

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
13 juillet 2006 (13.07.2006)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2006/072736 A1

(51) Classification internationale des brevets :

C07D 209/42 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/33 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2006/000008

(22) Date de dépôt international : 4 janvier 2006 (04.01.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0550068 7 janvier 2005 (07.01.2005) 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]; 132, avenue de la Résistance, F-92350
Le Plessis-Robinson (FR). EVANNO, Yannick [FR/FR];
5, domaine des Aulnes, F-78830 Bullion (FR). MA-
LANDA, André [FR/FR]; 13, hameau des Coudrayes,
F-91140 Villejust (FR).

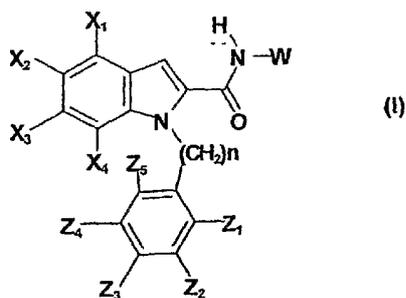
(74) Mandataire : MONAIN, Patrice; Sanofi-Aventis, 174,
avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: N- (HETEROARYL) -1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDE DERIVATIVES AND THEIR USE AS VANILLOID TRPV1 RECEPTOR LIGANDS

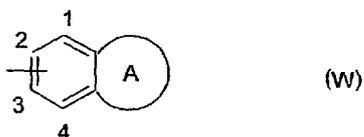
(54) Titre : DERIVES DE N- (HETEROARYL) -1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDES ET LEUR UTILISATION COMME LIGANDS DU RECEPTEUR VANILLOIDE TRPV1



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds of general formula (I), wherein: n is equal to 0, 1, 2 or 3; X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ and Z₅ represent a hydrogen atom or certain specific substituents; W represents a fused bicyclic group of formula (a), bound to the nitrogen atom by positions 1, 2, 3 or 4; A represents a 5 to 7-membered optionally substituted heterocycle comprising one to three heteroatoms selected among O, S or N. Said compounds are ligands of the TRPV₁ vanilloid receptor useful for treating pain and inflammation.

(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (I): dans laquelle n est égal à 0, 1, 2 ou 3; X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ représentent un atome d'hydrogène ou certains substituents spécifiques; W représente un groupe bicyclique fusionné de formule: lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4; A représente un hétérocycle éventuellement substitué de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N. Ces composés sont des ligands du récepteur vanilloïde TRPV₁ utiles notamment pour le traitement de la douleur et de l'inflammation.



(W)

WO 2006/072736 A1



NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **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, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

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

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

DERIVES DE N-(HETEROARYL)-1H-INDOLE-2-CARBOXAMIDES ET LEUR UTILISATION COMME LIGANDS DU RECEPTEUR VANILLOIDE TRPV1

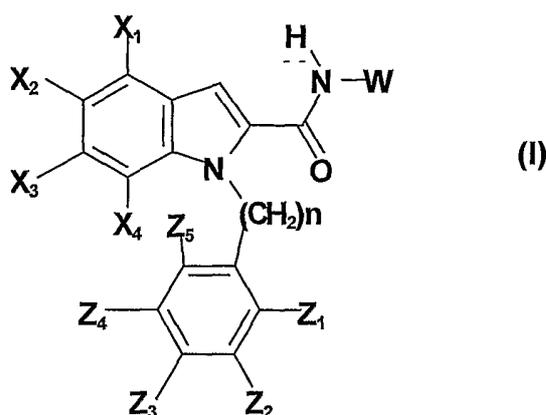
L'invention a pour objet des composés dérivés de *N*-(hétéroaryl)-1*H*-indole-2-carboxamides, qui présentent une activité antagoniste ou agoniste *in vitro* et *in vivo* pour les récepteurs de type TRPV1 (ou VR1).

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

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

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

25 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 -fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

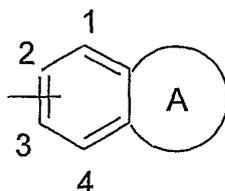
R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou aryle ; ou R_1

et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ;

- 5 R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



- 10 lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

- 20 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

W est différent de l'indolyle.

- 30 Dans les composés de formule générale (I) :

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

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

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un premier sous-groupe
5 de composés est constitué par les composés pour lesquels n est égal à 0 ou 1.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un second sous-groupe
de composés est constitué par les composés pour lesquels X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et
 Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène,
10 plus particulièrement un fluor, ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, plus particulièrement un
méthyle, ou un groupe C_1 - C_6 -fluoroalkyle, plus particulièrement un CF_3 , ou un groupe C_1 -
 C_6 -alcoxy, plus particulièrement un méthoxy.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un troisième sous-
15 groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels W est choisi parmi les
groupes indolinyne, isoindolinyne, benzofuranyne, dihydrobenzofuranyne,
benzothiophényne, dihydrobenzothiophényne, benzoxazolinyne, dihydrobenzoxazolinyne,
isobenzofuranyne, dihydroisobenzofuranyne, benzimidazolinyne, dihydrobenzimidazolinyne,
indazolinyne, benzothiazolinyne, isobenzothiazolinyne, dihydroisobenzothiazolinyne,
20 benzotriazolinyne, quinoléinyne, dihydroquinoléinyne, tétrahydroquinoléinyne, isoquinoléinyne,
dihydroisoquinoléinyne, tétrahydroisoquinoléinyne, benzoxazininyne, dihydrobenzoxazininyne,
benzothiazininyne, dihydrobenzothiazininyne, cinnolininyne, quinazolinyne, dihydroquinazolinyne,
tétrahydroquinazolinyne, quinoxalininyne, dihydroquinoxalininyne, tétrahydroquinoxalininyne,
phtalazininyne, dihydrophtalazininyne, tétrahydrophtalazininyne, tétrahydrobenz[b]azépinyne,
25 tétrahydrobenz[c]azépinyne, tétrahydrobenz[d]azépinyne,
tétrahydrobenzo[b][1,4]diazépinyne, tétrahydrobenzo[e][1,4]diazépinyne,
tétrahydrobenzo[b][1,4]oxazépinyne ou tétrahydrobenzo[b][1,4]thiazépinyne ;
le ou les atomes de carbone et/ou d'azote dudit groupe W étant éventuellement
substitués comme défini dans la formule générale (I).

30

Parmi les composés du troisième sous-groupe, un quatrième sous-groupe de composés
est constitué par les composés pour lesquels W est choisi parmi les groupes
isoquinoléinyne, dihydroquinoléinyne, tétrahydroquinoléinyne, benzoxazininyne,
dihydrobenzoxazininyne, benzofuranyne, indolinyne, benzoxazolinyne, indazolinyne,
35 benzimidazolinyne, benzothiazolinyne, benzotriazolinyne, quinoléinyne, quinoxalininyne ;
le ou les atomes de carbone dudit groupe W étant éventuellement substitués par un ou
plusieurs groupes choisis parmi un groupe oxo, C_1 - C_6 -alkyle, plus particulièrement

méthyle ou éthyle, ou aryle, plus particulièrement phényle, tels que définis dans la formule générale (I) en relation avec A ; et/ou

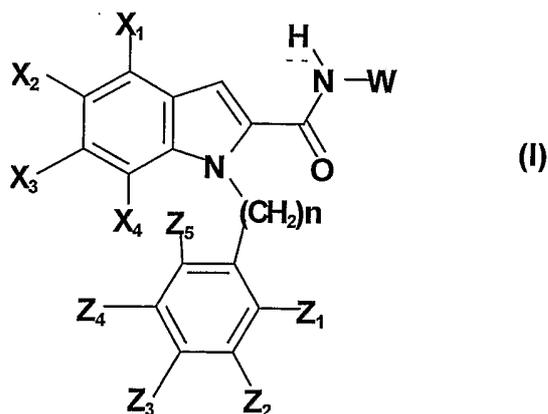
le ou les atomes d'azote dudit groupe W étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans

5 les autres cas, R₆ et R₇ étant tels que définis dans la formule générale (I) en relation avec A,

avec R₆ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus particulièrement un méthyle,

avec R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, plus
10 particulièrement un méthyle, ou un C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, plus particulièrement un méthylsulfonyle.

