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 tratar las patologías en las que están implicados los receptores de tipo TRPV1.

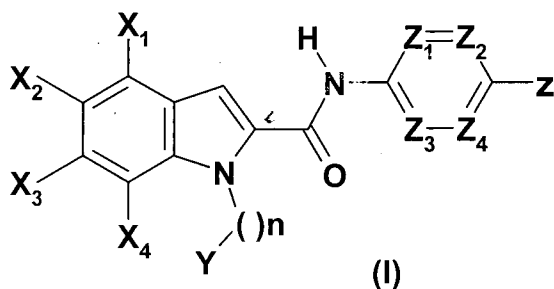
20. La utilización de un compuesto de la fórmula (I), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento destinado a prevenir o tratar el dolor, la inflamación, los trastornos urológicos, los trastornos ginecológicos, los trastornos gastrointestinales, 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.

HOJA MODIFICADA

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 0606988 31/07/2006 FR	(51) Int Cl: C07D 401/014 (71) Solicitante(s) SANOFI-AVENTIS (72) Inventor(es) LAURENT DUBOIS Y OTROS (74) Apoderado: EMILIO FERRERO
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 27/02/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 30/07/2207 No. de solicitud PCT/FR2007/001316	(87) Publicación internacional Fecha: 07/02/2008 N° publicación: WO 2008/015335 A1
(54) Titulo: DERIVADOS DE N-(AMINO-HETEROARIL)-1 H-INDOL-2-CARBOXAMIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN EN TERAPÉUTICA	

Reivindicación(es):

1. Compuesto que responde a la fórmula (I)



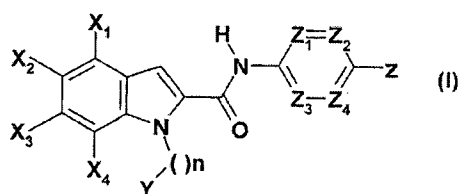
en la que

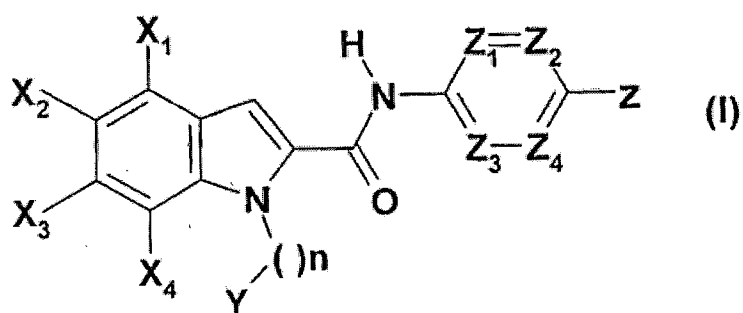
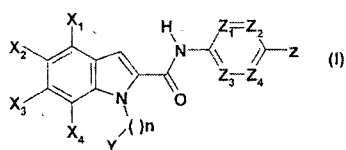
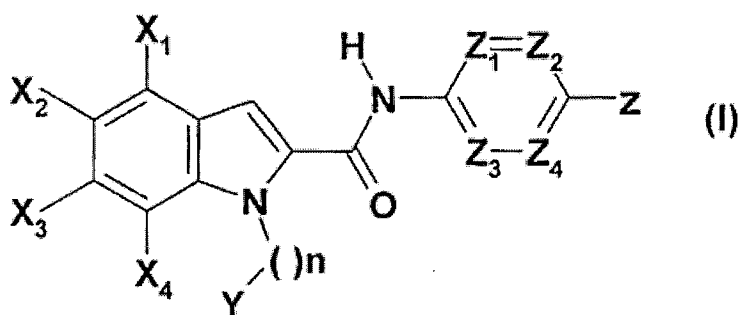
X₁ representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, nitro, tioalquilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aryl-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, siendo eventualmente sustituidos el arilo y el heteroarilo con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(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), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenó(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilenó(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), ciano, C(O)NR₁R₂, tioalcoxilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, aril-alquilenó(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando eventualmente sustituidos

el arilo o el heteroarilo con uno o varios sustituyentes
elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆),
cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(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), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), cicloalcoxilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₆)-O-, fluoroalcoxilo(C₁-C₆), cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, tilalcoxilo(C₁-C₆), -S(O)-alquilo(C₁-C₆), -S(O)₂-alquilo(C₁-C₆), SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅, aril-alquilen(C₁-C₆), arilo o heteroarilo, estando el arilo y el heteroarilo eventualmente sustituidos con uno o varios sustituyentes elegidos entre un halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₇), cicloalquil(C₃-C₇)-alquilen(C₁-C₃), fluoroalquilo(C₁-C₆), alcoxilo(C₁-C₆), fluoroalcoxilo(C₁-C₆), nitro o ciano;





REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Resolución No

22500

Ref. Expediente No 08 9794

Por medio de la cual se decide una solicitud de registro marcario

LA DIRECTORA DE SIGNOS DISTINTIVOS (c)

en ejercicio de las facultades que le confiere el artículo 12 del Decreto 3523 de 2009,

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que, mediante Formulario Único de Registro radicado el 01 de febrero de 2008, LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. solicitó el registro del lema comercial SUCRAX PROVIENE DEL AZÚCAR Y SABE DELICIOSO COMO EL AZÚCAR PERO NO ES AZÚCAR Y SIN LAS CALORIAS DEL AZÚCAR, asociado a la marca SUCRAX, certificado 285373, para distinguir productos comprendidos en la clase 30 de la Clasificación Internacional de Niza.

SEGUNDO: Que, una vez publicado el extracto correspondiente a la solicitud de registro marcario mencionada en el numeral anterior, con el lleno de los requisitos legalmente establecidos, INGENIO DEL CAUCA S.A. - INCAUCA S.A. y JOHNSON & JOHNSON DE COLOMBIA S.A. presentaron oposición con el fin de desvirtuar la solicitud de registro marcario de la referencia, con fundamento en los siguientes argumentos:

- La oposición presentada por INGENIO DEL CAUCA S.A. - INCAUCA S.A.: Afirma el opositor que la expresión que constituye la esencia del lema cuyo registro se solicita, PROVIENE DEL AZÚCAR Y SABE DELICIOSO COMO EL AZÚCAR PERO NO ES AZÚCAR Y SIN LAS CALORIAS DEL AZÚCAR, ofrece información completa de los productos que pretende amparar, sin llegar a identificarlo e individualizarlo, convirtiéndolo en un signo completamente descriptivo. En vista de todo lo anterior, asevera que el signo solicitado se encuentra incurso en las causales de irregistrabilidad contenidas en los literales b) y e) del artículo 135 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

- La oposición presentada por JOHNSON & JOHNSON DE COLOMBIA S.A.: La sociedad opositora afirma ser el titular del permiso de comercialización de los productos identificados con la marca SPLENDIA, marca que es a su vez comercializada en diferentes países del globo y elaborada por MCNEIL NUTRITIONALS, LLC., y que es publicada desde el año 2007 con el lema comercial "SPLENDIA ES EL ENDULZANTE QUE PROVIENE DEL AZÚCAR Y SABE COMO EL AZÚCAR, PERO NO ES AZÚCAR". Con base en lo anterior, el opositor afirma que LABORATORIO FRANCO COLOMBIANO LAFRANCOL S.A. pretende imitar la frase publicitaria empleada como acompañante de la marca SPLENDIA, siendo clara su intención de ejecutar un acto de competencia desleal en su contra. Adicionalmente, afirma que la marca SPLENDIA y el lema comercial SPLENDIA ES EL ENDULZANTE QUE

Al contestar indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 2, 5, 7 y 10
PBX: 5870000. Fax: 5870139. Línea 01-8000-910165
Call Center 6513240. Bogotá D.C.
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

22500

155

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,079
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008274- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** 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.

Colo 14775-841-085-5

156

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,114
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008274- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** 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	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 14775-841-085-5

157

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,115
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008274-00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** 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	50005-01-01	SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Q16 14775-841-0855

158

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,116
FECHA : ENERO 14 DE 2009

***** 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	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841-085-J

159

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,117
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008274- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** 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	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	25,000.00
TOTAL :			\$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 14775-841085-5

160

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 3,118
FECHA : ENERO 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-008274-00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** 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	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Obb 14775-841-0851



No. 09-008274- -00000-0000

Fecha: 2009-01-29 16:21:06 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable _____

Fecha _____

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

162

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

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

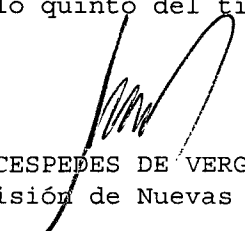
REFERENCIA	Radicación No.	9 8274
	Solicitud internacional	PCT/FR2007/001316
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3773

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

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

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

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


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 27. MAR. 2009
adpall