Un cinquième sous-groupe de composés est constitué par les composés de formule générale (I) :



15

dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ 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-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou aryle, l'aryle 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-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

25

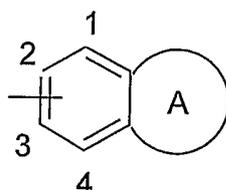
R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ; ou R₁ et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine,

ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

5 R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes

10 choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

15 le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

20 R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-

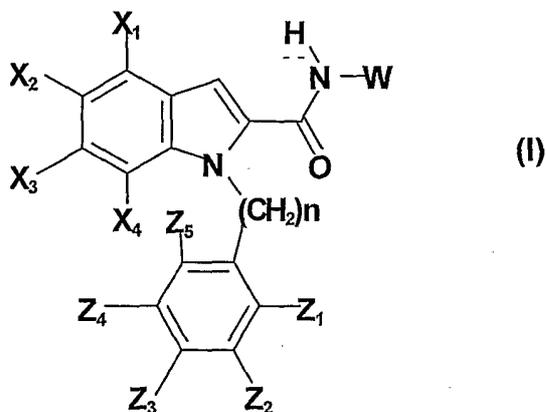
25 S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

W est différent de l'indolyle ;

à la condition que lorsque Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ représentent simultanément des atomes d'hydrogène, alors n = 2 ou 3.

30 Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un sixième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels W est différent des groupes quinoléinyle, dihydroquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, isoquinoléinyle, dihydroisoquinoléinyle ou tétrahydroisoquinoléinyle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un septième sous-groupe de composés est constitué par l'ensemble des composés de la formule générale (I) :



5

dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

X_1 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent des atomes d'hydrogène, X_2 représente un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe CF_3 et Z_2 représente un atome d'hydrogène

10 ou un atome de fluor ;

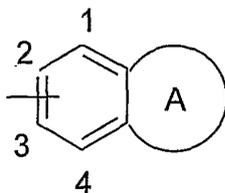
R_1 et R_2 , représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou aryle ; ou R_1 et R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou aryle ;

15

R_3 et R_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou aryle ;

R_5 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou aryle ;

20 W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N ;

25

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -

cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

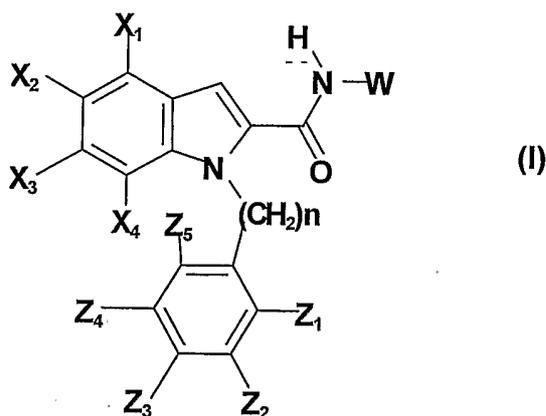
W est différent de l'indolylole.

15

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un huitième sous-groupe de composés est constitué par les composés pour lesquels W est tel que défini dans le sixième sous-groupe ci-dessus et X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ sont tels que définis dans le septième sous-groupes ci-dessus.

20

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un neuvième sous-groupe de composés est constitué par l'ensemble des composés de la formule générale (I) :



25 dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ 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-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano,

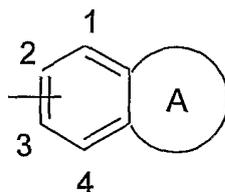
C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substitutants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ; ou R₁ et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

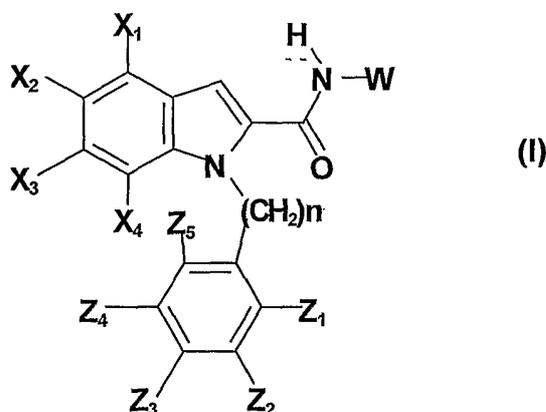
R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-

C_1 - C_6 -fluoroalkyle- $S(O)_2$, C_3 - C_7 -cycloalkyle- $S(O)_2$, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène- $S(O)_2$, aryle- $S(O)_2$ ou aryle- C_1 - C_6 -alkylène- $S(O)_2$ ou aryle ; et

W est différent de l'indolye,

les composés suivants étant exclus : N-(quinoléin-7-yl)-1-benzyl-6-bromo-1H-indole-2-carboxamide, N-(quinoléin-7-yl)-1-benzyl-5-bromo-1H-indole-2-carboxamide et N-(quinoléin-7-yl)-6-bromo-1-(4-(trifluorométhyl)benzyl)-1H-indole-2-carboxamide. Ces trois composés sont décrits dans le document US 2005/0165049.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un dixième sous-groupe de composés est constitué par l'ensemble des composés de la formule générale (I) :



dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

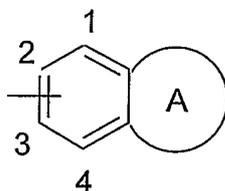
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy,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

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 ou aryle ; ou R_1 et R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou aryle ;

R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



5

lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

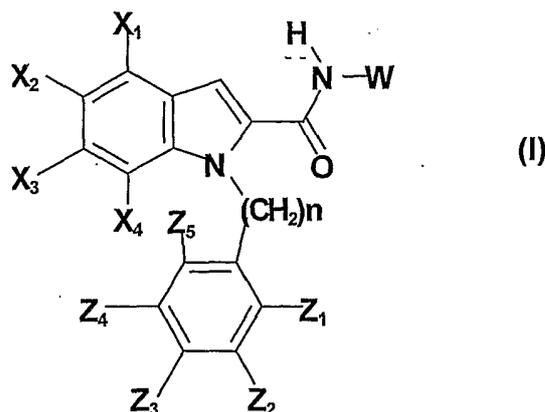
R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

W est différent de l'indolylole ;

à la condition que lorsque W est un groupe benzimidazolyle, benzothiazolyle ou benzoxazolyle, alors Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ représentent un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₁R₂, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou aryle.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un onzième sous-groupe de composés est constitué par l'ensemble des composés de la formule générale (I) :



dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

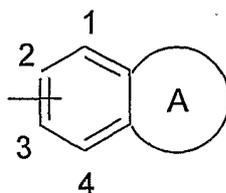
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou aryle, l'aryle 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-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

R_1 et R_2 , 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 ou aryle ; ou R_1 et R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ;

R_3 et R_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

R_5 représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes

choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

- 5 le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

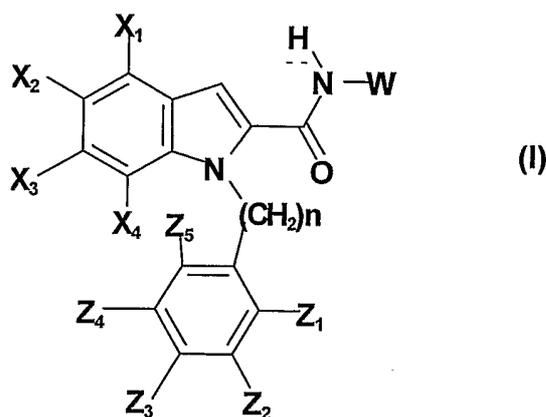
R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

- 10 R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-
15 S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

W est différent de l'indolyle

à la condition que lorsque A est un hétérocycle à 5 chaînons, alors il est insaturé.

- Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un douzième sous-
20 groupe de composés est constitué par l'ensemble des composés de la formule générale (I) :



dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

- 25 X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ 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-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, cyano, C(O)NR₁R₂, nitro, NR₁R₂, C₁-C₆-thioalkyle, -S(O)-C₁-C₆-alkyle, -S(O)₂-C₁-C₆-alkyle, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ ou aryle, l'aryle étant éventuellement substitué par un

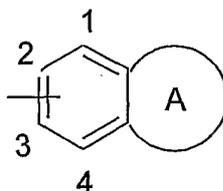
ou plusieurs substitutants choisi parmi un halogène, un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, C₁-C₆-alcoxy, C₁-C₆-fluoroalcoxy, nitro ou cyano ;

R₁ et R₂, représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un
 5 groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ; ou R₁ et R₂ formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène ou aryle ;

10 R₃ et R₄ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

R₅ représente un groupe C₁-C₆-alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



15 lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N ;

le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;
 20 alkylène, oxo ou thio;

le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

25 R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et
 30

W est différent de l'indolyle

à la condition que A soit différent d'un hétérocycle à 5 chaînons insaturé.

Les composés pour lesquels à la fois n, X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ et W sont tels que définis dans les sous-groupes de composés ci-dessus, forment un treizième sous-
5 groupe.

Parmi les composés de formule générale (I) objets de l'invention, un quatorzième sous-groupe de composés est constitué par les composés suivants :

- N*-(isoquinoléin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-trifluorométhyl)phényl]méthyl]-1*H*-indole-2-
10 carboxamide,
N-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
N-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-1-[(3-5-diméthyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
15 *N*-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
N-(4-méthyl-3-oxo-2*H*-benzoxazin-7-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
N-(4-méthyl-3-oxo-2*H*-benzoxazin-6-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
20 carboxamide,
N-(2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
N-(benzofuran-5-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1-méthyl-indolin-5-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
25 *N*-(2,3-dihydrobenzoxazin-6-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(3-oxo-2*H*-benzoxazin-7-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1-méthyl-indolin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-
indole-2-carboxamide,
30 *N*-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
N-(isoquinoléin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-8-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-
carboxamide,
35 *N*-(benzoxazol-5-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(2-méthyl-benzoxazol-5-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide,

- N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 5 *N*-(benzofuran-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(2,3-dihydrobenzoxazin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(3-oxo-2*H*-benzoxazin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 10 *N*-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(2-oxo-indolin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(1-méthyl-benzimidazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
- 15 carboxamide,
- N*-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(benzothiazol-6-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 20 *N*-(2-méthyl-benzoxazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(2-méthyl-benzothiazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(1-méthylsulfonyl-indolin-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
- 25 carboxamide,
- N*-(isoquinoléin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(1-méthyl-benzimidazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(1-méthyl-benzimidazol-4-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
- 30 carboxamide,
- N*-(1*H*-benzotriazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(quinoléin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(1-méthyl-indazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- 35 *N*-(2-méthyl-benzoxazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
- N*-(benzothiazol-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,

- N*-(2-méthyl-benzothiazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
 5 *N*-(2-oxo-indolin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1*H*-benzotriazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1-méthylsulfonyl-indolin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(1,2-diméthyl-benzimidazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
 10 carboxamide,
N-(2-éthyl-benzoxazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(2-phényl-benzoxazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
 15 *N*-(quinoxalin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(quinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(isoquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(2-méthylbenzimidazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
 20 *N*-(benzimidazol-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide,
N-(2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yl)-6-méthoxy-1-[(4-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide et
N-(1-méthylbenzimidazol-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide.

25

Dans le cadre de la présente invention on entend par :

- C_t-C_z où t et z peuvent prendre les valeurs de 1 à 7, une chaîne carbonée pouvant 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 ;
- 30 - 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 ;
- 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
 35 carbone, linéaire ou ramifiée, plus particulièrement un méthylène, éthylène, 1-méthyléthylène, propylène ;
- un cycloalkyle : un groupe carboné cyclique. A titre d'exemples, on peut citer les

- groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, etc ;
- un fluoroalkyle : un groupe alkyle dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - un alcoxy : un radical -O-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
 - 5 - un fluoroalcoxy : un groupe alcoxy dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été substitués par un atome de fluor ;
 - un thioalkyle : un radical -S-alkyle où le groupe alkyle est tel que précédemment défini ;
 - un aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant entre 6 et 10 atomes de
10 carbones. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer les groupes phényle ou naphthyle ;
 - un hétérocycle : un groupe cyclique saturé, partiellement insaturé ou aromatique de 5 à 7 chaînons, comprenant de un à trois hétéroatomes choisi parmi O, S ou N. A titre d'exemples de groupe W, on peut citer les groupes indolinyle, isoindolinyle,
15 benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiophényle, dihydrobenzothiophényle, benzoxazolyle, dihydrobenzoxazolinyne, isobenzofuranyle, dihydroisobenzofuranyle, benzimidazolyle, dihydrobenzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzothiazolyle, dihydroisobenzothiazolyle, benzotriazolyle, quinoléinyle, dihydroquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, isoquinoléinyle, dihydroisoquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle,
20 benzoxazinyle, dihydrobenzoxazinyle, benzothiazinyle, dihydrobenzothiazinyle, cinnolinyle, quinazolinyle, dihydroquinazolinyle, tétrahydroquinazolinyle, quinoxalinyle, dihydroquinoxalinyle, tétrahydroquinoxalinyle, phtalazinyle, dihydrophtalazinyle, tétrahydrophtalazinyle, tétrahydrobenz[*b*]azépinyne, tétrahydrobenz[*c*]azépinyne, tétrahydrobenz[*d*]azépinyne,
25 tétrahydrobenzo[*b*][1,4]diazépinyne, tétrahydrobenzo[*e*][1,4]diazépinyne, tétrahydrobenzo[*b*][1,4]oxazépinyne ou tétrahydrobenzo[*b*][1,4]thiazépinyne ;
 - un atome d'halogène : un fluor, un chlore, un brome ou un iode ;
 - « oxo » signifie « =O » ;
 - « thio » signifie « =S ».

30

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.

35

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.

- 5 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.
- 10 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 hydroxy activé tel qu'un méthanesulfonate,
- 15 benzènesulfonate, p-toluènesulfonate, triflate, acétate, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « *Advances in Organic Chemistry* », J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

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

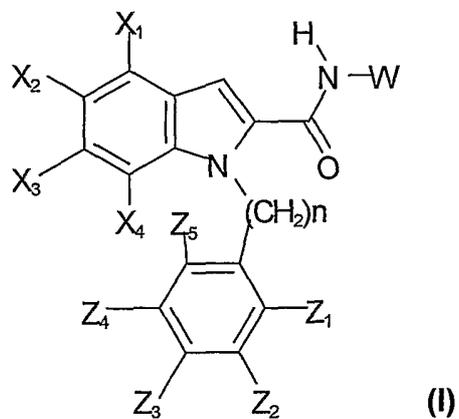
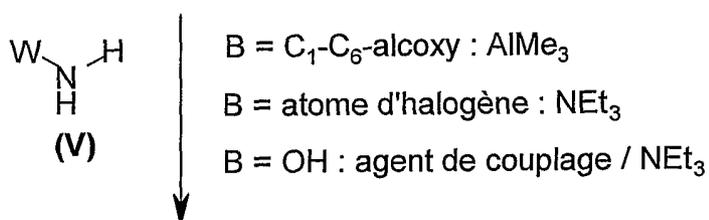
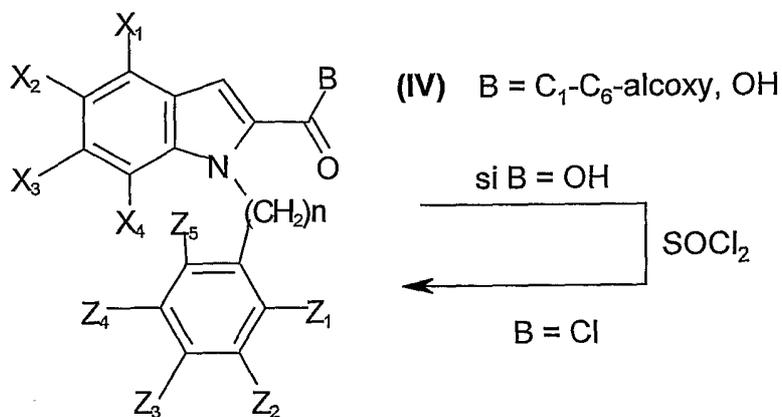
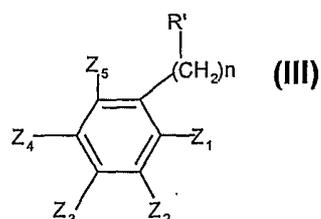
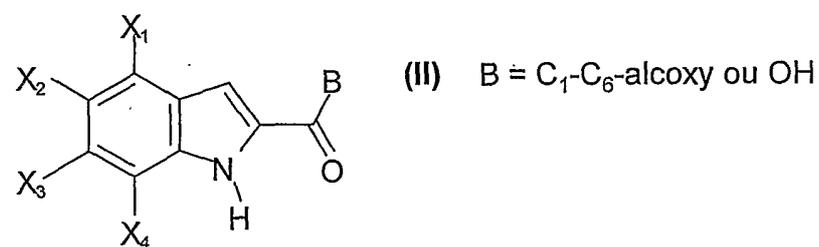
Selon le schéma 1, les composés de formule générale (IV) peuvent être obtenus par réaction d'un composé de formule générale (II) dans laquelle X_1, X_2, X_3, X_4 sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et B représente un groupe C_1-C_6 -alcoxy ou hydroxy, avec un composé de formule générale (III), dans laquelle Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 et n

25 sont tels que définis dans la formule générale (I) ci-dessus et R' représente un atome de brome, d'iode, un groupe tosylate ou tout autre groupe partant.

Lorsque $n = 1, 2$ ou 3 , le composé de formule générale (III) peut être un halogénure d'alkyle, tel qu'un bromure de benzyle ($n = 1$: Kolasa T., *Bioorg.Med.Chem.* **1997**, 5 (3) 507) ou un iodure de phénéthyle ($n = 2$: Abramovitch R., *Synth. Commun.*, **1995**, 25 (1),

30 1), et la réaction peut être réalisée en présence d'une base telle que l'hydrure de sodium ou le carbonate de potassium, dans un solvant polaire tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétone.

Schéma 1



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

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

Les composés de formule générale (II) sont disponibles dans le commerce ou préparés selon de nombreux procédés décrits dans la littérature (D. Knittel *Synthesis* **1985**, 2,
15 186 ; T.M. Williams *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (9), 1291 ; JP2001151771A2 par exemple).

Dans le cas des indoles de formule générale (IV), dans laquelle B représente un groupe C_1 - C_6 -alcoxy, le composé de formule générale (I) est obtenu par réaction d'un composé de formule générale (IV), tel qu'obtenu ci-dessus, avec un amidure du composé de
20 formule générale (V), dans laquelle W est tel que défini dans la formule générale (I) ci-dessus, au reflux d'un solvant tel que le toluène. L'amidure du composé de formule générale (V) est préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les amines de formule générale (V).

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

Alternativement, l'indole de formule générale (IV), dans laquelle B représente un groupe hydroxy, peut être couplé avec le composé de formule générale (V) en présence d'un agent de couplage tel qu'un dialkylcarbodiimide, l'hexafluorophosphate de benzotriazole-
1-yl-oxy-trispyrrolidinophosphonium, le diéthylcyanophosphonate ou tout autre agent de
35 couplage connu de l'homme de l'art, en présence d'une base comme la triéthylamine, dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Dans le schéma 1, les composés de formule (II), (III) et (V) et les autres réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature (WO2003049702, WO2003068749 par exemple).

- 5 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représentent un groupe cyano ou un aryle, peuvent être obtenus par une réaction de couplage, catalysée par un métal tel que le palladium, réalisée sur les composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représente un atome de brome.
- 10 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représentent un groupe $C(O)NR_1R_2$, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représente un groupe cyano, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.
- 15 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représentent un groupe $-S(O)$ -alkyle ou $-S(O)_2$ -alkyle, peuvent être obtenus par oxydation des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représente un groupe C_1 - C_6 -thioalkyle, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.
- 20 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représentent un groupe NR_1R_2 , NR_3COR_4 ou $NR_3SO_2R_5$, peuvent être obtenus à partir des composés de formules générales (II), (IV) ou (I) correspondants, dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 représente un groupe nitro, par exemple par réduction, puis acylation ou sulfonylation, selon des méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.
- 25 Les composés de formules générales (II), (IV) et (I), dans lesquelles X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et/ou Z_5 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.
- 30 Les composés de formule générale (I), dans laquelle R_7 représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus à partir de composés de formule générale (I) dans laquelle R_7 représente un groupe phénylméthyle, par hydrogénation catalysée, par exemple par le palladium, ou par toutes méthodes qui sont décrites dans la littérature ou qui sont connues de l'homme du métier.
- 35 Les exemples suivants décrivent la préparation de certains composés conformes à l'invention. Ces exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente

invention. Les numéros des composés exemplifiés renvoient à ceux donnés dans le tableau 1. Les microanalyses élémentaires, les analyses LC-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse) les spectres I.R. et R.M.N. confirment les structures des composés obtenus.

5

Exemple 1 (Composé N°12)

N-(1-méthyl-1*H*-indolin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

1.1. 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

10 On agite une suspension de 0,207 g (1 mmole) de 5-fluoro-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, de 0,173 g (1,2 mmole) de chlorure de 3-fluorobenzyle et de 0,276 g (2 mmoles) de carbonate de potassium dans 10 mL de diméthylformamide pendant 24 heures à 60°C. On refroidit ensuite le mélange réactionnel, on le verse dans un mélange
15 on la lave avec deux fois 50 mL d'eau puis avec 50 mL d'une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 0,195 g d'une huile utilisée telle quelle dans l'étape suivante.

20 1.2 *N*-(1-méthyl-1*H*-indolin-5-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide (composé n°12)

On ajoute sous argon 0,089 g (0,6 mmole) de 5-amino-1-méthyl-1*H*-indoline (WO2003049702) et 0,5 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 2 mL de toluène. On chauffe 2h à 50°C et on ajoute 0,157 g (0,5 mmole) de 5-fluoro-1-[(3-
25 fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1. On porte à reflux pendant 10 mn et on laisse le milieu réactionnel à température ambiante toute la nuit. On le verse sur de la glace et on ajoute 1 mL d'acide chlorhydrique 1N. On extrait par de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique par du sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie préparative.
30 On obtient 0,066 g de solide.

Point de fusion : 145 – 147 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆), δ (ppm) : 2,65 (s, 3H) ; 2,85 (t, 2H) ; 3,2 (t, 2H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,45 (d, 1H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,1 (m, 2H) ; 7,3 (m, 3H) ; 7,5 (m, 3H) ;

35 **Exemple 2 (composé n°13)**

N-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède selon la méthode décrite à l'étape 1.2 de l'exemple 1 à partir de 0,185 g de 7-amino-1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (WO2003049702), de 0,95 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) et de 0,3 g de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1. On obtient 0,122 g de produit.

Point de fusion : 159 - 160 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,85 (m, 2H) ; 2,65 (t, 2H) ; 2,8 (s, 3H) ; 3,15 (t, 2H) ; 5,85 (s, 2H) ; 7 (m, 7H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 10,1 (s, 1H)

10

Exemple 3 (composé n°14)

N-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

15 On procède selon la méthode décrite à l'étape 1.2 de l'exemple 1 à partir de 0,169 g de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (WO2003049702), de 0,95 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) et de 0,3 g de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1. On obtient 0,033 g de produit.

20 Point de fusion : 149 - 151 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 1,75 (m, 2H) ; 2,6 (t, 2H) ; 3,1 (t, 2H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,95 (m, 7H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 10,1 (s, 1H)

Exemple 4 (composé n°18)

25 *N*-(2-méthyl-benzoxazol-5-yl)-1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute 0,091 mL (0,6 mmole) de diéthylcyanophosphonate, 0,168 mL (0,6 mmole) de triéthylamine et 0,111g (0,6 mmole) de chlorhydrate de 5-amino-2-méthyl-benzoxazole à une solution de 0,152 g (0,5 mmole) d'acide 1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1*H*-indole-2-carboxylique (JP2001151771A2) dans 3 mL de diméthylformamide. On agite une nuit à température ambiante, on concentre sous pression réduite et on reprend le résidu par de l'eau et du dichlorométhane. Après décantation, la phase organique est séchée et évaporée sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie préparative. On obtient 0,102 g de solide.

35 Point de fusion : 223 - 225 °C

R.M.N. ¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 2,55 (s, 3H) ; 7,2 (m, 3H) ; 7,6 (m, 3H) ; 7,75 (m, 5H) ; 7,95 (s, 1H) ; 10,5 (s, 1H)

Exemple 5 (composé n°19)

N-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

5

5.1 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle

On ajoute goutte à goutte une solution de 2,88 g (11,2 mmoles) de 5-trifluorométhyl-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle (*obtenu par synthèse indolique de Fisher à partir de la 4*-trifluorométhyl)phénylhydrazine) dans 50 ml de diméthylformamide dans une suspension de 0,58 g (14,56 mmoles) d'hydrure de sodium dans 5 ml de diméthylformamide refroidi par un bain de glace. On agite 2h à température ambiante puis on ajoute une solution de 2,54 g (13,44 mmoles) de bromure de 3-fluorobenzyle dans 20 ml de diméthylformamide. On poursuit l'agitation pendant 24h. On rajoute 2,44 mmoles de bromure de 3-fluorobenzyle et on laisse agiter pendant 4h supplémentaires. On évapore sous pression réduite le solvant et on reprend le résidu par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. Après

15

20

5.2 *N*-(1-méthyl-1*H*-indazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute, sur bain de glace, une solution de 0,34 g (2,3 mmoles) de 5-amino-1-méthyl-1*H*-indazole (I.T. Forbes, *J.Med.Chem.* **1993**, 36 (8), 1104) dans 10 mL de toluène à une solution de 1,92 mL (3,83 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 5 mL de toluène. On porte le milieu réactionnel à 50°C pendant 30 mn. On additionne ensuite (1,92 mmole) de 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 5.1, en solution dans 10 mL de toluène. On chauffe le mélange pendant 3h à reflux et on le laisse revenir à température ambiante. On ajoute 20 mL d'eau et 30 mL d'acétate d'éthyle. On extrait la phase aqueuse par de l'acétate d'éthyle ; on rassemble les phases organiques que l'on lave par de l'eau puis par une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la solution sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'acétate d'éthyle et de dichlorométhane. On reprend le résidu par de l'éther de pétrole, on le filtre, on le rince et on le sèche sous pression réduite. On obtient 0,71 g de solide.

30

35

Point de fusion : 198 – 199.°C

R.M.N. ^1H (CDCl_3) : δ (ppm) : 4 (s, 3H) ; 5,9 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7 (m, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,6 (m, 4H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8 (s, 1H) ; 8,2 (d, 2H) ; 10,6 (s, 1H).

Exemple 6 (composé n°20)

- 5 *N*-(1*H*-2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute sous argon 0,097 g (0,6 mmole) de 7-amino-1*H*-3,4-dihydroquinoléin-2-one (WO2003049702) et 0,5 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 2 mL de
10 toluène. On chauffe 2h à 50°C et on ajoute 0,157 g (0,5 mmole) de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1, en solution dans 1 mL de toluène. On porte à reflux pendant 2h et on laisse le milieu réactionnel à température ambiante toute la nuit. On le verse sur de la glace et on ajoute
15 2 mL d'acide chlorhydrique 1N. On extrait par de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique par du sulfate de magnésium et on la concentre sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie préparative. On obtient 0,047 g de solide.

Point de fusion : 277- 279 °C

R.M.N. ^1H (DMSO D_6) : δ (ppm) : 2,4 (t, 2H) ; 2,8 (t, 2H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,9 (m, 2H) ; 7,1 (m, 5H) ; 7,4 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 10,05 (s, 1H) ; 10,4 (s, 1H)

20

Exemple 7 (composé n°22)

N-(2,3-dihydrobenzoxazin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

- 25 On procède selon la méthode décrite dans l'exemple 6 à partir de 0,090 g de 6-amino-2,3-dihydrobenzoxazine (WO2003049702), de 0,5 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) et de 0,157 g de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1. On obtient 0,061 g de produit.

Point de fusion : 216 - 217 °C

- 30 R.M.N. ^1H (DMSO D_6) : δ (ppm) : 3,25 (t, 2H) ; 4,1 (t, 2H) ; 5,85 (s, 2H+1H) ; 6,55 (d, 1H) ; 6,9 (m, 3H) ; 7,1 (m, 3H) ; 7,3 (m, 2H) ; 7,5 (m, 2H) ; 10,1 (s, 1H)

Exemple 8 (composé n°23)

- 35 *N*-(3-oxo-2*H*-benzoxazin-6-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On procède selon la méthode décrite dans l'exemple 6 à partir de 0,107 g de 6-amino-3-oxo-2*H*-benzoxazine (WO2003049702), de 0,5 mL de triméthylaluminium (2M dans le toluène) et de 0,157 g de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1. On obtient 0,053 g de produit.

5 LC-MS : M+H = 434

R.M.N. ¹H (DMSO D₆) : δ (ppm) : 4,5 (s, 2H) ; 5,85 (s, 2H) ; 6,9 (m, 3H) ; 7,1 (m, 4H) ; 7,4 (s, 1H) ; 7,5 (m, 3H) ; 10,4 (s, 1H) ; 10,7 (s, 1H)

Exemple 9 (composé n°24)

10 *N*-(1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On ajoute, à 0°C sur bain de glace, une solution de 0,24 g (1,64 mmole) de 7-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinoléine (WO2003049702) dans 5 mL de toluène à une solution de
15 1,37 mL (2,74 mmoles) de triméthylaluminium (2M dans le toluène) dans 5 mL de toluène. On porte le milieu réactionnel à 50°C pendant 2h. On additionne ensuite 0,5 g (1,37 mmole) de 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 5.1 de l'exemple 5, en solution dans 10 mL de toluène. On chauffe le mélange pendant 3h à reflux et on le laisse revenir à température ambiante.
20 On ajoute 20 mL d'eau glacée, 20 mL d'acétate d'éthyle et 20 ml d'acide chlorhydrique 1N. Après filtration du mélange et décantation, on lave la phase organique par une solution alcaline puis par une solution saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on la filtre puis on concentre le filtrat sous pression réduite. On le reprend par de l'éther de pétrole, on recueille le résidu par filtration et on le
25 sèche sous pression réduite. On le purifie par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange d'heptane et de dichlorométhane. On recristallise le résidu dans l'éthanol. On obtient 0,29 g de solide.

Point de fusion : 203 – 204 °C

R.M.N. ¹H (DMSO) : δ (ppm) : 1,7 (m, 2H) ; 2,6 (m, 2H) ; 3,1 (m, 2H) ; 5,7 (t, 1H) ; 5,9 (s,
30 2H) ; 6,7 (m, 2H) ; 6,95 (m, 4H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,75 (d, 1H) ; 8,1 (s, 1H) ; 10,2 (s, 1H).

Exemple 10 (composé n°26)

N-(1-méthyl-benzimidazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-
35 carboxamide

10.1 Acide 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

On porte à reflux une solution de 0,7 g (1,92 mole) de 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 5.1 de l'exemple 5, et de 0,21 g (3,83 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans 10 mL de méthanol. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par de l'eau et on acidifie par de l'acide chlorhydrique. On recueille le précipité par filtration, on le rince à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 0,69 g de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

10.2 *N*-(1-méthyl-benzimidazol-5-yl)-5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

On porte à reflux pendant 2h une solution de 0,32 g (0,95 mmole) d'acide 5-trifluorométhyl-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, obtenu à l'étape 10.1, et de 0,69 mL (9,49 mmoles) de chlorure de thionyle dans 25 mL de dichlorométhane. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu par 20 mL d'éther diéthylique et on additionne 0,17 g (1,14 mmole) de 5-amino-1-méthyl-benzimidazole et une solution de 0,2 g (1,9 mmole) de carbonate de sodium dans 2 mL d'eau. On agite pendant 24h à température ambiante, on évapore la phase organique sous pression réduite et on extrait la phase résultante par de l'acétate d'éthyle et du dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées à l'eau et par une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. On reprend le résidu par de l'éther de pétrole, on le recueille par filtration, on le lave et on le sèche sous pression réduite. Il est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On reprend le résidu par de l'éther de pétrole, on le recueille par filtration, on le lave et on le sèche sous pression réduite. On obtient 0,3 g de solide.

Point de fusion : 223 – 224°C

R.M.N. ¹H (DMSO) , δ (ppm) : 5,9 (s, 2H) ; 7 (m, 3H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,55 (m, 4H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,1 (d, 2H) ; 10,5 (s, 1H).

30 **Exemple 11 (composé n°49)**

N-(quinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

11.1 Acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique

On porte à reflux pendant 2h une solution de 8,3 g (26.3 mmoles) de 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylate d'éthyle, obtenu à l'étape 1.1 de l'exemple 1, et de 5,2 g (79 mmoles) d'hydroxyde de potassium dans une solution de 140 mL d'éthanol et de 14 mL d'eau. On concentre sous pression réduite, on reprend le résidu

par de l'eau et on acidifie par de l'acide chlorhydrique. On recueille le précipité par filtration, on le rince à l'eau et on le sèche sous pression réduite. On obtient 7,4 g de solide que l'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

Point de fusion : 205 – 206°C

5

11.2 *N*-(quinoléin-7-yl)-5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxamide

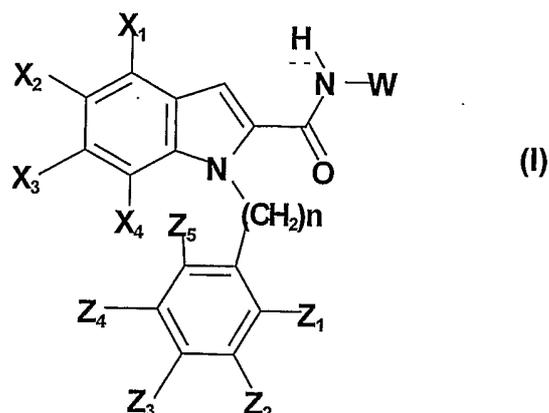
On ajoute, sous agitation et sous azote, 1 g (1,9 mmole) d'hexafluorophosphate de (benzotriazol-1-yl-oxy)trispyrrolidinophosphonium à une suspension de 0,5 g (1,74 mmole) d'acide 5-fluoro-1-[(3-fluorophényl)méthyl]-1*H*-indole-2-carboxylique, obtenu à
10 l'étape 11.1, dans 10 mL de diméthylformamide sec. Après 5 mn, on ajoute 0,4 g (1,83 mmole) de chlorhydrate de 7-aminoquinoléine (WO2003049702) et 0,9 g (7 mmoles) de diisopropyléthylamine. Après 2h d'agitation à température ambiante et 2h à 60°C, on verse le milieu réactionnel sur 100 mL d'eau et 50 mL d'acétate d'éthyle. Après
15 décantation et extraction de la phase aqueuse, les phases organiques sont rassemblées, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange de dichlorométhane et d'acétone. On recristallise le solide obtenu dans l'alcool isopropylique. On obtient 0,26 g de solide.

Point de fusion : 222 – 223°C

R.M.N. ¹H (DMSO) , δ (ppm) : 5,95 (s, 2H) ; 6,95 (t, 2H) ; 7,05 (m, 1H) ; 7,2 (t, 1H) ; 7,35
20 (q, 1H) ; 7,45 (m, 1H) ; 7,55 (s, 1H) ; 7,65 (m, 2H) ; 8 (s, 2H) ; 8,3 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H) ; 8,9 (m, 1H) ; 11 (s, 1H).

Le tableau 1 qui suit illustre les structures chimiques et les propriétés physiques de quelques composés de formule générale (I) selon l'invention. Dans ce tableau, la colonne
25 "PF" renseigne les points de fusion des produits en degrés Celsius (°C). Lorsque les produits ont été isolés sous la forme de solide amorphe ou d'huile, ils sont caractérisés dans cette colonne par leur masse ([MH]⁺). D'autre part, dans la colonne « sel », « - » 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
30 (acide : base).

Tableau 1



N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	n	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄ , Z ₅	W	PF (°C)	Sel
1	H, F, H, H	1	H, CF ₃ , H, H, H	isoquinoléin-5-yle	208 - 209	-
2	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	92 - 95	-
3	H, H, H, H	0	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	176 - 178	-
4	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	140 - 143	-
5	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	4-méthyl-3-oxo-2H-benzoxazin-7-yle	198 - 200	-
6	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	4-méthyl-3-oxo-2H-benzoxazin-6-yle	178 - 180	-
7	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yle	[MH] ⁺ = 450	-
8	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	benzofuran-5-yle	141 - 143	-
9	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1-méthyl-indolin-5-yle	[MH] ⁺ = 436	-
10	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2,3-dihydrobenzoxazin-6-yle	90 - 92	-
11	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	3-oxo-2H-benzoxazin-7-yle	214 - 216	-
12	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-indolin-5-yle	145 - 147	-
13	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	159 - 160	-
14	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	149 - 151	-
15	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	isoquinoléin-5-yle	206 - 207	-
16	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-8-yle	93 - 95	-
17	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	benzoxazol-5-yle	222 - 224	-
18	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2-méthyl-benzoxazol-5-yle	223 - 225	-
19	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-indazol-5-yle	198 - 199	-
20	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yle	277 - 279	-
21	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	benzofuran-5-yle	[MH] ⁺ = 403	-

N°	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	n	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄ , Z ₅	W	PF (°C)	Sel
22	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2,3-dihydrobenzoxazin-6-yle	216- 217	-
23	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	3-oxo-2H-benzoxazin-6-yle	[MH] ⁺ = 434	-
24	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	203 – 204	-
25	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-oxo-indolin-5-yle	244 – 246	-
26	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-benzimidazol-5-yle	223 – 224	-
27	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoléin-7-yle	146 – 147	-
28	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	benzothiazol-6-yle	191 – 192	-
29	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-méthyl-benzoxazol-5-yle	182 – 183	-
30	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-méthyl-benzothiazol-5-yle	191 – 192	-
31	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthylsulfonyl-indolin-5-yle	214 – 215	-
32	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	isoquinoléin-6-yle	139 – 141	-
33	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-benzimidazol-5-yle	248 – 251	-
34	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-benzimidazol-4-yle	195 – 197	-
35	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1H-benzotriazol-5-yle	167 – 174	-
36	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	quinoléin-6-yle	208 – 210	-
37	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthyl-indazol-5-yle	210 – 211	-
38	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-méthyl-benzoxazol-5-yle	188 – 189	-
39	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	benzothiazol-6-yle	167 – 168	-
40	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-méthyl-benzothiazol-5-yle	201 – 202	-
41	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yle	298 – 299	-
42	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-oxo-indolin-5-yle	249 – 250	-
43	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1H-benzotriazol-5-yle	220 - 221	-
44	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthylsulfonyl-indolin-5-yle	192 - 193	-
45	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1,2-diméthyl-benzimidazol-5-yle	281 - 282	-
46	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-éthyl-benzoxazol-5-yle	187 - 189	-
47	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-phényl-benzoxazol-5-yle	194 - 195	-
48	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	quinoxalin-6-yle	188 - 189	-
49	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	quinoléin-7-yle	222 - 223	-
50	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	isoquinoléin-7-yle	270 – 272	HCl (1:1)
51	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-méthylbenzimidazol-5-yle	195 – 200	HCl (1:1)
52	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	benzimidazol-5-yle	275 – 280	HCl (1:1)
53	H, H, CH ₃ O, H	1	H, H, F, H, H	2-oxo-3,4-dihydroquinoléin-7-yle	255 - 256	-
54	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-méthylbenzimidazol-6-yle	215 - 216	-

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.

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

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

- Electrophysiologie :

Les chambres de mesure (volume 800 µl) contenant la préparation cellulaire sont placées
20 sur la platine d'un microscope inversé (Olympus IMT2) équipé d'optiques Hoffman (Modulation Contrast, New York) et observées au grossissement de 400X. Les chambres sont continuellement perfusées par gravité (2,5 ml/min) à l'aide d'un distributeur de solutions acceptant 8 entrées et dont la sortie unique, constituée par un tube de polyéthylène (ouverture 500µm) est placée à moins de 3 mm de la cellule
25 étudiée. La configuration "cellule entière" de la technique de patch-clamp à été utilisée. Les pipettes en verre borosilicaté (résistance 5-10 MOhms) sont approchées de la cellule grâce à un micromanipulateur piézoélectrique 3D (Burleigh, PC1000) . Les courants globaux (potentiel de membrane fixé à -60 mV) sont enregistrés avec un amplificateur Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Californie), connecté à un PC
30 piloté par les logiciels de Pclamp8 (Axon Instrument). Les traces de courant sont enregistrées sur papier et simultanément digitalisées (fréquence d'échantillonnage 15 à 25 Hz) et acquises sur le disque dur du PC.

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

réponse capsaïcine seule), les composés à tester sont appliqués seuls à une concentration donnée (concentration de 10 nM ou de 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

5 réponse capsaïcine contrôle.

Les pourcentages d'inhibition de la réponse capsaïcine (300 nM) sont compris entre 20% et 100% pour les composés antagonistes les plus actifs de l'invention testés à la concentration de 10 nM ou de 1 nM (voir quelques exemples dans le tableau 2).

10

Tableau 2

N°composé	% inhibition en patch DRG
14	38% (10nM)
19	48% (1 nM)
20	45% (1 nM)

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

15 capsazépine.

Test d'irritation cornéenne souris

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

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

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

30 Résumé de la méthodologie :

Le principe de la série d'expériences est de déterminer si les composés de l'invention peuvent influencer la réponse comportementale induite par une quantité donnée de

capsaïcine. La capsaïcine est initialement diluée à 25 mM dans le DMSO et diluée, pour son utilisation finale, dans du Tween 80 à 10% dans le sérum physiologique. Il apparaît, à partir d'études contrôles que dans ces conditions, le solvant n'a aucun effet.

En pratique, le produit à tester est administré par voie orale, et, avec un délai (temps de
5 prétraitement : t) qui dépend des données de pharmacocinétique, 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 répertorié.

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

$$10 \quad P = 100 - ((\text{nombre de grattages observés} / \text{nombre moyen de grattages du groupe traité par le solvant}) \times 100)$$

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

Les pourcentages de protection évalués, dans ce modèle, pour les composés de
15 l'invention les plus actifs, utilisés à la dose de 1 mg/kg (po), sont compris entre 20% et 100% (voir quelques exemples dans le tableau 3) :

Tableau 3

n°composé	% P - (t) à 1 mg/kg (po) - (n = 8)
14	46 % - (1h)
20	26% - (1h)

20

Les résultats de ces essais montrent que les composés peuvent avoir des effets agoniste ou antagoniste sur le récepteur TRPV1. Les composés antagonistes 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
25 médicaments, notamment pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.

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

Ces médicaments trouvent leur emploi en thérapeutique, notamment dans la prévention et/ou le traitement de la douleur et de l'inflammation, de la douleur chronique, neuropathique (traumatique, diabétique, métabolique, infectieuse, toxique, induite par un

traitement anticancéreux ou hiatrogène), (ostéo-) arthritique, rhumatismale, des fibromyalgies, de la douleur du dos, de la douleur liée au cancer, de la névralgie faciale, des céphalées, de la migraine, de la douleur dentaire, de la brûlure, du coup de soleil, de la morsure ou de la piqûre, de la névralgie post-herpétique, de la douleur musculaire, de la compression nerveuse (centrale et/ou périphérique), des traumatismes de la moelle et/ou du cerveau, de l'ischémie (de la moelle et/ou du cerveau), de la neurodégénération, des accidents vasculaires hémorragiques (de la moelle et/ou du cerveau), de la douleur post-stroke.

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

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

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

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

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant, en tant que principe actif, un composé selon l'invention. Ces compositions pharmaceutiques contiennent une dose efficace d'au moins un composé selon l'invention, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou solvat dudit composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.

Lesdits excipients sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels qui sont connus de l'homme du métier.

35

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, topique, locale,

intratrachéale, intranasale, transdermique ou rectale, le principe actif de formule (I) ci-dessus, ou son sel, solvat ou hydrate éventuel, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en mélange avec des excipients pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains pour la prophylaxie ou le traitement des troubles ou
5 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,
10 intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les formes d'administration topique, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration rectale et les implants. Pour l'application topique, on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, gels, pommades ou lotions.

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

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

Lesdites formes unitaires sont dosées pour permettre une administration journalière de
25 0,001 à 30 mg de principe actif par kg de poids corporel, selon la forme galénique.

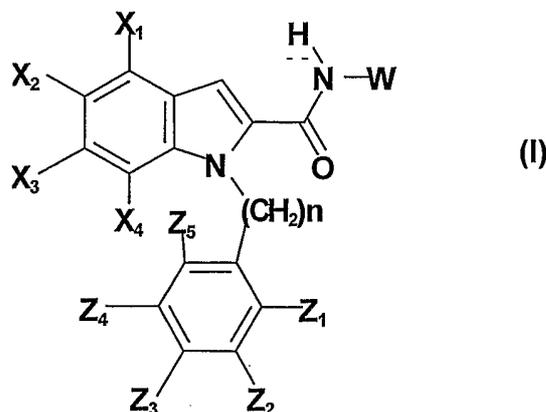
Il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés ; de tels dosages ne sortent pas du cadre de l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le
30 mode d'administration, le poids et la réponse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

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
35 pharmaceutiquement acceptables ou hydrates ou solvats.

REVENDICATIONS

1. Composé répondant à la formule (I)

5



dans laquelle

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

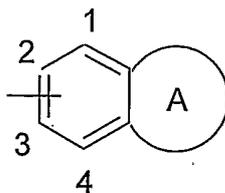
10 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 et Z_5 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène, C_1 - C_6 -fluoroalkyle, C_1 - C_6 -alcoxy, C_1 - C_6 -fluoroalcoxy,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

15 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 ou aryle ; ou R_1 et R_2 formant ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, un groupe azétidine, pyrrolidine, pipéridine, azépine, morpholine, thiomorpholine, pipérazine, homopipérazine, ce groupe étant éventuellement substitué par un groupe C_1 - C_6 -alkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle, C_3 - C_7 -cycloalkyle- C_1 - C_3 -alkylène ou aryle ;

R_3 et R_4 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou aryle ;

25 R_5 représente un groupe C_1 - C_6 -alkyle ou aryle ;

W représente un groupe bicyclique fusionné de formule :



lié à l'atome d'azote par les positions 1, 2, 3 ou 4 ;

A représente un hétérocycle de 5 à 7 chaînons comprenant de un à trois hétéroatomes choisis parmi O, S ou N ;

- 5 le ou les atomes de carbones de A étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle, aryle-C₁-C₆-alkylène, oxo ou thio;

- le ou les atomes d'azote de A étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas ;

R₆ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène ou aryle ;

- R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₃-C₇-cycloalkyle, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène, C₁-C₆-fluoroalkyle, aryle-C₁-C₆-alkylène, C₁-C₆-alkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-(CO)-, C₁-C₆-fluoroalkyle-C(O)-, C₃-C₇-cycloalkyle-C(O)-, aryle-C(O)-, aryle-C₁-C₆-alkylène-C(O)-, C₁-C₆-alkyle-S(O)₂-, C₁-C₆-fluoroalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-S(O)₂-, C₃-C₇-cycloalkyle-C₁-C₃-alkylène-S(O)₂-, aryle-S(O)₂- ou aryle-C₁-C₆-alkylène-S(O)₂- ou aryle ; et

- 20 W est différent de l'indolyyle ;

le ou les atomes de soufre de l'hétérocycle A pouvant être sous forme oxydée ;

le ou les atomes d'azote de l'hétérocycle A 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.

- 25 **2.** Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que n est égal à 0 ou 1, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

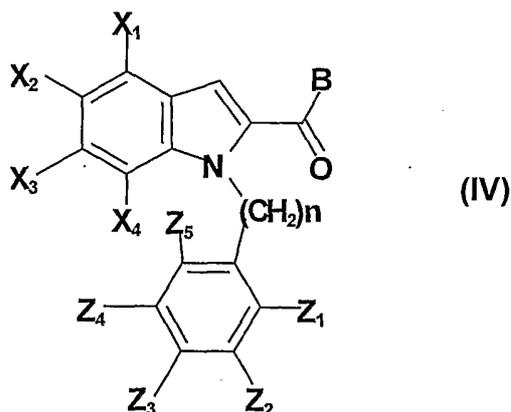
- 3.** Composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ et Z₅ représentent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle, C₁-C₆-fluoroalkyle ou C₁-C₆-alcoxy, à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que W est choisi parmi les groupes indolinyle, isoindolinyle, benzofuranyle, dihydrobenzofuranyle, benzothiophényle, dihydrobenzothiophényle, benzoxazolyle, dihydrobenzoxazolyle, isobenzofuranyle, dihydroisobenzofuranyle, benzimidazolyle, dihydrobenzimidazolyle, indazolyle, benzothiazolyle, isobenzothiazolyle, dihydroisobenzothiazolyle, benzotriazolyle, quinoléinyle, dihydroquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, isoquinoléinyle, dihydroisoquinoléinyle, tétrahydroisoquinoléinyle, benzoxazinyle, dihydrobenzoxazinyle, benzothiazinyle, dihydrobenzothiazinyle, cinnolinyle, quinazolyle, dihydroquinazolyle, tétrahydroquinazolyle, quinoxalinyle, dihydroquinoxalinyle, tétrahydroquinoxalinyle, phtalazinyle, dihydrophtalazinyle, tétrahydrophtalazinyle, tétrahydrobenz[b]azépinyne, tétrahydrobenz[c]azépinyne, tétrahydrobenz[d]azépinyne, tétrahydrobenzo[b][1,4]diazépinyne, tétrahydrobenzo[e][1,4]diazépinyne, tétrahydrobenzo[b][1,4]oxazépinyne ou tétrahydrobenzo[b][1,4]thiazépinyne ;

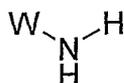
15 le ou les atomes de carbone et/ou d'azote dudit groupe W étant éventuellement substitués comme défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1 ;
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide, ainsi qu'à l'état d'hydrate ou de solvat.

5. Composé de formule (I) selon la revendication 4, caractérisé en ce que W est choisi
20 parmi les groupes isoquinoléinyle, dihydroquinoléinyle, tétrahydroquinoléinyle, benzoxazinyle, dihydrobenzoxazinyle, benzofuranyle, indolinyle, benzoxazolyle, indazolyle, benzimidazolyle, benzothiazolyle, benzotriazolyle, quinoléinyle, quinoxalinyle ;
le ou les atomes de carbone dudit groupe W étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupes choisis parmi un groupe oxo, C₁-C₆-alkyle ou aryle, tels que définis
25 dans la formule générale (I) en relation avec A ; et/ou
le ou les atomes d'azote dudit groupe W étant éventuellement substitués par R₆ lorsque l'azote est adjacent à un atome de carbone substitué par un groupe oxo, ou par R₇ dans les autres cas, R₆ et R₇ étant tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 en relation avec A,
30 avec R₆ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle,
avec R₇ représentant un atome d'hydrogène ou un groupe C₁-C₆-alkyle ou un C₁-C₆-alkyle-S(O)₂- ;
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. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule générale (IV)



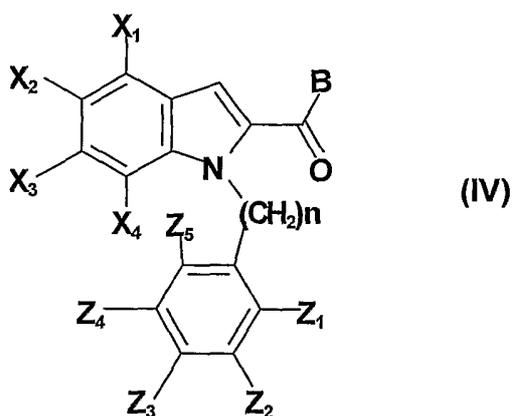
dans laquelle X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe C_1 - C_4 -alcoxy, avec un amidure du composé de formule générale (V)



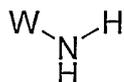
5

dans laquelle W est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1, au reflux d'un solvant, l'amidure du composé de formule générale (V) étant préparé par action préalable du triméthylaluminium sur les composés de formule générale (V).

- 10 7. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'on transforme un composé de formule générale (IV)



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



- dans laquelle W est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1, ou bien en ce que l'on effectuée une réaction de couplage entre un composé de formule générale (IV) dans laquelle $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ et n sont tels que définis dans la formule générale (I) selon la revendication 1 et B représente un groupe hydroxy, et le composé de formule générale (V), dans laquelle W est tel que défini dans la formule générale (I) selon la revendication 1, en présence d'un agent de couplage et d'une base, dans un solvant.
- 5
- 10 **8.** Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, ou encore un hydrate ou un solvat du composé de formule (I).
- 9.** Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, ou un sel pharmaceutiquement acceptable, un hydrate ou un solvat de ce composé, ainsi qu'au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable.
- 15
- 10.** Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter les pathologies dans lesquelles les récepteurs de type TRPV1 sont impliqués.
- 20
- 11.** Utilisation d'un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou à traiter la douleur et l'inflammation, les désordres urologiques, les désordres gynécologiques, les désordres gastrointestinaux, des désordres respiratoires, le psoriasis, le pruritis, les irritations dermiques, des yeux ou des muqueuses, l'herpès, le zona.
- 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000008

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D209/42 C07D401/12 C07D413/12 C07D403/12 C07D405/12
 C07D417/12 A61K31/404 A61K31/33 A61P29/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/068749 A (GLAXO GROUP LIMITED) 21 August 2003 (2003-08-21) cited in the application * le document en entier, en particulier page 24, ligne 2 * -----	1-11
X	WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LIMITED) 26 August 2004 (2004-08-26) * le document en entier, en particulier page 9, ligne 17 * -----	1-11
X	WO 2004/108133 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 December 2004 (2004-12-16) * le document en entier, en particulier page 71, derniere ligne * -----	1-11
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2006

Date of mailing of the international search report

04/05/2006

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2006/000008

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	US 2005/165049 A1 (HULME C ET AL) 28 July 2005 (2005-07-28) * le document en entier, en particulier exemples 20, 21 et 46, et revendication 9 * -----	1-11
E	WO 2006/024776 A (SANOFI-AVENTIS) 9 March 2006 (2006-03-09) the whole document -----	1-11
A	WO 2004/096784 A (ASTRAZENECA AB) 11 November 2004 (2004-11-11) the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2006/000008

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 03068749	A	21-08-2003	AU 2003245773 A1 EP 1480954 A1 JP 2005526723 T	04-09-2003 01-12-2004 08-09-2005
WO 2004072069	A	26-08-2004	EP 1606289 A1	21-12-2005
WO 2004108133	A	16-12-2004	EP 1628661 A2	01-03-2006
US 2005165049	A1	28-07-2005	NONE	
WO 2006024776	A	09-03-2006	FR 2874015 A1	10-02-2006
WO 2004096784	A	11-11-2004	EP 1622884 A1	08-02-2006

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/FR2006/000008

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE			
INV.	C07D209/42 C07D417/12	C07D401/12 A61K31/404	C07D413/12 A61K31/33
			C07D403/12 A61P29/00
			C07D405/12
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB			
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE			
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D A61K A61P			
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche			
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data			
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents		no. des revendications visées
X	WO 03/068749 A (GLAXO GROUP LIMITED) 21 août 2003 (2003-08-21) cité dans la demande * le document en entier, en particulier page 24, ligne 2 *		1-11
X	WO 2004/072069 A (GLAXO GROUP LIMITED) 26 août 2004 (2004-08-26) * le document en entier, en particulier page 9, ligne 17 *		1-11
X	WO 2004/108133 A (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 décembre 2004 (2004-12-16) * le document en entier, en particulier page 71, dernière ligne *		1-11
	-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe	
* Catégories spéciales de documents cités:			
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention	
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date		"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément	
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)		"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier	
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens		"&" document qui fait partie de la même famille de brevets	
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée			
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
20 avril 2006		04/05/2006	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Allard, M	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000008

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	US 2005/165049 A1 (HULME C ET AL) 28 juillet 2005 (2005-07-28) * le document en entier, en particulier exemples 20, 21 et 46, et revendication 9 *	1-11
E	----- WO 2006/024776 A (SANOFI-AVENTIS) 9 mars 2006 (2006-03-09) le document en entier	1-11
A	----- WO 2004/096784 A (ASTRAZENECA AB) 11 novembre 2004 (2004-11-11) le document en entier -----	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2006/000008

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
WO 03068749	A	21-08-2003	AU	2003245773 A1	04-09-2003
			EP	1480954 A1	01-12-2004
			JP	2005526723 T	08-09-2005
WO 2004072069	A	26-08-2004	EP	1606289 A1	21-12-2005
WO 2004108133	A	16-12-2004	EP	1628661 A2	01-03-2006
US 2005165049	A1	28-07-2005	AUCUN		
WO 2006024776	A	09-03-2006	FR	2874015 A1	10-02-2006
WO 2004096784	A	11-11-2004	EP	1622884 A1	08-02-2006